



Universitat Autònoma de Barcelona

TESI DOCTORAL

**Perfil Neuropsicològic en l'Encefalomièlitis
Miàlgica/Síndrome de Fatiga Crònica i la Fibromiàlgia**

Susana Garcia Blanco

Desembre 2015

DIRECCIÓ

Dr. Joan Deus Yela

Dr. Albert Fornieles Deu

Doctorat en Psicologia Clínica i de la Salut

Departament de Psicologia Clínica i de la Salut

Facultat de Psicologia

Universitat Autònoma de Barcelona (UAB)



Universitat Autònoma de Barcelona

Departament de Psicologia Clínica i de la Salut

El Dr. **Joan Deus Yela**, professor agregat del departament de Psicologia Clínica i de la Salut de la Facultat de Psicologia de la Universitat Autònoma de Barcelona, i el Dr. **Albert Fornieles Deu**, professor agregat del departament de Psicobiologia i de Metodologia de les Ciències de la Salut de la Facultat de Psicologia de la Universitat Autònoma de Barcelona

DECLAREN

Que com a directors hem supervisat la present tesi doctoral, que porta per títol “Perfil Neuropsicològic en l’Encefalomièlitis Miàlgica/Síndrome de Fatiga Crònica i la Fibromiàlgia”, realitzada i presentada per la llicenciada Susana Garcia Blanco. D’aquesta manera informem i fem constar que la tesi compleix els requisits acadèmics i científics necessaris per a ser defensada amb l’objectiu d’obtenir el grau de Doctora.

Barcelona, a 2 de Desembre de 2015

Dr. Joan Deus Yela

Departament de Psicologia Clínica i de la Salut.
Facultat de Psicologia.
Universitat Autònoma de Barcelona.

Dr. Albert Fornieles Deu

Departament de Psicobiologia i de Metodologia de les Ciències de la Salut.
Facultat de Psicologia.
Universitat Autònoma de Barcelona.

Susana Garcia Blanco

Doctoranda

Agraïments

El treball de recerca que tot seguit exposaré, és fruit d'anys de dedicació i treball amb malalts afectats de l'Encefalomièlitis Miàlgica/Síndrome de Fatiga Crònica i de la Fibromiàlgia. Neix de l'observació clínica de dues malalties clarament diferenciades i sovint poc enteses. I amb l'objectiu ferm d'avançar en el seu coneixement.

Per tant, en primer lloc vull donar les gràcies als meus pares, Teresa i Gaspar, que em van educar en el valor de l'esforç i la tenacitat de qui vol aconseguir una fita sense defallir.

M'agradaria agrair al Dr. Ferran García i a la Dra. Violant Poca, per compartir amb mi tots els seus coneixements i fer-me confiança.

Aquesta tasca no hagués sigut possible sense el Dr. Joan Deus, mestre i amic, qui ara fa 20 anys, va compartir amb mi tots els seus coneixements i experiència en el camp de la neuropsicologia clínica. Qui va creure en aquest projecte des de l'inici i qui m'ha acompanyat en tot aquest llarg camí. Espero poder seguir aprenent de tu.

El meu agraïment al Dr. Albert Fornieles, que molt valentment va acceptar el repte de portar a terme l'estudi estadístic.

Gràcies a la Dra. Alba García per la seva ajuda en la recollida de dades i el seu suport. A la Bibiana, sense tu no hagués sortit d'un atzucac estiuenc.

A tots els companys de l'Institut Ferran de Reumatologia, la Dra. Anna Cuscó, al Dr. Antoni Fernández Solà, a la Dra. Iolanda Miró i al Dr. Vicenç Torrente en la derivació de pacients. I a la Lurdes Farreras pel seu suport logístic.

A la Dra. Elena Sánchez Vizcaíno, coordinadora de la Unitat de Recerca Clínica de l'Hospital CIMA Sanitas i a la Dra. Cristina Pereira, per la seva ajuda estadística en els primers treballs publicats.

Finalment, vull donar les gràcies a la meva família. Gràcies Ferran pel teu suport i per fer de pare i mare durant aquests darrers mesos, pels teus consells i correcció lingüística de tot el treball. Gràcies Mireia, Adrià, Gina i Elsa per donar-me temps vostre i acceptar "un no puc" molt a contracor.

Producció Científica

Part dels resultats que aquí s'exposen han estat prèviament publicats en revistes científiques o comunicats en congressos.

Publicació en revistes

Garcia-Blanco S, Poca-Dias V, Pereira-Santos C, Fernández-Solà A, Cuscó-Segarra A, García-Fructuoso FJ, Deus-Yela J. Efecto del trastorno afectivo en el rendimiento cognitivo del paciente con Fibromialgia. Cuadernos de medicina Psicosomática y Psiquiatría de enlace. Revista Iberoamericana de Psicosomática 2013; 107: 23-31.

Ponències

Garcia Blanco S. Tesi doctoral. Perfil neuropsicològic de la SFC i de la FM. X Congrés de la Societat Catalano Balear de Psicologia de l'Acadèmia de Ciències Mèdiques de Catalunya i Balears. Universitat Abat Oliba. 24-25 d'abril 2015.

Garcia Blanco S. Alteracions neuropsicològiques en la Síndrome de Fatiga crònica i la Fibromiàlgia. II Jornades de Fibromiàlgia, Fatiga crònica i Síndrome d'Hipersensibilitat Química Múltiple. Solsona. 23 de Novembre de 2012.

Garcia Blanco S. Avenços en Neuropsicologia i Neuroimatge. Jornada commemorativa del dia mundial de la fibromiàlgia i la síndrome de fatiga crònica. Col·legi Oficial de Metges. Barcelona. 14 de Maig 2012.

Comunicació a Congressos

Garcia Blanco S, Poca Dias V, Cuscó Segarra A, Santos Pereira C, Garcia Fructuoso FJ. Predictive value of exercise stress test (24h test&re-test) and coghealth© in differential diagnosis of chronic fatigue syndrome vs. fibromyalgia. Annual European Congress of Rheumatology (EULAR). Berlin. 6-9 de Juny de 2012.

Garcia Blanco S, Poca Dias V, Santos Pereira C, Torrente Segarra V, Fernández Solà A, Cuscó Segarra A, Garcia Fructuoso FJ. Afectació cognitiva

en malalts amb Fibromiàlgia, Síndrome de Fatiga Crònica i fatiga crònica associada a Depressió. XXXV Congrés Nacional de la Societat Espanyola de Reumatologia. Murcia. 20-22 de Maig de 2009.

Garcia Blanco S, Poca Dias V, Santos Pereira C, Torrente Segarra V, Fernández Solá A, Cuscó Segarra A, Garcia Fructuoso FJ. Interferència de la depressió en la funció cognitiva del malalt amb Fibromiàlgia. XXXV Congrés Nacional de la Societat Espanyola de Reumatologia. Murcia. 20-22 de Maig de 2009.

Índex

ÍNDEX

I. MARC TEÒRIC

1. Encefalomièlitis Miàlgica/Síndrome de Fatiga Crònica	
1.1. Evolució històrica i terminològica de l'Encefalomièlitis Miàlgica/ Síndrome de Fatiga Crònica.....	29
1.2. Criteris diagnòstics de l'Encefalomièlitis Miàlgica /Síndrome de Fatiga Crònica..	29
1.3. Fisiopatologia de l'Encefalomièlitis Miàlgica/ Síndrome de Fatiga Crònica.....	37
1.3.1. Alteracions immunitàries en l'Encefalomièlitis Miàlgica/ Síndrome de Fatiga Crònica.....	38
1.3.2. Alteracions neuroendocrinològiques en l'Encefalomièlitis Miàlgica/ Síndrome de Fatiga Crònica.....	39
1.4. Neuroimatge de l'Encefalomièlitis Miàlgica/ Síndrome de Fatiga Crònica.....	41
1.4.1. Alteracions estructurals.....	41
1.4.2. Alteracions funcionals.....	45
1.4.3. Estudis de perfusió cerebral.....	45
1.4.4. Estudis de Ressonància Magnètica Espectroscòpica (RMe).....	46
1.4.5. Alteracions de neurotransmissió cerebral.....	47
1.5. Neuropsicologia de la Síndrome de Fatiga Crònica.....	47
2. Fibromiàlgia	
2.1. Introducció històrica de la Fibromiàlgia.....	53
2.2. Criteris diagnòstics de la Fibromiàlgia.....	54
2.3. Alteracions neuroendocrines i neuroquímiques en la Fibromiàlgia.....	58
2.4. Neuroimatge de la Fibromiàlgia.....	59
2.4.1. Alteracions estructurals.....	61
2.4.2. Alteracions funcionals.....	62
2.4.2.1. Estudis amb Ressonància Magnètica funcional.....	62
2.4.2.2. Estudis amb Ressonància Magnètica funcional: Connectivitat cerebral.....	67
2.4.2.3. Estudis funcionals amb Tomografia per Emisió de Positrons i Tomografia Computeritzada de Fotó Simple.....	73
2.4.3. Alteracions en la neurotransmissió cerebral.....	74
2.5. Neuropsicologia de la Fibromiàlgia.....	75
3. Trastorn Depressiu	
3.1. Introducció.....	82
3.2. Alteracions neuroendocrines i neuroquímiques en els trastorns de l'estat d'ànim.....	83
3.3. Neuroimatge del Trastorn Depressiu.....	85
3.4. Neuropsicologia del Trastorn Depressiu.....	90

II. MARC EXPERIMENTAL

1. Objectius i hipòtesi d'estudi.....	99
2. Material i Mètodes	
2.1. Mostra d'estudi.....	107
2.2. Material.....	108
2.3.1. Entrevista semiestructurada.....	108
2.3.2. Exploració psicològica.....	109
2.3.3. Exploració neuropsicològica.....	110
2.3. Procediment d'estudi.....	113
2.4. Anàlisi estadística.....	114
3. Resultats	
3.1. Resultats de la mostra.....	119
3.1.1. Variables Sociodemogràfiques i Clíniques.....	119
3.1.2. Variables Psicopatològiques.....	122
3.1.3. Proves de Normalitat.....	126
3.2. Estudi I: Estudi comparatiu entre el grup de l'Encefalomièlitis Miàlgica/ Síndrome de Fatiga Crònica, el grup Fibromiàlgia i el grup Control.....	130
3.3. Estudi II: Estudi comparatiu entre el grup de l'Encefalomièlitis Miàlgica/ Síndrome de Fatiga Crònica amb i sense alteració de l'estat d'ànim comòrbid.	141
3.3.1. Estudi comparatiu entre el grup de l'Encefalomièlitis Miàlgica/Síndrome de Fatiga Crònica sense alteració de l'estat d'ànim (EM/SFCnd) i el grup de l'Encefalomièlitis Miàlgica/Síndrome de Fatiga Crònica amb alteració de l'estat d'ànim (EM/SFCd).....	141
3.3.2. Estudi Comparatiu entre el grup d'Encefalomièlitis Miàlgica/Síndrome de Fatiga Crònica sense Trastorn Depressiu Major (EM/SFCntdm) i el grup d'Encefalomièlitis Miàlgica/Síndrome de Fatiga Crònica amb Trastorn Depressiu Major (EM/SFCtdm).....	145
3.4. Estudi III: Estudi comparatiu entre el grup de Fibromiàlgia sense i amb alteració de l'estat d'ànim comòrbid.	148
3.4.1. Estudi comparatiu entre el grup de Fibromiàlgia sense alteració de l'estat d'ànim (FMnd) i el grup de Fibromiàlgia amb alteració de l'estat d'ànim (FMd).....	148
3.4.2. Estudi comparatiu entre el grup FM sense Trastorn Depressiu Major (FMntdm) i el grup FM amb Trastorn Depressiu Major (FMtdm).....	153
3.5. Estudi IV: Estudi comparatiu entre el grup de l'Encefalomièlitis Miàlgica/Síndrome de Fatiga Crònica i Fibromiàlgia sense alteració de l'estat d'ànim comòrbid.....	156
3.6. Estudi V: Estudi comparatiu entre el grup de l'Encefalomièlitis Miàlgica/Síndrome de Fatiga Crònica i el grup de Fibromiàlgia amb Trastorn de l'estat d'ànim comòrbid.....	160

3.7. Models predictius: interferència de la depressió i el diagnòstic en l'execució dels tests neuropsicològics.....	167
4. Discussió.....	171
5. Conclusions.....	187
6. Referències.....	193
7. Annex.....	229

Índex de documents annexos

Annex 1. Article: Efecto del trastorno afectivo en el rendimiento cognitivo del paciente con Fibromialgia. Cuadernos de medicina Psicosomática y Psiquiatría de enlace. Revista Iberoamericana de Psicosomática. 2013; 107: 23-1.....	229
Annex 2 Qüestionari d'Impacte de la Fibromiàlgia (FIQ).....	238
Annex 3. . Escala Hospitalària d'Ansietat i Depressió (HAD).....	240
Annex 4. Curriculum Vitae.....	242

Índex de Taules

Taula 1. Criteris diagnòstics per a la Síndrome de Fatiga Crònica segons el Centre pel Control de Malalties (Holmes i col.laboradors, 1988).....	31
Taula 2. Criteris diagnòstics de la Síndrome de Fatiga Crònica segons Fukuda i col.laboradors (1994).....	32
Taula 3. Criteris Diagnòstics Canadencs per a la Síndrome de Fatiga Crònica (Carruthers i cols, 2003).....	33
Taula 4. Recomanacions de la CDC pels criteris de la Síndrome de Fatiga Crònica o l'Encefalomièlitis Miàlgica (Reeves i cols., 2003).....	35
Taula 5. Criteris de classificació ACR. Wolfe i cols. (1985).....	54
Taula 6. Criteris de classificació de la Fibromiàlgia segons el Col·legi Americà de Reumatologia (ACR) segons Wolfe i col.laboradors (2010).....	56
Taula 7. Alteracions endocrines en els trastorns depressius.....	84
Taula 8. Acció de les amines en la regulació del sistema hipotàlem hipofisari.....	85
Taula 9. Possibles alteracions neuropsicològiques en els trastorns de l'estat d'ànim i el seu correlat neuroanatòmic.....	92
Taula 10. Dades de la variable edat en els tres grups d'estudi.....	108
Taula 11. Variables sociodemogràfiques.....	120
Taula 12. Comparació múltiple de Tukey. Prova d de Cohen de l'efecte de la mostra.....	120
Taula 13. Resultats descriptius de les variables clíniques del grup EM/SFC, factors desencadenants i resultats de la RM.....	121
Taula 14. Resultats descriptius i estudi comparatiu (prova t-Student) de les variables bioquímiques. Resultats descriptius del Qüestionari d'Impacte de la Fibromiàlgia (Test FIQ).	122
Taula 15. Valors descriptius de les variables psicopatològiques.....	123
Taula 16. Comparació múltiple de Tukey entre grups per a la variable Escala Hospitalària d'Ansietat i Depressió.....	124
Taula 17. Resultats de la prova de normalitat Kolmogorov-Smirnov per a les variables sociodemogràfiques, estimació de monoamines i proves psicomètriques per grup diagnòstic.	126
Taula 18. Resultats de la prova de normalitat Kolmogorov-Smirnov per a les proves neuropsicològiques per grups diagnòstics.....	127
Taula 19. Resultats de la prova de normalitat Kolmogorov-Smirnov per a les	

proves neuropsicològiques segons el grup diagnòstic i la presència d'alteració de l'estat d'ànim.....	128
Taula 20. Resultats de la prova de normalitat Kolmogorov-Smirnov per a les proves neuropsicològiques segons el grup diagnòstic i la presència de Trastorn Depressiu Major.....	129
Taula 21. Resultats comparatius del test CogHealth© en els tres grups d'estudi.....	130
Taula 22. Valors descriptius per les variables no paramètriques: Prova Kruskal-Wallis.....	132
Taula 23. Prova del tamany de l'efecte: d de Cohen en la prova dígits inversos del test Barcelona pels tres grups d'estudi.....	132
Taula 24. Prova Median Test en els subtests de dígits directes i inversos del Test Barcelona en els tres grups d'estudi.....	132
Taula 25. Resultats de l'estudi comparatiu (prova t-Student) entre els tres grups d'estudi en les proves atencional i executives.....	133
Taula 26. Comparació múltiple de Tukey entre els tres grups d'estudi per a les proves executives.....	134
Taula 27. Resultats descriptius i estudi comparatiu (prova t-Student) entre els tres grups d'estudi, en les proves d'evocació mnèsica immediata del Test Barcelona i de la memòria immediata i diferida del test Wechsler memory Scale-revised.....	135
Taula 28. Comparació múltiple de Tukey entre els tres grups d'estudi. Prova del tamany l'efecte d de Cohen pels subtests de memòria immediata del test Barcelona i de la memòria immediata i diferida del test Wechsler memory Scale-revised.....	136
Taula 29. Resultats descriptius i estudi comparatiu (prova Kruskal-Wallis) per a les variables no paramètriques de la memòria immediata amb consignes del Test Barcelona i per a la memòria a curt plaç, i la memòria a curt plaç amb consignes del Test Barcelona.....	136
Taula 30. Prova de l'efecte d de Cohen entre els tres grups, per als subtests de memòria immediata amb consignes, memòria a curt plaç amb i sense consignes del TB	136
Taula 31. Prova Median Test per als subtests memòria immediata amb consignes, memòria a curt plaç i memòria a curt plaç amb consignes del Test Barcelona.....	137
Taula 32. Resultats de l'estudi comparatiu (prova t-Student) per diagnòstic de la	

prova d'aprenentatge Auditiu-Verbal de Rey pels tres grups d'estudi.....	138
Taula 33. Comparació múltiple de Tukey per la variable Test Auditiu-Verbal de Rey entre els tres grups d'estudi.....	139
Taula 34. Resultats descriptius i estudi comparatiu (prova Kruskal-Wallis) entre grups per les variables no paramètriques: assaig 4, assaig 7 i assaig 9 de la prova Corba d'aprenentatge Auditiu-verbal de Rey.....	139
Taula 35. Prova de l'efecte d de Cohen per a les variables assaig 4 i assaig 7 del test Corba d'Aprenentatge Auditiu-Verbal de Rey.....	140
Taula 36. Prova Median Test per a les variables assaig 4, assaig 7 i assaig 9 del test Corba d'Aprenentatge Auditiu-Verbal de Rey.....	140
Taula 37. Resultats comparatius (prova χ^2) del test CogHealth© entre els grups SFCnd i SFCd.....	142
Taula 38. Resultats de l'estudi comparatiu (prova t-Student) entre el grup EM/SFCd i el grup EM/SFCnd en les proves atencionals, executives i mnèsiques.....	143
Taula 39. Resultats comparatius (prova χ^2) del test CogHealth© entre el grup EM/SFCntdm i el grup EM/SFCtdm).....	145
Taula 40. Resultats de l'estudi comparatiu (prova t-Student) del grup EM/SFCntdm i el grup EM/SFCtdm en les proves atencionals, executives i mnèsiques.....	146
Taula 41. Resultats comparatius (prova χ^2) de la prova CogHealth© entre el grup FMnd i el grup FMd.....	149
Taula 42. Resultats de l'estudi comparatiu (prova t-Student) del grup FMnd i el grup FMd en les proves atencionals i executives.....	150
Taula 43. Resultats descriptius i estudi comparatiu (prova t-Student) de les proves d'evocació mnèsica entre els grups FMnd i FMd.....	151
Taula 44. Valors descriptius i estudi comparatiu (prova U de Mann-Whitney) per les variables no paramètriques: memòria immediata amb consignes (MIc), memòria a curt plaç (MCP) i memòria a curt plaç amb consignes (MCPc) del Test Barcelona.....	151
Taula 45. Resultats descriptius i estudi comparatiu (prova t-Student) entre el grup FMnd i el grup FMd en el test d'aprenentatge Auditiu-Verbal de Rey.....	152
Taula 46. Valors descriptius i estudi comparatiu (Prova U Mann-Withney) per les variables no paramètriques: assaig 9 del test Corva d'Aprenentatge Auditiu-	

verbal de Rey.....	152
Taula 47. Resultats comparatius (prova χ^2) del Test CogHealth© entre els grups FMntdm i FMtdm.....	153
Taula 48. Resultats descriptius i estudi comparatiu (t-Student) entre els grups FMntdm i el grup FMtdm en les proves atencionals i executives.....	154
Taula 49. Resultats descriptius i estudi comparatiu (t-Student) de les proves d'evocació mnèsica entre els grups FMntdm i el grup FMtdm.....	154
Taula 50. Resultats descriptius de l'estudi comparatiu (t-Student) entre els grups FMntdm i el grup FMtdm en la prova d'aprenentatge Auditiu-Verbal de Rey.....	156
Taula 51. Resultats comparatius (prova χ^2) del test CogHealth© entre els grups EM/SFCnd i FMnd.....	157
Taula 52. Resultats de l'estudi comparatiu (prova t-Student) entre el grup EM/SFCnd i el grup FMnd en les proves atencionals i executives.....	157
Taula 53. Resultats de l'estudi comparatiu (prova t-Student) entre el grup EM/SFCnd i FMnd en les proves i mnèsiques. Prova del tamany de l'efecte de Cohen.....	158
Taula 54. Valors descriptius i estudi comparatiu (prova U Mann-Whitney) per les variables no paramètriques: Mlc, MCPc i A9.....	158
Taula 55. Resultats comparatius (prova χ^2) del test CogHealth© entre els grups EM/SFCd i el grup FMd.....	160
Taula 56. Resultats comparatius (prova t-Student) dels tests neuropsicològics entre el grup EM/SFCd i FMd.....	162
Taula 57. Resultats descriptius i estudi comparatiu (prova U de Mann-Whitney) entre els grups EM/SFCd i el grup FMd per a les variables no paramètriques. MCP: memòria a curt plaç del test Barcelona.....	162
Taula 58. Resultats comparatius (prova χ^2) del test CogHealth© entre els grups EM/SFCtdm i FMtdm.....	163
Taula 59. Resultats comparatius dels tests neuropsicològics entre el grup EM/SFCtdm i el grup FMtdm.....	165
Taula 60. Prova de regressió logística pel test CogHealth©.....	167
Taula 61. Anàlisi de la varianza univariada. Test de l'efecte entre subjectes.....	168
Taula 62. Representació de les funcions cognitives pels diferents grups d'estudi.....	172

Índex de Figures

Figura 1. Cronograma dels principals events històrics sobre l'EM i la SFC.....	37
Figura 2. Model fisiopatològic de l'EM/SFC.....	38
Figura 3. Constel·lació de símptomes en l'EM/SFC.....	40
Figura 4. Diferències regionals entre l'EM/SFC i la FM.....	42
Figura 5. Factors simptomatològics de l'EM/SFC.....	52
Figura 6. Circuit neural del dolor.....	60
Figura 7. Mecanisme de funcionament de la ressonància magnètica funcional (RMf) (Deus, 2009).....	63
Figura 8. Processament central del dolor. Adaptat de Gracely i col·laboradors (2004).....	64
Figura 9. Estudi estructures de la matriu del dolor i aspectes emocionals. Adaptat de Gracely i col·laboradors (2004).....	65
Figura 10. Anàlisi de la resposta al dolor en pacients amb FM i C (Pujol i cols., 2009).....	66
Figura 11. Resposta cerebral al dolor a una pressió de 4Kg en el polze dret en pacients amb FM i control (Pujol i cols., 2009).....	66
Figura 12. Durada de la resposta cerebral al dolor a una pressió de 4Kg en el polze dret en pacients amb FM i control (Pujol i cols., 2009).....	66
Figura 13. Estructures implicades en la percepció i vivència del dolor.....	67
Figura 14. Anàlisi de la substància gris periaqüeductal. Mapa de connectivitat en el grup FM i C així com de les diferències entre els dos grups (F<C). Correlació entre la connectivitat funcional i la puntuació de dolor clínic (Pujol i cols., 2014).....	69
Figura 15. Diferències entre els grups en la connectivitat de l'operculum parietal esquerre (Pujol i cols., 2014).....	70
Figura 16. Conclusions de l'estudi de Pujol i col·laboradors (2014) i proposta d'estudi posterior.....	71
Figura 17. Factors implicats en el desenvolupament i manteniment del trastorn de l'estat d'ànim.....	83
Figura 18. Escorça prefrontal: circuit dorsolateral.....	87
Figura 19. Interacció del sistema anatòmic-HHS en el trastorn depressiu.....	88
Figura 20. Relació funcional de les estructures implicades en els trastorns de l'estat d'ànim.....	89
Figura 21. Distribució de l'Escala Hospitalària d'ansietat i depressió,	

subescala depressió (HAD-D) en els tres grups d'estudi.....	124
Figura 22. Tipus d'antidepressius emprats en el grup EM/SFC.....	125
Figura 23. Tipus d'antidepressius emprats en el grup FM.....	125
Figura 24. Representació de la variable CogHealth© velocitat en els tres grups d'estudi.....	130
Figura 25. Representació de la variable CogHealth© execució en els tres grups d'estudi.....	131
Figura 26. Corba d'aprenentatge en els tres grups d'estudi: EM/SFC, FM i C.	137
Figura 27. Corba d'aprenentatge en els grups d'estudi EM/SFCnd i el grup EM/SFCd.....	144
Figura 28. Corba d'aprenentatge en els grups d'estudi EM/SFCntdm i EM/SFCtdm.....	148
Figura 29. Corba d'aprenentatge en els grups d'estudi FMnd i FMd.....	152
Figura 30. Corba d'aprenentatge en els grups d'estudi FMntdm i FMtdm....	155
Figura 31. Corba d'aprenentatge en els grups d'estudi EM/SFCnd i FMnd.....	159
Figura 32. Corba d'aprenentatge en els grups d'estudi EM/SFCd i FMd.....	163
Figura 33. Corba d'aprenentatge en els grups d'estudi EM/SFCntdm i FMtdm	166

Llista d'abreviatures

ACR:	Col·legi Americà de Reumatologia.
ACTH:	Hormona adrenocorticotropa.
AMS:	Àrea motora suplementària.
CDC:	Centre pel Control de les Malalties.
CIE:	Classificació Internacional de Malalties de l'Organització Mundial de la Salut.
CRF:	Hormona alliberadora de corticotropina.
DA:	Dopamina.
ECA:	Escorça cingulada anterior.
ECAD:	Escorça cingulada anterior dorsal.
ECAS :	Escorça cingulada anterior subgeniculada.
ECP:	Escorça cingulada posterior.
EM:	Encefalomièlitis Miàlgica.
EOBF:	Escorça orbitofrontal.
EPI:	Escorça parietal inferior.
EPFDL:	Escorça prefrontal dorsolateral.
EPOF:	Escorça prefrontal orbitofrontal.
EPF:	Escorça prefrontal.
FE:	Funcions executives.
FIQ:	Qüestionari d'impacte de la fibromiàlgia.
FM:	Fibromiàlgia.
FSH:	Hormona foliculoestimulant.
GB:	Ganglis basals.
GH:	Hormona del creixement.
Gn-RH:	Hormona alliberadora de gonadotropines.
HAD:	Escala Hospitalària d'ansietat i depressió.
HGH:	Eix hipotàlem hormona del creixement.
HHG:	Eix Hipotàlem-Hipòfisi-Gonadal.
HHS:	Eix Hipotàlem-Hipòfisi-Suprarenal.
HHT:	Eix hipotàlem-hipòfisi-tiroïdal.

IL:	Interleucines.
IMAO:	Inhibidors de la monoaminoxidassa.
IMC:	Índex de masa corporal.
IRSN:	Inhibidors selectius per a la recaptació de noradrenalina i serotonina.
ISRS:	Inhibidors selectius de la recaptació de serotonina.
IT:	Incapacitat temporal.
LCR:	Líquid cefaloraquidi.
LH:	Hormona luteïnitzant.
NA:	Noradrenalina.
NAA:	N-acetil aspartat.
NASSA:	Antidepressius serotoninèrgics i noradrenèrgics específics.
NGF:	Factor de creixement neuronal.
NK:	Cèl.lules <i>Natural killer</i> .
OMS:	Organització Mundial de la Salut.
PET:	Tomografia per Emisió de Positrons.
PAG:	Substància gris periaqueductal.
POTS:	Taquicàrdia ortostàtica postural.
PRL:	Prolactina.
PSD:	Prova de supressió de la dexametasona.
RA:	“Red” automàtica.
RALVT:	<i>Adult Verbal Learning Test</i> .
RIMA:	Inhibidor reversible de la MAO A.
RMf:	Ressonància Magnètica funcional.
RNAsa:	Ribonucleasa.
SI:	Àrea somestèsica primària.
SII:	Àrea somestèsica secundària.
SB:	Substància blanca.
SFC:	Síndrome de fatiga crònica.
SG:	Substància gris.
SNA:	Sistema nerviós autònom.
SNC:	Sistema nerviós central.

SPECT:	Tomografia Computeritzada d'Emisió de Fotó Simple.
SS:	Escala de gravetat de símptomes.
TB:	Test Barcelona.
TDI:	<i>Diffusion Tensor Imagin.</i>
TDM:	Trastorn Depressiu Major.
TNF:	Factor de necrosi tumoral alfa.
TRH:	Hormona alliberadora de tirotropina.
TSH:	Hormona estimuladora del tiroides.
VEA:	Vies espinals ascendents.
WMS-R:	Wechsler Memory Scale-revised.
WPI:	Índex de dolor generalitzat.

RESUM

Les dificultats neuropsicològiques són un símptoma habitual en els malalts afectats d'Encefalomièlitis Miàlgica/Síndrome de Fatiga Crònica (EM/SFC) i de Fibromiàlgia (FM). Hi ha consens sobre l'alentiment de procés en l'EM/SFC però no és tant evident el compromís de la capacitat atencional ni de les funcions executives. La presència de dèficit cognitiu en la FM és més controvertida. No queda clara la contribució de l'alteració de l'estat d'ànim en la dificultat cognitiva.

Objectiu: L'estudi pretén delimitar el perfil neuropsicològic d'ambdues malalties i la implicació del trastorn afectiu en el patró d'afectació.

Material i mètode: Cent cinquanta-un pacients distribuïts en tres grups, 39 malalts amb EM/SFC, 74 malalts amb FM i 38 subjectes controls. S'administren criteris diagnòstics DSM-IV-R, test HAD i FIQ; i una valoració neuropsicològica on es valoren el domini atencional, velocitat en el processament de la informació, domini mnèsic i funcions executives.

Resultats: Els malalts amb EM/SFC sense trastorn afectiu presenten alentiment en el processament de la informació. El Trastorn Depressiu Major (TDM) implica disfunció atencional, alentiment en la lectura de paraules i del color, alteració en la memòria d'evocació i d'aprenentatge, i en les funcions executives. Els malalts amb FM sense trastorn afectiu no presenten alteració cognitiva. El TDM en la FM s'associa a alentiment en la lectura de color, disfunció de la memòria immediata i a llarg plaç.

Conclusions: L'EM/SFC es relaciona amb alentiment cognitiu mentre que la FM no presenta alteració de les funcions cognitives. La presència d'alteració de l'estat d'ànim condiciona el patró d'afectació cognitiva.

Paraules clau: Encefalomièlitis Miàlgica, Síndrome de Fatiga Crònica, Fibromiàlgia. Dèficit cognitiu

ABSTRACT

The neuropsychological difficulties are common symptoms in patients suffering from Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS) and Fibromyalgia (FM). There is consensus on the slow processing speed in the ME/CFS but is not so obvious this compromise nor in the attentional capacity neither in the executive functions. The presence of cognitive deficit in FM is more controversial. It is not clear how the altered mood contributes in the cognitive difficulty.

Objective: The aim of the study is to define the neuropsychological profile of both diseases and delimit the affective disorder involvement.

Methods: One hundred and fifty-one patients were distributed in three groups: 39 patients with ME/CFS, 74 patients with FM and 38 control subjects. There were administered DSM-IV-R diagnostic criteria, HAD test, FIQ, and neuropsychological assessment, wich values the attentional domain, the speed in information processing, the memory domain and the executive functions.

Results: Patients with ME/CFS without affective disorder show slow processing speed. The Major Depressive Disorder (MDD) involves attentional dysfunction, slowing in the reading of words and color, impaired recall memory and learning and executive functions. The patients with FM without affective disorder do not have cognitive alteration. The MDD in patients with FM is associated with slower color reading and an immediate and long term memory dysfunction.

Conclusions: The ME/CFS is associated with slow processing speed while the FM has not altered cognitive functions. The presence of mood altered determines the profile of cognitive impairment.

Keywords: myalgic Encephalomyelitis. Chronic Fatigue Syndrome. Fibromyalgia. Neuropsychological impairment.

Marc Teòric

1. Encefalomièlitis Miàlgica/Síndrome de Fatiga Crònica

1.1. Evolució històrica i terminològica de l'Encefalomièlitis Miàlgica/Síndrome de Fatiga Crònica

Els primers casos descrits de la malaltia es remonten al segle XVIII amb la descripció de quadres de febreta i fatiga. És, posteriorment, cap al 1880 que el psiquiatra George Miller en el seu tractat "*A practical Treatise on Nervous Exhaustion (Neurasthenia)*" proposa l'etiqueta genèrica de "neurastènia". Aquest terme incloïa malalties amb simptomatologia tan diversa com la tuberculosi, l'asma i l'anèmia o persones sanes amb orientació homosexual i artistes. És en aquest moment quan la malaltia adquireix un estigma de tipus psiquiàtric que encara perdura.

A partir del 1934, s'inicien descripcions de brots epidèmics localitzats, caracteritzats per una important fatiga que després d'un esforç físic requeria d'un període de descans per a la seva recuperació. Es donava en persones prèviament sanes amb febreta, sensació gripal i afectació de la consciència. L'any 1956 aquesta simptomatologia ja es coneix com a Encefalomièlitis Miàlgica (EM) en relació al brot ocorregut al *Royal Free Hospital*, on van veure's afectats 292 membres del personal hospitalari que van patir febre i posterior fatiga persistent. A partir de la publicació de Donald Accheson sobre l'epidemiologia de la malaltia, s'aporten nombrosos casos epidèmics arreu del món adoptant el nom del lloc on s'ubica (Malaltia d'Islàndia, Malaltia d'Àkureyri, Grip de Tapanui,...) (Garcia-Fructuoso i cols., 2006).

1.2. Criteris diagnòstics de la Síndrome de Fatiga Crònica

El 1962, Russell inclou l'EM en el seu tractat de Neurologia i li reconeix una etiologia neurològica central. De fet, la Classificació Internacional de Malalties de l'Organització Mundial de la Salut (CIE-9) va incloure per primera vegada, l'any 1975, l'EM com a malaltia en l'epígraf 780.71. I en l'actualització del 1985 (CIE-10) es reconeix l'EM post-viral o EM dins dels Trastorns

Neurològics sota l'epígraf G93.3. i la Síndrome de Fatiga Crònica (SFC) es classifica amb el codi R53.82.

Davant de les evidències clíniques esmentades, el 1978 en el *British Medical Journal*, investigadors de la Societat Reial de Medicina consensuen que els símptomes de l'EM comporten una entitat nosològica diferenciada a la SFC.

Es van succeir brots epidèmics arreu del món. En un dels brots produïts al 1985 a la localitat d'Incline Village a l'estat de Nevada (Estats Units), la malaltia rep el nom de "Síndrome del Virus d'Epstein-Barr crònic o Mononucleosi crònica", tot i que posteriorment es va demostrar que l'etiologia no es relacionava amb aquests virus. Arran d'aquest brot, el 1987, el Centre pel Control de les Malalties (CDC) va enviar a l'epidemiòleg Gary Holmes a *Incline Village*, perquè documentés la malaltia i proposés una nova terminologia. Tot i la falta de consens amb els experts que l'havien estudiat i atès als malalts, es va proposar el terme SFC, destacant el caràcter postviral de la mateixa i relegant a un segon pla, com a criteri no obligatori i parcial, l'aspecte neurocognitiu. Malgrat la pluja de crítiques per part dels clínics experts respecte a l'exclusió dels aspectes neurocognitius que tots els malalts presentaven, i d'uns criteris massa genèrics que menystenen la gravetat de la malaltia, el terme s'ha mantingut fins el moment actual, tot i el reconeixement de l'error terminològic per part d'alguns membres del comitè que va proposar la denominació (taula 1).

Al vell continent, l'any 1988, Melvin Ramsay publica el primer treball sobre la malaltia arran del brot ocorregut a l'*Hospital Royal Free* de Londres on treballava, i que va conduir als primers criteris diagnòstics de la malaltia, descrivint el curs clínic i el seu pronòstic (Garcia-Fructuoso i cols., 2006).

Taula 1. Criteris diagnòstics per a la Síndrome de Fatiga Crònica segons el Centre pel Control de Malalties (Holmes i col.laboradors, 1988)

CRITERIS MAJORS

1. Fatiga que s'inicia de nou i que persisteix durant més de 6 mesos amb una reducció del 50% en l'activitat del pacient.
2. Absència d'altres quadres mèdics o psiquiàtrics que puguin produir els símptomes.

CRITERIS MENORS

Febre de 37,5°C-38,6°C.

Dolor de coll.

Adenopatia cervical o axil.lar dolorosa.

Debilitat muscular generalitzada.

Miàlgies.

Fatiga persistent 24hores o més després d'un exercici moderat.

Cefalees-Cefalea holocraneal.

Artràlgies migratòries.

Trastorns del son.

Neurològics: un o més dels següents: fotofòbia, escotomes visuals.

Neuropsicològics: dificultat de concentració, confusió i falta de memòria.

Neuropsiquiàtrics: irritabilitat i depressió.

Inici agut (en poques hores o dies).

SIGNES FÍSICS

(Confirmats en dos ocasions, deixant un interval d'un mes com a mínim).

Faringitis no exudativa.

Adenopaties cervicals o axil.lars majors de 2 cm de diàmetre.

Febreta.

Han d'estar presents ambdós criteris majors i els següents menors:

- a) Presència d'almenys 6 dels 11 símptomes i de 2 dels 3 signes físics, i
- b) Presència d'almenys 8 dels 11 símptomes.

Posteriorment, l'any 1991, psiquiatres coordinats per Michael Sharpe (*A report-chronic syndrome: guidelines for research, 1991*) proposen els "Criteris d'Oxford" on s'accepta el terme de SFC incloent com a sinònim la Fibromiàlgia (FM) i redefinint els criteris, per tal que pogués ubicar-se dins d'una entitat psiquiàtrica. No obstant això, i malgrat de la redefinició dels criteris, van obviar l'aspecte neurocognitiu que tant limita als malalts afectats. S'equipara la fatiga com a símptoma nuclear, obviant la resta de caraterístiques clíniques de la

malaltia, i implicant que qualsevol malalt amb el símptoma fou inclòs en aquesta categoria nosològica. Això ha produït que la SFC s'hagi convertit en una entitat diagnòstica poc definida, on dóna cabuda a qualsevol malaltia que tingui una simptomatologia similar. Aquest fet ha condicionat durant molts anys la recerca, ja que els pacients inclosos en els grups d'estudi eren molt heterogenis pel que fa a la clínica i, per tant, no comparables. A més, també esdevé una lacra social pel pacient que passa a ser considerat com un malalt mental o un gandul.

Davant aquest nou escenari, el nombre de malalts afectats va anar augmentant progressivament, essent a més la resposta terapèutica als fàrmacs psicòtrops prescrits refractària. Comencen a crear-se associacions de malalts assessorats per comitès científics, formats per metges que atenen malalts amb EM/SFC de forma habitual en les seves consultes diàries. És a partir d'aquesta activitat assistencial i associacionista que esdevenen, al 1994 els "Criteris de Londres" (Dowsett, Shepherd i cols., 1994) on es reprèn el terme original de la malaltia reconeixent les característiques diferencials envers als altres estats de cansament anòmal.

Prèviament, Lloyd i col.laboradors (1990), proposen els anomenats criteris Australians, amb criteris més compatibles amb l'EM que amb la SFC. Paral·lelament, a Estats Units, Fukuda (1994) realitza una revisió dels criteris de Holmes per iniciativa del CDC, i mantenen el terme de SFC. Novament s'obvia l'impacte cognitiu de la malaltia, tot i les crítiques rebudes per part de la comunitat experta (taula 2).

Taula 2. Criteris diagnòstics de la Síndrome de Fatiga Crònica segons Fukuda i col.laboradors (1994)

1. Fatiga crònica clínicament avaluada, inexplicada i persistent o recurrent, d'aparició nova o definida en el temps, que no sigui el resultat d'esforços actuals, no s'alleugi substancialment amb el repòs i determini una reducció important dels nivells anteriors d'activitat ocupacional, d'educació social o personal.
2. La presència simultània de quatre o més dels símptomes següents:
 - Disminució important de la memòria immediata o de la concentració.
 - Dolor a la faringe (odinofàgia).

- Sensibilitat dolorosa dels ganglis limfàtics.
- Dolor muscular.
- Dolor en diverses articulacions sense inflamació.
- Noves cefalees sigui pel seu tipus, les seves característiques o la seva intensitat.
- Son no reparador.
- Malestar posterior a l'esforç i que duri més de 24 hores.

Aquests símptomes han d'haver persistit o evolucionat al llarg de sis o més mesos consecutius de malaltia i no ser anteriors a la fatiga.

Aquests nous criteris impliquen que, depenent del país, la malaltia de la SFC sigui diagnosticada a partir de diagnòstics diferents, condicionant la recerca i el posicionament front la mateixa. De tal manera, Carruthers i col.laboradors (2001) proposen uns nous criteris diagnòstics publicats al 2003 i coneguts com els criteris Canadencs, molt més pròxims a la realitat clínica i donant importància als déficits neurocognitius (taula 3). Malauradament aquests criteris no són aplicats internacionalment.

**Taula 3. Criteris Diagnòstics Canadencs per a la Síndrome de Fatiga Crònica
(Carruthers i cols, 2003)**

1. Fatiga: el pacient ha de tenir un significatiu grau de fatiga de recent començament, inexplicable, persistent o recurrent, física i mental que redueix substancialment el seu nivell d'activitats.
2. Malestar i/o fatiga després d'un esforç: hi ha una pèrdua injustificable de vigor físic i mental, ràpida fatiga muscular i cognitiva, malestar després d'un esforç i/o dolor i la tendència a empitjorar també d'altres símptomes associats dins el perfil d'aquests pacients. El període de recuperació és patològic, molt lent (habitualment superior a 24 hores).
3. Trastorn del son: el son no és reparador, és molt breu o es presenten ritmes caòtics de son, ja siguin nocturns o diürns.
4. Dolor: hi ha un grau significatiu de dolor muscular. Es pot experimentar dolor als músculs o a les articulacions, i sovint és generalitzat i migratori. Moltes vegades presenta forts mals de cap que són diferents en ritme o gravetat als que es podia tenir prèviament a la malaltia.
5. Manifestacions neurocognitives. Haurien de coexistir dos o més dels símptomes següents: confusió, desorientació, problemes de concentració i de la consolidació de

la memòria a curt termini, dificultat pel processament de la informació, categorització i recuperació de paraules, problemes de percepció i sensorials (inestabilitat espacial i desorientació o incapacitat per enfocar la vista). Són habituals l'atàxia (descoordinació de moviments), debilitat muscular i fasciculacions (petites i involuntàries contraccions musculars, visibles a sota la pell i que no produeixen moviment dels membres). Pot presentar-se un fenomen de sobrecàrrega, ja sigui cognitiu, sensorial (fotofòbia, hipersensibilitat al soroll o a les olors) o emocional, que pot portar a períodes de depressió o ansietat.

6. Com a mínim un símptoma de dues de les categories següents:
- Manifestacions disautòniques: intolerància ortostàtica (hipotensió mitjançada neuralment), síndrome de taquicàrdia postural ortostàtica (POTS), hipotensió postural retardada, inestabilitat cefàlica, extrema pal·lidesa, nàusees, síndrome del budell irritable, urgència urinària, freqüència miccional anormal i/o bufeta neurògena, palpitations amb o sense arítmies cardíques i dispnea després d'un esforç.
 - Manifestacions neuroendocrines: pèrdua de la regulació termostàtica (temperatura corporal baixa amb marcada fluctuació diürna), episodis de sudoració, sensació recurrent de febre i d'extremitats fredes, intolerància a temperatures extremes de fred i de calor; marcat canvi de pes (anorèxia o gana anormal), pèrdua d'adaptabilitat i empitjorament dels símptomes amb l'estrès.
 - Manifestacions immunes: nòduls limfàtics dolorosos o inflats, dolor freqüent a la faringe i símptomes semblants a la grip, malestar general, noves sensibilitats davant aliments, medicaments i/o altres productes químics.
7. La malaltia persisteix durant com a mínim sis mesos. Habitualment té un començament identificable, encara que pot ser gradual. Als nens i adolescents n'hi ha prou amb un període de tres mesos per establir el diagnòstic de la malaltia.

Es considerarà que el malalt pateix una EM/SFC quan reuneixi els criteris de fatiga, malestar i/o fatiga després d'un esforç, trastorn del son i dolor (punts des de l'1 a 4) i a més a més presentarà dues o més manifestacions neurocognitives (punt 5) i 1 o més símptomes de com a mínim dues de les tres categories de les manifestacions autonòmiques, neuroendocrines i immunes (punt 6). Ha de complir necessàriament el punt 7.

A casa nostra, Garcia Fructuoso i col.laboradors (2006) plantejen criteris d'exclusió per tal d'augmentar la sensibilitat del diagnòstic, i inclouen les següents patologies com a excloents de la malaltia:

- Afeccions mèdiques actives que puguin explicar la presència de fatiga crònica (hipotiroïdisme no tractat, apnea del son i narcolèpsia o afeccions iatrogèniques).
- Malalties diagnosticades recurrents que no s'han resolt totalment amb el tractament (certs tipus de tumors malignes, hepatitis B o C).
- Malalts amb trastorns psiquiàtrics previs o actuals (trastorns depressius greus amb trets psicòtics o amb malenconia, trastorns bipolars, esquizofrènia, trastorn paranoide, processos degeneratius, trastorns de l'alimentació -anorèxia o bulímia-).
- Trastorn per dependència a l'alcohol o a substàncies iniciat dos anys abans de l'aparició de la fatiga crònica o en qualsevol data posterior.
- Obesitat greu amb un índex de massa corporal (IMC) igual o superior a 45.

Davant aquesta realitat, William C. Reeves, membre del CDC, planteja al 2003 una revisió dels criteris establerts al 1994, fent una sèrie de recomanacions d'exclusió sobre els criteris previs (taula 4). Aquests són els que actualment, i de forma àmplia, utilitza la comunitat mèdica i científica, si bé cal remarcar, que hi ha treballs que encara fan servir els criteris previs de 1994.

Taula 4. Recomanacions de la CDC pels criteris de la Síndrome de Fatiga Crònica o l'Encefalomièlitis Miàlgica (Reeves i cols., 2003)	
A.	Exclusions mèdiques permanents: <ol style="list-style-type: none"> 1. Afectació orgànica: emfisema, cirrosi, insuficiència cardíaca o renal. 2. Malalties reumatològiques inflamatòries i cròniques: lupus, síndrome de Sjögren, artritis reumatoide, malaltia inflamatòria intestinal, pancreatitis crònica. 3. Malalties neurològiques: esclerosi múltiple, malalties neuromusculars, epilèpsia, accident vascular cerebral. 4. Malalties que necessiten de tractament sistèmic (quimioteràpia, trasplantament, radioteràpia). 5. Malalties endocrines: hipopituitarisme, insuficiència suprarenal. 6. Trastorns primaris del son: apnea del son, narcolèpsia.
B.	Exclusions mèdiques temporals tractables que requereixen de control temporal per a precisar quina contribució tenen en l'etiologia de la fatiga: <ol style="list-style-type: none"> 1. Condicions descobertes a l'inici de l'avaluació: efectes iatrogènics, manca de son, hipotiroïdisme no tractat, diabetes mellitus no tractada, infecció activa.

2. Situacions que requereixen d'un temps per resoldre's: embaràs (3 mesos posteriors al part), lactància materna, cirurgia major (6 mesos posteriors a la intervenció quirúrgica), cirurgia menor (3 mesos posteriors a la intervenció quirúrgica), sèpsia o pneumònia (3 mesos posteriors a l'episodi), síndrome de cames neguitoses.
 3. Condicions majors en que la seva resolució pot ser poc clara més enllà dels 5 anys: infart agut de miocardi, insuficiència cardíaca.
 4. Obesitat mòrbida: IMC major a 40.
- C.** Exclusions psiquiàtriques permanents d'aparició 2 anys abans de la fatiga: trastorns bipolars, esquizofrènia, trastorn delirant, deteriorament cognitiu, Trastorns cerebrals orgànics. Abús i/o dependència d'alcohol i substàncies tòxiques. Trastorns depressius majors amb símptomes psicòtics o malencònics, trastorns alimentaris (anorèxia, bulímia nerviosa) que no s'hagin resolt abans d'un període de 5 anys previs a la fatiga.

La nova revisió de Reeves i col.laboradors (2003) destaca que, tot i que aquests malalts refereixen queixes sobre la disminució del seu funcionament cognitiu, els estudis no demostren una afectació global de les funcions superiors però sí un dèficit selectiu dels aspectes atencional i alentiment en el processament de la informació. Per això, tot i que recomana diferents tests a l'hora d'explorar al malalt, desaconsella la valoració neurocognitiva en el context clínic diari, donada la inversió de temps que requereix una valoració d'aquestes característiques. A la vegada que destaca la gran importància que hi hagi estudis experimentals per determinar el perfil d'afectació cognitiva en aquests malalts.

Aquest procés de consens sobre la construcció nosològica de la malaltia té la seva rèplica a la comunitat científica, qui demana que els criteris diagnòstics s'haurien de basar més en mètodes estadístics que en declaracions de consens.

Tot i entenent que ambdues malalties són entitats complexes que comporten alteracions neuroimmunològiques, s'aposta per una major afectació en el cas de l'EM. Per tant, es planteja trencar el terme dual EM/SFC i donar entitat diagnòstica a l'EM i a la SFC de forma diferenciada, de manera que l'EM fos característica d'una major gravetat de la malaltia després d'un augment de l'activitat física o cognitiva. Tanmateix, es planteja una revisió dels criteris que inclogués una redefinició simptomatològica en base neuro-immunològica amb

característiques d'estadiatge, biomarcadors neuroimmunes, assaigs neuroinflamatoris i tècniques de neuroimatge que s'aproximin més a la realitat fisiopatogènica de la malaltia (Morris G, Maes M, 2013).

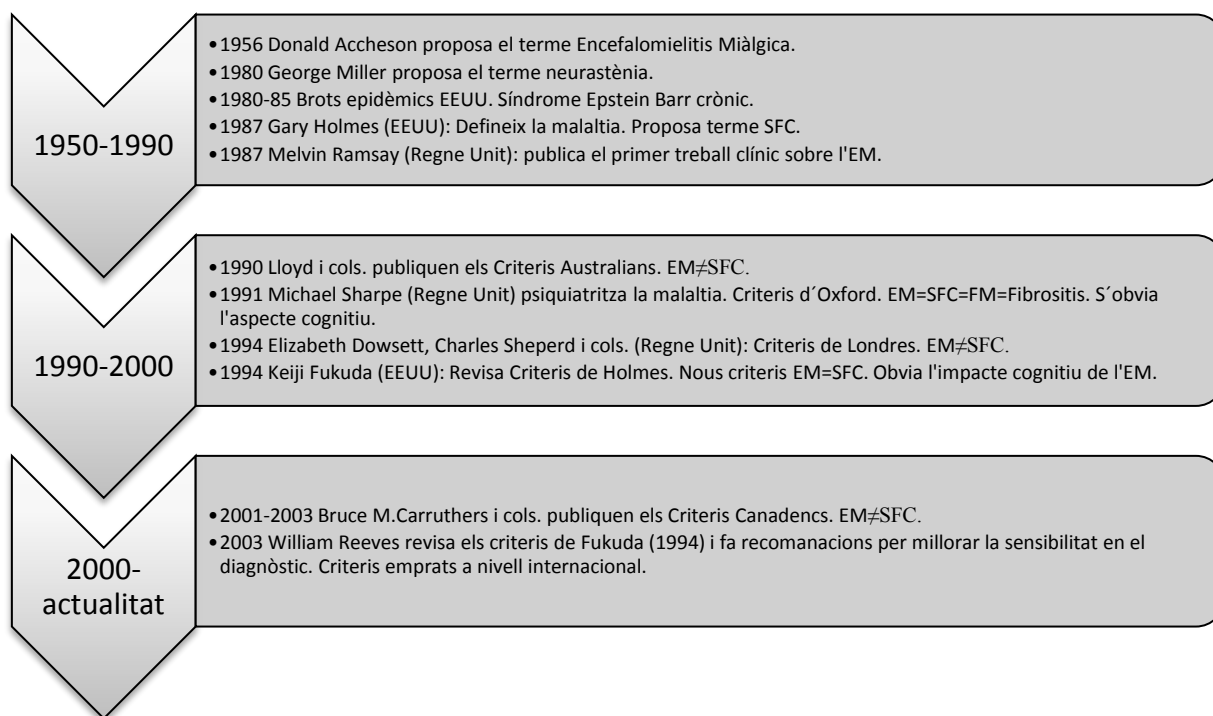


Figura 1. Cronograma dels principals events històrics sobre l'EM i la SFC.

1.3. Fisiopatologia de l'Encefalomièlitis Miàlgica/Síndrome de Fatiga Crònica

La fisiopatologia de l'EM/SFC és molt complexa. Les alteracions immunitàries, endocrinològiques i neurofuncionals, interaccionarien mútuament donant lloc a la constel·lació de símptomes presents en la malaltia i perpetuant-la. La interacció del SNC, el sistema endocrí i el sistema immune és molt important per mantenir l'homeòstasi de l'ésser humà, i aquesta es troba alterada en el malalt amb EM/SFC donant lloc a diverses teories etiopatogèniques, sense que cap d'ella hagi pogut ser demostrada (Tanaka i col, 2010, Barnden i cols., 2011) (Figura2).

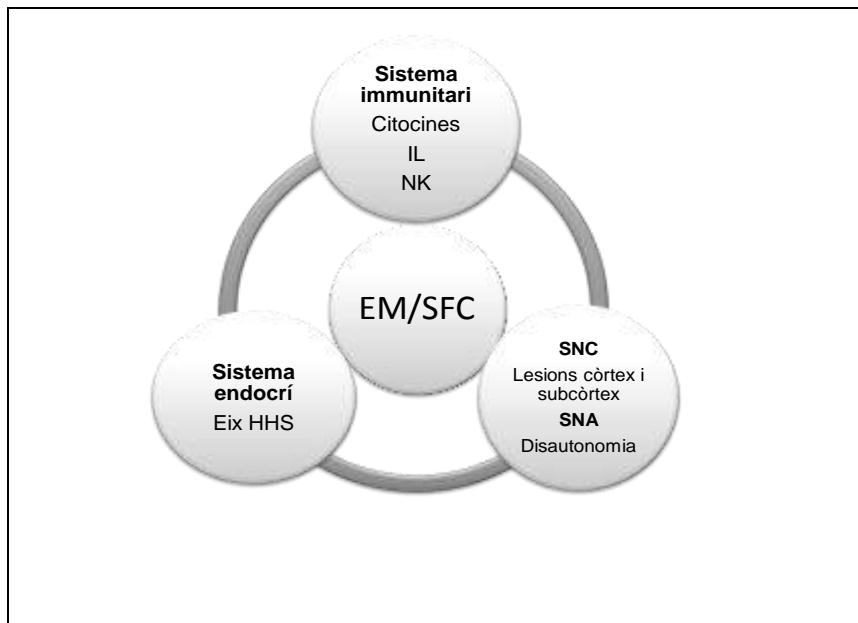


Figura 2. Model fisiopatològic de l'EM/SFC. **IL:** Interleucines. **NK:** cèl·lules *Natural killer*. **Eix HHS:** Eix Hipotàlam-Hipòfiso-Suprarenal. **SNC:** Sistema nerviós central. **SNA:** Sistema nerviós autònom.

1.3.1. Alteracions immunitàries en l'Encefalomièlitis Miàlgica/Síndrome de Fatiga Crònica

Els malalts amb EM/SFC presenten una vulnerabilitat genètica a la malaltia, que a partir d'un factor desencadenant (virus o en alguns casos situacions d'important estrès) produirà una resposta de la funció immunitària anormal que perpetuarà la malaltia (García-Fructuoso i cols., 2006). És característic la presència d'una disminució de limfòcits T (Patarca i cols., 2001) i una activitat reduïda de les cèl·lules *Natural Killer*(NK), limfòcits encarregats de lluitar contra infeccions víriques i bacterianes. Ambdues es troben en baixa proporció i activitat com a conseqüència de l'increment de l'oxid nítric. Aquest últim, és un tòxic directe per la cèl·lula NK (Klimas i cols., 1990, García-Fructuoso i cols., 2006; Mihaylova i cols., 2007), per la ribonucleasa (Fremont i cols., 2005) i altres proteïnes relacionades amb la defensa antiviral (Vojdani i cols., 1997). L'alteració de la RNAsa, un enzim implicat en la defensa vírica, també ha estat motiu d'estudi, tot i els resultats contradictoris dels darrers anys. Un altre enzim, la proteïna cinasa R, presentaria un patró anormal durant el procés de la malaltia dificultant la resolució del quadre víric.

Un especial interès d'estudi, s'ha centrat en les citocines, les quals són mediadores de la resposta immunitària, i estan molt relacionades amb l'autoimmunitat i les reaccions d'al·lèrgia. Les citocines són molècules produïdes en la resposta immunitària a l'exposició a una infecció (Dantzer i cols., 2008), actuant en el cervell. Són responsables de la febre, la fatiga i del dolor, característiques presents en les malalties autoimmunes i infeccioses (Natelson i cols., 2005) i per extensió en l'EM/SFC. Quan l'activació de la resposta immunitària continua activa, el resultat immune al cervell pot portar a una exacerbació de l'estat de malestar (Dantzer i cols., 2008). Algunes citocines estarien també relacionades amb trastorn de l'estat afectiu i de la conducta com la depressió, l'ansietat i la fatiga i el trastorn del son, i que millorarien després de tractament antidepressiu en alguns casos (Anisman i cols., 2005).

1.3.2. Alteracions neuroendocrinològiques en l'Encefalomièlitis Miàlgica/ Síndrome de Fatiga Crònica

Algunes citocines poden ser produïdes en el SN i són potents estimuladores de l'eix hipotàlam-hipòfiso-suprarenal (HHS) que modula la resposta del sistema nerviós autònom (SNA) (Rostène i cols., 2007). Aquesta alteració provocaria una disautonomia que afectaria, entre altres, a la regulació arterial, provocant la síndrome de taquicàrdia ortostàtica postural (POTS), tan freqüentment observat en la clínica del malalt. Aquesta disautonomia, a més, pot desencadenar una resposta immune, alliberant citocines i mantenint la simptomatologia clínica (García-Fructuoso i cols., 2006). La POTS és una baixada brusca de pressió arterial secundària a un canvi postural, en la qual un canvi des de la posició supina a una bipedestació provoca una important i anormal augment en la freqüència cardíaca. Diversos estudis mostren una disminució del flux sanguini cerebral, disminuint la seva velocitat entre un 44 i un 60% (Figura 3).



Figura 3. Constel·lació de símptomes en l'EM/SFC. **TAG:** Trastorn d'Ansietat Generalitzada. **NA:** Noradrenalina. **A:** Adrenalina.

El malalt amb EM/SFC, presentaria una constel·lació clínica (figura 2), amb una reduïda capacitat vagal i simpàtica en resposta a un estímul, amb alteració del ritme respiratori i cardíac, i intolerància a la sedestació, i que es relacionaria amb una resposta disminuïda a l'exercici (Montague i cols.,1989), contribuint a la fatigabilitat i a l'evitació de tasques físicament més exigents (Fischler i cols.,1997). Per altra banda, en l'EM/SFC és característica una disfunció de l'eix HHS que influeix en el SNC a nivell fisiològic, afectiu i conductual i, sobretot, com a resposta a l'estrès (Barnden i cols., 2011). En la malaltia es produeix, a més, un dèficit de glucocorticoides i de 5-hidroxytryptamina, mediadors en el mecanisme neuroendocrí (Demitrack i cols., 1991). Els nivells baixos de cortisol permetrien diferenciar els malalts amb EM/SFC i d'aquells amb trastorn de l'estat d'ànim (Cleare i cols., 1995).

1.4. Neuroimatge de l'Encefalomièlitis Miàlgica/Síndrome de Fatiga Crònica

Les tècniques de neuroimatge han demostrat anormalitats cerebrals tant estructurals com funcionals en els malalts amb EM/SFC. La discrepància en les troballes de diferents estudis, sobretot en les referents a l'afectació de la substància blanca (SB), probablement estiguin en relació a la variabilitat entre l'heterogeneïtat de la mostra i els diferents graus d'EM/SFC (Barnden i cols., 2011).

1.4.1. Alteracions estructurals

Diversos estudis han demostrat una reducció volumètrica cerebral significativa en els malalts amb EM/SFC i que implicarien tant la substància gris (SG) encefàlica global (deLange i cols., 2005) com la SB (Natelson i cols., 1993). En un interessant estudi, Okada i col·laboradors (2004) destaquen una disminució de la SG en l'escorça prefrontal (EPF) bilateral amb una pèrdua del volum de l'11,8% respecte als controls sans. Aquesta pèrdua se situaria al llarg de l'àrea 8 a la 9 de Brodmann en l'hemisferi dret i de la 9 a l'11 a l'hemisferi esquerre. Per altra banda, la disminució del volum en l'escorça prefrontal dorsolateral (EPFDL) dreta, es correlacionaria de forma negativa amb l'estat funcional del pacient. Aquesta pèrdua seria lentament progressiva segons diversos estudis (Perrin i cols., 2010; Barnden i cols., 2011) que evidencien un augment progressiu de l'atròfia de l'EPF a un any, tot i que aquesta pèrdua no difereix del grup control.

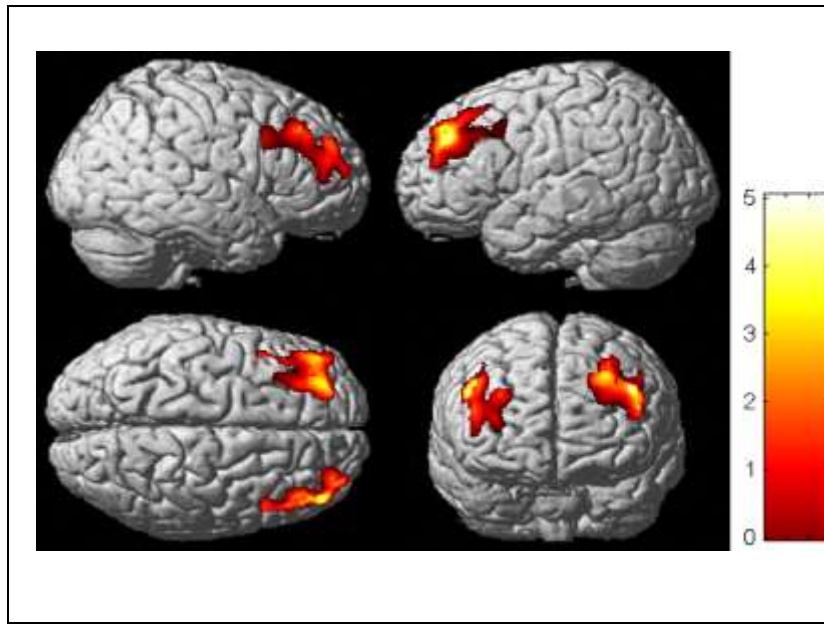


Figura 4. Diferències regionals entre l'EM/SFC i la FM. Les àrees amb més reducció de la densitat de la SG en EM/SFC es localitzen a nivell prefrontal bilateral. **EM/SFC:** Encefalomièlitis Miàlgica/Síndrome de la Fatiga Crònica. **FM:** Fibromiàlgia. **SG:** substància gris (Okada i cols., 2004)

Cal destacar que, els malalts amb EM/SFC, presenten una disminució de l'acetyl-L-carnitina (Kuratsune i cols., 1994), precursor de l'acetylcarnitina. Aquesta amina millora la fatiga de l'EM/SFC i altres malalties que cursen amb fatiga i està implicada en la síntesi del glutamat (Kuratsune i cols., 2002). Atenent que s'ha descrit una disminució en la recaptació de l'acetyl-L-carnitina en diverses regions cerebrals com l'EPF, l'escorça temporal, l'escorça cingulada anterior (ECA) i el cerebel, Okada (2004) hipotetitza sobre la relació de la fatiga i aquestes regions. L'autor obté una correlació negativa entre EPFDL amb la gravetat de la fatiga. En aquesta àrea té origen el gran circuit executiu que utilitza el glutamat, i que projecta cap al caudat, el putamen i l'estriat ventral, el pàl·lid, la substància negra, el tàlam i retorna a l'EPFDL. Per tant, aquesta àrea no pot, per si sola, justificar la fatiga, ja que els ganglis basals són unes estructures implicades també en la fatigabilitat anormal en algunes malalties com l'esclerosi múltiple (Tekin i cols., 2002). Finalment, l'autor conclou que la disminució del metabòlit en els tres grans circuits prefrontals (dorsolateral, orbitofrontal i mesolímbic) apuntaria a una

hipofuncionabilitat de la regió. De manera que la hipofunció del circuit dorsolateral interrompria les connexions estriat-tàlam-corticals (Chaudhuri i Behan, 2000) regulant la sensació de fatiga (Okada i cols., 2004).

En un estudi comparatiu post-tractament, Lange i col·laboradors (2008) demostren la reversibilitat parcial de l'atròfia prefrontal (PF), en observar que després d'una intervenció en teràpia cognitiva conductual, es produeix un increment significatiu del volum cerebral en l'EPF. Aquest augment, es correlaciona amb una millora de la salut, de l'activitat física i de la funció cognitiva, especialment de la velocitat d'aquesta última. Aquest estudi demostra una plasticitat cortical en el cervell humà, amb una relació dinàmica entre l'estat conductual i l'anatomia cerebral, i que justificaria una major recerca en aquesta línia.

Més recentment, Puri i col·laboradors (2012) descriuen reduccions del volum en el lòbul occipital bilateral, concretament en el còrtex occipital lateral esquerre superior i l'escorça supracalcarina, i en el gir angulat dret, que serien consistents amb una anormalitat en el processament visual. Això, justificaria la discrepància entre la intencionalitat i el moviment secundari que habitualment verbalitza el malalt. A nivell del subcòrtex, el volum de l'hipocamp no presenta diferències significatives entre malalts amb EM/SFC i controls, tot i que sí mostra augment en la seva densitat (Brooks i cols., 2000). Barnden i col·laboradors (2011) demostren pèrdues del volum en el tronc cerebral, cerebel, la SB prefrontal i l'hipotàlam. Destaquen, a més, una alteració de la regulació cerebral microvascular. Els autors suggereixen que almenys alguns d'aquests canvis podrien ser deguts a una disfunció astrocitària. La disfunció secundària de l'hipotàlam, el tronc, el cerebel, i les estructures implicades en el circuit autonòmic, implicarien una interrupció de l'homeòstasi de la xarxa autonòmica en la seva perllongació a l'encèfal, contribuint a la fatiga crònica i al deteriorament cognitiu. Posteriorment, Puri i col·laboradors (2012) descriuen una reducció del gir parahipocampal esquerre a nivell posterior, que pels autors justificaria les dificultats mnèsiques dels malalts amb EM/SFC.

Diferents estudis han aportat anormalitats en la SB, tot i que hi ha força controvèrsia al respecte. Daugherty i col·laboradors (1991) i Buchwald i col·laboradors (1992) ja apuntaven que prop del 78% de malalts amb EM/SFC

presentaven lesions en la SB comparats amb el grup control, però ambdós estudis presentaven errors metodològics importats en la recollida de la mostra. En un estudi comparatiu més selectiu, l'any 1993 Natelson i col·laboradors destaquen hiperintensitats en la SB en el 15% dels malalts, ubicades en la corona radiata i a nivell periventricular. Un any més tard, Schwatz i col·laboradors destaquen l'augment lleu de la prevalença i situen les lesions en el centre oval i SB subcortical i periventricular. Tot i això, el tamany de la mostra de l'estudi és molt petit i no s'observen diferències estadísticament significatives en comparació amb el grup control. Cope i col·laboradors (1995) realitzen un estudi comparatiu entre malalts amb EM/SFC i controls amb i sense alteració de l'estat d'ànim i obtenen resultats paradoxals. Els malalts amb EM/SFC sense alteració de l'estat d'ànim presenten una prevalença del 8% d'hiperintensitats en la SB i els controls del 10%, mentre que els malalts amb SFC amb alteració de l'estat d'ànim presenten una prevalença del 22%, inferior al 25% del grup control. Els resultats, a més, no presenten significació estadística. Greco i col·laboradors (1997) i posteriorment Lange i col·laboradors (1999, 2001) estudien l'EM/SFC amb i sense trastorn depressiu i altres patologies comòrbides (trastorns d'ansietat i per somatització), que confirmen les mateixes troballes i ubicacions de les lesions que en treballs previs. L'augment en la prevalença amb l'edat de lesions focals sense rellevància clínica es justificaria per processos de risc vascular associats a l'envelliment (Hosikoshi i cols.1993; Fazekas i cols., 1989).

Perrin i col·laboradors (2010) descriuen una presència baixa d'hiperintensitats en la SB profunda en l'EM/SFC i en els controls, sense trobar diferències significatives en l'evolució a un any entre els dos grups d'estudi. Posteriorment, Puri i col·laboradors (2012) destaquen una disminució de la SB a nivell occipital. Recentment, Zeineh i col·laboradors (2015) confirmen la reducció del volum de la SB i descriuen un increment de la densitat en els extrems del fascicle arquejat dret i això es correlaciona, a més, amb la gravetat del trastorn. També observen un augment de la densitat en la circumvolució temporal medial, en el gir precentral i en l'extrem del fascicle longitudinal inferior dret en la seva confluència amb el lòbul occipital. Els autors conclouen que aquestes dades reflecteixen una degeneració de les vies de llarg

recorregut o un enfortiment d'associació de vies curtes. I conclouen que el compromís del fascicle arquejat dret hauria de servir com un biomarcador de la malaltia.

1.4.2. Alteracions funcionals

Les elevacions del lactat com a conseqüència de la hipoperfusió cerebral, l'increment de l'estrès oxidatiu (responsable de l'afectació vascular) i/o de la disfunció mitocondrial secundària conformaria el model fisiopatològic de l'EM/SFC (Shungu i cols., 2012). Però els estudis de perfusió cerebral (SPECT i PET) han obtingut resultats molt contradictoris.

1.4.3. Estudis de perfusió cerebral

La majoria d'estudis amb SPECT descriuen la presència d'una hipoperfusió global de l'encèfal en pacients amb EM/SFC (Ichise i cols., 1992; Schwartz i cols., 1994; Perrin i cols., 2010; Biswall i cols., 2011). No obstant això, en un estudi amb bessons monozigots de Lewis i col·laboradors de l'any 2001 no s'observen diferències significatives en la perfusió cerebral.

Aquestes discrepàncies han motivat l'estudi selectiu anatòmic del metabolisme cerebral. Tirelli i col·laboradors (1998) amb un estudi PET amb el radiotracador fluorine deoxyglucosa, demostren un hipometabolisme selectiu en el còrtex frontal dret i en el tronc cerebral. I que podria ser un marcador de diagnòstic de l'EM/SFC (Chen i cols., 2008). Costa i col·laboradors (1995) i més recentment Schmaling i col·laboradors (2003) detecten una hipoperfusió en l'ECA. Estudis replicats posteriorment per Shungu i col·laboradors (2012) destaquen que la hipoperfusió en l'ECA esquerra i en el gir lingual dret, també està present en malalts amb Trastorn Depressiu Major (TDM).

Caseras i col·laboradors (2008) valoren la resposta funcional emocional a experiències imaginàries de fatiga en l'EM/SFC i en controls. Davant la provocació d'emocions en relació a la fatiga i a l'ansietat, els pacients amb EM/SFC presenten increments de l'activació en el còrtex occipito-parietal, gir cingulat posterior i gir hipocampal, i una disminució de l'activació en l'EPFDL i

dorsomedial. El patró invers s'observa amb els escenaris imaginaris que provoquen ansietat i no fatiga. Els autors conclouen que en els malalts amb EM/SFC, la provocació de la fatiga està associada a respostes emocionals exagerades amb dificultat per a suprimir aquestes emocions. Aquests resultats són coherents amb els obtinguts per Lange i col·laboradors (2008), els quals observen un increment de l'activació de l'EPFDL post-tractament. Utilitzant la tomografia computeritzada Xenon per valorar la perfusió absoluta, Yoshiuchi i col·laboradors (2006) van descriure una reducció de la perfusió en el territori de l'artèria cerebral mitja en pacients amb SM/SFC. A més, destacaren que els pacients amb EM/SFC sense psicopatologia comòrbida presentaven una reducció del rec sanguini en el territori de les artèries cerebrals mitges dreta i esquerra, mentre que els malalts amb psicopatologia presentaven una hipoperfusió en el territori de l'artèria cerebral mitja esquerra.

En un recent estudi, Miller i col·laboradors (2014) estudien la relació entre l'activació dels ganglis basals (GB) amb una tasca GB-dependent (recompensa econòmica). Els resultats evidencien una menor activació del pàlid dret que es correlaciona amb la fatiga mental, la fatiga general i la reducció de l'activitat. I apunten cap a un compromís de la projecció pàlido-talàmica cap al còrtex prefrontal.

1.4.4. Estudis de Ressonància Magnètica Espectroscòpica (RMe)

L'any 2009, Puri i col·laboradors estudien els nivells de glutatíon cortical, considerat un marcador de l'estrès oxidatiu, sense trobar valors deficitaris en els malalts amb EM/SFC. Un any més tard, Murrough i col·laboradors descriuen nivells alts de lactat ventricular en malalts amb EM/SFC enfront els controls i malalts amb TDM. Posteriorment, l'any 2012 Shungu i col·laboradors confirmen la presència de nivells de lactat ventricular elevat i disminució dels de glutatíon cortical en el grup d'EM/SFC i TDM enfront de controls sans. Per altra banda, aquests nivells van ser inversament proporcionals i significatius a l'índex de salut física i de discapacitat funcional amb el grup d'EM/SFC confirmant els estudis previs de Murrough i col·laboradors. Cal remarcar, però, que no es detecta disfunció mitocondrial secundària.

Aquests resultats recolzen el paper etiofisiopatològic de l'estrès oxidatiu en l'Encefalomièlitis Miàlgica/Síndrome de Fatiga Crònica.

1.4.5. Alteracions de neurotransmissió cerebral

Respecte a les anormalitats en el sistema de neurotransmissió cerebral, els estudis amb PET demostren una alteració del sistema serotoninèrgic en l'ECA rostral, amb una disminució de la densitat de transportadors de la serotonina (Yamamoto i cols., 2004, Cleare i cols., 2005). Cleare i col·laboradors, a més, destaquen que la troballa pot relacionar-se tant amb l'EM/SFC com a un trastorn comòrbid com la depressió. En aquesta línia, mitjançant la RMe, Murrough i col·laboradors (2010) no troben alteracions dels nivells de monamines, GABA i glutamat+glutamina en els malalts amb EM/SFC comparat amb sans i malalts amb TDM.

1.5. Neuropsicologia de l'Encefalomièlitis Miàlgica/Síndrome de Fatiga Crònica

Les dificultats neuropsicològiques o trastorns neurocognitius, expressats de formes molt diverses, són un símptoma habitual i important de preocupació en els malalts amb EM/SFC, per la seva interferència en les activitats de la vida diària i especialment en el seu desenvolupament laboral.

En la dècada dels anys 1990 al 2000, els estudis neuropsicològics focalitzen la seva atenció, sobretot, en detectar els dèficits cognitius associats a la malaltia. I en aquesta línia, els estudis evidencien un alentiment en el processament de la informació (De Luca i cols., 1993; Krupp i cols., 1994; Marshall i cols.,1996), compromís de les funcions executives, sobretot centrades en un dèficit atencional (De Luca i cols., 1993; Krupp i cols., 1994; Joyce i cols., 1996) i en la memòria de treball (Marshall i cols.,1996). Respecte al domini mnèsic els estudis evidencien compromís en la memòria d'aprenentatge (Marcel, 1996) i d'evocació verbal espontània (Grafman, 1993; Dipino i cols., 1996).

Segons els diferents estudis l'afectació cognitiva no seguiria un curs progressiu, sinó que seria un dèficit estable temporalment diferent, per exemple, a l'observat en el deteriorament cognitiu primari (Joyce, 1996).

Tot i haver un cert consens sobre la presència de la merma cognitiva, estudis comparatius amb la sensibilitat química múltiple, no detecten diferències significatives, ni amb el grup de malalts ni amb els grups controls (Fiedler i cols., 1996).

Per altra banda, bona part dels estudis detecten la presència de nivells clínics de trastorn de l'estat afectiu i, per aquest motiu, es porten a terme estudis comparatius amb grups de pacients amb trastorn depressiu i/o distímia (De Luca i cols., 1993; Marshall i cols., 1997) o es controla, a partir de criteris d'exclusió, la presència del trastorn de l'estat d'ànim (Majer i cols., 2008). És en aquest subgrup on es detecta un compromís dels processos d'aprenentatge (Marcel i cols., 1996). Contràriament, d'altres estudis no obtenen significació estadística en aquesta línia i destaquen una falta de concordança entre les queixes subjectives del pacient i la presència objectiva d'alteració (Friedler i cols., 1996; Wearden, 1996), tot i que d'altres estudis posteriors sí que la recolzen (Thomas M; Smith A, 2009). Diferents estudis de revisió, posen en rellevància aquesta contrarietat en els resultats i apunten que, potser, seria necessari un canvi en el disseny i en els instruments utilitzats en els estudis neuropsicològics (DiPino i cols., 1996).

En la següent dècada (període 2000-2010), la recerca focalitzarà la seva atenció en determinar el patró d'afectació neurocognitiva i la implicació dels trastorns comòrbids, com la depressió, l'ansietat i els trastorns del son, en l'etiologia d'aquests dèficits (Michiels i cols., 2001). La disparitat en els resultats torna a estar presents. La major part dels estudis confirmen el patró descrit, amb compromís de la velocitat motora (Lawrie, 2000; De Luca, 2004) i de la memòria de treball espacial (Claypoole, 2007; Majer, 2008) i precisen que aquesta afectació es produeix amb independència del trastorn depressiu associat (Daly i cols., 2001; De Luca, 2004).

Ross i Dobbs (2001) objectiven la dificultat dels malalts per a realitzar tasques d'atenció dividida sense altres alteracions cognitives. Apunten la relació del grau de fatiga del malalt amb l'execució atencional, en contraposició

a altres treballs que valoren la mateixa capacitat cognitiva, i atribueixen la queixa del malalt a la percepció errònia d'incapacitat per fer la tasca derivada de l'esforç i la fatiga (Metzger i cols., 2002). Seguint aquesta línia, hi ha estudis que covarien l'ansietat i la fatiga, sense obtenir resultats que relacionin la queixa cognitiva del malalt amb la presència objectiva d'alteració. En el cas de la depressió la relació és lleu (Constant i cols., 2011; Togo i cols., 2013). Aquesta discrepància en els resultats seria coherent amb la variabilitat simptomàtica de l'EM/SFC descrita per Short i col.laboradors l'any 2002.

En relació a l'anteriorment descrit, els estudis de les variables psicològiques demostren que la gravetat de la fatiga és un predictor significatiu del funcionament físic, mentre que la percepció de malaltia i la presència de depressió es relacionen més amb el funcionament psicosocial (Taillefer i cols., 2002). Això implicaria que la fatiga es relacionaria amb la qualitat de vida de tipus simptomàtic, mentre que la presència de depressió faria referència a la interferència de les activitats de la vida diària per l'estat d'ànim. De fet, intervencions d'orientació cognitiva-conductual que es porten a terme en els casos amb depressió, milloren la percepció sobre l'afectació cognitiva i la fatiga (Knoop i cols., 2010) però no en els tests cognitius (Knoop, 2007). Aquest és un dels factors, juntament amb el canvis fisiològics, les creences, la hipoactivitat, les alteracions del son i la incertesa mèdica la que desadapta al malalt (Moss-Morris i cols., 2013). Tot l'anteriorment descrit recolzaria la independència del factor cognitiu i l'afectiu.

Seguint aquesta línia, la recerca es dirigeix a precisar si la fatiga o aspectes relacionats amb el curs de la malaltia condicionen la merma cognitiva. Claypoole (2007) descriu la relació entre l'inici brusc i la presència de dèficit cognitiu. L'autor planteja la necessitat de diferenciar entre inici agut o gradual. Per altra banda, Thomas (2009) i, posteriorment, Santamaría-Pérez (2011) conclouen que els dèficits no es relacionen amb la duració de la malaltia i que, l'alteració detectada, específicament en l'atenció i en la funció executiva, és independent de la presència d'alteració de l'estat d'ànim. Estudis duts a terme per Neu i col.laboradors (2011) demostren una normalitat electroencefalogràfica en l'ona P300, la qual s'altera de forma molt incipient en el deteriorament primari. Es confirma el curs no progressiu del dèficit ja

plantejat per Joyce prèviament (1996). Això, aconsella programes de rehabilitació cognitiva com una forma d'intervenció en els malalts amb EM/SFC. I es recomana focalitzar l'atenció en la millora del distrés emocional associat a la malaltia i promoure habilitats funcionals (Santamaría-Pérez, 2011). No existeixen però, estudis longitudinals de test-retest en casos d'intervencions neuropsicològiques.

Thomas i Smith (2009), plantegen que una vegada establerts els factors cognitius, emocionals, fisiològics i socials, aquests actuen de forma conjunta per perpetuar l'EM/SFC. Atribueixen la disparitat dels resultats al baix número de pacients inclosos en els estudis. Els autors proposen incloure factors que coexisteixen amb la malaltia (edat, gènere, depressió) i mecanismes personals com l'impacte de l'estrès, les situacions vitals i les molèsties derivades d'activitats de la vida diària, els quals poden exacerbar i perpetuar la malaltia.

Amb una de les mostres més nombroses de la literatura, (307 participants amb EM/SFC produïda per diferents desencadenants), objectiven que els malalts amb EM/SFC presenten nivells depressius i d'ansietat més elevats que el grup control. A nivell cognitiu presenten major alentiment psicomotor i baixa tolerància en la interferència d'estímul externs que alteren l'atenció sostinguda i la memòria d'evocació immediata. Però no troben evidències que ni l'ansietat comòrbida ni la depressió juguin un paper etiològic en els dèficits. Sí que destaquen que la gravetat de la malaltia afectaria el funcionament cognitiu en el cas de les tasques motores, però no en les mnèsiques. Relacionen el dèficit neuropsicològic amb les anormalitats neuroanatòmiques que involucren tant la reducció del rec sanguini regional com les anormalitats córtico-subcorticals i la reducció del metabolisme de la glucosa. Així com amb l'alteració dels neurotransmisors com l'acetilcolina i la noradrenalina (tal vegada modulada per la insulina) i la dopamina, implicades en el funcionament motor, fluència verbal, memòria episòdica i funcions executives. Relacionen, a més, la neurogènesi involucrada amb l'efecte dels antidepressius, la qual cosa explicaria les taxes de recuperació en una part de la mostra, excepte els casos postvirals que no tornarien a la situació de normalitat prèvia. Estudis posteriors aposten per aquesta diferenciació, atribuint explicacions inflamatòries i immunològiques en el cas de l'EM/SFC postviral

respecte a la depressió (Christley i cols., 2013), tot i les disregulacions en l'eix hipotàlam-hipòfisi-adrenal presents en ambdues malalties (Moss-Morris i cols., 2013).

Tal i com apuntaven Thomas i Smith, i des d'una perspectiva neurofuncional, els símptomes cognitius podrien ser deguts, doncs, a una alteració en l'activació i regulació del rec sanguini cerebral, que s'exacerbaria per un estressor com l'ortostatisme (POTS) o una tasca mental exigent, resultant en una disminució de l'habilitat per processar fàcilment la informació i que és percebuda pel malalt com a fatigant o "boira mental" (Ocon, 2013; Ickmans i cols., 2013). Segons Ickmans i col.laboradors (2013) aquesta fatiga es correlacionaria amb la pèrdua cognitiva, sobretot amb els aspectes atencional i no amb el dolor.

Per altra banda, l'aspecte atencional ha sigut especial centre d'interès en la recerca dels dèficits cognitius en l'EM/SFC en el malalt adult per a la seva implicació en els processos complexos del sistema executiu. Però també en el malalt infanto-juvenil, per la seva interferència en l'activitat acadèmica dels estudiants. L'EM/SFC infantil es relaciona amb un dèficit del control atencional i en atenció dividida, i el grau d'afectació es correlaciona amb el nivell de fatiga. Mizuno i Watanabe (2013), tenint en compte que el tractament amb inhibidors selectius de la recaptació de serotonina (ISRS) millora els aspectes atencional, i donat que l'atenció evoluciona des de la infància a l'adolescència, plantegen un desenvolupament anormal de l'atenció secundària a la fatiga, el qual afectaria les estructures de control atencional (d'ubicació frontal i parietal). Proposarien per tant, una anormalitat estructural i funcional derivada de la fatiga i que correlacionaria amb les dificultats àmpliament descrites en la literatura adulta.

Atenent als resultats descrits es podria concloure que hi ha un clar consens sobre l'afectació cognitiva en l'EM/SFC, de tipus no evolutiu, que es caracteritza per alteració de l'atenció i les funcions executives, sobretot de la memòria de treball, i certa evidència sobre el compromís de l'atenció dividida, en un context d'alentiment en el processament de la informació. Existiria comorbiditat amb el trastorn depressiu que coexistiria amb la malaltia, sense que es relacionés etiològicament, a priori, amb els dèficits.

En aquesta línia, la intervenció sobre els aspectes psicològics com els recursos d'afrontament i les creences sobre la malaltia, afavoririen l'adaptació i, per extensió, l'estat depressiu dels malalts millorant la seva qualitat de vida, però amb persistència de les dificultats en el funcionament cognitiu (figura 5).

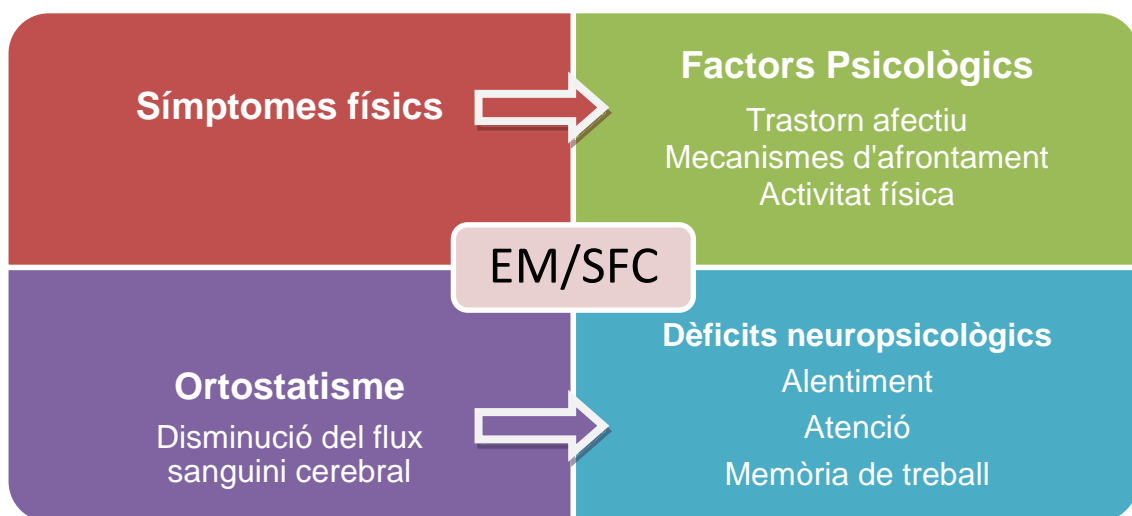


Figura 5. Factors simptomatològics de la EM/SFC.

2. Fibromiàlgia

2.1. Evolució històrica de la Fibromiàlgia

La primera descripció de punts dolorosos que podrien correspondre a la Fibromiàlgia (FM) es pot trobar l'any 1843 al tractat de *“Patologia i Teràpia dels Reumatismes”* de Floriep. Però, no és fins al 1904 quan, en una publicació del British Medical Journal, William R. Gowers emprà el terme “fibrositis” per referir-se a un dolor semblant a la lumbàlgia en els braços i atribueix l'etiologia a una inflamació del teixit fibrós del múscul. El mateix any, Stockman (a Edimburg, Escòcia) publica el dibuix de “nòduls fibrosítics” corresponents a set biòpsies realitzades a malalts amb dolor muscular. Segons l'autor, es deurién a “petites colònies de microbis”. Etiologia que queda en evidència per estudis posteriors d'Abel, Sibert i Earp (Missouri 1939) i Collins i Slocumb de la Clínica Mayo (1940) que no aconsegueixen replicar l'estudi.

No és fins la publicació del tractat “Fibrositis” al 1915 per Lewellyn i Jones (a Anglaterra), que el terme s'utilitza popularment i es destaquen característiques clíniques com els canvis climàtics i el sobreesforç. En aquest llibre, es mantenia la característica inflamatòria de la malaltia, fins que l'any 1944, Elliot publica a la prestigiosa revista *The Lancet*, que els nòduls fibrosítics es deurién a espasmes que podien ser detectats mitjançant electromiografia. Al 1943, Slocumb ja feia referència a l'alt impacte socioeconòmic de la malaltia, per l'elevat nombre de baixes laborals produïdes al Regne Unit. Posteriorment, l'australià Michael Kelly (1946) relaciona la milloria del dolor amb la infiltració de procaïna en els punts dolorosos. Defensa l'origen neurològic de la FM i descriu els coneguts punts dolorosos que actualment formen part de la clínica nuclear de la malaltia. Pels seus estudis, l'any 1946, va rebre el premi de la *Harveian Society of London* pel treball “The pathology and Treatment of Fibrositis”. La dificultat per demostrar una clara etiologia orgànica, afavoreix que l'any 1947 Edward Boland i William Corr atribueixin un origen psiquiàtric a la patologia, estigma que encara perdura en molts professionals de la salut a l'actualitat.

L'any 1968 Kraft, Johnson i La Ban proposen els primers criteris diagnòstics, basant-se en els punts sensibles a la musculatura, dermatografisme i reducció del dolor mitjançant el refredament amb clorur

d'etilè. No és fins al 1975, que els psiquiatres Harvey Moldfsky i Hugh Smythe fan referència a alteracions en el patró del son en malalts amb fibrositis, que motiva el son no reparador característic. Aquest estudi sí va ser replicat la qual cosa dóna una base orgànica objectivable. Al 1976 Hench proposa el terme Fibromiàlgia com un tipus de reumatisme no articular, en el seu estudi de revisió publicat a la revista *Arthritis and Rheumatism*. L'any 1981 Yunus publica el primer estudi científic comparatiu de malalts amb Fibromiàlgia, la síndrome de cames neguitoses i la síndrome del budell irritable en el qual es descriu la presència de punts sensibles.

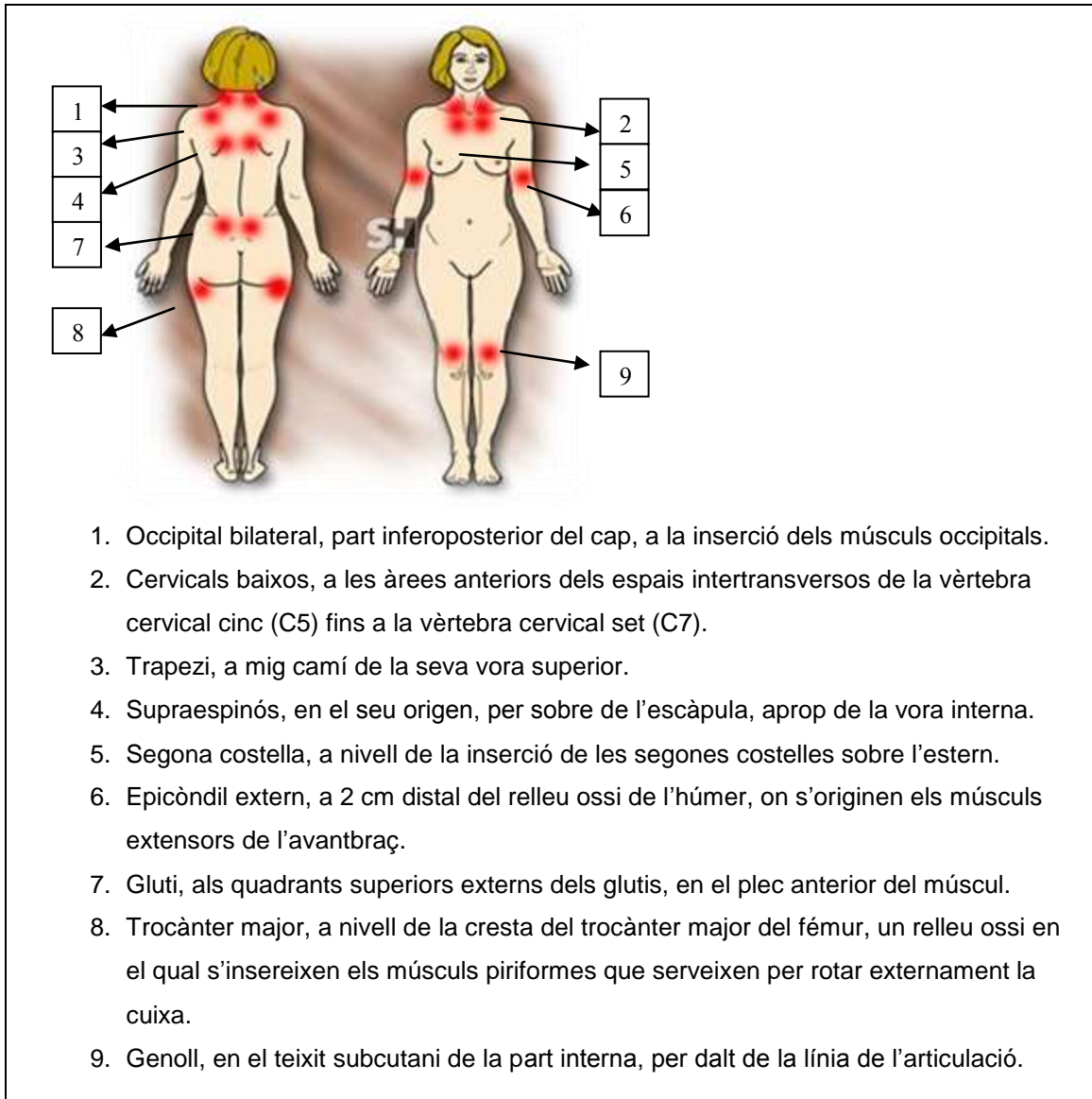
Hi ha una voluntat per a que els diferents grups de recerca aportin diverses propostes diagnòstiques, però que no s'acaben de consensuar. Per això, el Col·legi Americà de Reumatologia (ACR) creà un comitè coordinat per Frederick Wolfe per tal de definir uns criteris diagnòstics que afavorissin el diagnòstic clínic i homogeneitzessin la recerca. Així, l'any 1985 es presenten els primers criteris proposats per l'ACR (taula 5), revisats l'any 2010, i que són el marc de referència per la clínica actual.

2.2. Criteris diagnòstics de la Fibromiàlgia

L'any 1992 l'Organització Mundial de la Salut (OMS) reconeix la Fibromiàlgia en la revisió de la Classificació Internacional de Malalties (CIE-10) i li assigna el codi M79.7 dins els reumatismes no articulars. No hi ha cap organització mèdica que qüestionï la malaltia, malgrat hi hagi aquest posicionament en molts metges actuals basat, sobretot, en la manca de coneixement científic i l'estigma mental que sovint se li associa.

Taula 5. Criteris de classificació ACR. Wolfe i cols. (1985)

1. Història de dolor generalitzat durant com a mínim 3 mesos. El dolor es considera generalitzat quan està present a totes les àrees següents: per sobre i a sota de la cintura, a un costat i l'altre del cos (esquerre i dret) i dolor en l'esquelet axial (columna cervical o zona anterior o posterior del tòrax o dolor a la zona baixa de l'esquena).
2. Presència de dolor (no molèstia) a la palpació digital en com a mínim 11 dels 18 punts sensibles (9 parells). Explorats amb una pressió d'uns 4Kg/1.4cm².



L'aplicació d'aquests criteris en els darrers anys ha comportat un important increment de casos diagnosticats amb la síndrome de la Fibromiàlgia i que es corresponen més a falsos positius que a diagnòstics de certesa. Hi ha una sèrie de símptomes addicionals que no es tenen en compte i que d'alguna manera complementen i recolzen el diagnòstic de la malaltia. Per aquest motiu, Frederick Wolfe va recomanar donar major importància a aquesta clínica complementària que als punts dolorosos. L'any 2010 es publica la revisió d'aquests criteris, que són els que actualment s'utilitzen per a diagnosticar la malaltia i que posen major èmfasi en la simptomatologia associada, entre la qual destaquen els dèficits cognitius (taula 6).

Taula 6. Criteris de classificació de la Fibromiàlgia segons el Col·legi Americà de Reumatologia (ACR) segons Wolfe i col·laboradors (2010)

Un pacient compleix els criteris diagnòstics per a la fibromiàlgia si presenta les 3 condicions següents:

- 1) Índex de dolor generalitzat (WPI) ≥ 7 i puntuació de l'escala de gravetat de símptomes (SS) ≥ 5 o WPI 3-6 i puntuació de l'escala SS ≥ 9 .
- 2) Els símptomes han estat presents a un nivell similar durant almenys 3 mesos.
- 3) El pacient no té una patologia que pugui explicar el dolor.

Comprovació

1. **Dolor generalitzat – *Widespread Pain Index (WPI)*:** anotar la quantitat d'àrees en les quals el pacient ha tingut dolor durant l'última setmana. La puntuació estarà entre 0 i 19.

	Cintura escapular esquerra		Cama inferior esquerra
	Cintura escapular dreta		Cama inferior dreta
	Braç superior esquerre		Mandíbula Esquerra
	Braç superior dret		Mandíbula dreta
	Braç inferior esquerre		Pit (tòrax)
	Braç inferior dret		Abdomen
	Natja esquerra		Coll
	Natja dreta		Espatlla superior
	Cama superior esquerra		Espatlla inferior
	Cama superior dreta		

2. **Índex de Gravetat de Símptomes (*Symptom Severity Score – SS Score*):**

SS-Part 1: Indica la gravetat dels símptomes durant la setmana anterior utilitzant les següents escales, que es puntuen del 0 (lleu) al 3 (greu): el valor SS-Part 1 oscil·la entre 0 i 9.

- Fatiga
- Son no reparador
- Trastorns cognitius

Per a cadascun dels 3 símptomes abans mencionats, indiqueu el nivell de gravetat durant la setmana anterior segons la següent escala:

0 = sense problema

1 = amb problemes lleus o generalment lleus o intermitents

2 = problemes moderats i considerables, presents sovint i/o amb nivell moderat

3 = problemes greus, penetrants, continus que alteren la vida

SS-Part 2

Tenint en compte els símptomes somàtics en general, s'ha indicar si el pacient ha patit algun dels següents símptomes durant la setmana:

	Dolor muscular		Xiulets al respirar (sibilàncies)
	Síndrome del budellirritable		Fenomen de Raynaud
	Fatiga / esgotament		Urticària
	Problemes de comprensió o memòria		Brunzits en les oïdes
	Debilitat muscular		Vòmits
	Cefalea		Acidesa de l'estómac
	Rampes en l'abdomen		Aftes orals (úlceres)
	Entumiment / formigueig		Pèrdua o canvis en el gust
	Mareig		Convulsions
	Insomni		Ull sec
	Depressió		Respiració entretallada
	Restrenyiment		Pèrdua de gana
	Dolor en la part alta de l'abdomen		Erupcions / Rash
	Nàusees		Intolerància al sol
	Ansietat		Trastorns auditius
	Dolor toràcic		Morats freqüents (hematomes)
	Visió borrosa		Caiguda del cabell
	Diarrea		Micció freqüent
	Boca seca		Micció dolorosa
	Picors		Espasmes vesicals

Número de símptomes marcats: _____

Si té 0 símptomes, la puntuació és 0

Entre 1 i 10, la puntuació és 1

Entre 11 i 24, la puntuació és 2

25 o més, la puntuació és 3

Es considerarà el diagnòstic de Fibromiàlgia en els següents dos casos:

- WPI ≥ 7 i SS ≥ 5
- WPI entre 3 i 6 i SS ≥ 9

El quadre ha d'estar present durant un mínim de tres mesos.

No ha d'existir cap altre procés que justifiqui el dolor.

Es proposa la denominació de "Parafibromiàlgia" quan el pacient està pròxim a aquests valors i la impressió clínica és sòlida.

2.3. Alteracions neuroendocrines i neuroquímiques en la Fibromiàlgia

La Fibromiàlgia es caracteritza per una hiperactivitat de l'eix hipotàlem-hipofisari-suprarenal (HHS). S'han detectat nivells lleugerament baixos de l'hormona que estimula la secreció de les glàndules suprarenals (ACTH) i de cortisol, així com una disminució de l'hormona del creixement (GH), el factor de creixement insulínic i les hormones reguladores del tiroides i els estrògens. La disregulació del sistema nerviós autònom (SNA) implicaria, entre altres, una variabilitat de la pressió arterial i la freqüència cardíaca en els canvis posturals presents en la malaltia. L'hipotiroïdisme clínic o subclínic, la insuficiència suprarenal o el dèficit d'hormona del creixement, podria explicar algun dels símptomes característics de la malaltia com la fatiga, el dolor muscular, la intolerància al fred i la disminució de la capacitat a l'exercici (García i cols., 2006).

De forma paral·lela, es detecten marcadors inflamatoris com les interleucines (IL) 1b i 6, factor de necrosi tumoral alfa (TNF alfa) en biòpsies de zones amb hiperalgèsia en els malalts amb FM. Així com concentracions més elevades d'IL-8 i IL-2 al sèrum dels malalts.

Respecte als neurotransmissors, destaca un funcionament anormal serotoninèrgic en detectar concentracions baixes del seu metabòlit (A5-HIAA) en el LCR dels malalts. No es coneix però, si aquesta troballa és causa o conseqüència de la malaltia. Malgrat això, aquesta disfunció té implicacions negatives sobre l'eix HHS i sobre l'alteració dels estats d'ànim i la regulació del son.

La substància P (neuropèptic present als terminals nerviosos) es troba augmentada per 3 en el LCR, i provoca una situació d'hiperalgèsia. Cal destacar que la substància P allibera glutamat (neurotransmissor excitador amb alta capacitat citotòxica) i pot provocar canvis neuroplàstics permanents en determinades estructures.

Un altre neurotransmissor és la beta-endorfina (hormona i neurotransmissor endogen opioid implicada en la inhibició del dolor) que es troba reduïda.

L'adenosina A2a (relacionada amb l'activitat de la dopamina) es troba anormalment inactiva. Per altra banda, destaquen nivells augmentats de factor

de creixement neuronal (NGF) que potencia la sensibilitat dolorosa. S'observen disminucions en els canals de potassi cel·lular, la seva implicació s'ha vist reforçada arran de treballs farmacològics amb amitriptilina (tricíclic que potencia els canals) i disminueix secundàriament el dolor (García i cols., 2006). Altres estudis sobre neurotransmissió cerebral són comentats en els apartats 2.4.2.3 i 2.4.3.

Finalment, les citocines àmpliament distribuïdes per tot el cos, permeten la comunicació directa entre el sistema nerviós i l'immunològic. Staud (2015) confirma la relació entre les citocines centrals i els síndromes de sensibilització central, i contribueixen a la patogènesi de la malaltia.

2.4. Neuroimatge de la Fibromiàlgia

La FM s'inclou en un grup de malalties denominades de sensibilització central, que es caracteritzen per una resposta del SNC incrementada front a diversos estímuls com la pressió, el tacte i la temperatura entre altres (Nijs i cols., 2012). Aquesta hiperexcitabilitat central comporta una hiperalgèsia, alodínia i dolor en diversos segments del cos que duu a una generalització posterior del dolor (Meeus i cols., 2007). La sumació temporal o *wind up*, la disfunció del sistema descendent inhibitori i un augment a l'alça de la modulació s'han postulat com mecanismes que poden contribuir a la sensibilització del SNC (Cagnie i cols., 2014).

Però el dolor és una experiència difícilment objectivable, en la qual intervenen no tan sols àrees involucrades en la percepció somestèsica, sinó també àrees implicades en l'experiència emocional. És la interrelació dels diferents components del circuit o matriu del dolor que dona lloc a l'experiència dolorosa.

Aquest circuit està format per un sistema que implica la projecció desde les vies espinals ascendents fins al sistema nerviós central. S'han proposat dues vies funcionals: la via espinotalàmica lateral i la via espinotalàmica medial. La primera, projecta al nucli ventro-pòstero-lateral del tàlem, a l'escorça somatosensorial (SI i SII), l'escorça parietal posterior, l'ínsula posterior i a l'àrea motora suplementària, i està involucrada en la transmissió i la discriminació

sensorial del dolor. La segona via, projecta del tàlem fins l'escorça cingulada anterior, l'ínsula anterior, l'amígdala, l'escorça prefrontal i els ganglis basals, i s'encarregaria del component afectiu i motivacional del dolor així com dels aspectes cognitius (d'anticipació i expectància) de l'experiència dolorosa (figura 6).

Es destacaria, per tant, dos tipus de sistemes: un ascendent (nocioceptiu), vinculat a la percepció somatosensorial, i un altre descendent (antinocioceptiu), el qual s'associa a factors cognitius (vivència) front al dolor. El component emocional (depenent de l'ínsula) modularia a la baixa el llindar a partir del qual un estímul es percep com a dolorós, implicant una activació anòmala del circuit del dolor (Deus, 2009).

La interrelació entre els diferents components inclou vies endògenes que permeten inhibir el dolor i facilitar l'experiència dolorosa. L'equilibri entre els mecanismes implicats és crucial per a la percepció del dolor. Una alteració, estructural o funcional, en algun d'ells, pot contribuir al desenvolupament o manteniment dels estats de dolor crònic.

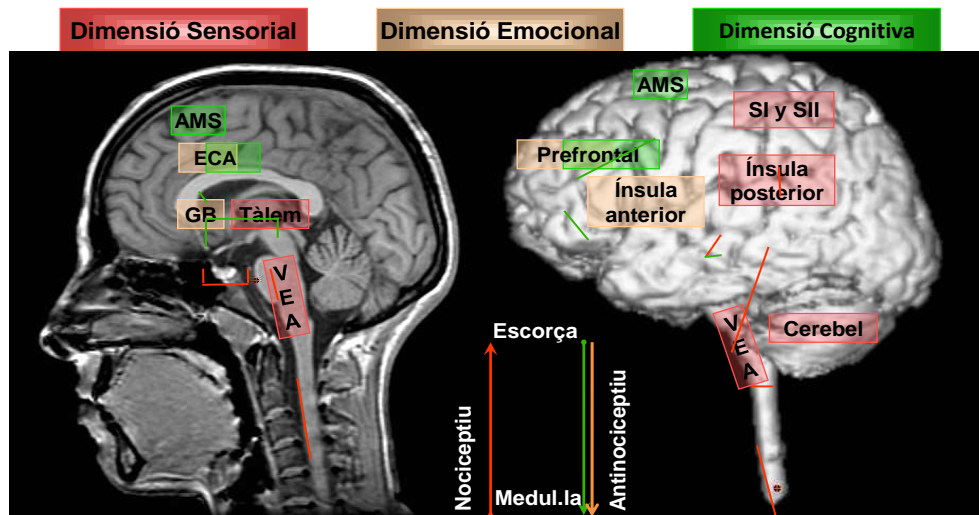


Figura 6. Circuit neural del dolor. **AMS:** àrea motora suplementària. **ECA:** escorça cingulada anterior. **GB:** ganglis basals. **VEA:** vies espinals ascendents. **SI:** àrea somestèsica primària. **SII:** àrea somestèsica secundària. Adaptat de Deus, (2009)

La FM s'associa a canvis funcionals en les estructures implicades en el processament del dolor, les àrees de la matriu presenten un augment de l'activitat i més perllongada en el temps front a estímuls somatosensorials, canvis en la connectivitat funcional en estat de repòs i alteració de la neurotransmissió cerebral (Deus, 2009; Pujol i cols., 2009; Pujol i cols., 2014).

2.4.1. Alteracions estructurals

La morfometria basada en Voxels (VBM), tècnica que avalua el volum de la substància gris i la substància blanca cerebral, ha permès objectivar canvis macroscòpics en la substància gris de determinades àrees relacionades amb el processament del dolor (Davis i cols., 2013).

Els estudis portats a terme amb malalts de FM, han demostrat la presència d'atròfia en el còrtex prefrontal (Kuchinad i cols., 2007; Jensen i cols., 2013), l'ínsula (Robinson i cols., 2011), tàlem (Schmidt-Wilcke i cols., 2007), substància gris periaqueductal (PAG) (Fallon i cols., 2013), zona superior del lòbul parietal (Fallon i cols., 2013) i el gir parahipocampal (Wood i cols., 2009; Kuchinad i cols., 2007). Contràriament, s'ha detectat un increment de substància gris en ganglis basals, cerebel esquerre, escorça orbitofrontal esquerra (Schmidt-Wilcke i cols., 2007), en la circumvolució frontal superior i temporal inferior (Jensen i cols., 2013) i àrees somestèsiques primàries (SI) bilaterals (Fallon y cols., 2013).

A priori, ni la durada del dolor crònic, la discapacitat funcional derivada del dolor ni l'afecte negatiu es relacionarien amb la pèrdua volumètrica, tot i que hi ha estudis que demostren que la disminució estructural seria proporcional al temps de durada de la malaltia. Curiosament, la pèrdua associada a l'edat s'acceleraria per 3 en malalts amb FM respecte a subjectes sans (Kuchinad i cols., 2007; Jensen i cols., 2013).

Jensen i col·laboradors (2012) descriuen una disminució volumètrica i de la densitat de l'escorça cingulada anterior (ECA) interrostral més pronunciada en malalts amb FM de llarga evolució. L'ECA i l'ínsula són zones clau involucrades en els aspectes vivencials del dolor (Cifre i cols., 2012), mentre que el còrtex frontal estaria més relacionat amb els components motivacionals i anticipatius del dolor (Burgmer i cols., 2009; Burgmer i cols., 2010). El fet que

Hsu i col·laboradors (2009) objectivin una reducció del volum de l'ínsula anterior esquerra relacionada amb l'alteració de l'estat d'ànim en els malalts amb FM, confirma la vinculació de la malaltia a la vivència afectiva més que al dolor per se. Aquest fet motiva la necessitat de controlar la presència de trastorn de l'estat d'ànim comòrbid a la malaltia en la interpretació dels resultats neuroestructurals (Jensen i cols., 2013).

L'alta prevalença del trastorn depressiu en malalts amb FM ha portat, per tant, a estudiar la relació entre ambdues malalties i el seu correlat neuroanatòmic.

Burgmer i col·laboradors (2009) plantegen que la reducció de matèria gris podria predir la sensibilització central en malalts amb FM i l'alteració de l'estat d'ànim comòrbid, ja que les estructures implicades correlacionen amb el processament del dolor amplificant i exacerbant la percepció del dolor per l'estat d'ànim. Les estructures frontals medials relacionades amb l'atenció i el processament de la informació del món interior i l'ínsula implicarien una alteració en les decisions de tipus emocional (Walteros, 2011), així com una major atenció corporal (Seitz, 2006).

La qüestió que es planteja és si els canvis estructurals de les àrees relacionades amb la matriu del dolor són conseqüència de la malaltia, a factors neurobiològics que contribueixen al desenvolupament de la malaltia o a ambdues (Cagnie, 2014)

2.4.2. Alteracions funcionals

2.4.2.1. Estudis amb Ressonància Magnètica funcional

La Ressonància Magnètica funcional (RMf) avalua la resposta cerebral a estímuls experimentals que poden ser cognitius, emocionals o sensitivo-motors, detectant el canvi de la concentració d'oxigen present a l'hemoglobina en sang (procediment BOLD), i transformant les dades en imatges (Figura 7) (Deus i cols., 2005). Per altra banda, el cervell humà és un circuit funcional amb estructures corticals altament relacionades. La RMf permet, també, avaluar la

connectivitat de l'activitat neuronal i metabòlica que es produeix en estat de repòs i en situacions experimentals dels circuits cerebrals, i entre ells el corresponent a la matriu del dolor.

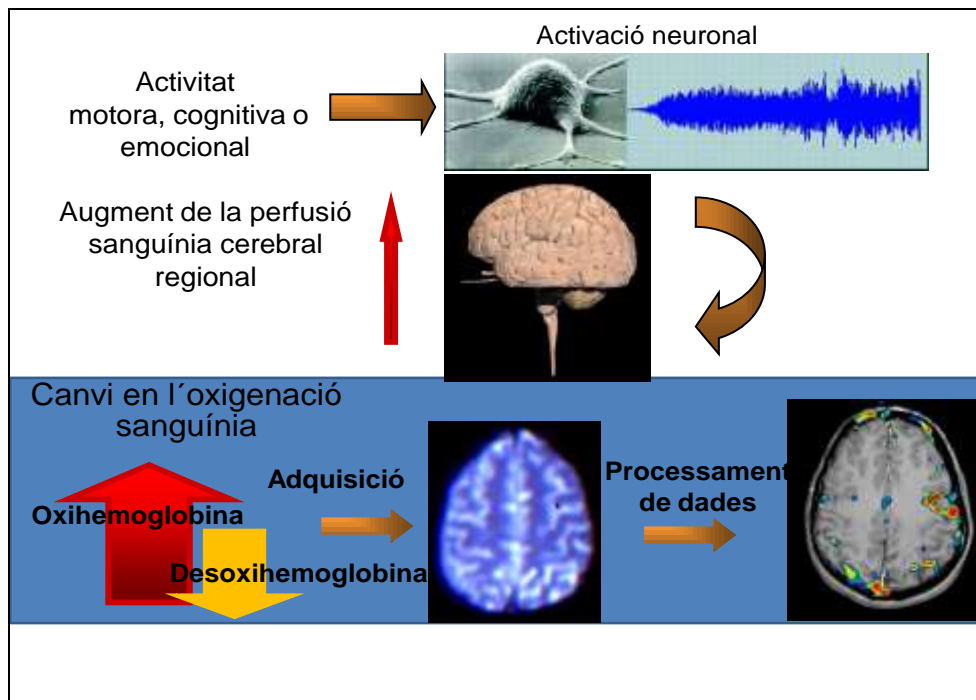


Figura 7. Mecanisme de funcionament de la ressonància magnètica funcional (RMf). Adaptat de Deus (2009).

Els estudis amb RMf en l'estudi del dolor detecten el metabolisme cerebral en resposta a dues situacions experimentals: la primera, front l'administració d'un estímul, el qual l'individu control i el malalt amb FM el percepc com a dolorós.

Estudis iniciats per Gracely (2002), demostren que front la percepció del dolor, i amb independència del llindar a partir del qual es percep l'estímul, tant el grup FM com el grup control, activen les mateixes àrees còrtico-subcorticals. Les àrees amb major activació front l'estímul dolorós són l'escorça somatosensorial (SI, SII), l'escorça cingulada i insular, l'escorça frontal i motora, l'àrea motora suplementària i l'amígdala. Estudis posteriors, destaquen una hipoactivitat en el tàlam, els ganglis basals (caudat) i la regió gris PAG (Gracely 2002; Cook i cols., 2004; Gisecke i cols., 2005; Deus i cols., 2006; Jensen i cols., 2009; Pujol i cols., 2009; Burgmer i cols., 2009 i 2010).

En la segona situació experimental, s'administra un estímul de la mateixa intensitat als dos grups d'estudi, amb independència de la percepció subjectiva de dolor. S'observa que a més sensació dolorosa, en el malalt amb FM, s'activen de forma significativa, contralateral i més intensament l'ínsula, el putamen i la circumvolució temporal superior. Això suggereix un increment en el processament central del dolor (Gracely, 2004)(Figura 8).

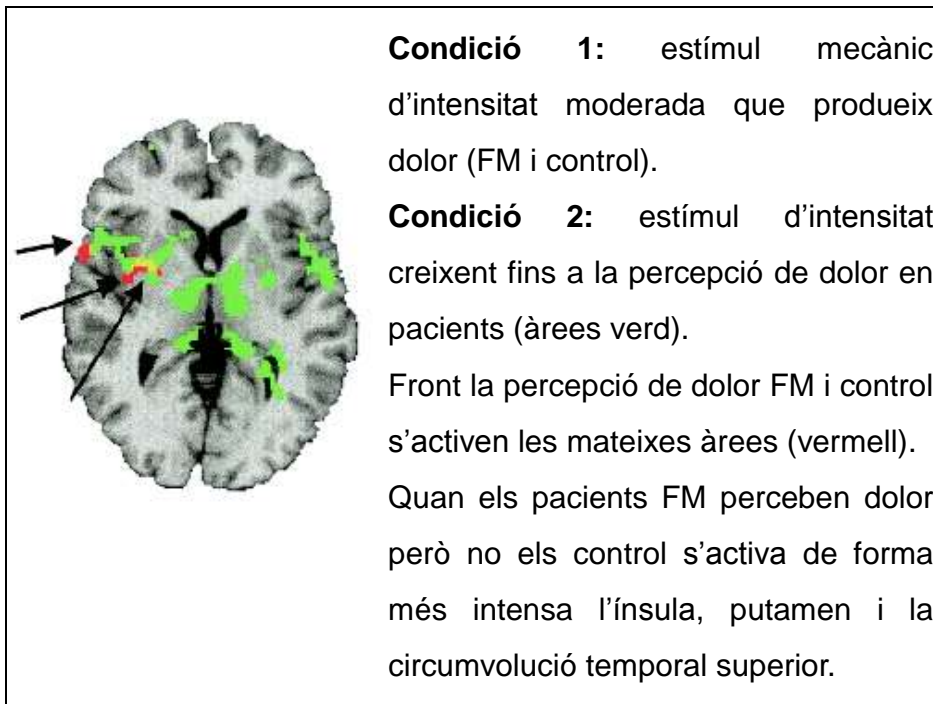


Figura 8. Processament central del dolor. Adaptat de Gracely i col·laboradors, 2004.

En un estudi previ, Farrel i col·laboradors (2001) començaven a apuntar sobre la implicació dels factors psicològics, com el *locus de control*, en patrons diferenciats d'activació de les estructures de la matriu en situacions de dolor. En aquesta línia, Gracely (2004) (figura 9), descriu per primera vegada la relació directament proporcional entre la vivència del dolor i les estructures de la matriu del dolor. Proposa que, amb independència de l'estat d'ànim, a més índex de percepció "catastròfica" és a dir, pensaments d'anticipació, major activació de les àrees relacionades amb el dolor (escorça frontal medial i el cerebel), l'atenció al dolor (ECA i escorça prefrontal dorsolateral), els aspectes

emocionals del dolor (*claustrum*, molt relacionat amb l'amígdala) i el control motor (activació bilateral de l'amígdala) (figura 9).

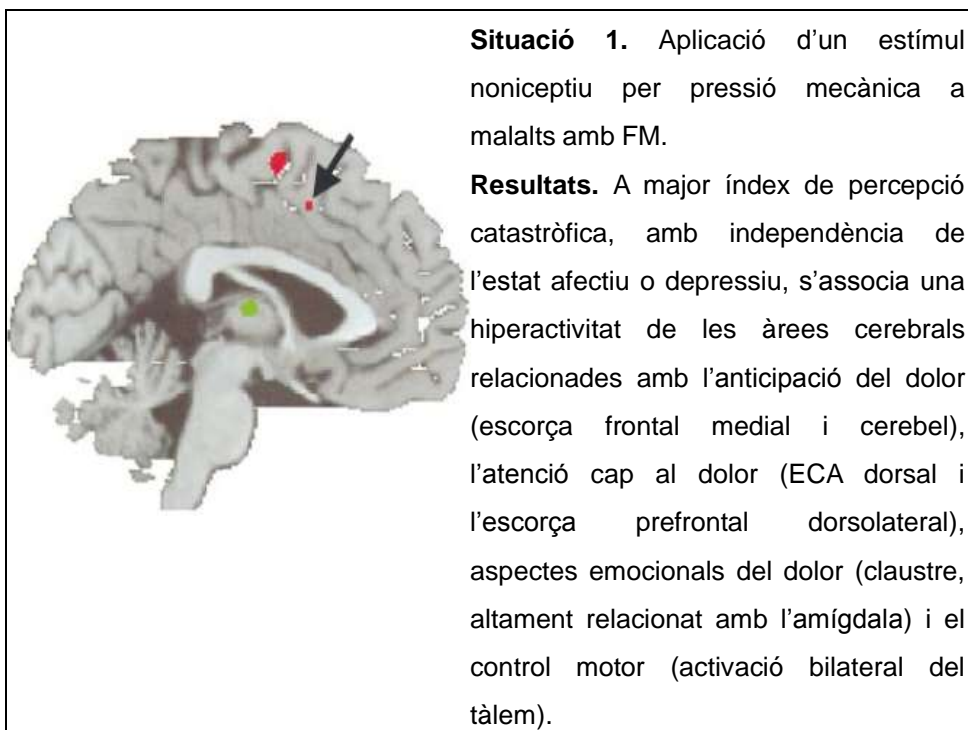


Figura 9. Estudi de les estructures de la matriu del dolor i aspectes emocionals. Adaptat de Gracely i col·laboradors (2004).

En el mateix any, Gisecke i col·laboradors descarten la relació entre l'alteració de l'estat d'ànim, com a trastorn de l'eix I segons DSM, i la major sensibilitat al dolor. No obstant això, sí que el relacionen amb regions involucrades en el processament de característiques afectives de l'experiència dolorosa. En aquesta línia, Cook (2004) destaca la presència d'activació de la substància gris PAG en controls i una hipoactivitat en els malalts FM. Aquesta zona està molt implicada en la modulació de la via descendent del dolor. Deus i col·laboradors (2006) repliquen els estudis de Gracely. En la primera condició detecten una activació en les àrees medidores de la resposta al dolor (àrea sensitivo-motora primària, escorça parietal, ínsula i l'ECA). Jensen (2009) observa una menor activació de l'ECA rostral que també està implicada en la inhibició descendent del dolor. Posteriorment, Pujol i col·laboradors (2009) apliquen la segona condició, demostrant que els pacients amb FM presenten

major activació de la matriu del dolor i més perllongada en el temps i, a més, no inhibeixen l'ínsula després de l'aplicació del dolor mecànic (figura 10).

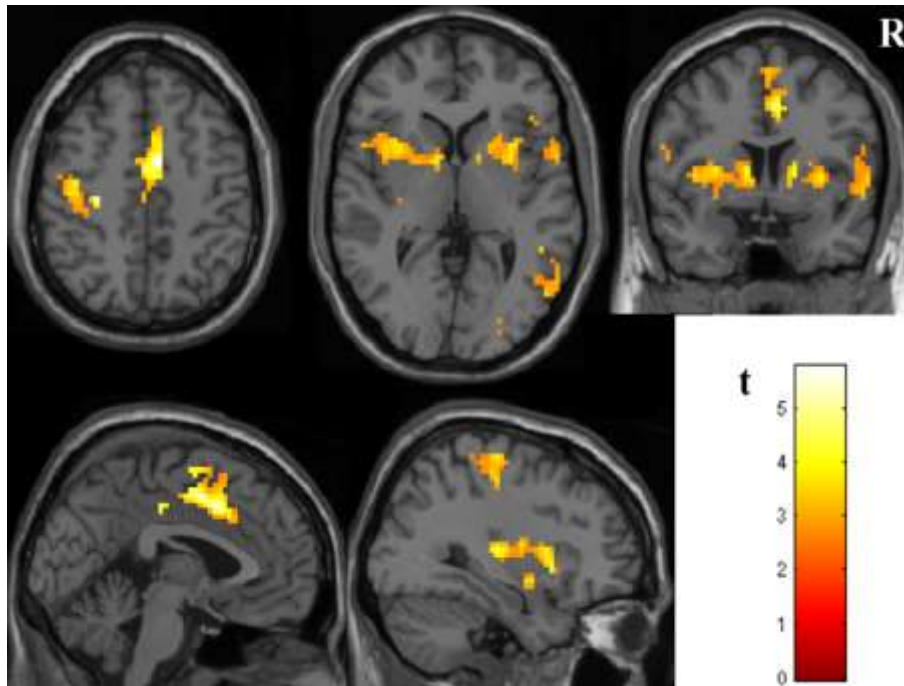


Figura 10. Anàlisi de la resposta al dolor en pacients amb FM i C (Pujol i cols., 2009).

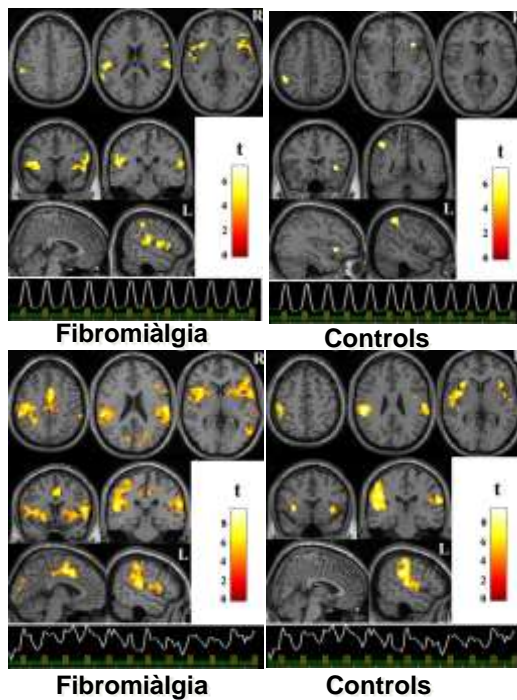


Figura 11. Resposta cerebral al dolor a una pressió de 4Kg en el polze dret en pacients amb FM i control (Pujol i cols., 2009).

Figura 12. Durada de la resposta cerebral al dolor a una pressió de 4Kg en el polze dret en pacients amb FM i control (Pujol i cols., 2009).

Aquest estudis porten a concloure que existeix un defecte del sistema inhibitori descendent del dolor en malalts amb FM. I que la clau de la malaltia recau més en la vivència del dolor (regulada per l'ECA i l'ínsula) que per la intensitat per se de l'estímul dolorós (Deus, 2006) (Figura 13).

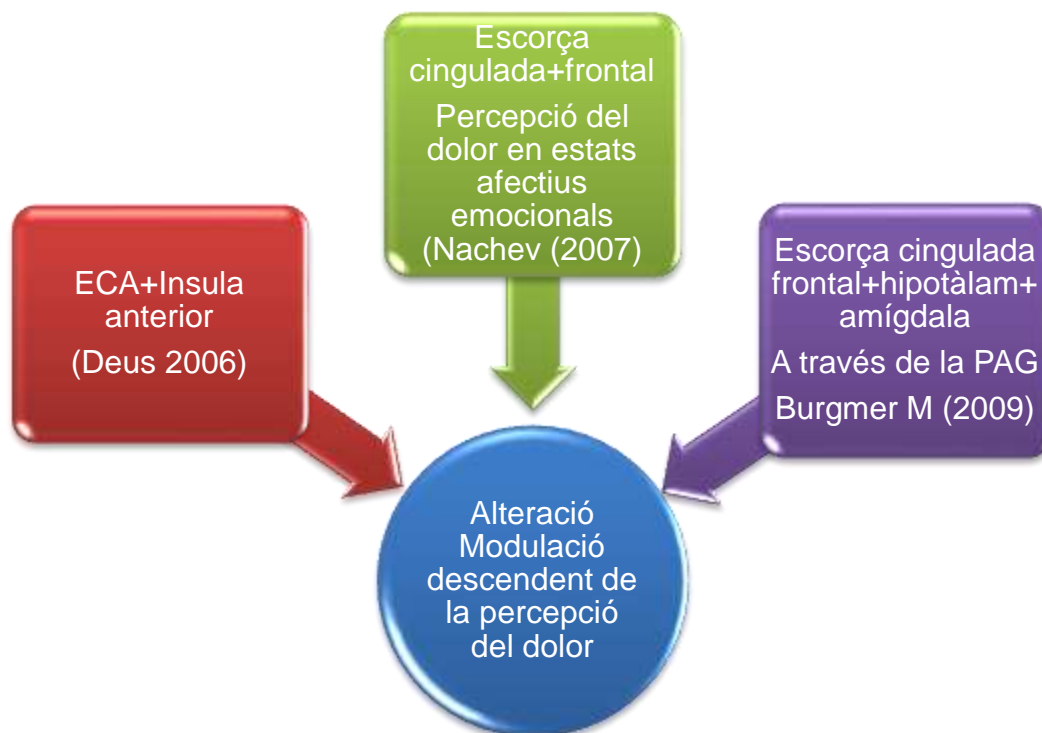


Figura 13. Estructures implicades en la percepció i vivència del dolor

2.4.2.2. Estudis amb Resonància Magnètica funcional: Connectivitat cerebral

Els estudis de connectivitat haurien de permetre objectivar la connexió implícita de les estructures que conformen la matriu del dolor i sobretot en les implicades en l'aspecte emocional (ECA, regió insular i la PAG) i evidenciar també canvis front les diferents intervencions terapèutiques.

Napadow (2010) descriu una elevada connectivitat entre estructures en la FM. Entre elles, les que estan implicades en l'atenció executiva i el que denomina la "red automática" (RA). La RA està involucrada en

l'autoconsciència corporal i depèn de la circumvolució frontal medial, l'hipocamp, l'escorça temporal lateral, l'escorça cingulada posterior, el precuneus i el lòbul parietal inferior. Napadow descriu una alta connectivitat amb l'escorça insular (encarregada del processament del dolor). Aquest augment de la connectivitat respondria, segons l'autor, a un estat d'hipersensibilitat al dolor, que es recolçaria per la constatació que després d'un tractament no farmacològic per al dolor, s'obtidria una disminució de la connectivitat d'ambdues àrees (RA-escorça insular).

Jensen i col·laboradors (2012) centren la seva atenció en l'ECA rostral i el tàlem durant l'activació del dolor. Observen que en controls, l'ECA presenta major connectivitat amb l'hipocamp bilateral, amígdala, tronc cerebral i medul·la ventromedial rostral (implicades novament en la modulació descendent del dolor), i major connectivitat entre el tàlem i l'escorça orbitofrontal (EOBF) lateral (estructura implicada en la modulació endògena del dolor i les emocions).

De fet, Cifre i col·laboradors (2012) demostren tant un increment com una disminució de la connectivitat funcional de les diferents regions en la FM. Així com una correlació negativa entre l'alteració de l'estat d'ànim i la connectivitat de la PAG, regió hipofuncionant en FM (Cook 2004), amb el tàlem i l'ECA.

Partint d'aquests estudis Pujol i col·laboradors (2014) centren la seva atenció en l'estudi de la PAG, considerada una estructura clau per la modulació del dolor. La PAG actua com una estació de relleu que pot atenuar i amplificar les senyals doloroses, per la seva projecció a la medul·la ventromedial rostral, i per tant, està molt implicada en el circuit ascendent i descendent del dolor (Benarroch i cols., 2012; Millan i cols., 2002). Els autors plantegen un estudi sobre el correlat del dolor clínic en diferents nivells del processament sensorial (somesstèsic, visual i auditiu) i centren l'atenció en la PAG. El resultat de l'estudi objectiva connectivitat tant en FM com en controls de la PAG amb ganglis basals, tàlem, ínsula, gir hipocampal i amígdala. En els malalts amb FM, es descriu una reducció de la connectivitat entre la PAG i la porció anterior de l'ínsula dreta i esquerra, l'amígdala esquerra i el tàlem dret. Destaca una correlació negativa de la percepció del dolor amb la connectivitat de la PAG i l'ínsula anterior esquerra, és a dir, a més dolor menor connectivitat (Figura 14).

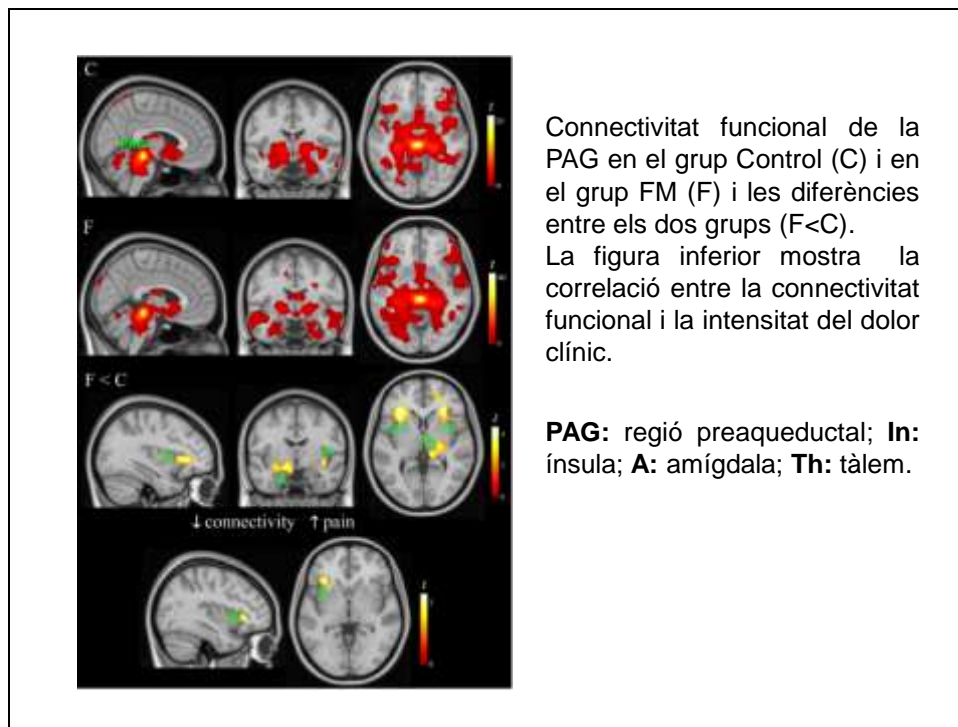


Figura 14. Anàlisi de la substància gris periaqueductal. Mapa de connectivitat en el grup C i FM així com de les diferències entre els dos grups (F<C). Correlació entre la connectivitat funcional i la puntuació de dolor clínic (Pujol i cols., 2014).

Les reduccions més significatives de connectivitat entre els dos grups d'estudi (FM i controls) es donen entre l'*operculum* parietal (SII) majoritàriament esquerra i el còrtex auditiu, visual i somestèsic (SI) així com amb l'ínsula posterior; i aquesta reducció és directament proporcional a la percepció del dolor (Figura 15).

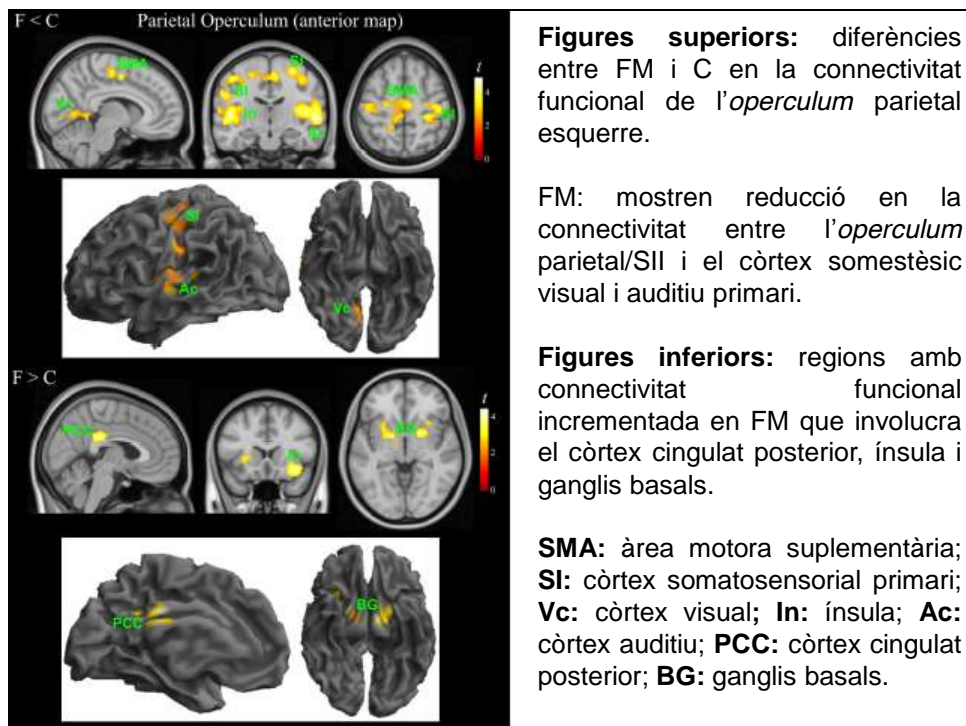


Figura 15. Diferències entre els grups en la connectivitat de l'operculum parietal esquerra (Pujol i cols., 2014)

Tenint en compte que estudis previs han demostrat la implicació de l'alteració de l'estat d'ànim en el processament sensorial, Pujol i col·laboradors covarien la presència de simptomatologia depressiva amb els resultats obtinguts en neuroimatge funcional, i el patró és equiparable a l'anteriorment descrit. Per altra banda, la FM com a grup, mostra increments de connectivitat entre l'àrea SII i el còrtex posterior cingulat, el precuneus (àrea del lòbul parietal superior, que està relacionada amb la memòria episòdica, el processament visuoespacial i l'autoconsciència), el putamen ventral i l'ínsula ventral. Tot i que els pacients amb major dolor subjectiu presenten major connectivitat entre l'àrea SII i el còrtex cingulat posterior, el còrtex cingulat anterior, el gir angular esquerra i el còrtex prefrontal esquerra, el perfil de connectivitat és similar amb la covariació de l'estat afectiu. Per tant, la presència de simptomatologia ansiosa-depressiva no medïa en la correlació entre el dolor i la connectivitat funcional basal, resultats consistents amb els de Jensen i col·laboradors (2010). Això suggereix que la influència de l'afecte negatiu i el dolor és encara molt complex (Pujol i cols., 2014) (Figura 16).

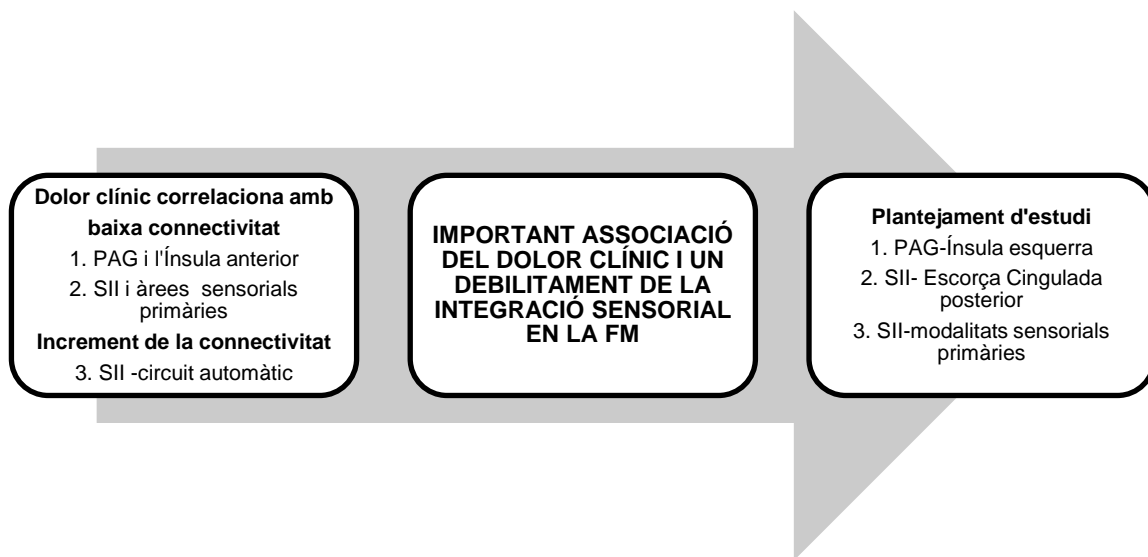


Figura 16. Conclusions de l'estudi de Pujol i col·laboradors (2014) i proposta d'estudi posterior.

L'amígdala i l'ínsula, dos components importants del sistema límbic descendent i de projecció a la PAG (Coghill, 1999), presenten una disminució de la connectivitat funcional en la modulació inicial del dolor. Això suggereix una regulació a la baixa en la seva influència a la PAG (Pujol i cols., 2014).

En situacions normals, la PAG exerceix una inhibició tònica dels sistema sensorial ascendent (Millan i cols., 2002; Staud i cols., 2011). Una reducció d'aquest efecte pot contribuir a la situació de dolor de la FM per un filtratge incorrecte de les senyals sensorials i que s'afegiria a alteracions d'altres estructures implicades en l'analgèsia endògena (Gracely i cols., 2003). Per tant, la baixa connectivitat entre SI i SII front l'estimulació nociocèptica, descrita també per Cragg i col·laboradors (2012), indica una pobra integració de la informació sensorial general davant els estímuls no nociocèptius multisensorials (Lopez-Solà, 2014). Prèviament, Napadow i col·laboradors (2010) ja destacaven una anormal relació entre l'*operculum* parietal i regions insulars (zona relacionada amb l'autoconsciència i la focalització al dolor sense presència d'estímul). La consciència somàtica és un circuit molt actiu en situació de repòs i es relaciona negativament amb la regió *operculum*-ínsula (Harrison i cols., 2008, Kelly i cols., 2008, Harrison i cols., 2011, Pujol i cols.,

2012, Sepulcre i cols., 2012, Caseras i cols., 2013). Per tant, Pujol i col·laboradors plantegen que en absència d'estimulació i augment de la consciència atencional, el sistema SII-ínsula pot passar d'una correlació negativa a una positiva quan s'incrementa la demanda atencional (López-Solà, 2014). Això indica que la FM representaria una condició d'hipervigilància o atenció sostinguda a la sensació de dolor. Aquest plantejament seria coherent amb l'estudi de Napadow (2010), en el qual relaciona una major connectivitat de la RA, que disminueix després d'un tractament del dolor no farmacològic.

Per tant, Pujol i col·laboradors es plantegen que, de forma semblant als estudis proposats per Head (1920), on es destaca que les diferents modalitats del dolor epicrític (per contacte) s'inhibeixen mútuament fent prevaldre una sobre l'altra, el funcionament sensorial protopàtic, és a dir el dolor inespecífic i que implicaria una autoconsciència i atenció sostinguda mediada per regions insulars, entraria en competició amb altres modalitats sensorials que justificarien la baixa connectivitat en els estudis (SI-SII).

Els canvis en la connectivitat basal s'ha utilitzat també per monitoritzar la funció cerebral associada al tractament farmacològic. En aquest sentit, Schmidh-Wilcke i col·laboradors (2014), i Jensen i col·laboradors (2014), conclouen que el tractament amb Milnacipran (inhibidor selectiu de la recaptació de serotonina i noradrenalina) augmenta els processos antinocioceptius, ja que actua en la inhibició del dolor, i disminueix la connectivitat entre regions pro-nocioceptives i regions antinocioceptives en estat de repòs, concretament l'ECA rostral, l'escorça cingulada posterior i el còrtex insular, així com entre la PAG i el còrtex insular. Destaquen que els malalts amb baixa connectivitat funcional prèvia tenen majors reduccions en el dolor clínic.

En conclusió, existeix un desequilibri en la connectivitat funcional basal entre regions que processen el dolor i els circuits cognitivo-atencionals del cervell en malalts amb FM (ECA-Còrtex insular).

Estudis amb *Diffusion Tensor Imagin* (TDI), que quantifica els canvis microestructurals a partir del moviment de l'aigua del teixit cerebral, han evidenciat una disminució de la connectivitat d'ambós tàlems, regions insulars i de les vies córtico-talàmiques; i un augment de la connectivitat en la circumvolució postcentral, amígdala, hipocamp, circumvolució frontal posterior i escorça parietal posterior. A més dolor, major augment de la connectivitat de la circumvolució frontal superior dretarelacionada amb els components afectius del dolor (Lutz i cols., 2008). Aquest estudi ve a ratificar un de previ de Sundgren i col·laboradors (2007) que ja va evidenciar una disminució de la connectivitat del tàlem dret (estructura de relleu sensorial) i que porta a l'autor a proposar que la seva disfunció podria donar lloc a un augment de l'entrada sensorial a S1. Conclusions coherents amb les anteriorment descrites en estudis de connectivitat.

2.4.2.3. Estudis funcionals amb Tomografia per Emisió de Positrons i Tomografia Computeritzada de Fotó Simple

La Tomografia per Emisió de Positrons (PET) i la Tomografia Computeritzada d'Emisió de Fotó Simple (SPECT) medeixen l'activitat metabòlica a partir de l'administració endovenosa d'un radiotraqador i permet realitzar un mapa regional a partir de la seva captació.

Els estudis demostren una hipoperfusió en regions subcorticals en el tàlem i nucli caudat, dues estructures d'entrada d'estimulació sensorial prèvia a la recepció i d'integració cortical (Mountz i cols., 1995; Kwiatek i cols., 2000). La seva disfunció pot hiperactivar SI i SII per un defecte de filtratge (Mountz i cols., 1995; Wik i cols., 2003; Guedj i cols., 2007), tot i que hi ha estudis contradictoris en aquest sentit (Yunus i cols., 2004; Foerster i cols., 2011).

Guedj i col·laboradors (2007) refereixen, a més, una hipoperfusió en àrees afectivo-atencionals (escorça cingulada, àrees temporals medials anteriors) que es correlaciona amb la gravetat clínica i una hiperperfusió de l'escorça parietal, el que novament destaca la importància del sistema límbic.

Per altra banda, tot i que els estudis farmacològics amb PET són molt contradictoris per les tècniques i variabilitat dels radiotraqadors emprats, Wallit i

col·laboradors (2007) descriuen millora en el metabolisme d'estructures límbiques després d'un tractament integral. Harris i col·laboradors (2007) demostren una alteració en l'activitat analgèsica opioide endògena en FM que justificaria, segons l'autor, la resposta reduïda als opiacis exògens.

Un neurotransmissor important en la regulació del dolor, i entre altres les cognitives, és la dopamina (DA). Wood i col·laboradors (2007) evidencien una resposta anormal de la DA. L'augment de la sensibilitat al dolor s'associa a una disfunció en ganglis basals dels receptors D2/D3 (62) que pot reflectir una reducció de l'alliberació de DA, augment de la densitat o canvis en l'afinitat del receptor i activitat reduïda de l'enzim descarboxilasa de DA en malalts de FM (63).

2.4.3. Alteracions en la neurotransmissió cerebral

La Ressonància Magnètica Espectroscòpica (RMe) detecta la concentració de metabòlits in vivo. S'ha observat un augment del nivell de glutamat i glutamina en l'ECA davant d'estímuls dolorosos. En malalts amb FM es detecten concentracions anormalment altes en àrees relacionades amb el processament del dolor (Harris i cols., 2010), com l'ínsula posterior dreta (Harris i cols., 2009; Olivan i cols., 2013), escorça parietal posterior (Harris i cols., 2009; Olivan i cols., 2013), hipocamp (Olivan i cols., 2013), i amígdala dreta. Aquestes troballes es correlacionarien amb la disminució de la substància gris observada en l'amígdala (Lutz 2008, Burgmer 2009) i l'ínsula (Kuchinad i cols., 2007; Valet i cols., 2009) i per l'augment en S1 (Fallon i cols., 2013), i per altra banda per l'augment de l'activitat en l'amígdala (Giesecke i cols., 2005), ínsula (Gracely i cols., 2002; Cook i cols., 2004; Giesecke i cols., 2005, Staud i cols., 2008); Pujol i cols., 2009) i en l'escorça sensorial (Pujol i cols., 2009) en malalts amb FM.

S'ha descrit també, alteracions dels nivells de Mioisonitol en FM, un metabòlit present als astròcits que regulen el volum cel·lular. Els astròcits estan implicats en l'absorció, metabolisme i reciclatge del glutamat (Fayed i cols., 2010). Per tant, la hiperestimulació sostinguda del glutamat i glutamina podria ser la responsable de l'atròfia estructural al ser un neurotransmissor amb alta capacitat tòxica. La ratio mioisonitol-creatina (indicador de l'energia cel·lular),

s'ha observat disminuïda en hipocamp i l'escorça parietal posterior (Fayed i cols., 2010), en l'àrea sensoriomotora i l'hipocamp esquerre (Fayed i cols., 2010). L'augment del mioisonitol a l'amígdala dreta i tàlem dret s'ha relacionat amb pacients amb simptomatologia dolorosa més greu, presència de fatiga i simptomatologia depressiva (Valdés i cols., 2010), i el glutamat i la glutamina es relacionen amb el tret "catastrofisme" en l'escorça cingulada posterior (Fayed i cols., 2012).

Per altra banda, destaca una disminució de N-acetil aspartat (NAA), un marcador de la densitat i la funció neuronal, en l'hipocamp i l'amígdala de malalts amb FM. Aquesta troballa probablement es pot relacionar amb alguns dels dèficits cognitius, els problemes del son i el processament emocional (Emad i cols., 2008; Fayed i cols., 2010; Valdés i cols., 2010).

La colina es troba en concentracions variables a l'EPFDL i nucli caudat esquerre que no es dona en controls (Petrou i cols., 2008) i en baixes concentracions en l'hipocamp esquerre (Fayed i cols., 2010) i que podrien estar en relació amb funcions executives per implicar el circuit fronto-subcortical.

Altres neurotransmissors com la serotonina, la noradrenalina i la substància P estan involucrats tant en les projeccions ascendents com en les inhibidores descendents que atenuen la percepció nociocèptica.

Tots aquests neurotransmissors també estan involucrats en l'afecte, el son i la funció cognitiva (Stahl i cols.; 2009) que està freqüentment compromesa en la malaltia.

2.5. Neuropsicologia de la Fibromiàlgia

Les dificultats o trastorns neurocognitius, altrament denominats *fibrofog* expressats de formes molt diverses, són una queixa habitual i d'important preocupació en els malalts amb FM. Les queixes més freqüentment referides són els oblitats de tasques a fer, encàrrecs i dificultat en l'evocació de les paraules que interfereix en el diàleg i en el nom de les persones conegudes. Per altra banda, el pacient també refereix dificultat per a centrar l'atenció i mantenir la concentració en la lectura, el càlcul i en l'alternança de tasques. Els malalts també refereixen dificultat en l'organització personal, que es torna

erràtica i destaquen, a més un alentiment mental o “boira mental” (Glass, 2008; Kravitz i cols., 2015).

La percepció subjectiva de dèficit en el malalt amb FM és, per tant, molt important, però no sempre les queixes correlacionen amb troballes objectives (Cote i cols., 1997; Grace i cols., 1999; Shur 2003; Apkarian i cols., 2004; Kim i cols., 2012; Shmygalev i cols., 2014). Alguns estudis el relacionen més amb la percepció subjectiva d'una disfunció cognitiva que a un dèficit real, altrament denominat per Boone (2009) com a hipocondríasi neurocognitiva. Per altra banda, la fatiga que tant freqüentment acompanya la malaltia, és la variable clínica que més es relaciona amb la queixa cognitiva. Aquesta pot influenciar en l'esforç durant l'execució del test i interferir en la validesa de l'exploració (Grace i cols., 1999). Todd i cols. (1998) destaquen que, de la mateixa manera que els malalts de FM poden presentar respostes fòbiques a situacions on anticipen un inici o un increment del dolor, en diferents situacions quotidianes, el baix esforç durant una tasca cognitiva podria interpretar-se com un mecanisme d'evitació (conegut com a cognifòbia), incrementant per tant la incapacitat funcional del malalt.

Dels estudis portats a terme, una part d'ells detecten un compromís en les capacitats cognitives, la majoria dels quals se centren en dèficits en l'atenció selectiva i dividida, la memòria declarativa, la memòria de treball i les funcions executives (Park i cols., 2001; Dick i cols., 2002; Glass 2006, 2008; Pericot-Nierga i cols., 2009; Harker i cols., 2011; Correa i cols., 2011; Cherry 2014; Tesio i cols., 2015) i les relacionen parcialment amb el dolor (Grace i cols., 1999; Park i cols., 2001; Mungía-Izquierdo i cols., 2008; Gelonch i cols., 2013).

Segons Katz i col·laboradors (2004) els pacients amb FM presenten major vulnerabilitat a presentar dificultat cognitiva que la resta de malalties reumatològiques. En aquest sentit, els estudis comparatius amb malalties que impliquen dolor i fatiga com la migranya, el dolor musculoesquelètic (Hooker i cols., 1986; Kewman, 1991), i l'artritis reumatoide (Dick, 2002), destaquen com a relació més consistent la del dolor i el deteriorament de l'atenció i de la velocitat psicomotora. Es destaca, però, que no hi ha diferències significatives entre els grups d'estudi malgrat aquesta relació. Per tant, tenint en compte els

resultats, Glass (2006) proposa una vinculació clara del dolor amb l'aspecte atencional.

Els malalts de FM presenten deteriorament de la capacitat mnèsica i aquest deteriorament es relaciona amb una autoeficàcia mnèsica més pobre (Glass i cols., 2005). Aquest aspecte és molt important ja que la prevalença de presentar compromís tant en el funcionament cognitiu en general i en el funcionament mnèsic, està molt correlacionada amb la percepció incrementada de la gravetat de la malaltia, comprometen la seva vegada, la salut mental del pacient amb FM (Katz i cols., 2004).

Diversos estudis destaquen la interferència del dolor en les funcions executives quan està implicat el component emocional. Treballs amb el Test de Iowa, que valora la presa de decisions en la vida real (Bechara i cols., 1994), destaquen una relació positiva entre la intensitat del dolor i l'alteració del test executiu, concretament en la presa de decisions (Apkarian i cols., 2004; Verdejo-García i cols., 2009). De fet, de forma novedosa s'ha descrit i remarcat la implicació d'aspectes psicològics-emocionals que condicionen la percepció del dolor en el malalt, i interfereixen a la vegada l'execució cognitiva. Hi ha dades que mostren que hi ha una relació positiva entre la percepció del dolor i l'anticipació dolorosa, i que aquesta relació té un correlat neurofuncional clar, descrit amb anterioritat en l'apartat de neuroimatge en la FM del present treball (Deus i cols., 2006; Pujol i cols., 2014, García i cols., 2014).

Com s'ha citat anteriorment, altres capacitats alterades de la funció executiva, com la memòria de treball verbal i visual, han mostrat en diversos estudis correlats neurofuncionals. Luerding (2008) relaciona l'alteració de la memòria de treball no verbal amb l'activació de l'EPDL esquerra i la memòria de treball verbal amb l'activació de l'escorça motora suplementària. Troba, a més, correlacions de la memòria de treball amb el dolor i l'activació del còrtex medial frontal i prefrontal i del còrtex cingulat anterior. Aquestes troballes les interpreta com un correlat de la interacció entre el dolor i la cognició. Més recentment, Seo i col·laboradors (2012) relacionen l'alteració de la memòria de treball amb l'activació del circuit mnèsic fronto-parietal, i de forma parcial tant amb el dolor com amb l'alteració de l'estat d'ànim i l'ansietat associada al dolor.

Una altra funció executiva, la inhibició cognitiva o interferència mesurada amb el test de Stroop, objectiva alteracions en les dues primeres condicions de la prova, però la resposta en la condició d'interferència del grup FM és similar amb la del grup control. Aquest resultat porta a concloure que els malalts amb FM no presenten tant una alteració en els processos d'inhibició cognitiva si no més aviat una disminució de la velocitat psicomotora (Shur, 2003; Veldhuijzen i cols., 2012). Altres autors obtenen, però, diferències significatives entre els malalts amb FM i els controls sans (Cherry, 2014). En aquest sentit, Martinsen i col·laboradors (2014) en el seu estudi amb MRI durant l'execució de la prova d'interferència del test Stroop, obtenen temps de reacció més llargs, que es relacionen amb una reducció de l'activació del nucli caudat i de l'hipocamp durant la prova. Aquesta troballa molt probablement afecta el mecanisme d'aprenentatge cognitiu en pacients amb FM. La fluència verbal, una altra funció executiva mostra resultats dispars (Park i cols., 2002; Cherry i cols., 2014).

Malgrat la sensació d'alentiment cognitiu que refereixen els malalts, els estudis en aquest sentit, conclouen que no es tracta tant d'un alentiment en la velocitat de processament cognitiu, sinó que es tracta més d'un dèficit selectiu, concretament en la velocitat de la denominació de les paraules i els colors (Leavitt i cols., 2008) i/o en la velocitat visomotora (Cherry, 2014), però no en el processament de la informació global, que es manté equiparable als subjectes sans (Park, 2001). Cal destacar que aquesta funció sembla correlacionar significativament amb el grau de fatiga present en el malalt (Shur, 2003).

Com s'ha vist fins ara, els estudis se centren en aspectes concrets del sistema atencional, però aquest té una complexitat que va molt més enllà del que habitualment s'explora en els estudis. En un interessant treball, Correa i col·laboradors (2011) conclouen que el circuit frontal subjacent al control atencional, tant d'orientació temporal com de resposta d'inhibició (en una prova de *go no-go*), està disfuncional en la malaltia. Posteriorment, Miró i col·laboradors (2011), intenten discriminar quin dels tres sistemes implicats en la funció atencional (el sistema d'alerta, el sistema d'orientació i el sistema de funcionament executiu) estan alterats en la FM. Els resultats mostren que els malalts amb FM presenten deteriorament en el control executiu, que implicaria

l'atenció dividida i la memòria de treball, una reducció de l'estat de vigilància i de preparació de la resposta front un estímul, que traduiria un temps de reacció menor de resposta a l'entorn, així com un major estat d'alerta que implicaria menors errors front estímuls aversius. Tant l'estat d'alerta com la reacció a situacions negatives mostren, segons l'autor, major relació amb la depressió, l'ansietat i la qualitat del son. Aquest darrer, és a més un predictor significatiu per l'estat d'alerta però no pel de vigilància.

Per tant, abans d'afirmar que les dificultats cognitives són atribuïbles a una disfunció neurològica amb implicació parcial de la percepció del dolor, la recerca hauria de demostrar que aquests dèficits no són deguts, també, a altres variables associades a la FM com les alteracions de l'estat d'ànim.

El dolor crònic pot generar una marcada alteració emocional caracteritzada per Trastorn d'Ansietat i trastorns de l'estat d'ànim. Aquest estat pot condicionar de forma negativa tant la intensitat de la simptomatologia com els curs de la malaltia (Buskila i cols., 2007; Arnold, 2008). En aquesta línia, la presència de trastorn depressiu i/o ansiós i del trastorn del son, que habitualment l'acompanya, es relaciona amb la dificultat de l'atenció i la funció executiva (Mungía-Izquierdo i cols., 2008, Seo i cols., 2012) i mnèsica en alguns estudis (Shur, 2003; Mungía-Izquierdo i cols., 2008; Glass, 2008, Seo i cols., 2012), però altres obtenen resultats en sentit contrari (Park, 2001, Tesio i cols. 2015).

Diversos estudis descriuen alteració en la memòria declarativa d'evocació immediata i diferida (Grace i cols., 1999, Park, 2001, 2002; Leavitt, 2006; Glass, 2008; Pericot-Nierga i cols., 2009; Gelonch i col., 2013 i Tesio i cols., 2015), però no tots troben una relació entre l'alteració mnèsica i el trastorn depressiu i el trastorn d'ansietat. Alguns estudis desmenteixen la presència de compromís mnèsic, però parteixen d'una població baixa o no controlen la presència de psicopatologia (Shur, 2003; Kim 2012). Tot i així, la

presència de dificultat mnèsica, però, no segueix un curs progressiu (Pericot-Nierga i cols., 2009).

Els estudis sobre la capacitat d'aprenentatge portats a terme amb el *Rey Adult Verbal Learning Test (RALVT)* no detecten alteració en la corba d'aprenentatge dels malalts amb FM respecte als controls (Cherry, 2014), però sí que destaca una relació del trastorn depressiu en el funcionament mnèsic del record immediat, en el record diferit i en el reconeixement (Shur, 2003). Luerding (2008) i Kim (2012) estudien l'afectació asimètrica de la memòria, així com la memòria episòdica a curt i a llarg plaç. D'acord als seus resultats, aquests autors destaquen una normalitat en la memòria verbal, i un compromís de la memòria d'evocació visual immediata i a curt plaç. Però no es controla l'efecte de l'estat d'ànim en l'estudi. Segons Leavitt (2015), la pèrdua de memòria resideix en la inhabilitat de filtrar apropiadament la informació rellevant per a la seva codificació. De manera, que els mecanismes de codificació mnèsica que operen en la formació de records episòdics per esdeveniments quotidians, funcionarien incorrectament davant diferents tipus de distractors no pertinents a la informació que un pretén codificar. Per tant, l'alteració en la funció de les estratègies mnèsiques emprades, com la funció executiva, seria la responsable de la dificultat de codificació mnèsica.

Finalment, Duschek (2013) estudia el compromís de la memòria implícita, molt poc estudiada en aquesta malaltia. La memòria implícita s'entén com a la influència de l'experiència prèvia en el comportament del malalt, sense ser aquest conscient d'aquesta experiència. L'autor conclou que els malalts amb FM presenten un menor rendiment en la memòria implícita, relacionant aquest rendiment amb la intensitat del dolor, mentre que l'impacte de la depressió i l'ansietat en l'execució el considera menor.

No hi ha, per tant, un clar consens que expliqui la influència de l'alteració de l'estat d'ànim en el funcionament cognitiu del malalt amb FM.

En resum, cal remarcar que la disparitat de resultats entre els diferents estudis radica en la presència d'una població baixa en la major part d'ells, la

utilització de tests cognitius diferents per valorar la mateixa funció, en alguns casos no es té en compte la presència de trastorn psicopatològic ni la seva intensitat, ni la heterogeneïtat simptomatològica en el grup de malalts estudiats, ni, finalment, el gènere.

3. Trastorn de l'estat d'ànim

3.1. Introducció

La depressió és un trastorn de l'estat d'ànim o de l'afecte, que pot ser transitori o permanent. Es caracteritza per un estat de tristesa constant, apatia, irritabilitat, incapacitat total o parcial per a gaudir de les situacions quotidianes (anhedònia), baixa autoestima, sentiments d'inutilitat i impotència. Freqüentment s'acompanya de simptomatologia somàtica diversa com fatiga, alteració del son i de l'alimentació i inhibició del desig sexual, entre altres; simptomatologia ansiosa i cognitiva, com alentiment en el pensament, dificultat en l'atenció i la concentració, la capacitat d'aprenentatge i de la memòria, la fluïdesa verbal i el temps de reacció. Amb un patró d'afectació subcortical i funcions corticals respectades. L'afectació cognitiva es relaciona amb quadres depressius més greus amb independència de l'edat i amb remissió posterior a la resposta terapèutica. Malauradament, hi ha autors que dubten de la remissió completa de les alteracions cognitives, i la relacionen amb un mal pronòstic i recurrència simptomatològica, amb major probabilitat de desenvolupar un procés de deteriorament a llarg plaç no reversible (Urretavizcaya i cols., 2005).

La depressió és una malaltia heterogènia. De tots els subtipus de trastorns de l'afecte, el trastorn depressiu major i la distímia són les patologies més freqüents. La depressió pot tenir importants conseqüències socials, laborals i personals (Kessler i cols., 2005), des de la incapacitat laboral, l'aïllament social i l'abandonament de la cura personal fins al suïcidi.

El 12% dels homes i un 26% de les dones, en edats compreses entre 15 i 54 anys, presentaran un episodi depressiu al llarg de la seva vida (Angst, 1999). En un ampli estudi europeu la prevalença és del 10,5% en les dones i del 6,61% en els homes (Ayuso-Mateos i cols., 2001). La prevalença és molt variable segons la ubicació geogràfica i Espanya se situa en una zona de baixa prevalença respecte a la resta de països europeus.

L'etiologia de la depressió és multifactorial i està condicionada a la presència de factors predisponents com la vulnerabilitat biològica, i a factors precipitants o estressors ambientals. En aquest aspecte, la resiliència

psicològica de l'individu enfront les adversitats, com a tret de personalitat, determinarà el desenvolupament de la patologia, i provocarà canvis a nivell biològic que actuaran com a perpetuadors de la simptomatologia clínica i cognitiva (figura 17).

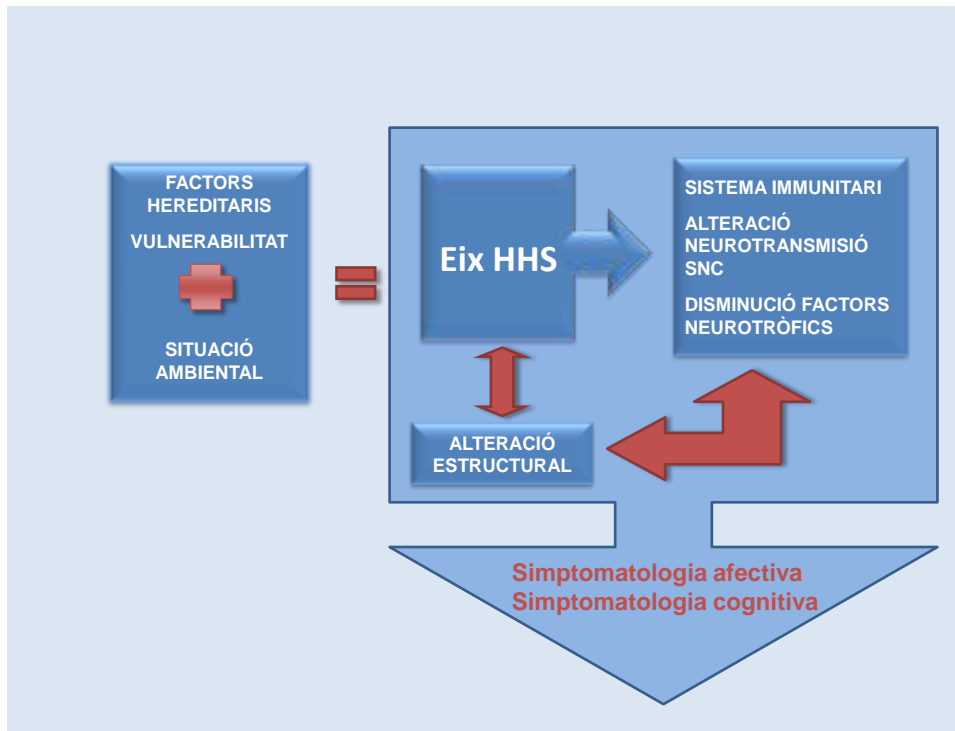


Figura 17. Factors implicats en el desenvolupament i manteniment del trastorn de l'estat d'ànim. **Eix HHS:** eix hipotàlem- hipòfisi- suprarenal.

3.2. Alteracions neuroendocrines i neuroquímiques en els trastorns de l'estat d'ànim

Nombrosos estudis demostren l'alteració del sistema endocrí (eix hipotàlem-hipofisari) en els trastorns de l'estat d'ànim. L'alteració, sobretot en els diversos nivells de l'eix HHS i tiroïdal genera simptomatologia afectiva per la seva afectació en el SNC (taula 7).

Taula 7. Alteracions endocrines en els trastorns depressius

Eix endocrí	Alteració de l'activitat
Eix HHS	Hipercortisolèmia Secreció excessiva de CRF Atenuació de la resposta de la corticotropina enfront al CRF Hipertrofia de las glàndules suprarenals Falta de supressió en la PSD
Eix HHT	Increment de les concentracions de la TRH en el LCR Disminució de les concentracions plasmàtiques nocturnes de TSH Resposta aplanada o exagerada de la TSH enfront a l'estimulació de la TRH Disminució de la diferència entre la secreció de TSH entre les 8h i les 23h després de l'administració de TRH
Eix HGH	Reducció en l'alliberament de GH en la primera fase del son Augment de la secreció de GH durant el dia
Eix HHG	Influència del sistema HHS en la Gn-RH que modul·la els estrògens i la progesterona i com a conseqüència el cortisol.
Funció Pineal	Alteració en la producció nocturna de melatonina

HHS: eix hipotàlem-hipòfisi-suprarenal. **HHT:** eix hipotàlem-hipòfisi-tiroïdal. **HGH:** eix hipotàlem hormona del creixement. **HHG:** Eix Hipotàlem-Hipòfisi-Gonadal. **Gn-RH:**hormona lliberadora de gonadotropines. **CRF:** hormona lliberadora de corticotropina. **TRH:** hormona lliberadora de tirotròpina. **LCR:** líquid cefaloraquídi. **TSH:** hormona estimuladora del tiroides. **GH:** hormona del creixement. **PSD:** prova de supressió de la dexametasona.

Basant-se en les accions clíniques i bioquímiques dels tricíclics i dels inhibidors de la monoaminoxidasa (IMAO), l'any 1965 Bunney, Davis i Schildkraut van proposar la hipòtesi catecolínèrgica de la depressió, basada en una deficiència de dopamina (DA) i noradrenalina (NA). Posteriorment Lapin i Oxenkrug (1969) i Coppen (1972) la complementaven amb la hipòtesi serotoninèrgica. Aquestes hipòtesis proposen una disminució de les monoamines en l'espai extracel·lular.

D'aquesta manera, el sistema endocrí i el sistema nerviós central actuen de forma bidireccional, i el mal funcionament d'un determina la disfunció de l'altre (taula 8). Dels trastorns de l'afectivitat, el trastorn depressiu major és el que es relaciona amb l'alteració de l'eix HHS, destaca per una hipercortisolèmia, i implica canvis neuroanatòmics i neurofuncionals.

Taula 8. Acció de les amines en la regulació del sistema hipotàlem hipofisari

Amina	Hormona
NA	+ GH + FSH + LH +TSH +/- ACTH
DA	+ GH -PRL, FSH, LH, TSH i l'ACTH
5-HT	+ GH, PRL, TSH i l'ACTH -FSH, LH i la TSH
GABA	+ GH, FSH, LH -PRL i l'ACTH
Histamina	+ PRL, LH, FSH, TSH i l'ACTH
Acho	+ GH, PRL, FSH, LH i l'ACTH

(+):estimulació. (-):inhibició. **GH**:hormona del creixement. **FSH**: hormona foliculoestimulant. **LH**: hormona luteïnitzant. **TSH**: hormona estimuladora del tiroides. **ACTH**: hormona adrenocorticotropa. **PRL**: prolactina.

3.3. Neuroimatge del Trastorn Depressiu

Els estudis de **neuroimatge estructural** han aportat evidències d'alteracions volumètriques i funcionals en determinades estructures cerebrals, sobretot les pertanyents allòbul frontal i al sistema límbic, essent molt més consistents en el trastorn depressiu major de tipus malencònic.

- El lòbul frontal representa el 30% del neocòrtex. La seva porció prefrontal està relacionada amb la conducta, cognició i regulació de l'afectivitat, i forma part del model neuroanatòmic i funcional del trastorn depressiu. Aquest fet ve recolçat per l'augment de la presència de receptors per a glucocorticoides, que modulen la funció de l'eix HHS en resposta a l'estrès. Es detecten reduccions en el volum cerebral del malalt depressiu en l'escorça prefrontal (entre un 19 i un 48%), sobretot en l'escorça prefrontal subgeniculada (escorça cingulada anterior) (Drevets i cols., 1997; Botteron i cols., 2002) i en l'escorça òrbito-frontal (Bremner i cols., 2002; Lacerda i cols., 2003).
- Respecte al lòbul temporal i estructures medials destaca la reducció del volum hipocampal i la formació parahipocàmpica. Aquestes estructures, no

tan sols estan implicades en els processos d'aprenentatge i memòria, sino que també ho estan en el control i regulació de les respostes a l'estrès, a partir de les seves connexions amb l'escorça prefrontal, el nucli talàmic anterior, l'amígdala, els ganglis basals i l'hipotàlem, totes elles estructures implicades en la regulació de l'humor. L'augment de glucocorticoides secundaris a situacions sostingudes d'estrès, causaria canvis estructurals a l'hipocamp que serien els responsables d'alguns dels dèficits neuropsicològics. Aquesta excitotoxicitat vindria donada per una vulnerabilitat per a desenvolupar respostes anòmales enfront a estressors externs.

- L'amígdala és una altra estructura temporal implicada en la regulació emocional. En depressions s'observa una hiperactivitat metabòlica equiparable a l'observada en l'hipocamp.
- A nivell subcortical s'observen lesions en la substància blanca, tant en adults com en ancians deprimits (Coffey i cols., 1993; Hickie i cols., 1995). Les lesions es poden ubicar a tres nivells: les periventriculars, més pròpies de l'edat i dels factors de risc vascular; en la substància blanca profunda i en la substància gris subcortical. Les lesions observades en aquestes dues últimes, i que formarien part dels circuits fronto-subcorticals (circuit orbito-frontal i dorsolateral amb projeccions als ganglis basals) són les que més es relacionarien amb el desenvolupament de la depressió.

Respecte a la **neurofuncionabilitat**, els estudis amb tomografia per emissió de positrons (PET) i la tomografia d'emissió per fotó únic (SPECT) han permès detectar alteracions funcionals en l'escorça prefrontal dorsolateral i l'escorça cingulada (anterior i posterior). Específicament:

- L'escorça prefrontal dorsolateral, predominantment de l'hemisferi esquerre, presenta una hipoactivitat (Martinet i cols., 1990) que millora després del tractament (Navarro i cols., 2002). D'aquesta àrea neix el circuit prefrontal dorsolateral implicat en les funcions executives (figura 18).

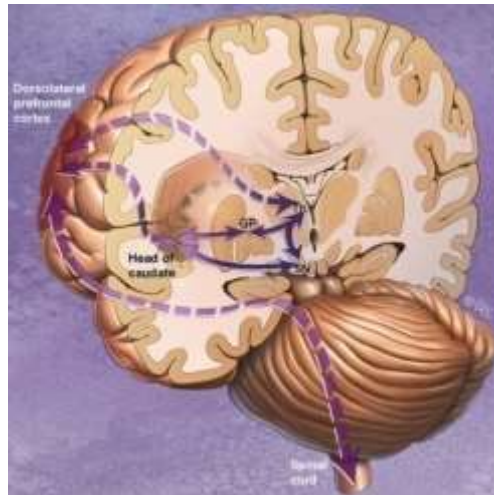


Figura 18. Escorça prefrontal:circuit dorsolateral.**GP:** globus pàl·lid. **SN:** substància negra.**Th:** tàlem

- Paral·lelament l'escorça cingulada anterior (ECA) presenta també una hipoactivitat de forma bilateral. Aquesta àrea està molt implicada en tasques cognitives, per la seva modulació de la capacitat atencional.

L'ECA, en la seva part dorsal, presenta una hipoactivitat, però en la seva part subgeniculada i pregeniculada pot coexistir tant una hipoactivitat com una hiperactivitat.

Aquestes subzones són d'especial importància, ja que l'ECA subgeniculada està molt implicada en l'aspecte emocional i de resposta conductual a l'estrès, mentre que la pregeniculada es relaciona amb ansietat, por i el tret d'expectància. Ambdues zones estan bidireccionalment relacionades i projecten al sistema endocrí (eix HHS).

Per altra banda, l'escorça cingulada posterior (ECP) que processa la rellevància afectiva de l'estímul sensorial, pot presentar tant una hipo com una hiperactivitat projectant, tanmateix, a l'ECA.

Tant l'escorça prefrontal dorsolateral com l'ECA presenten disminució de l'activitat en estat de repòs en malalts deprimits (Fitzgerald i cols., 2008).

- L'ínsula (estructura vinculada a l'ECA) es relaciona amb la tristesa i l'ansietat, i presenta una hiperfuncionabilitat. La zona posterodorsal es relaciona amb funcions auditives-somestèsiques de tipus esquetomotor i, per tant, està molt relacionada funcionalment amb les vies somestèsiques límbiques. La seva zona anteroventral controla les respostes autonòmiques i

sensacions visceral, i projecten les seves vies cap a l'amígdala a través de regions de l'escorça temporepolar i orbital lateral.

- Per la seva banda, l'amígdala està implicada en els canvis endocrins i metabòlics en la resposta emocional a l'estrès. Presenta una hiperfuncionabilitat en el malalt depressiu de tipus malencònic. Genera disfòria, por, ansietat i, per tant, condiciona els records de situacions personals amb marcada càrrega emocional. Presenta projeccions a l'eix HHS augmentant el cortisol, la qual cosa redueix la resistència cel·lular i augmenta la vulnerabilitat a l'atròfia hipocampal.
- Els ganglis basals es relacionen amb el comportament motor secundari a la vivència cognitiva de les emocions. Els pacients unipolars presentarien una hipofuncionabilitat en caudat i putamen, estructures del sistema límbic (hipocamp i amígdala), l'escorça prefrontal i el cingulat. Quan major és l'alentiment motor major és la disminució de l'activitat del nucli caudat esquerre (figura 19) (Liberg i cols., 2015).

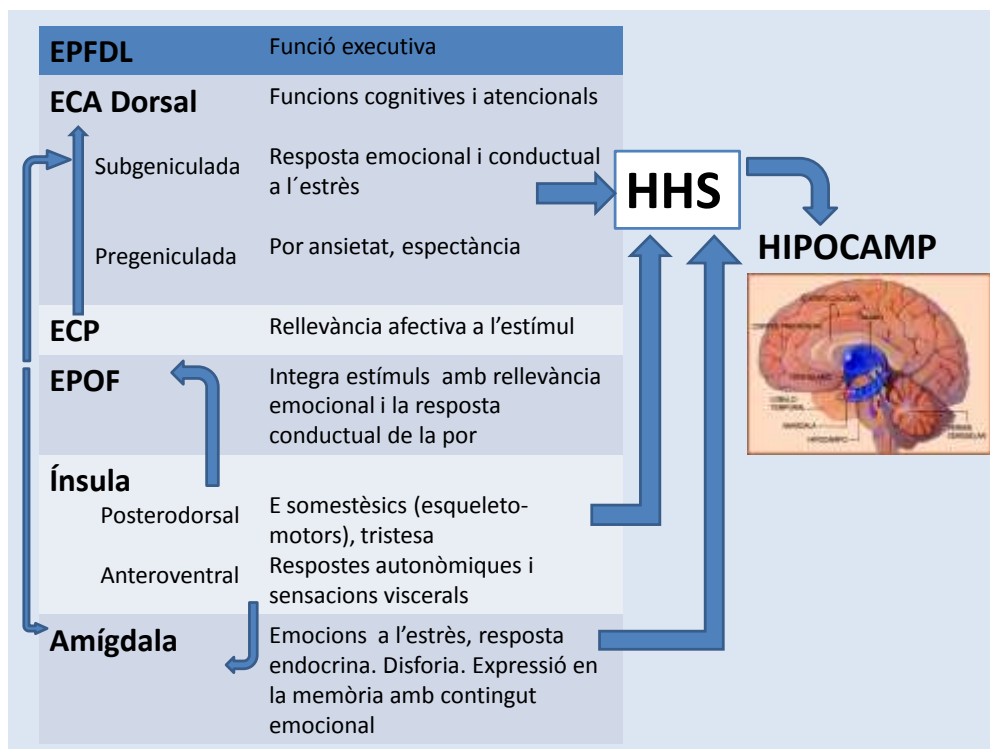


Figura 19. Interacció del sistema anatòmic-HHS en el trastorn depressiu. **EPFDL:** escorça prefrontal dorsolateral. **ECA:** escorça cingulada anterior. **ECP:** escorça cingulada posterior. **EPOF:** escorça prefrontal orbitofrontal.

En resum, a grans trets podrien destacar dos gran zones neurofuncionals relacionades bidireccionalment: una dorsal que inclouria l'escorça prefrontal dorsolateral, l'escorça cingulada dorsal i posterior, l'escorça parietal inferior, les àrees premotores i l'ínsula dorsal, caracteritzada per una tendència a l'hipoactivitat. Aquesta zona, estaria molt implicada en funcions cognitives i seria sensible a la teràpia cognitiva. Per altra banda, destacaríem una zona ventral hiperactiva, que inclouria l'escorça cingulada anterior subgeniculada, l'hipotàlem, l'hipocamp, l'ínsula ventral i l'escorça orbitofrontal, i que seria la diana dels tractaments antidepressius. La disminució de receptors serotoninèrgics recolzaria la disfunció aminèrgica característica de la depressió, que afectaria les estructures implicades en l'estat d'ànim i, per extensió, les cognitives.

Finalment, l'escorça pregeniculada actuaria com un mecanisme de compensació entre els dos sistemes (Figura 20).

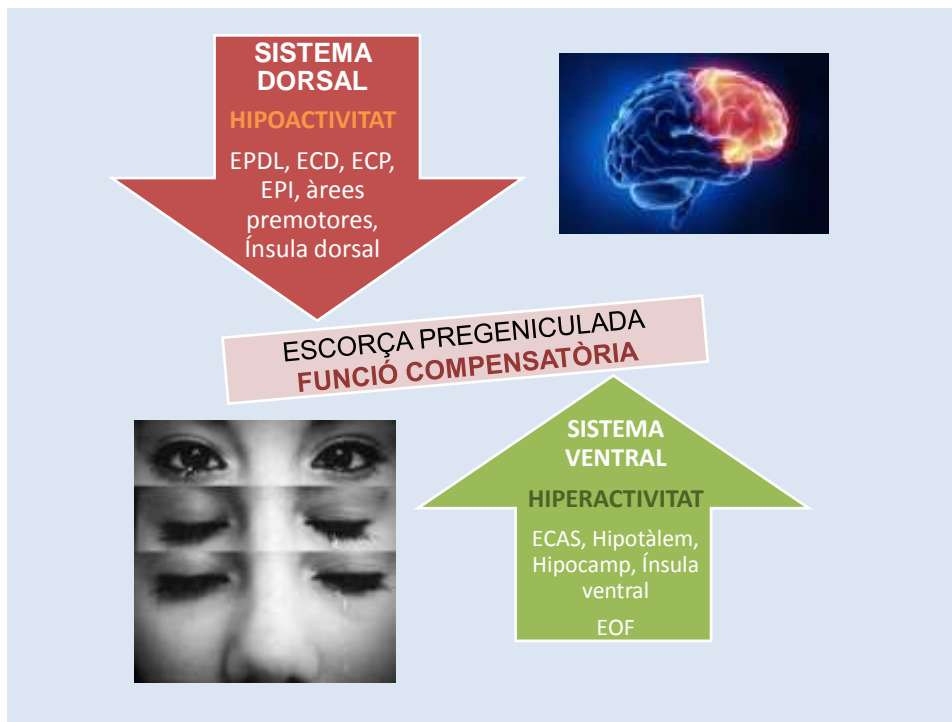


Figura 20. Relació funcional de les estructures implicades en els trastorns de l'estat d'ànim. **EPDL:** escorça prefrontal dorsolateral. **ECAD:** escorça cingulada anterior dorsal. **ECP:** escorça cingulada posterior. **EPI:** escorça parietal inferior. **ECAS:** escorça cingulada anterior subgeniculada. **EOF:** escorça orbitofrontal.

3.4. Neuropsicologia del Trastorn Depressiu

El trastorn depressiu limita molt les activitats de la vida diària del malalt, tant per la seva interferència en el rendiment escolar en els joves, com en el funcionament laboral en els adults. Per aquest motiu, és una de les patologies psiquiàtriques més estudiades a nivell neuropsicològic (Jaeger i cols., 2006). Entre un 50% i un 75% de malalts amb un episodi depressiu major tornaran a patir nous episodis al llarg de la seva vida, essent la merma cognitiva un factor relacionat amb la recaiguda i la recurrència de la malaltia (Fossati i cols., 2002; Majer i cols., 2004). La presència de nous episodis reduirà l'eficàcia del tractament antidepressiu cronificant la patologia (Kaymaz i cols., 2008) i per extensió la merma cognitiva. Per tant, la identificació ràpida de la malaltia i el tractament farmacològic associat a la psicoteràpia és un objectiu de la intervenció, ja que a més aquesta darrera, es relaciona amb menors taxes de recaigudes (Clarke i cols., 1999; Jarrett i cols., 2001) millorant la qualitat de vida del malalt a tots els nivells.

El trastorn depressiu major (TDM) de tipus malencònic i la distímia són les entitats nosològiques que més afectació cognitiva presenten (Rico i cols., 2012). Tot i que existeix un fort debat sobre la presència (Porter i col., 2003) o absència (Grant i cols., 2001) d'afectació cognitiva, i que s'explicaria per l'ús de tests inadequats, la variabilitat clínica de la mostra i el baix poder estadístic de les poblacions emprades (Snyder, 2013). Aquest debat s'extén també, sobre el compromís d'algun dels components de les funcions cognitives, com les executives (flexibilitat cognitiva, la inhibició, la memòria de treball, la planificació i la fluència verbal) (DeBattista, 2005; Hammar i cols., 2009; Ottowitz i cols., 2002; Rogers i cols., 2004).

Com hem vist anteriorment, els estudis de neuroimatge han permès, en els darrers anys, detectar l'alteració estructural i funcional de les estructures i circuits responsables, no tan sols de la simptomatologia afectiva, sinó també de la merma cognitiva que la caracteritza (Vallejo i cols., 2005). Però no queda clar en el TDM, si els dèficits neuropsicològics són independents o conseqüència de la patologia afectiva, ja que hi ha diversos estudis que demostren, tant la millora d'algunes capacitats, com la persistència dels dèficits, després de la remissió simptomatològica clínica en malalts amb diversos episodis de TDM

(Biringer i cols., 2005; Paelecke-Habermann i cols., 2005). Això ha fet plantejar que altres variables puguin estar també condicionant el dèficit neuropsicològic, variables clíniques com la gravetat del trastorn, la remissió simptomatològica, el tractament, la durada de la malaltia (Elgamal i cols., 2010) i la comorbiditat (Bunce i cols., 2008; Eysenck i cols., 2011; Gershuny i cols., 1995; Snyder i cols., 2010). I també variables demogràfiques (Austin i cols., 2001; Grant i cols., 2001; Hill i cols., 2004; Naismith i cols., 2003; Porter i cols., 2007; Withall i cols., 2010), tals com la intel·ligència premòrbida o el nivell educacional (Elgamal i cols., 2010), i que justificarien l'àmplia variabilitat que s'observa en la recerca.

Cal remarcar però, que amb independència de les variables implicades, la dificultat cognitiva és present en fases molt incipients del trastorn, inclús abans que es compleixin els criteris diagnòstics pel primer episodi de TDM. També s'observen en trastorns disfòrics, tot i que en aquest cas, les troballes no són prou concluent (Killgore i cols., 2007, Kropf i cols., 2011).

Les alteracions neurofuncionals subjacents detectades en neuroimatge, tals com l'atròfia hipocampal i amigdalina (Frodl i cols., 2002a, 2002b; Kronmüller i cols., 2008; Zou i cols., 2010; Malykhin i cols., 2015) en la substància gris del lòbul temporal (Bora i cols., 2011), i anormalitats en la substància blanca dels circuits fronto-subcorticals (Ma i cols., 2007; Zhu i cols., 2011) podrien predir l'inici del trastorn (Lee i cols., 2012). Per tant, el deteriorament de la memòria seria un factor de risc per un primer episodi de TDM (Burt i cols., 1995; Mannie i cols., 2009; Lee, 2012).

En una altra línia, la dificultat atencional i les funcions executives s'han postulat com a marcadors de tret per a desenvolupar TDM (Paelecke-Habermann i cols., 2005) tot i que aquesta afirmació no està suficientment contrastada. En canvi, l'alentiment psicomotor i l'aprenentatge mnèsic, tant visual com verbal, es relacionarien més amb un factor clínic de gravetat de la malaltia al millorar després de tractament (Douglas i cols., 2011).

L'alentiment psicomotor és un dels símptomes del TDM que engloba tant el retard motor com l'alentiment cognitiu. La relació amb les funcions executives indueix a pensar si l'alentiment està interferint en el correcte funcionament

executiu. El fet que el rendiment en tasques executives sigui pitjor que l'obtingut en tasques de velocitat, fa pensar que aquest no pugui explicar per si sol el deteriorament de les FE. El retard motor justificaria els dèficits en temps de reacció motora, on les FE no hi estan tan presents, mentre que en aquelles tasques on hi hagués necessitat de processos cognitius d'alt nivell s'afectarien la tasca per alentiment cognitiu (Snyder, 2013). Això s'explica perquè l'alentiment dificulta el funcionament de les diferents etapes seqüencials, de manera que la informació requerida en un moment determinat ja no seria pertinent en aquell moment, interferint en el següent pas seqüencial (Nebes i cols., 2000).

Per tant, tenint en compte les estructures implicades, el perfil d'afectació neuropsicològica en el TDM es caracteritza per alentiment en la velocitat psicomotora, dèficit atencional, en la capacitat d'aprenentatge i l'evocació mnèsica verbal i visual (amb molta heterogeneïtat en aquest cas) i de les funcions executives (fluència verbal, flexibilitat cognitiva, capacitat d'inhibició i memòria de treball) (Zakzanis i cols., 1999), relacionant-se amb disfuncionalitat de les àrees que les sustenten (Clark i cols., 2009; Lorenzetti i cols., 2009) (Taula 9).

Taula 9. Possibles alteracions neuropsicològiques en els trastorns de l'estat d'ànim i el seu correlat neuroanatòmic

Funció cognitiva	Circuit implicat
Alentiment processament de la informació	
Bradipsíquia	Circuit prefrontal subcortical
Bradicinèsia	Circuit premotor subcortical i estructures subcorticals
Funció atencional	
Atenció sostinguda	
Atenció selectiva	Escorça cingulada anterior dreta
Atenció alternant	
Funció mnèsica	
Memòria immediata verbal i visual	
Memòria de treball verbal i visual	
Memòria d'aprenentatge verbal i visual	Estructures temporals medials

Funcions executives	
Funció d'alternança motora	Àrea prefrontal
Fluència verbal fonètica	Àrea de Broca
Funció interferència cognitiva	Escorça prefrontal dorsolateral dreta

Per acabar, es pot concloure dient que la interacció de la vulnerabilitat genètica amb factors d'estrès ambiental contribuiria a presentar un major risc de trastorns depressius i d'ansietat amb la consegüent alteració cognitiva (Nugent i cols., 2011). El trastorn depressiu pot causar canvis neurobiològics que impliquen alteració de les funcions executives. El TDM recurrent genera major deteriorament cognitiu que el TDM d'episodi únic, essent els efectes de cada episodi acumulatius en el temps (Talarowska i cols., 2015).

L'episodi depressiu deteriora les FE tant per canvis en la funció cerebral secundaris a mecanismes de neurodegeneració (Gałecki i cols., 2015) com pels mateixos símptomes clínics que utilitzen les FE. Les FE intervindrien tant en el rendiment cognitiu com en el rendiment afectiu. En aquest sentit, la dificultat per actualitzar la memòria detreball en funció del context i els objectius marcats, pot portar a un comportament perseveratiu que no permeti trencar amb el pensament habitual i a reavaluar de forma efectiva la solució als problemes diaris permetent l'adaptació al context estressant (Joormann i cols., 2010; Joormann i cols., 2008). Les alteracions de les FE i l'estat clínic del pacient (frustració, impotència i baixa autoestima) contribuirien a la recaiguda o al manteniment de l'episodi depressiu (Hammar i cols., 2009).

Marc Experimental

Objectius i Hipòtesis

Objectius i hipòtesi

Justificació

L'Encefalomièlitis Miàlgica/Síndrome de Fatiga Crònica i la Fibromiàlgia són dues malalties que s'associen molt freqüentment. La flexibilitat dels criteris diagnòstic del CDC (1994), i el fet que els malalts amb Fibromiàlgia presentin cansament crònic, dolor i alteració del son, permet incloure aquests malalts en el diagnòstic de l'EM/SFC. A més, molts especialistes interpreten la fatiga característica de la Fibromiàlgia com un símptoma, i li donen la categoria de diagnòstic clínic addicional. S'obvien altres característiques clíniques pròpies de l'EM/SFC i que no són presents en el malalts amb FM, com el dolor articular, la faringoamigdalitis, adenopaties, i la febreta. Alteracions en proves funcionals com l'EEG i la prova d'esforç mostren també diferències entre ambdues entitats diagnòstiques (García i cols., 2006). Existeix, per tant, una incoherència entre la quantitat de diagnòstics mixtes en l'assistència clínica diària i la prevalença real d'ambdues malalties que és del 0,2-0,4% en l'EM/SFC i del 2,1 al 5,7% en la FM (Alegre i cols., 2010). Diversos estudis han conclòs que un desencadenant clar d'infecció viral, l'impacte de la fatiga i el temps de recuperació després d'un esforç i, a més, la presència d'afectació cognitiva demostrable són les variables amb més fiabilitat per un diagnòstic d'EM/SFC (Poole i cols., 2000; Jason i cols., 2003).

Per tot això, es planteja un estudi comparatiu amb l'objectiu de delimitar el perfil neuropsicològic dels malalts amb EM/SFC i FM que permeti una clara diferenciació d'ambdues malalties. L'alta associació de trastorns de l'estat d'ànim i que poden condicionar el perfil cognitiu, motiva la necessitat de controlar la variable psicopatològica per tal de perfilar de manera inequívoca el perfil característic d'ambdues malalties.

Objectiu general. Demostrar que l'Encefalomièlitis Miàlgica/Síndrome de Fatiga Crònica (EM/SFC) i la Fibromiàlgia (FM) són entitats nosològiques pròpies amb perfils d'afectació cognitiva diferenciats i que el trastorn afectiu associat condiciona el perfil d'afectació.

Objectiu 1. *Pretén demostrar que l'Encefalomièlitis Miàlgica /Síndrome de Fatiga Crònica presenta un perfil neuropsicològic diferent al perfil d'afectació de la Fibromiàlgia.*

L'EM/SFC i la FM tenen criteris diagnòstics diferenciats (Reeves i cols., 2003 i Wolffe i cols., 2010 respectivament), però les queixes cognitives dels malalts d'ambdues patologies són exactament les mateixes, i generen gran interferència en les activitats de la vida diària. Hi ha un consens clar que l'EM/SFC es caracteritza per una alteració del domini atencional (De Luca i cols., 1993; Krupp i cols., 1994; Joyce i cols., 1996), de la funció mnèsica, concretament de la memòria declarativa (Grafman, 1993; Divino, 1996) i de la capacitat d'aprenentatge (Marcel, 1996), per un alentiment cognitiu (De Luca i cols., 1993; Krupp i cols., 1994; Marshall i cols., 1996), i de la memòria de treball (Marshall i cols., 1996). Però hi ha menys consens sobre el compromís de l'atenció dividida (Ross, 2001; Dobbs, 2001). Hi ha estudis, però, que no obtenen alteracions en cap d'aquests dominis (Fiedler i cols., 1996; Wearden, 1996; DiPino i cols., 1996; Metzger i cols., 2002). Els resultats de neuroimatge confirmen la presència d'afectació estructural de l'escorça prefrontal (Okada i cols., 2004; Perrin i cols., 2010; Leighton i cols., 2011). També dels circuits que d'ella s'originen, i que projecten a estructures subcorticals com els ganglis basals (Chaudhuri i Behan, 2000; Okada i cols., 2004) i del circuit pàlido-talàmic (Miller i cols., 2014). Aquests resultats es recolzen en estudis de neuroimatge funcional que destaquen un hipometabolisme de l'EPFDL (Tirelli i cols., 1998; Chen i col., 1998; Caseras i cols., 2008, Lange i cols., 2008). Aquestes troballes serien coherents amb les alteracions atencionals, amb la velocitat de procés i amb l'alteració executiva.

Per altra banda, en la FM no hi ha un clar consens sobre l'afectació de les funcions superiors. Hi ha estudis que destaquen l'alteració en atenció

selectiva, memòria declarativa, velocitat motora, atenció dividida i la memòria de treball (Park i col., 2001; Dick i cols., 2002; Glass 2006, 2008; Pericot-Nierga i cols., 2009; Harker i cols., 2011; Correa i cols., 2011; Cherry i cols., 2014; Tesio i cols., 2015). Però d'altres no en troben o destaquen que hi ha una discrepància entre la sensació subjectiva de dèficit i la seva presència real (Cote i cols., 1997; Grace i cols., 1999; Shur 2003; Apkarian i cols., 2004; Kim i cols., 2012; Shmygalev i cols., 2014). La major part d'estudis de neuroimatge estructural destaquen alteracions en el circuit del processament i la vivència emocional del dolor. Destaquen l'atròfia en el còrtex prefrontal (Kuchinad i cols., 2007; Jensen i cols., 2013), l'ínsula (Robinson i cols., 2011), el tàlem (Schmidt-Wilcke i cols., 2007), la substància gris periaqüeductal (PAG) (Fallon i cols., 2013), la zona superior del lòbul parietal (Fallon i cols., 2013) i el gir parahipocampal (Wood i cols., 2009; Kuchinad i cols., 2007). Aquestes alteracions correlacionen amb alteració en la connectivitat d'estructures dels circuit cognitivo-atencional de la percepció dolorosa (Sundgren i cols., 2007; Clutz i cols., 2008; Napadow i cols., 2010; Schmidh-Wilcke i cols., 2014; Jensen i cols., 2014; Pujol i cols., 2014). Però hi ha pocs estudis que interrelacionin la funció cognitiva amb els substrat neurofuncional. En aquest sentit s'ha observat l'activació de l'EPFDL en tasques de memòria de treball visual i l'escorça motora suplementària en la memòria de treball verbal (Luerding i cols., 2008). Posteriorment, Seo i col·laboradors (2012) relacionen la mateixa funció amb el circuit fronto-parietal. Més recentment, Martisen i col·laboradors (2014) relacionen l'activació del nucli caudat i de l'hipocamp amb la capacitat d'inhibició cognitiva. Aquestes dades ens porten a reflexionar sobre la incongruència de l'alteració funcional en alguns estudis amb la manca d'alteració del domini que sustenta.

- **Hipòtesi 1.1.** *Es preveu una alteració de les funcions atencionals i executives, i un alentiment en el processament de la informació en els malalts afectats de l'EM/SFC.*
- **Hipòtesi 1.2.** *És previsible que els malalts amb EM/SFC no presentessin alteració en el domini mnèsic.*

- **Hipòtesi 1.3.** *En els malalts amb FM es preveu una normalitat estadística en tots els dominis de l'estudi neurocognitiu.*

Objectiu 2. Es pretén estudiar fins a quin punt l'alteració de l'estat d'ànim i, en concret, el trastorn depressiu major, interfereix en el perfil cognitiu del malalt amb EM/SFC i FM i condiona o incrementa la presència dels dèficits.

Existeix una alta prevalença del trastorn de l'estat d'ànim en ambdues malalties. Els estudis comparatius d'EM/SFC amb i sense trastorn de l'estat d'ànim descriuen un patró d'afectació equiparable a l'anteriorment descrit amb alteracions atencionals (Constant i cols., 2011), alentiment en el processament de la informació (Togo i cols., 2014), la velocitat motora (Lawrie 2000; DeLuca i cols., 2004), en la memòria d'aprenentatge (Marcel i cols., 1996; Thomas i cols., 2009), memòria declarativa (Constant i cols., 2011) i la memòria de treball (Laypoole i cols., 2007; Majer i cols., 2008; Thomas i cols., 2009; Santamaría-Pérez i cols., 2011). Però hi ha discrepàncies sobre la implicació del trastorn de l'estat d'ànim en l'etiologia dels dèficits (Daly i cols., 2001; DeLuca i cols., Thomas i cols., 2009; Santamaría-Pérez i cols., 2011).

La implicació de l'estat d'ànim en la funció cognitiva del malalt amb FM no està clarificada. A part de la discrepància sobre la presència o absència de dèficits, i del perfil d'afectació en cas afirmatiu, destaca una falta d'acord quan s'inclouen malalts amb alteració de l'estat d'ànim. En ocasions s'observa una relació positiva però sense que aquesta impliqui una alteració de la funció (Shur, 2013; Togo i cols., 2013).

La presència de trastorn depressiu, concretament el trastorn depressiu major, afecta a les funcions cognitives. El perfil àmpliament acceptat implica alentiment en la velocitat psicomotora, dèficit atencional en la capacitat d'aprenentatge i l' evocació mnèsica verbal i visual i de les funcions executives (fluència verbal, flexibilitat cognitiva, capacitat d'inhibició i memòria de treball) (Zakzanis i cols., 1999; Jaeger i cols., 2006; Lee i cols., 2012; Snyder, 2013).

Aquests dèficits neurocognitius en els trastorns afectius es relacionen amb alteracions neurofuncionals àmpliament descrites en la literatura (Frodl i

cols., 2002a,2002b; Vallejo i cols., 2005; Kronmüller i cols., 2008; Clark i cols., 2009; Lorenzetti i cols., 2009; Zou i cols., 2010; Bora i cols., 2011 Ma i cols., 2007; Zhu i cols., 2011; Malykhin i cols., 2015).

- **Hipòtesi 2.1.** *Els malalts amb EM/SFC sense trastorn de l'estat d'ànim presenten alteració en la velocitat del processament de la informació, afectació de les funcions atencionals i executives amb una normalitat de les funcions mnèsiques.*
- **Hipòtesi 2.2.** *Els malalts amb EM/SFC amb alteració de l'estat d'ànim associat presenten major afectació de les funcions atencionals i executives, així com de les funcions del domini mnèsic, que els malalts sense alteració de l'estat d'ànim.*
- **Hipòtesi 2.3.** *Els malalts amb EM/SFC amb alteració de l'estat d'ànim no presentaran major afectació en la velocitat del processament de la informació respecte al grup de malalts sense alteració de l'estat d'ànim.*
- **Hipòtesi 2.4.** *Els malalts afectats d'EM/SFC amb trastorn depressiu major presentaran major afectació de les funcions atencionals i executives respecte als pacients amb distímia.*
- **Hipòtesi 2.5.** *Els malalts afectats d'EM/SFC amb trastorn depressiu major presentaran major alteració en les proves del domini mnèsic que els malalts amb distímia.*
- **Hipòtesi 2.6.** *Els malalts amb FM sense trastorn de l'estat d'ànim presentaran normalitat de les funcions cognitives.*
- **Hipòtesi 2.7.** *Els malalts amb FM i trastorn de l'estat d'ànim presentaran alteració de les funcions atencionals i executives així com de les funcions del domini mnèsic.*
- **Hipòtesi 2.8.** *Els malalts amb FM amb trastorn depressiu major presentaran major alteració en les funcions atencionals i executives respecte als pacients amb distímia.*
- **Hipòtesi 2.9.** *Els malalts afectats de FM amb trastorn depressiu major presentaran major alteració en les proves del domini mnèsic que els malalts amb distímia.*

Material i Mètodes

2. MATERIAL I MÈTODES

2.1. Mostra d'estudi

Es seleccionen un total de 151 participants per configurar el grup d'estudi i que es distribueixen en tres grups: grup de pacients amb diagnòstic d'EM/SFC, grup de pacients amb diagnòstic de FM i grup control. L'estudi ha estat aprovat pel comitè d'ètica hospitalària. Tots els participants són informats de la metodologia de l'estudi (seguint la declaració de Hèlsinki) i accepten les condicions signant document de consentiment informat abans d'iniciar el protocol d'exploració.

Els participants del primer i segon grup d'estudi (grup SFC i FM) són malalts atesos a la Consulta Externa del Servei de Reumatologia de l'Hospital CIMA Sanitas de Barcelona, des de Gener de l'any 2008 al Juliol de l'any 2012, i que han estat diagnosticats d'Encefalomielitis Miàlgica/Síndrome de Fatiga Crònica (EM/SFC) en grau III o Fibromiàlgia (FM). Els malalts són pacients *de novo*, o malalts, el motiu de consulta dels quals, és una segona opinió de confirmació de diagnòstic.

El primer grup de 39 malalts amb EM/SFC (26%) ha estat valorat per un equip multidisciplinar seguint un protocol diagnòstic, que inclou l'aplicació dels criteris diagnòstics segons Fukuda i col·laboradors (1994), exploració mèdica completa i proves funcionals (Prova d'esforç i Test Coghealth). Es permet incloure malalts que, a part del diagnòstic d'EM/SFC, presentin una FM associada, però que el més invalidant sigui la fatiga. Per valorar l'impacte de la fatiga física, els pacients són sotmesos a una Prova d'esforç segons Protocol de Bruce, tal i com recomana l'*American Medical Association*. Es determinaran els valors d'equivalents metabòlics (METS) i seran exclosos aquells malalts que presentin un resultat superior a 6 METs a una freqüència cardíaca superior al 70%. De la mateixa manera, s'exclouran malalts que presentin antecedents de malalties autoimmunes i trastorns psiquiàtrics previs a la malaltia, així com trastorns de la personalitat, trastorns psicòtics i trastorn per abús i/o dependència de tòxics previs i/o en el moment de la visita.

En el segon grup, s'inclouen 74 malalts (49%) de FM. Pel seu diagnòstic, es segueix de manera estricta les recomanacions del *Manual Tender Points Survey* (Okifuji, Turk, Sinclair, Starz, Marcus, 1997) i que compleixin criteris diagnòstics per a la definició de cas de l'Acadèmia Americana de Reumatologia (ACR). S'exclouen pacients amb FM que presentin de forma comòrbida malalties reumatològiques i/o neurològiques que cursin amb dolor, pacients amb EM/SFC i pacients amb trastorns psiquiàtrics previs a la malaltia, així com trastorns de la personalitat, psicòtics i trastorn per abús i/o dependència de substàncies en el moment de l'estudi.

Es recluta un tercer grup de control (C) amb 38 participants (25%), que prové de familiars sans de malalts atesos a la unitat de reumatologia, voluntaris del carrer i treballadores d'entitats educatives. Cap d'ells presenta història de malaltia reumatològica ni de dolor funcional o generalitzat, ni tenen antecedents de malalties psiquiàtriques prèvies ni en el moment de l'estudi.

Taula10. Dades de la variable edat en els tres grups d'estudi

Variable	EM/SFC	FM	C
	Mitjana(DE)	Mitjana(DE)	Mitjana(DE)
Edat	44,44(7,27)	46,12(7,76)	42,89(7,61)

DE: desviació estàndar.

2.2. Material

A tots els participants de l'estudi se'ls administrarà el següent protocol d'exploració psicològica i neuropsicològica.

2.2.1. Entrevista semiestructurada

Es porta a terme una entrevista, semiestructurada, en la qual es recull informació sociodemogràfica i clínica dels participants a l'estudi. Es recullen les següents variables:

Edat.

Nivell d'estudis.

Professió i situació laboral actual.

Temps transcorregut, en anys, des de l'inici dels símptomes clínics de la malaltia i de les dificultats cognitives al moment de l'estudi (grup 1 i 2).

Antecedents mèdics i psicopatològics previs i actuals.

Tractaments farmacològics previs i actuals.

Criteris diagnòstics DSM-IV-R per a Trastorn Depressiu, Trastorn d'Ansietat i Trastorn del son (López-Ibor i cols., 2002).

2.2.2. Exploració psicològica

S'administra una bateria de tests psicològics per tal de detectar la presència de trastorn de l'estat d'ànim i trastorn d'ansietat a tots els participants de l'estudi. Els tests administrats són els que més freqüentment s'utilitzen en l'àmbit clínic i d'investigació, ja que per la seva curta durada i sensibilitat estadística permeten detectar amb major fiabilitat la patologia depressiva i ansiosa en la població mèdica. I per altra banda, no augmenten considerablement el temps d'exploració total.

- Escala Hospitalària d'ansietat i depressió (HAD) (Bobes i cols., 2002). Escala autoadministrada de cribatge, formada per 14 preguntes (7 referents a simptomatologia ansiosa i 7 a simptomatologia depressiva), amb resposta tipus Likert de 4 punts. Es pren com a marc de referència temporal la setmana anterior. La puntuació oscil·la entre 0 i 21 punts. Valors entre 8 i 10 indiquen la presència probable de clínica significativa lleu, valors per sobre d'11 es consideren clínicament significatius, essent per sobre de 14 significatius de simptomatologia important. L'adaptació espanyola presenta estimacions de fiabilitat test-retest amb coeficients de correlació superiors a 0,85. La consistència interna és alta amb una α de Cronbach de 0,86 per l'escala d'ansietat i per la de depressió.
- S'administra al grup 2 (pacients amb diagnòstic de FM) el Qüestionari d'Impacte de la Fibromiàlgia versió espanyola (S-FIQ) (Monterde i cols., 2004). La FIQ valora la gravetat i l'impacte de la Fibromiàlgia en la qualitat de vida del pacient. El marc temporal de referència és la setmana anterior. L'escala valora la capacitat funcional en tasques habituals de la vida diària, grau de dolor i interferència en el treball habitual, grau de fatiga i rigidesa i

presència d'ansietat i depressió. La puntuació oscil·la entre 0 i 100 punts. Un valor menor a 70 es considera suggestiu d'impacte lleu-moderat en les activitats de la vida diària i un valor superior a 70 és suggestiu d'impacte greu. El valor de coeficient de correlació intraclasse del S-FIQ és de 0,81. La validesa respecte el SFC-36 és alta per les variables que quantifiquen aspectes similars en ambdós tests (Monterde i cols., 2004).

2.2.3. Exploració neuropsicològica

S'administren a tots els participants tests neuropsicològics que exploren els següents dominis cognitius: atenció i concentració, funcions executives, funcions mnèsiques i velocitat en el processament de la informació.

A. Atenció i concentració

- Prova Integrada d'Exploració Neuropsicològica (PIEN Barcelona) (Subtest de dígit directes) (Peña-Casanova, 1991). S'administren sèries numèriques que el participant ha de repetir en el mateix ordre. En cada sèrie s'incrementa en un el nombre, augmentant per tant l'*span* auditiu. Puntuacions expressades en percentils i baremades per edat i nivell escolar. Es considera com anormal tota puntuació inferior al percentil 30, i entre 30 i 40 disfuncional. El coeficient de validació concurrent amb l'Escala d'Intel·ligència per Adults (WAIS) és de 0,64 (Peña-Casanova, 2005). El subtest presenta una fiabilitat test-retest amb índex de correlació intraclasse de 0,76 (α de 0,87). La fiabilitat interobservador és de 0,99 amb una α de 0,99. (Serra-Mayoral, Peña Casanova, 2006).

B. Proves mnèsiques

S'explora la memòria d'aprenentatge verbal, la memòria declarativa d'evocació immediata, a curt i a llarg plaç amb baix i alt contingut informatiu.

- Test auditiu verbal de Rey (Rey, 1964): La tasca consisteix en recitar per part del participant una llista de 15 paraules que l'examinador haurà llegit prèviament i que es repetirà en 5 ocasions. Seguidament, es llegirà una llista diferent que haurà de ser evocada de forma immediata, per a posteriorment

recitar novament la llista inicial. Passats 20 minuts de latència es demana que s'evocui la llista apresada en 5 ocasions. A continuació se li presenta una llista de 50 paraules entre les quals figuren les 15 de la primera i segona llista i se sol·licita a l'examinat que identifiqui les paraules de la primera llista. Puntuacions expressades en mitjanes i desviacions estàndards. Les dades estan baremades per edat. El test té una fiabilitat de 0,70 en la llista A i un coeficient de 0,38 a la llista B. Presenta una fiabilitat test-retest amb un índex de correlació intraclasse de 0,55 (Snow, W i cols.,1988).

- Memòria Lògica verbal (Subtest d'evocació mnèsica de la Wechsler Memory Scale-revised) (Wechsler,1987): S'administren de forma verbal dues històries que el participant ha de reproduir de forma immediata. Transcorreguts 30 minuts es demana novament l'evocació de les dues històries. Puntuacions expressades en percentils. Valors inferiors a 25 es consideren patològics. Els coeficient de fiabilitat interobservador per la memòria lògica és de 0,99. La fiabilitat test-retest presenta un índex de correlació de 0,74 per l'evocació immediata i de 0,75 per l'evocació diferida.
- Subtests d'evocació mnèsica (PIEN Barcelona) (Peña-Casanova,1991): S'administren dues històries amb baix contingut informatiu i que el participant ha de reproduir de forma immediata després de cada lectura i transcorreguts 5 minuts. Després de l'evocació espontània se li ofereixen preguntes per objectivar la millora de l'evocació tant en la forma immediata com en la forma diferida. El test presenta una fiabilitat test-retest amb un índex de correlació intraclasse per la Memòria immediata (MI) de 0,40 (α de 0,70), per la Memòria immediata amb consignes (MIc) de 0,60 (α de 0,83), per la memòria a curt termini (MCP) de 0,53 (α de 0,70) i per la memòria a curt termini amb consignes (MCPc) de 0,60 (α de 0,83). La fiabilitat interobservador és de 0,99 amb una α de 0,99 (Serra-Mayoral, Peña-Casanova, 2006).

C. Proves executives

S'exploren els dominis de memòria de treball, flexibilitat cognitiva, càlcul mental, fluència verbal i interferència cognitiva.

- Subtest de dígitos inversos (PIEN Barcelona) (Peña-Casanova, 1991): consta d'una sèrie de dígitos que el participant ha de repetir en ordre invers. En cada sèrie s'augmenta en un el nombre de números incrementant, per tant, la dificultat en record i reversibilitat cognitiva. Es considera com anormal tota puntuació inferior al percentil 30, i entre 30 i 40 disfuncional. El coeficient de validació concurrent amb el WAIS és de 0,77 (Peña-Casanova, 2005). Presenta una fiabilitat test-retest amb un índex de correlació intraclasse de 0,78 (α de 0,88). La fiabilitat interobservador és de 0,99 amb una α de 0,99 (Serra-Mayoral, Peña-Casanova, 2006).
- Subtest de càlcul mental (PIEN Barcelona) (Peña-Casanova, 1991): Consta de diferents problemes de càlcul mental amb dificultat creixent. Inclou un resultat de rendiment i de temps d'execució de la prova. Es considera com anormal tota puntuació inferior al percentil 30, i entre 30 i 40 disfuncional. El coeficient de validació concurrent amb el WAIS és de 0,84 (Peña-Casanova, 2005). Presenta una fiabilitat test-retest amb un índex de correlació intraclasse per les dues subproves de 0,84 i 0,87 respectivament (α de 0,92 i 0,93). La fiabilitat interobservador és de 0,99 amb una α de 0,99. (Serra-Mayoral, Peña-Casanova, 2006).
- Subtests de Fluència fonètica i fluència semàntica (PIEN Barcelona) (Peña-Casanova, 1991): El participant ha d'evocar en tres minuts paraules que comencin per la lletra P i en un minut noms d'animals. Es considera com anormal tota puntuació inferior al percentil 30, i entre 30 i 40 disfuncional (Peña-Casanova, 2005). Presenta una fiabilitat test-retest amb un índex de correlació intraclasse de 0,63 (α de 0,99). La fiabilitat interobservador és de 0,99 amb una α de 0,99. (Serra-Mayoral, Peña-Casanova, 2006).
- Test d'Stroop (Golden, 1994): Consta de tres làmines. En la primera làmina el participant de l'estudi ha de llegir el nombre del color imprès durant 45 segons. En la segona làmina el participant ha de dir el nombre del color que

percep imprès a la làmina, durant 45 segons. En la tercera làmina el participant ha de mencionar el color que percep en el qual està rubricada la paraula i que no es correspon a la mateixa (“blau”) en el mateix temps. Puntuacions en puntuacions típiques. Puntuació rectificada per edat. Es considera una puntuació inferior a T=40 com a patològica. Presenta una fiabilitat test-retest de 0,71 i 0,89, i correlació significativa amb tests que valoren funcions neuropsicològiques similars (Leverett i cols., 2002).

D. Velocitat en el processament de la informació

- Test Coghealth@ (Cho i cols, 2006): prova informàtica que consta de sis proves independents en format visual, que valoren temps de reacció motora, atenció selectiva visual, memòria de treball visual, memòria d’aprenentatge, aprenentatge associatiu, atenció dividida i novament temps de reacció motora. Es valora tant l’execució de la prova com la velocitat en l’execució de la mateixa. Puntuacions baremades per edat, nivell escolar i sexe. Valors normatius tenen una mitjana de 100 i una desviació estàndard de 15. Un valor inferior a 85 es considera alterat. La prova es considera alterada en el domini processament de la informació si presenta un mínim de tres valors alterats. Presenta una consistència interna bona (α de Cronbach de 0,79).

2.3. Procediment d’estudi

La valoració es porta a terme de manera individual, en una de les consultes mèdiques de la unitat, sense que hi hagi interferències sonores. Els participants són citats en dies independents, i es realitzen les proves en una mateixa sessió i sense límit de temps. La valoració dels grups EM/SFC i FM és portada a terme pel mateix clínic i la corresponent al grup control és efectuada per un segon clínic especialista que l’aplica seguint el mateix procediment.

Es realitza una primera entrevista clínica en la qual es recullen les dades sociodemogràfiques i d’anamnesi de la malaltia en el grup EM/SFC i FM. Es recull els antecedents mèdics i psicopatològics, personals i familiars. Seguidament es du a terme una exploració psicopatològica completa i s’apliquen els criteris diagnòstics segons DSM-IV per a Trastorn Depressiu, Trastorn d’Ansietat i Trastorn del Son.

Una vegada valorada la inclusió a l'estudi s'inicia l'exploració psicològica amb l'administració de l'Escala Hospitalària d'Ansietat i Depressió (HAD) en els tres grups i el Qüestionari d'Impacte de la Fibromiàlgia (FIQ) en el grup de malalts amb FM. A continuació s'administren les proves neuropsicològiques.

2.4. Anàlisi estadística

Es du a terme una anàlisi estadística utilitzant el paquet estadístic SPSS-21.0 per a Windows. Es presenta l'anàlisi descriptiu de les variables sociodemogràfiques de la mostra per edat i nivell escolar i els resultats descriptius dels tests administrats. Les variables quantitatives es resumeixen en la seva mitjana i desviació estàndard i les variables qualitatives s'expressen en percentatges.

S'apliquen taules de contingència, amb la prova χ^2 . Per les variables qualitatives es comprova si totes les variables presenten una distribució normal amb l'estadística de Kolmogorov-Smirnov. Per a la comparació de mitjanes, aquells casos que compleixen les condicions d'aplicació per dades paramètriques s'utilitza una *t de Student* i per a objectivar les diferències significatives per a més de dos grups s'aplica la prova de *Tukey* per a comparacions múltiples. En aquells casos que no compleixen les condicions d'aplicació per a proves paramètriques s'utilitza la prova *U de Mann Whitney i el Median Test*. Per augmentar la interpretabilitat estadística de l'anàlisi, es calcula la *d de Cohen* en aquelles variables significatives. La *d de Cohen* representa el número de desviacions típiques que separen als dos grups d'estudi en una determinada variable. Cohen interpreta la magnitud del tamany de l'efecte si: la *d* és menor o igual a 0,20, el tamany de l'efecte el considera petit; si la *d* és igual o major a 0,50, el tamany de l'efecte es considera mitjà; i si la *d* és igual o major a 0,80, es considera que el tamany de l'efecte és gran. Per a comprovar la influència de la variable depressió i del diagnòstic en l'execució de les proves s'aplica una ANOVA univariada per a dades quantitatives i una prova de Regressió Logística per a dades qualitatives. Es considera que les diferències són estadísticament significatives quan el valor de la *p* en la variable analitzada és inferior a 0,05.

Es duen a terme els següents comparatius:

1. Per a demostrar les hipòtesis 1.1, 1.2 i 1.3 es plantegen quatre estudis comparatius. El primer estudi entre els grups EM/SFC, el grup FM i el grup C; el segon estudi entre els grups EM/SFC sense alteració de l'estat d'ànim (EM/SFCnd) i el grup FM sense alteració de l'estat d'ànim (FMnd); el tercer estudi entre els grups EM/SFC amb trastorn distímic (EM/SFCd) i el grup FM amb trastorn distímic (FMd); i el quart estudi entre els grups EM/SFC amb trastorn depressiu major (EM/SFCtdm) i el grup FM amb trastorn depressiu major (EM/SFCtdm).
2. Per a demostrar les hipòtesis 2.1 i 2.2 i 2.3. es planteja un estudi comparatiu entre el grup EM/SFCnd i el grup EM/SFCd.
3. Per a demostrar les hipòtesis 2.4 i 2.5 es planteja un estudi comparatiu entre els grups EM/SFCntdm i EM/SFCtdm.
4. Per a demostrar les hipòtesis 2.6 i 2.7 es planteja un estudi comparatiu amb els grups FMnd amb el grup FMd.
5. Per a demostrar les hipòtesis 2.8 i 2.9 es planteja un estudi comparatiu amb el grup FMntdm i el grup FMtdm.

Resultats

3. RESULTATS

3.1. Resultats de la mostra

3.1.1. Variables Sociodemogràfiques i Clíniques

L'anàlisi de freqüències ens mostra una N total de 151 participants a l'estudi, dels quals 39 pacients són malalts d'EM/SFC (25,83%), 74 pacients diagnosticats de FM (49%) i 38 (25,17%) individus control. El 100% de la mostra és del sexe femení. La mitjana d'edat de cadascú dels tres grups és de 44,44 anys en el grup d'EM/SFC, 46,12 anys en el grup FM i 42,89 anys en el grup Control, sense que s'obtinguin diferències significatives entre ells ($p=0,099$) (taula 11). En totes les variables s'obté un percentatge de resposta superior al 70%, proporció suficient per a la interpretació global dels resultats, segons els estàndars establerts a la literatura (Rothman KJ, Greenland S, 1998).

S'obtenen diferències significatives en els anys d'escolaritat ($F_{(2,148)}=7,132$; $p=0,001$) i en el nivell d'estudis ($\chi^2_{(4)}=11,391$; $p=0,023$) segons el diagnòstic. El grup control té una mitjana de 14,42 anys d'escolaritat, mentre que el grup EM/SFC i el grup FM presenten una mitjana de 11,08 i 12,47 anys respectivament. Respecte el nivell d'estudis cursats, la prova de comparació múltiple de Tukey (taula 12), situa la diferència entre els grup EM/SFC i C ($p=0,001$) i els grups FM i C ($p=0,036$). La major part dels participants dels tres grups d'estudi han cursat estudis secundaris (53,8%, 54,1% i 47,4% respectivament). El 35.9% dels EM/SFC i el 21,6% dels FM tenen estudis primaris mentre que els controls tan sols el 13,2%. El 10.3% dels EM/SFC i el 24,3% dels FM tenen estudis universitaris mentre que els controls el 39.5% (taula 11). Donat que algunes de les proves administrades (Test Barcelona, Test CogHealth©) estan baremades per edat i nivell escolar la significació obtinguda en la variable nivell d'escolaritat no interfereix en la interpretació dels resultats. Per altra banda, la variable pot comprometre la interpretació de les proves quan s'inclogui en el comparatiu el grup Control.

En el moment de l'estudi un 94,2% dels malalts amb EM/SFC no treballen, dels quals un 77,1% estan en una situació d'incapacitat temporal (IT).

Del grup FM un 69,5% no treballen, estant en situació d'IT el 50,7%. S'obté una diferència significativa entre els dos grups diagnòstics ($\chi^2_{(2)}=9,172$; $p=0,023$) (taula 11).

Taula 11. Variables sociodemogràfiques

Grup diagnòstic	EM/SFC	FM	Control		
N	39	74	38		
	mitjana(DE)	mitjana(DE)	mitjana(DE)	F	p
Edat	44,44(7,27)	46,12(7,76)	42,89(7,61)	2,346	0,099
Anys escolars	11,08(3,23)	12,47(3,86)	14,42(4,55)	7,132	0,001*
	n(%)	n(%)	n(%)	χ^2	
Nivell estudis					
Primaris	14(35,9)	16(21,6)	5(13,2)		
Secundaris	21(53,8)	40(54,1)	18(47,4)	11,391	0,023*
Universitaris	4(1,03)	18(24,3)	15(39,5)		
IT					
No treballa	6(17,1)	13(18,8)	0(0)		
No	2(5,7)	21(30,4)	38 (100)	75,961	0,010*
Si	27(77,1)	35(50,7)	0(0)		

Abreviatures: **IT**: incapacitat temporal. * $p<0,05$

Taula 12. Comparació múltiple de Tukey. Prova d de Cohen de l'efecte de la mostra.

Test	Grup diagnòstic	Grup Diagnòstic	Diferència mitjanes	p	d Cohen
Edat	EM/SFC	FM	-1,686	0,503	
		Control	1,541	0,648	
	FM	Control	3,227	0,088	
Anys escolaritat	EM/SFC	FM	-1,396	0,171	
		Control	-3,344	0,001*	0,847
	FM	Control	-1,948	0,036*	0,462

* $p<0,05$.

El grup EM/SFC presenta una evolució mitjana de la fatiga de 7 anys fins el moment de l'estudi, i de 3 anys des de l'inici de les dificultats cognitives al moment actual. El 59% dels pacients no relacionen l'inici de la fatiga amb cap situació desencadenant, mentre que el 17,9% refereix un inici postviral, un 12,8% el relaciona a una situació estressant (conflicte o estrés laboral, dol,...), i un 5,1% el relaciona amb un inici postpart i en el context diagnòstic d'hipotiroïdisme (taula 13).

Al 20,5% dels pacients amb EM/SFC se'ls ha practicat una prova de neuroimatge amb Ressonància Magnètica cranial (RM), dels quals un cas ha presentat atròfia prefrontal i un altre pacient lesions a la substància blanca bihemisfèrica. En la resta de malalts, la RM no ha mostrat alteracions estructurals (taula 13).

Taula 13. Resultats descriptius de les variables clíniques del grup EM/SFC, factors desencadenants i resultat de la RM.

Variable	mitjana(DE)
Inici de la fatiga	7,75(5,32)
Inici dificultat cognitiva	3,60(2,70)
	n(%)
Factor desencadenant	
Desconegut	23(59,0%)
Virasis	7(17,9%)
Part	2(5,1%)
Estressor	5(12,8%)
Tiroides	2(5,1%)
RM	
No realitzada	31(79,5%)
Realitzada	8(20,5%)
Atròfia Prefrontal	
No	7(87,5%)
Si	1(12,5%)
Lesions substància blanca	
No	7(87,5%)
Si	1(12,5%)

Abreviatures: **RM**: Ressonància Magnètica.

En relació a les variables contemplades al grup FM, el pacients presenten una puntuació mitjana en la FIQ de 67,63 punts, significativa d'impacte moderat de la malaltia en les activitats de la vida diària. La t-Student objectiva que la determinació de monoamines en orina no mostra diferències significatives entre el grup FM i el grup Control (taula 14).

Taula 14. Resultats descriptius i t-Student de les variables bioquímiques. Resultats descriptius del Qüestionari d'Impacte de la Fibromiàlgia

	FM	C	t	p
	Mitjana mcg/24h (DE)	Mitjana mcg/24h (DE)		
Monoamines				
Adrenalina	8,229(7,674)	9,120(5,851)	-0,533	0,590
Noradrenalina	56,725(24,949)	52,809(26,345)	0,629	0,531
Dopamina	248,685(82,270)	272,075(107,450)	-0,994	0,325
	Mitjana (DE)			
Test FIQ	67,630			
	n(%)			
FIQ<70	33(51,6)			
FIQ>70	31(48,4)			

Abreviatures: **Mcg/24h**: micrograms/24 hores. **FIQ**: Qüestionari d'Impacte de la Fibromiàlgia.

3.1.2. Variables Psicopatològiques

Els grups EM/SFC i FM presenten una alta proporció de Trastorn de l'Estat d'Ànim (EM/SFC=76,9% i FM=60,8%), comparativament amb el grup control. No obtenint-se diferències estadísticament significatives tot i haver una lleugera tendència a favor de l'EM/SFC, respecte la variable depressió ($p=0,085$). De tots els pacients amb Trastorn Depressiu dels dos grups d'estudi, el 36,7% del grup EM/SFC i el 64,4% del grup FM compleixen criteris diagnòstics DSM-IV-R per a Trastorn Depressiu Major (TDM). La diferència entre grups és estadísticament significativa ($\chi^2_{(1)}=2,971$; $p=0,018$) objectivant una major prevalença del TDM en el grup EM/SFC respecte al grup FM, mostrant coherència amb les puntuacions de la HAD-D. Paradoxalment, la HAD en ambdós grups no reflexa la proporció real de Trastorn Depressiu diagnosticat clínicament, al detectar un 25,2% menys en el grup EM/SFC i un 22,3% menys en el grup FM els casos positius (Figura 21). No s'obtenen diferències estadísticament significatives entre els dos grups d'estudi en aquesta variable (taula 15).

Taula 15. Valors descriptius de les variables psicopatològiques

Trastorn psicopatològic	EM/SFC n(%)	FM n(%)	χ^2	p	C n(%)	χ^2	p
TD	No	9(23,1)	2,971	0,085	38(100)	52,763	0,000*
	Si	30(76,9)			45(60,8)		
TDM	No	19(63,3)	5,580	0,018*	38(100)		
	Si	11(36,7)			29(64,4)		
TA	No	12(30,76)	0,484	0,487	36(94,73)	53,550	0,000*
	Si	27(69,23%)			55(75,34%)		
TS	No	2(5,12%)	2,595	0,107	38(100%)	98,439	0,000*
	Si	37(94,87%)			60(84,50%)		
	Mitjana(DE)	Mitjana(DE)			Mitjana(DE)		p
HAD Depressió	10,38(5,06)	8,91(4,50)			1,68(2,19)		0,000*
	%	%			%		
HAD-D<11	48,3%	61,5%			100%		
HAD-D 11-13	20,7%	26,2%	4,747	0,093	0%	29,511	0,000*
HAD-D >14	31,0%	12,3%			0%		
	Mitjana(DE)	Mitjana(DE)	χ^2	p	Mitjana(DE)		p
Ansietat	11,07(4,59)	11,91(4,64)			5,45(2,92)		0,000*
	%	%			%		
HAD-A<11	37,9%	32,3%			94,7%		
HAD-A 11-13	27,6%	27,7%	0,346	0,841	5,3%	40,650	0,000*
HAD-A >14	34,5%	40,0%			0%		
Consum psicotrops	n(%)	n(%)			n(%)		p
No	5(17,2%)	16(23,2%)	0,429	0,513	38(100%)	69,117	0,000*
Si	24(82,8%)	53(76,8%)			0(0%)		
Consum AD							
No	6(17,6%)	21(30,4%)	1,926	0,165	38(100%)	62,322	0,000*
Si	28(82,4%)	48(69,6%)			0(0%)		
Consum BDZ							
No	4(57,14%)	33(52,38%)	0,057	0,811	38(100%)		
Si	3(42,85%)	30(47,61%)			0(0%)		
Consum AC							
No	39(100%)	52(81,25%)	8,277	0,004*	38(100%)		
Si	0(0%)	12(18,75%)			0(0%)		

Abreviatures: **TD:** Trastorn Depressiu. **TDM:** Trastorn Depressiu Major. **TA:** Trastorn d'Ansietat. **TS:** Trastorn del Son. **AD:** Antidepressius. **BDZ:** Benzodiacepinas. **AC:** Anticomicials.

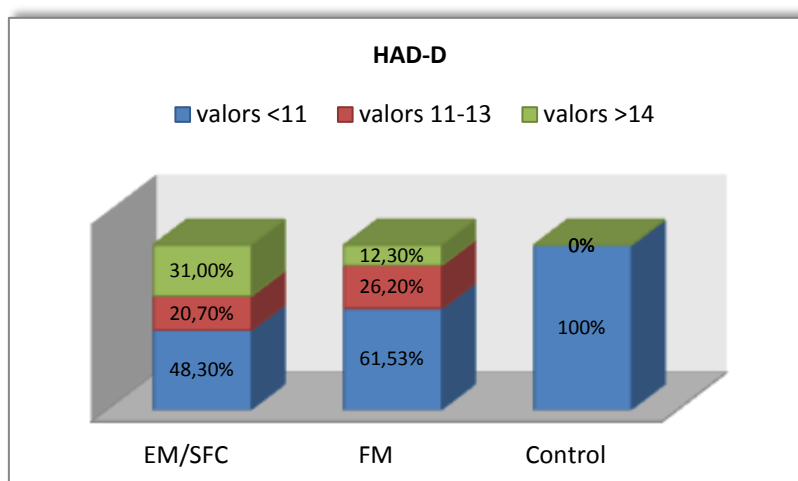
Per altra banda, destaca alta comorbiditat amb el Trastorn d'Ansietat, tant en el grup EM/SFC (69,23%) com en el grup FM (75,34%), amb puntuacions més altes en l'escala HAD en el grup FM respecte al grup EM/SFC però, sense significació estadística entre els dos grups clínics. S'observa, també discrepància en el nombre de casos detectats a partir de l'escala autoadministrada, amb un 7,1% menys de cassos detectats per al grup EM/SFC i un 7,6% menys de casos en el grup FM. Per altra banda, els pacients amb EM/SFC presenten major alteració del son (94,87%), que el grup FM (84,50%) (taula 15).

Taula 16. Comparació múltiple de Tukey entre grups per a la variable Escala Hospitalària d'Ansietat i Depressió

Test	Grup diagnòstic	Grup Diagnòstic	Mean Differences	p
HAD-D	EM/SFC	FM	1,472	0,251
		Control	8,695	0,000*
	FM	Control	7,223	0,000*
HAD-A	EM/SFC	FM	-0,839	0,647
		Control	5,622	0,000*
	FM	Control	6,460	0,000*

Abreviatures: **HAD-D:** Escala Hospitalària subescala depressió i **HAD-A:** Escala Hospitalària subescala ansietat. *p<0,05

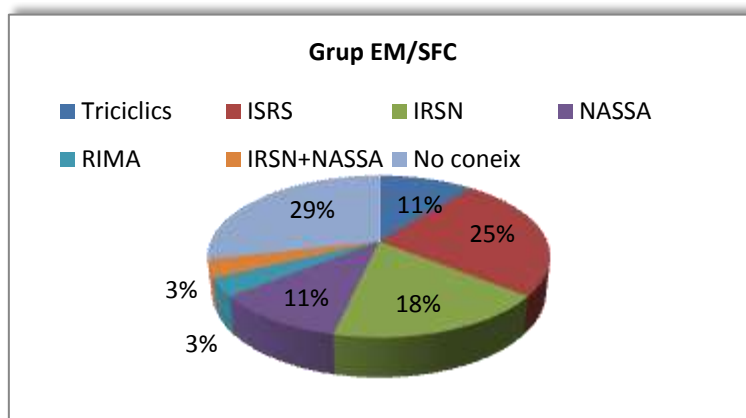
Figura 21. Distribució de l'Escala Hospitalària d'Ansietat i Depressió, subescala depressió (HAD-D) en els tres grups d'estudi.



La major part de malalts d'EM/SFC prenen psicotrops (82,8%), dels quals, el 82,4% prenen antidepressius (AD), dels que predominen l'ús d'inhibidors selectius de la recaptació de serotonina (ISRS) en un 25%, i

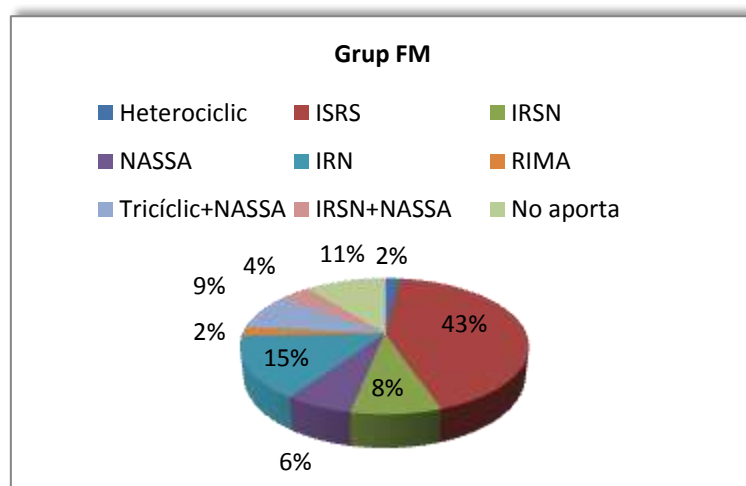
seguidament d'inhibidors selectius de la la recaptació de noradrenalina (ISRN) en un 18% (figura 22). Mentre que el 76,8% dels malalts de FM prenen psicofàrmacs, dels quals destaca un 69,6% d'ús d'antidepressius, predominantment de la família d'ISRS (43%) i seguidament d'IRN (15%) (figura 23), un 47,61% pren Benzodiacepines i un 18,75% anticomicials. No s'observen diferències significatives entre els grups en l'ús d'antidepressius ni de benzodiacepines (taula 15).

Figura 22. Tipus d'antidepressius emprats en el grup EM/SFC.



Abreviatures: **ISRS**: inhibidors selectius per a la recaptació de Serotonina. **IRSN**: inhibidors selectius per a la recaptació de noradrenalina i serotonina. **NASSA**: Antidepressius serotoninèrgics i noradrenèrgics específics. **IRSN**: inhibidor selectiu de la recaptació de serotonina. **RIMA**: inhibidor reversible de la MAO A.

Figura 23. Tipus d'antidepressius emprats en el grup FM.



Abreviatures: **ISRS**: inhibidors selectius per a la recaptació de Serotonina. **IRSN**: inhibidors selectius per a la recaptació de noradrenalina i serotonina. **NASSA**: Antidepressius serotoninèrgics i noradrenèrgics específics. **IRSN**: inhibidor selectiu de la recaptació de serotonina. **RIMA**: inhibidor reversible de la MAO A.

3.1.3. Proves de Normalitat

S'aplica la prova estadística Kolmogorov-Smirnov per verificar si les variables de l'estudi compleixen les normes de normalitat.

Les variables "anys d'escolaritat" i el subtest HAD-D de l'Escala Hospitalària d'ansietat i depressió obtenen una significació estadística que rebutja la hipòtesi nula, per tant no s'ajusten a la normalitat (taula 17).

L'anàlisi de les proves neuropsicològiques per grup diagnòstic, detecta significació estadística en el grup FM en els subtests de dígit directes ($p=0,028$), dígit inversos ($p=0,017$), execució en el càlcul ($p=0,035$), en la memòria d'evocació immediata amb consignes ($p=0,002$), en la memòria a curt plaç (MCP) ($p=0,005$), i en la MCP amb consignes ($p=0,005$) del Test Barcelona, i en l'assaig A9 del Test Auditiu-verbal de Rey (RALVT) ($p=0,010$). En el grup control obtenim significació estadística en els subtests de dígit directes ($p=0,045$) i inversos ($p=0,041$), execució del càlcul ($p=0,010$), en la memòria d'evocació immediata amb consignes ($p=0,013$), en la MCP ($p=0,005$), en la MCP amb consignes ($p=0,005$) del Test Barcelona, i en l'assaig A4 ($p=0,032$), A7 (0,044) i A9 ($p=0,010$) del RALVT (taula17).

Taula 17. Resultats de la prova de Normalitat Kolmogorov-Smirnov per a les variables sociodemogràfiques, estimació de monoamines i proves psicomètriques (HAD i FIQ) per grup diagnòstic

Variables demogràfiques		EM/SFC	FM	Control
Edat		0,404	0,920	0,740
Anys d'escolaritat		0,004*	0,000*	0,001*
Inici fatiga		0,121		
Inici dificultat cognitiva		0,116		
Monoamines	NA		0,121	0,182
	A		0,373	0,345
	DA		0,989	0,733
HAD	Depressió	0,973	0,694	0,015*
	Ansietat	0,693	0,276	0,442
FIQ			0,824	

Abreviatures: **NA:** noradrenalina, **A:** adrenalina, **DA:** dopamina. **HAD:** escala Hospitalària d'ansietat i depressió. **FIQ:** Qüestionari d'impacte de la Fibromiàlgia. Una $p<0,05$ rebutja l'hipòtesi nul.la.

El grup EM/SFC obté significació estadística en el subtest de dígits inversos del Test Barcelona ($p=0,025$) (taula 18).

Taula 18. Resultats de la prova de Normalitat Kolmogorov-Smirnov per a les proves neuropsicològiques per grups diagnòstics

Test		EM/SFC	FM	Control
STROOP	P	0,877	0,402	0,612
	C	0,806	0,167	0,961
	PC	0,997	0,880	0,963
Fluència verbal (TB)	P	0,523	0,116	0,066
	S	0,691	0,244	0,402
Dígits (TB)	DD	0,262	0,028*	0,045*
	DI	0,025*	0,017*	0,041*
Càlcul (TB)	Execució	0,268	0,035*	0,010*
	Temps	0,644	0,250	0,753
Memòria declarativa (TB)	MI	0,583	0,094	0,183
	Mlc	0,053	0,002*	0,013*
Memòria Evocació (TB)	MCP	0,077	0,005*	0,001*
	MCPc	0,111	0,005*	0,003*
Memòria declarativa (WMS-R)	MI	0,853	0,674	0,688
	Md	0,649	0,386	0,410
RALVT	A 1	0,577	0,496	0,876
	A2	0,056	0,508	0,896
	A3	0,595	0,548	0,118
	A4	0,728	0,363	0,032*
	A5	0,718	0,490	0,250
	Atotal	0,784	0,933	0,661
	A6	0,187	0,386	0,542
	A7	0,891	0,243	0,044*
	A8	0,815	0,544	0,245
A9	0,113	0,010*	0,004*	

Abreviatures: **StroopP**: lectura paraules. **StroopC**: lectura colors. **Stroop PC**: interferència. **Fluència verbal P**: fluència fonètica. **Fluència verbal S**; fluència semàntica. **DD**: dígits directes. **DI**: Dígits inversos. **MI**: memòria immediata. **Mlc**: memòria immediata amb consignes. **MCP**: memòria a curt plaç. **MCPc**: memòria a curt plaç amb consignes. **Md**: memòria diferida. **A1-A5**: assaig d'aprenentatge. **Atotal**: aprenentatge total. **A6**: memòria immediata. **A7**: interferència. **A8**: evocació a llarg plaç. **A9**: reconeixement. **RALVT**: Test d'Aprenentatge Auditiu-Verbal de Rey. **TB**: Test Barcelona. **WMS-R**: Wechsler Memory Scale-revised. Una $p < 0,05$ rebutja l'hipòtesi nul·la.

L'anàlisi segons la presència de Trastorn Depressiu per grup diagnòstic obté diferències significatives en el grup FM no depressiu en els subtests d'evocació immediata amb consignes ($p=0,005$), en l'evocació a curt plaç (MCP) amb consignes del Test Barcelona ($p=0,035$) i en l'assaig A9 del Test

auditiu-verbal de Rey ($p=0,043$). En el grup FM depressiu s'obté significació estadística en l'evocació a curt plaç (MCP) del Test Barcelona ($p=0,015$) (Taula 19). El grup diagnòstic EM/SFC compleix amb les normes de distribució normal al no obtenir significació estadística en cap de les variables estudiades.

Taula 19. Resultats de la prova de Normalitat Kolmogorov-Smirnov per a les proves neuropsicològiques, segons el grup diagnòstic i la presència d'alteració de l'estat d'ànim

TEST NP		EM/SFC nd	EM/SFC d	FMnd	FMd
Test STROOP	P	0,636	0,925	0,825	0,955
	C	0,842	0,924	0,759	0,317
	PC	0,945	0,997	0,700	0,509
Fluència verbal (TB)	P	0,811	0,509	0,312	0,507
	S	0,972	0,715	0,208	0,780
Dígits (TB)	DD	0,496	0,280	0,231	0,248
	DI	0,598	0,086	0,095	0,071
Càlcul (TB)	Execució	0,846	0,428	0,132	0,199
	Temps	0,870	0,673	0,813	0,520
Memòria declarativa (TB)	MI	0,796	0,735	0,295	0,489
	Mlc	0,832	0,211	0,005*	0,091
Memòria Evocació (TB)	MCP	0,682	0,188	0,160	0,015*
	MCPc	0,979	0,201	0,035*	0,072
Memòria declarativa (WMS-R)	MI	0,957	0,973	0,471	0,500
	Md	0,996	0,711	0,402	0,388
RALVT	A1	0,969	0,403	0,511	0,899
	A2	0,495	0,300	0,829	0,883
	A3	0,999	0,790	0,719	0,455
	A4	0,985	0,767	0,450	0,818
	A5	0,524	0,541	0,529	0,567
	Atotal	0,975	0,889	0,983	0,627
	A6	0,903	0,209	0,610	0,358
	A7	0,954	0,497	0,674	0,592
	A8	0,946	0,732	0,893	0,822
	A9	0,614	0,221	0,043*	0,130

Abreviatures: **StroopP**: lectura paraules. **StroopC**: lectura colors. **Stroop PC**: interferència. **Fluència verbal P**: fluència fonètica. **Fluència verbal S**: fluència semàntica. **DD**: dígits directes. **DI**: Dígits inversos. **MI**: memòria immediata. **Mlc**: memòria immediata amb consignes. **MCP**: memòria a curt plaç. **MCPc**: memòria a curt plaç amb consignes. **Md**: memòria diferida. **A1-A5**: assaig d'aprenentatge. **Atotal**: aprenentatge total. **A6**: memòria immediata. **A7**: interferència. **A8**: evocació a llarg plaç. **A9**: reconeixement. **RALVT**: Test d'Aprenentatge Auditiu-Verbal de Rey. **TB**: Test Barcelona. **WMS-R**: Wechsler Memory Scale-revised. Una $p<0,05$ rebutja l'hipòtesi nul·la.

L'anàlisi segons la presència de Trastorn Depressiu Major per grup diagnòstic totes les variables compleixen amb les normes de distribució normal (taula 20).

Taula 20. Resultats de la prova de Normalitat Kolmogorov-Smirnov per a les proves neuropsicològiques segons el grups diagnòstic i la presència de Trastorn Depressiu Major

TEST NP		EM/SFCntdm	EM/SFCtdm	FMntdm	FMtdm
STROOP	P	0,654	0,597	0,539	0,728
	C	0,960	0,538	0,924	0,632
	PC	0,951	0,999	0,965	0,471
Fluència verbal (TB)	P	0,332	0,589	0,672	0,674
	S	0,727	0,678	0,999	0,891
Dígits (TB)	DD	0,316	0,248	0,546	0,330
	DI	0,274	0,250	0,197	0,186
Càlcul (TB)	Execució	0,561	0,976	0,878	0,403
	Temps	0,559	0,879	0,654	0,821
Memòria declarativa (TB)	MI	0,882	0,999	0,735	0,370
	Mlc	0,508	0,549	0,753	0,069
Memòria Evocació (TB)	MCP	0,596	0,711	0,513	0,058
	MCPc	0,441	0,499	0,124	0,085
Memòria declarativa (WMS-R)	MI	0,967	0,961	0,952	0,616
	Md	0,982	0,426	0,611	0,444
RALVT	A1	0,479	0,863	0,805	0,770
	A2	0,374	0,943	0,735	0,770
	A3	0,762	0,970	0,825	0,144
	A4	0,808	0,530	0,738	0,944
	A5	0,808	0,949	0,901	0,661
	Atotal	0,819	0,994	0,985	0,454
	A6	0,713	0,443	0,857	0,593
	A7	0,288	0,795	0,873	0,911
	A8	0,296	0,985	0,946	0,786
A9	0,855	0,917	0,424	0,343	

Abreviatures: **StroopP**: lectura paraules. **StroopC**: lectura colors. **Stroop PC**: interferència. **Fluència verbal P**: fluència fonètica. **Fluència verbal S**: fluència semàntica. **DD**: dígits directes. **DI**: Dígits inversos. **MI**: memòria immediata. **Mlc**: memòria immediata amb consignes. **MCP**: memòria a curt plaç. **MCPc**: memòria a curt plaç amb consignes. **Md**: memòria diferida. **A1-A5**: assaig d'aprenentatge. **Atotal**: aprenentatge total. **A6**: memòria immediata. **A7**: interferència. **A8**: evocació a llarg plaç. **A9**: reconeixement. **RALVT**: Test d'Aprenentatge Auditiu-Verbal de Rey. **TB**: Test Barcelona. **WMS-R**: Wechsler Memory Scale-revised. Una $p < 0,05$ rebutja l'hipòtesi nul·la.

3.2. Estudi I: Estudi comparatiu entre el grup de l'Encefalomièlitis Miàlgica/ Síndrome de Fatiga Crònica, el grup Fibromiàlgia i el grup Control.

Resultats en el domini velocitat i execució en el processament de la informació: Test CogHealth©

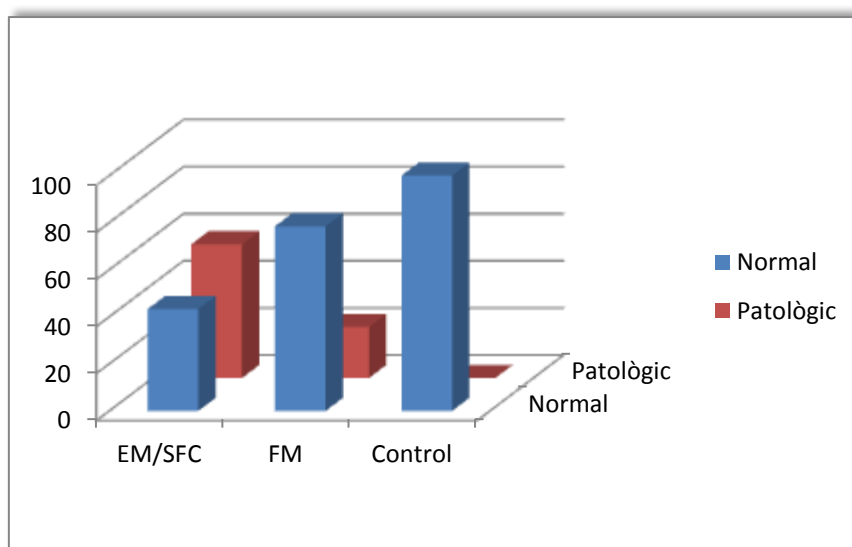
La taula de contingència evidencia que en el grup d'EM/SFC, 21 dels 37 pacients (56,75%) presenten alteració en la prova de velocitat en el processament de la informació, mentre que en el grup de FM el nombre de resultats patològics a la prova és de 16 (21,62%). Aquest resultat és estadísticament significatiu ($\chi^2_{(1)} = 31,721$; $p < 0,001$) (taula 21). La figura de barres destaca la major prevalença d'alteració de la prova en el grup d'EM/SFC que en grup FM, on existeix una alta proporció de resposta normalitzada (Figura 24).

Taula 21. Resultats comparatius del test CogHealth© en els tres grups d'estudi

Subtest		EM/SFC n(%)	FM n(%)	C n(%)	χ^2	p
CogHealth© velocitat	Normal	16(43,24%)	58(78,37%)	35(100%)	31,721	0,000*
	Patològic	21(56,75%)	16(21,62%)	0(0%)		
CogHealth© execució	Normal	21(56,75%)	46(62,16%)	29(82,85)	6,301	0,043*
	Patològic	16(43,24%)	28(37,83)	6(17,15)		

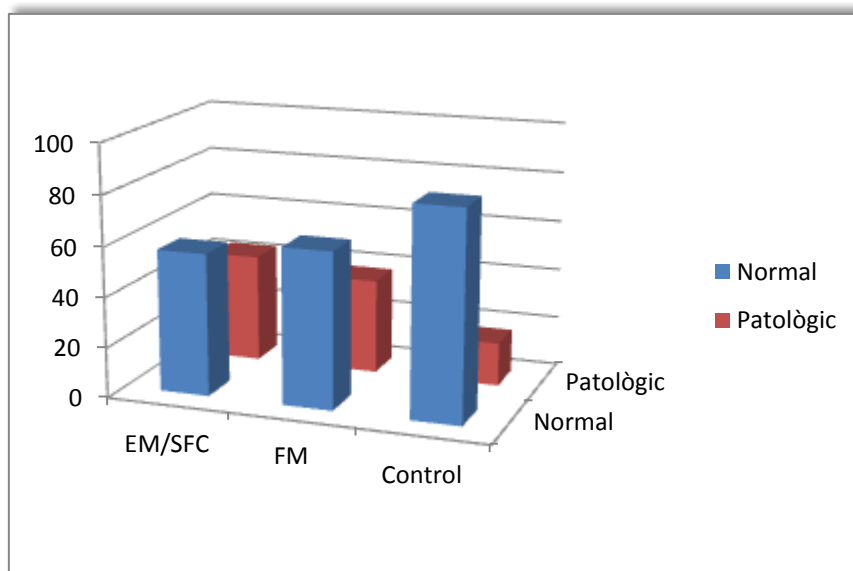
* $p < 0,005$.

Figura 24. Representació de la variable CogHealth© velocitat en els tres grups d'estudi.



Respecte a l'execució de la prova, l'estudi de contingència evidencia que en el grup d'EM/SFC 16 dels 37 malalts (43,24%), presenten alteració en com a mínim, una de les proves del subtest, mentre que en el grup de FM el nombre de resultats patològics a la prova és de 28 (37,83%). En el grup control 6 dels 35 participants (17,15%) presenten alteració en el subtest. Existeixen diferències significatives entre els tres grups d'estudi ($\chi^2_{(1)}= 6,301$; $p=0,043$) (taula 21). La figura de barres objectiva que, en el grup d'EM/SFC i FM hi ha una lleu, però major proporció de no tenir alteració, en com a mínim una de les subproves que conformen el subtest de resposta del test CogHealth[®] (Figura 25).

Figura 25. Representació de la variable CogHealth[®] execució en els tres grups d'estudi.



Resultats en el domini atencional i executiu.

Obtenim una diferència significativa en la prova dígits inversos en la prova Kruskal-Wallis ($\chi^2_{(2)}=9,026$; $p=0,011$). Obtenint-se valors normalitzats en els tres grups d'estudi (taula 22). El Median Test obté un valor significatiu en la comparació de medianes ($\chi^2_{(2)}=14,581$; $p=0,001$; $d=0,691$) i que probablement és atribuïble al comparatiu amb el grup control C (taules 22,23,24).

Taula 22. Valors descriptius per les variables no paramètriques: Prova Kruskal-Wallis

Test	Subtest	EM/SFC Mediana	FM Mediana	C Mediana	χ^2	p
Dígits (TB)	DD	50,00	70,00	70,00	3,197	0,202
	DI	70,00	70,00	75,00	9,026	0,011*
Càlcul (TB)	Execució	50,00	75,00	75,00	5,955	0,051

Abreviatures: **DD**: dígits directes. **DI**: Dígits inversos

Taula 23. Prova del tamany de l'efecte: d de Cohen en la prova dígits inversos del test Barcelona pels tres grups d'estudi

Subtest	Grup	d Cohen
Dígits inversos	SFC-FM	0,218
	SFC-C	0,691*
	FM-C	0,407

d=0,2: tamany de l'efecte petit. *d=0,5 tamany de l'efecte mig.

**d=0,8: tamany de l'efecte alt.

Taula 24. Prova Median Test en els subtest de dígits directes i inversos del Test Barcelona pels tres grups d'estudi

Subtest		Mediana	χ^2	p
Dígits	DD	50,00	4,588	0,101
	DI	70,00	14,581	0,001*
Càlcul	Execució	75,00	1,789	0,409

DD: dígits directes. **DI**: Dígits inversos *P<0,05.

En la subprova de lectura de paraules del test Stroop (stroop P), els tres grups obtenen valors dintre de la normalitat (EM/SFC=41,00±11,24), FM=43,54±10,26, C=52,37±6,65). S'observa, però, diferències significatives entre els grups diagnòstics ($F_{(2,142)}=14,720$; $p<0,001$) (taula25).

La prova de Tukey ens mostra que la diferència entre grups es situa en la comparació del grup control amb els grups EM/SFC i FM (SFC-C: $p<0,001$; $d=1,231$, FM-C: $p<0,001$, $d=1,021$), amb un tamany de l'efecte molt alt. No s'obtenen diferències estadísticament significatives entre els grups patològics (taula 26).

La lectura de colors de la prova Stroop (StroopC) obté puntuacions alterades en el grup de malalts amb EM/SFC ($T=38,64\pm 8,68$), mentre que es manté en valors dintre de la normalitat en els grups FM i Control (taula 25). S'obté una diferència estadísticament significativa entre els tres grups en la prova ($F_{(2,142)}=18,218$; $p<,001$). La prova de Tukey confirma que la significació

es situa entre els grups EM/SFC i FM amb el grup control (SFC-C $p < 0,001$; $d = 1,376$, FM-C $p < 0,001$; $d = 1,020$) amb una d de Cohen que confirma un alta rellevància estadística (taula 26).

Taula 25. Resultats de l'estudi comparatiu (t de Student) entre els tres grups d'estudi en les proves atencionals i executives

Test	Subtest	EM/SFC Mitjana(DE)	FM Mitjana(DE)	C Mitjana(DE)	F	p
STROOP	P	41,00(11,24)	43,54(10,26)	52,37(6,65)	14,720	0,000*
	C	38,64(8,68)	41,18(7,89)	49,29(8,00)	18,218	0,000*
	PC	40,14(9,80)	44,85(9,16)	54,18(8,85)	22,657	0,000*
Fluència (TB)	P	42,24(31,01)	49,79(33,18)	56,95(34,69)	1,884	0,156
	S	48,68(32,18)	48,42(30,19)	65,26(26,01)	4,494	0,013*
Càlcul (TB)	Velocitat	50,54(29,26)	54,79(29,93)	56,32(28,91)	0,326	0,722

Abreviatures: **Stroop P**: subtests de lectura de paraules del Test Stroop. **Stroop C**: subtest de lectura de colors del test Stroop. **Stroop PC**: subtests de interferència del test Stroop: **TB**: Test Barcelona. **Fluència P**: Fluència fonètica del TB. **Fluència S**: Fluència semàntica del TB. * $p < 0,05$.

La prova d'interferència del Test Stroop (StroopPC) obté puntuacions dintre de la mitjana per edat. Destaquen, però diferències significatives entre els tres grups ($F_{(2,142)} = 22,65$, $p < 0,001$). Cal destacar que el grup EM/SFC obté una puntuació límit al llindar baix de la mitjana per edat ($T = 40,14 \pm 8,80$), mentre que el grup FM obté una puntuació propera a la mitjana normativa ($T = 44,904 \pm 9,066$) (taula 11,12). La d de Cohen confirma la potencia de l'efecte del tamany entre els dos grups clínics i el grup Control (SFC-C: $p < 0,001$, $d = 1,503$, FM-C: $p < 0,001$; $d = 1,036$) (taula 26).

En la prova de fluència fonètica (Fluència P) del Test Barcelona, tant el grup EM/SFC com el grup FM obtenen percentils mitjos inferiors a la mitjana central ($P_c = 42$ i $P_c = 49$ respectivament), mentre que el grup Control obté un percentil de 56 superior a la mitjana central seguint la taula de conversió de puntuacions normalitzades a percentils, puntuacions z i descripcions qualitatives (Peña-Casanova, 2005). No s'obtenen diferències estadísticament significatives en els tres grups respecte a aquesta variable (taula 25).

Taula 26. Comparació múltiple de Tukey entre els tres grups d'estudi per a les proves executives

Test	Grup diagnòstic	Grup Diagnòstic	Diferència mitjanes	P	d Cohen
STROOP P	SFC	FM	-2,535	0,412	
		Control	2,262	0,000*	1,231
	FM	Control	1,955	0,000*	1,021
STROOP C	SFC	FM	1,663	0,280	
		Control	1,890	0,000*	1,376
	FM	Control	1,634	0,000*	1,020
STROOP PC	SFC	FM	1,892	0,037*	0,496
		Control	2,151	0,000*	1,503
	FM	Control	1,859	0,000*	1,036
Fluència P	SFC	FM	6,609	0,489	
		Control	7,580	0,131	
	FM	Control	6,609	0,527	
Fluència S	SFC	FM	5,947	0,999	
		Control	6,820	0,043*	0,567
	FM	Control	5,947	0,015*	0,598
Càlcul velocitat	SFC	FM	6,627	0,797	
		Control	7,350	0,712	
	FM	Control	5,977	0,965	

*p<0,05

En la prova de fluència semàntica (Fluència S) del Test Barcelona, s'obtenen puntuacions llindars al percentil 50, tant en el grup EM/SFC (Pc=48) com en el grup FM (Pc=48), mentre que el grup Control obté un percentil clarament superior de 65. La comparativa entre els grups és estadísticament significativa ($F_{(2,146)}=4,494$; $p=0,013$), ubicant-se la significació, amb un tamany de l'efecte de la mostra mig, entre els dos grups experimentals i el grup Control (EM/SFC-C $p=0,043$; $d=0,567$, FM-C $p=0,015$; $d=0,598$) (taula 25, 26).

Resultats en el domini mnèsic.

La prova d'evocació immediata del test Barcelona objectiva un percentil mig en el grup d'EM/SFC (Pc=44) i en el grup de FM (Pc=59), mentre que el grup Control obté un percentil superior a 70 (Pc=73). Destaquen diferències estadísticament significatives en l'execució de la prova entre els tres grups d'estudi ($F_{(2,139)}=12,515$, $p<0,001$) (taula 27). La prova de Tukey situa la significació entre els grups EM/SFC-FM ($p=0,013$; $d=0,594$), EM/SFC-Control ($p<0,001$; $d=1,428$), i FM-Control ($p=0,011$; $d=0,606$) amb bona potència estadística (taula 28).

S'obté significació estadística en la prova kruskall-Wallis en el Test de memòria declarativa d'evocació immediata amb consignes del Test Barcelona (MIc ($\chi^2_{(2)}=15,089$; $p=0,001$), la memòria a curt plaç (MCP) ($\chi^2_{(2)}=24,957$; $p<0,001$) i en la memòria d'evocació a curt plaç amb consignes (MCPc) ($\chi^2_{(2)}=28,541$; $p<0,001$) (taula 29), que indica que les proves provenen de la mateixa població i són comparables. El Median test objectiva diferències estadísticament significatives en els tres grups d'estudi en les variables MIconsignes ($\chi^2_{(2)}=20,850$; $p<0,001$), MCP ($\chi^2_{(2)}=18,010$; $p<0,001$) i en la MCPc ($\chi^2_{(2)}=24,185$; $p<0,001$) amb medianes situades en percentils mig-altos (taules 29, 30 i 31). La prova de la magnitud de l'efecte de Cohen evidencia que les majors magnituds s'observen en la comparativa entre el grup clínic i el grup Control en les tres proves (taula 29).

Taula 27. Resultats descriptius i estudi comparatiu (t de Student) entre els tres grups d'estudi en les proves d'evocació mnèsica immediata del TB (Test Barcelona) i de la memòria immediata i diferida de la WMS-R (Wechsler memory Scale-revised)

Test	Subtest	SFC	FM	C	F	p
		Mitjana(DE)	Mitjana(DE)	Mitjana(DE)		
Memòria declarativa TB	MI	44,06(22,34)	59,10(27,96)	73,55(18,81)	12,515	0,000*
Memòria declarativa WMS-R	MI	42,03(19,09)	47,67(29,04)	65,37(19,81)	12,700	0,000*
	Md	43,62(23,01)	48,16(31,36)	63,24(22,85)	5,136	0,007*

Abreviatures: **MI**: memòria immediata. **Md**: memòria diferida. **TB**: Test Barcelona. **WMS-R**: Wechsler Memory Scale-revised. * $p<0,005$.

S'obtenen valors inferiors a la mitjana central en els dos grups d'estudi en l'evocació immediata (EM/SFC:Pc=42; FM:Pc=47) i diferida de la WMS-R (SFC:Pc=43; FM:Pc=48). Destaquen diferències significatives en els dos subtests entre els tres grups d'estudi ($F_{(2,133)}=12,700$; $p<0,001$ i $F_{(2,133)}=5,136$; $p=0,007$) i que s'atribueix al comparatiu de cada grup patològic amb el grup control (MI:SFC-C $p=0,001$; $d=1,200$, FM-C $p=0,002$; $d=0,712$. Md: SFC-C: $p=0,013$; $d=0,856$, FM-C: $p=0,021$; $d=0,550$) amb bona potencia estadística i destacant un tamany de l'efecte en el comparatiu del grup EM/SFC alt (taules 27 i 28),

Taula 28. Comparació múltiple de Tukey entre els tres grups d'estudi. Prova del tamany de l'efecte d de Cohen pels subtests de memòria immediata del test Barcelona (TB) i de la memòria immediata i diferida de la Wechsler Memory Scale-revised (WMS-R)

Test	Grup diagnòstic	Grup Diagnòstic	Diferència mitjanes	p	d Cohen
MI (TB)	SFC	FM	-15,035	0,013*	0,594*
		Control	-29,490	0,000*	1,428**
MI (WMS-R)	SFC	FM	-14,455	0,011*	0,606*
		Control	-5,632	0,563	
Mdiferida (WMS-R)	SFC	FM	-23,334	0,001*	1,200**
		Control	-17,702	0,002*	0,712*
Mdiferida (WMS-R)	SFC	FM	-4,539	0,738	0,165
		Control	-19,616	0,013*	0,856**
	FM	Control	-15,077	0,021*	0,550*

Abreviatures: **MI (TB)**: subtest memòria immediata del Test Barcelona. **MI (WMS-R)**: subtest de memòria immediata de la Wechsler Memory Scale-revised. **Mdiferida (WMS-R)**: subtest de memòria diferida de la Wechsler Memory Scale-revised. *p<0,05. d=0,2: tamany de l'efecte petit. *d=0,5 tamany de l'efecte mig. **d=0,8: tamany de l'efecte alt.

Taula 29. Resultats descriptius i estudi comparatiu (Prova Kruskal-Wallis) per a les variables no paramètriques de la memòria immediata amb consignes del Test Barcelona i per a la memòria a curt plaç, i la memòria a curt plaç amb consignes del Test Barcelona

Test	Subtest	EM/SFC Mediana	FM Mediana	C Mediana	χ^2	p
Memòria declarativa (TB)	Mlc	70	80	90	15,089	0,001*
	MCP	70	70	95	24,957	0,000*
	MCPc	70	80	95	28,541	0,000*

Abreviatures: **Mlc (TB)**: subtest memòria immediata amb consignes del TB. **MCP(TB)**: subtest memòria a curt plaç del TB. **MCPc**: subtest memòria a curt plaç amb consignes del TB. **TB**: Test Barcelona.

Taula 30. Prova de l'efecte d de Cohen entre els grups, per als subtests de memòria immediata amb consignes, memòria a curt plaç amb i sense consignes del TB

Test	Subtest	Grup	d Cohen
Memòria delarativa (TB)	Mlc	SFC-FM	0,318
		SFC-C	1,093**
		FM-C	0,712*
	MCP	SFC-FM	0,435
		SFC-C	1,248**
		FM-C	0,807*
	MCPc	SFC-FM	0,362
		SFC-C	1,254**
		FM-C	0,893*

Abreviatures: **Mlc**: subtest memòria immediata amb consignes del TB. **MCP**: subtest memòria a curt plaç del TB. **MCPc**: subtest memòria a curt plaç amb consignes. **TB**: Test Barcelona. d Cohen: d=0,2: tamany de l'efecte petit. *d=0,5 tamany de l'efecte mig. **d=0,8: tamany de l'efecte alt.

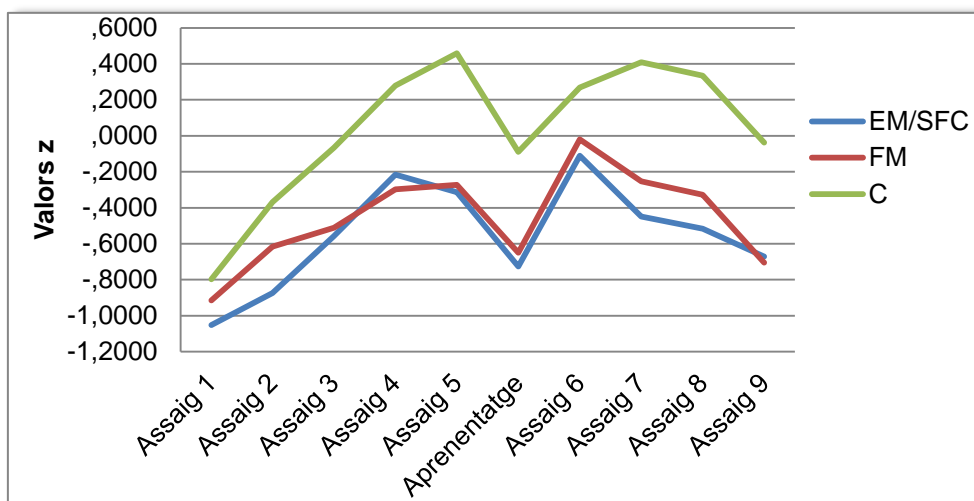
Taula 31. Prova Median Test per als subtests de memòria immediata amb consignes, memòria a curt plaç amb i sense consignes del TB

Test	Subtest	Median	χ^2	p
Memòria declarativa (TB)	Mlc	80,00	20,850	0,000*
	MCP	75,00	18,010	0,000*
	MCPc	80,00	24,185	0,000*

Abreviatures: **Mlc(TB)**: subtest memòria immediata amb consignes del TB. **MCP(TB)**: subtest memòria a curt plaç del TB. **MCPc**: subtest memòria a curt plaç amb consignes del TB. **TB**: Test Barcelona.

En el test Corba d'aprenentatge auditiu-verbal de Rey es constata que el grup control presenta un aprenentatge global ascendent, superior a la mitjana, mentre que els dos grups de malalts, tot i també presentar un aprenentatge ascendent, el patró és clarament inferior al grup control, obtenint millors rendiments el grup FM enfront el grup EM/SFC (figura 26).

Figura 26. Corba d'aprenentatge en els tres grups d'estudi: EM/SFC (Encefalomièlitis Miàlgica/Síndrome de Fatiga Crònica, FM (Fibromiàlgia) i C (controls).



Abreviatures: **Assaig 1 a Assaig 5.** Corba d'aprenentatge llista A. **Aprenentatge:** nombre total de paraules apreses. **Assaig 6:** evocació immediata llista B. **Assaig 7:** evocació llista A. **Assaig 8:** evocació a llarg plaç. **Assaig 9:** reconeixement visual.

La comparació de mitjanes (ANOVA) ens mostra en el primer assaig (A1), que el grup EM/SFC obté un valor d'1 desviació estàndar per sota de la mitjana ($z=-1,051\pm 0,77$), mentre que el grup FM i C, tot i que es situen per sota de la mitjana per edat, s'aproximen a la mitjana central. En el segon i tercer assaigs els tres grups es situen dintre de la mitjana per edat. No s'obté diferències significatives entre els grups en els tres primers assaigs. En el quart assaig hi ha diferències significatives entre els tres grups ($\chi^2_{(2)}=10,262$;

$p=0,006$) (taula 32). Destaca un valor en l'assaig 4 superior a la mitjana central (taula 34) i obtenint una diferència estadísticament significativa en aquesta variable entre els tres grups ($\chi^2_{(2)}=10,262$; $p=0,001$) (taula 34). En el cinquè i darrer assaig s'obtenen valors dintre de la mitjana en els dos grups de malalts (SFC $z=-0,314\pm 1,31$; FM $z=-0,273\pm 1,41$) i valors per sobre de la mitjana en el grup control (C $z=0,457\pm 1,005$). S'obtenen diferències significatives entre els grups en aquest darrer assaig ($F_{(2,145)}=4,648$; $p=0,011$). La comparació múltiple situa la diferència estadística ens els grups EM/SFC i FM quan són comparats amb el grup Control (SFC-C $p=0,030$; $d=0,658$; FM-C $p=0,015$; $d=0,594$) (taula 32,33).

Es constata una diferència pràcticament significativa en l'aprenentatge total entre els tres grups ($F_{(2,133)}= 3,031$; $p=0,051$) situant-se l'aprenentatge total del grup EM/SFC en la zona mitja-baixa, en la zona mitja el grup FM i a la zona mitjana central el grup C (SFC: $z=-0,727\pm 0,95$, FM: $z=-0,650\pm 1,41$, C: $z=-0,089\pm 1,26$) (taula 32).

Taula 32. Resultats de l'estudi comparatiu (t de Student) per diagnòstic de la prova d'aprenentatge Auditiu-Verbal de Rey (RALVT) pels tres grups d'estudi

Test	Assaig	SFC z(DE)	FM z(DE)	C z(DE)	F	p
RALVT	A1	-1,051(0,77)	-0,916(1,13)	-0,797(1,15)	0,535	0,587
	A2	-0,874(0,81)	-0,616(1,24)	-0,369(1,24)	1,805	0,168
	A3	-0,558(0,99)	-0,510(1,31)	-0,066(1,49)	1,811	0,167
	A5	-0,314(1,31)	-0,273(1,41)	0,457(1,00)	4,648	0,011*
	Atotal	-0,727(0,95)	-0,650(1,41)	-0,089(1,26)	3,031	0,051
	A6	-0,111(1,03)	-0,195(1,29)	0,268(1,33)	0,981	0,378
	A8	-0,516(1,17)	-0,327(1,26)	0,333(1,07)	5,483	0,005*

Abreviatures: **Assaig 1 a Assaig 5.** Corba d'aprenentatge llista A. **Aprenentatge:** nombre total de paraules apreses. **Assaig 6:** evocació immediata llista B. **Assaig 7:** evocació llista 6. **Assaig 8:** evocació a llarg plaç. **Assaig 9:** reconeixement visual. * $p<0,05$.

L'anàlisi de l'assaig 6 (evocació immediata de la llista B) objectiva que no hi ha diferències significatives entre els tres grups ($p=0,378$), amb valors que romanen dintre de la mitjana (SFC: $z=-0,111\pm 1,03$; FM: $z=0,195\pm 1,29$, C: $z=0,268\pm 1,33$) (taula 32).

Taula 33. Comparació múltiple de Tukey per la variable Test Auditiu-Verbal de Rey (RALVT) entre els tres grups d'estudi

Assaig	Grup diagnòstic	Grup Diagnòstic	Diferència mitjana	p	d Cohen
A1	SFC	FM	-0,1358	0,802	
		Control	-0,2540	0,557	
A2	FM	Control	-0,1181	0,844	
		SFC	-0,2580	0,509	
A3	SFC	FM	-0,5051	0,142	
		Control	-0,2471	0,532	
A5	SFC	FM	-0,0475	0,982	
		Control	-0,4923	0,229	
A5	FM	Control	-0,4447	0,201	
		SFC	-0,0413	0,986	
Atotal	SFC	FM	-0,7722	0,030*	0,658*
		Control	-0,7309	0,015*	0,594*
A6	SFC	FM	-0,0768	0,952	
		Control	-0,6375	0,081	
A6	FM	Control	-0,5606	0,075	
		SFC	-0,09221	0,930	
A8	SFC	FM	-0,38009	0,393	
		Control	-0,28787	0,484	
A8	FM	Control	-0,18868	0,715	
		SFC	-0,8499	0,007*	0,754*
		Control	-0,6612	0,018*	0,562*

Abreviatures: **A1 a A 5.** Corba d'aprenentatge llista A. **Aprenentatge:** nombre total de paraules apreses. **Assaig 6:** evocació immediata llista B. **Assaig 7:** evocació llista 6. **Assaig 8:** evocació a llarg plaç. **Assaig 9:** reconeixement visual. *p<0,05. d=0,2: tamany de l'efecte petit. *d=0,5 tamany de l'efecte mig. **d=0,8: tamany de l'efecte alt.

En l'assaig 7 (evocació de la llista A després d'interferència) s'obtenen diferències significatives entre els tres grups d'estudi ($\chi^2_{(2)}=13,402$; p=0,001). En els grups EM/SFC i FM destaca una mediana que se situa a nivell inferior de la mitjana central (z=-0,450), mentre que la mediana del grup control se situa en la zona alta segons dades normatives (z=0,790) (taula 34). El Median Test obté una significació estadística entre els tres grups ($\chi^2_{(2)}=16,866$; p<0,001) (taules 34,35 i 36).

Taula 34. Valors descriptius i estudi comparatiu (prova Kruskal-Wallis) entre els tres grups d'estudi, per les variables no paramètriques (assaig 4, assaig 7 i assaig 9) de la prova Corba d'aprenentatge Auditiu-verbal de Rey (RALVT).

Test	Subtest	EM/SFC	FM	C	χ^2	p
		Mediana	Mediana	Mediana		
RALVT	A4	-0,330	-0,330	0,610	10,262	0,006*
	A7	-0,450	-0,450	0,790	13,402	0,001*
	A9	-0,500	0,180	0,470	4,000	0,135

Abreviatures: **A4:** assaig 4 llista A. **A7:** evocació llista 6. **Assaig 9:** reconeixement visual. *p<0,05

En l'assaig 8 (evocació a llarg plaç de la llista A) s'obtenen valors per sota la mitja, però dintre de la normalitat estadística en els grups patològics (SFC:z=-0,516±1,17; FM:z=-0,327±1,26) i per sobre de la mitjana en el grup Control (z=0,333±1,07). Es constata una diferència estadísticament significativa intergrup al ($F_{(2,145)}=5,483;p=0,005$) atribuïble al comparatiu dels dos grups d'estudi amb el grup Control (SFC-C:p=0,007; d=0,754 i FM-C:p=0,018; d=0,562), amb bona potencia estadística (taula 33).

Taula 35. Prova de l'efecte d de Cohen per a les variables assaig 4 i assaig 7 del test Corva d'Aprenentatge Auditiu-Verbal de Rey (RALVT)

Test	Subtest	Grup	d Cohen
RALVT	A4	SFC-FM	0,068
		SFC-C	0,398
		FM-C	0,404
	A7	SFC-FM	0,167
		SFC-C	0,717*
		FM-C	0,537*

Abreviatures: **A4:** assaig 4 llista A. **A7:** evocació llista 6. *p<0,05. d=0,2: tamany de l'efecte petit. *d=0,5 tamany de l'efecte mig. **d=0,8: tamany de l'efecte alt.

En l'assaig 9 (reconeixement visual de la llista A) s'observen valors en el grup EM/SFC de mitja desviació estàndard per sota del valor de referència, sense que existeixin diferències significatives entre els grups (p=0,135) (taules 35 i 36).

Taula 36. Prova Median Test per a les variables assaig 4, assaig 7 i assaig 9 del test Corva d'Aprenentatge Auditiu-Verbal de Rey (RALVT)

Test	Subtest	Mediana	χ^2	p
RALVT	A4	0,070	13,356	0,001*
	A7	-0,040	16,866	0,000*
	A9	-0,110	6,349	0,042*

Abreviatures: **A4:** assaig 4 llista A. **A7:** evocació llista 6. **Assaig 9:** reconeixement visual. *p<0,05.

3.3. Estudi II: estudi comparatiu entre el grup de l'Encefalomièlitis Miàlgica/ Síndrome de Fatiga Crònica amb i sense alteració de l'estat d'ànim comòrbid

3.3.1. Estudi comparatiu entre el grup de l'Encefalomièlitis Miàlgica/Síndrome de Fatiga Crònica sense alteració de l'estat d'ànim (EM/SFCnd) i el grup de l'Encefalomièlitis Miàlgica/Síndrome de Fatiga Crònica amb alteració afectiva (EM/SFCd).

Resultats en el domini velocitat i execució en el processament de la informació: Test CogHealth©

La prova χ^2 objectiva una proporció superior al 50% (EM/SFCnd=55,6% i EM/SFCd=57,1%) de resultats patològics en ambdós grups, sense, però diferències significatives entre ells.

En relació a l'execució dels diferents subtests que conformen el test, els pacients amb EM/SFC sense Trastorn Depressiu presenten una baixa proporció (22,2%) d'alteració en com a mínim una de les subproves, mentre que quan s'associa un Trastorn Depressiu la proporció augmenta a un 50% (taula 37).

Taula 37. Resultats comparatius (prova χ^2) del test CogHealth© entre els grups EM/SFCnd i EM/SFCd.

Subtest		EM/SFCnd	EM/SFCd	χ^2	p
		n(%)	n(%)		
CogHealth© velocitat	Normal	4(44,4)	12(42,9)	0,007	0,933
	Patològic	5(55,6)	16(57,1)		
CogHealth© execució	Normal	7(77,8)	14(50,0)	2,141	0,143
	Patològic	2(22,2)	14(50,0)		

*p<0,05.

Resultats en el domini atencional i executiu.

S'obtenen diferències estadísticament significatives en la prova de dígits directes ($t_{(36)}=2,646$; $p=0,020$; $d=1,004$) i inversos ($t_{(36)}=2,276$; $p=0,039$; $d=0,859$) entre els dos grups. El pacients amb EM/SFC amb Trastorn Depressiu obtenen un valor per sota del percentil 50 en dígits directes ($P_c=44$) respecte al grup EM/SFC sense Trastorn Depressiu que obté valors superiors (taula 38).

En la prova Stroop s'obtenen puntuacions per sota de la mitja normativa en les tres subproves que conformen el test. El subtest de lectura de colors de la prova Stroop (StroopC) i d'interferència (PC) obtenen valors patològics en el grup EM/SFC amb Trastorn Depressiu associat ($T=37,89\pm 9,12$; $T=38,78\pm 9,59$). No hi ha, però, diferències estadísticament significatives entre els dos grups d'estudi (taula 38).

Respecte a la fluència verbal el grup EM/SFC amb Trastorn Depressiu presenta valors inferiors (disfuncionals) a la mitjana central en la subprova de consigna fonètica ($37,93\pm 29,41$) i als obtingut pels malalts amb EM/SFC sense Trastorn Depressiu ($56,11\pm 33,70$). No s'observa però, diferències estadísticament significatives en les dues variables (taula 38).

Els subtest de càlcul mental i de velocitat presenta valors per sobre del percentil 50 en el grup EM/SFC sense Trastorn Depressiu en les dues proves i en el grup EM/SFC amb Trastorn Depressiu en la prova d'execució, destacant un valor inferior en la velocitat del càlcul mental ($P_c=48$) (taula 38).

Resultats en el domini mnèsic.

S'observen diferències estadísticament significatives i amb un tamany de l'efecte molt important entre els dos grups en el subtest de memòria immediata del TB ($t_{(30)}=3,084$; $p=0,013$; $d=1,299$) i en l'evocació immediata amb consignes ($t_{(30)}=2,078$; $p=0,046$; $d=1,135$). Cal destacar valors per sobre del percentil 50 en el grup SFC sense Trastorn Depressiu, assolint percentils màxims en la prova amb consignes. Mentre que el grup amb Trastorn Depressiu els valors es situen inferiors al percentil 40 i milloren lleument fins sobrepassar lleugerament el percentil 50 ($P_c=57$) (taula 38).

Taula 38. Resultats de l'estudi comparatiu (t de Student) entre els grups EM/SFCnd i EM/SFCd en les proves atencionals, executives i mnèsiques

TEST	Subtest	EM/SFCnd Mitjana (DE)	EM/SFCd Mitjana (DE)	t	p	d
STROOP	P	42,67(7,28)	40,44(12,34)	0,654	0,519	
	C	40,89(7,20)	37,89(9,12)	1,009	0,327	
	PC	44,22(10,12)	38,78(9,59)	1,419	0,179	
Fluència verbal (TB)	P	56,11(33,70)	37,93(29,41)	1,455	0,171	
	S	48,89(32,76)	48,62(32,59)	0,021	0,983	
Dígit (TB)	DD	68,33(23,84)	44,14(24,35)	2,646	0,020*	1,004**
	DI	71,11(20,12)	53,45(21,00)	2,276	0,039*	0,859**
Càlcul (TB)	Execució	62,50(14,43)	52,71(31,27)	0,608	0,548	
	Temps	63,75(7,50)	48,33(31,02)	0,975	0,339	
Memòria declarativa (TB)	MI	64,17(16,85)	39,42(21,03)	3,084	0,013*	1,299**
	Mlc	82,50(12,55)	57,31(28,78)	2,078	0,046*	1,135**
	MCP	76,67(8,16)	52,88(28,71)	1,987	0,056	1,127**
	MCPc	79,17(12,81)	60,96(26,53)	1,622	0,115	
Memòria declarativa (WMS-R)	MI	42,57(14,69)	41,86(20,60)	0,100	0,922	
	Md	42,71(21,70)	43,91(23,89)	-0,124	0,904	
RALVT	A1	-0,964(0,81)	-1,080(0,77)	0,375	0,714	
	A2	-1,237(0,31)	-0,757(0,89)	-2,404	0,022*	0,720*
	A3	-0,975(0,98)	-0,424(0,984)	-1,465	0,166	
	A4	-0,381(0,82)	-0,163(1,03)	-0,646	0,527	
	A5	-0,126(1,47)	-0,374(1,28)	0,452	0,659	
	A total	-0,920(0,61)	-0,665(1,04)	-0,894	0,380	
	A6	0,561(0,85)	-0,335(1,00)	2,604	0,019*	0,965**
	A7	-0,251(1,18)	-0,511(1,12)	0,582	0,571	
	A8	-0,424(1,48)	-0,545(1,08)	0,227	0,825	
A9	-0,555(1,17)	-0,708(1,49)	0,317	0,755		

Abreviatures: **StroopP**: lectura paraules. **StroopC**: lectura colors. **Stroop PC**: interferència. **Fluència verbal P**: fluència fonètica. **Fluència verbal S**: fluència semàntica. **DD**: dígit directes. **DI**: Dígit inversos. **MI**: memòria immediata. **Mlc**: memòria immediata amb consignes. **MCP**: memòria a curt plaç. **MCPc**: memòria a curt plaç amb consignes. **Md**: memòria diferida. **A1-A5**: assaig d'aprenentatge. **A total**: aprenentatge total. **A6**: memòria immediata. **A7**: interferència. **A8**: evocació a llarg plaç. **A9**: reconeixement. **RALVT**: Test d'Aprenentatge Auditiu-Verbal de Rey. **TB**: Test Barcelona. **WMS-R**: Wechsler Memory Scale-revised. *p<0,05. d=0,2: tamany de l'efecte petit. *d=0,5 tamany de l'efecte mig. **d=0,8: tamany de l'efecte alt.

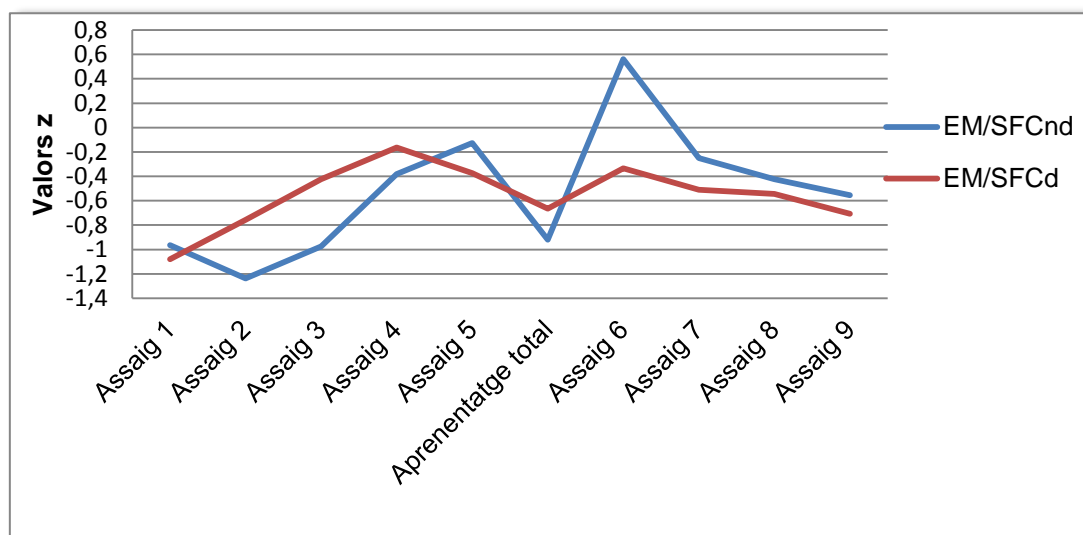
Respecte a la subprova d'evocació a curt plaç (MCP) del TB, s'obtenen puntuacions superiors pel grup SFC sense Trastorn Depressiu (MCP: Pc=76, MCPc: Pc=79) respecte al grup SFC amb Trastorn Depressiu (MCP: Pc=52, MCPc: Pc=60). No es constaten diferències significatives entre grups en ambdues proves. Cal destacar que en el subtest MCP s'acosta a la significació estadística ($t_{(30)}=1,987$; $p=0,056$; $d=1,127$) amb un efecte de la mostra molt alt (taula 38).

La memòria immediata i diferida de la WMS-R obté valors normalitzats en ambdós grups sense diferències estadístiques entre elles.

La corba d'aprenentatge d'ambdós grups presenten un primer assaig disfuncional que es va normalitzant progressivament. Però l'aprenentatge final en el grup depressiu obté valors en la zona baixa mentre que el grup no depressiu es situa en la zona mitja (figura 38).

A nivell qualitatiu la corba d'aprenentatge presenta valors disfuncionals en els tres primers assaigs dels dos grups. S'obté una diferència significativa en l'assaig 2 ($t_{(35)}=-2,404$; $p=0,022$; $d=0,720$), però amb un valor A5 final normalitzat. L'aprenentatge però, del grup SFCnd queda compromès en l'aprenentatge global ($z=-0,920\pm 0,61$). S'obtenen diferències significatives amb un tamany de l'efecte alt, en l'assaig A6 ($t_{(35)}=2,604$; $p=0,019$; $d=0,965$) amb valors inferiors al promig central en el grup SFCd, mantenint-se disfuncional en l'assaig A9 ($z=-0,708\pm 1,49$) en comparació al grup SFCnd que es manté en valors normalitzats baixos (taula 38 i figura 27).

Figura 27. Corba d'aprenentatge en els grups d'estudi EM/SFCnd i EM/SFCd



Abreviatures: **Assaig 1 a Assaig 5.** Corba d'aprenentatge llista A. **Aprentatge:** nombre total de paraules apreses. **Assaig 6:** evocació immediata llista B. **Assaig 7:** evocació llista A. **Assaig 8:** evocació a llarg plaç. **Assaig 9:** reconeixement visual.

3.3.2. Estudi Comparatiu entre el grup d'Encefalomièlitis Miàlgica/Síndrome de Fatiga Crònica sense Trastorn Depressiu Major (EM/SFCntdm) i el grup d'Encefalomièlitis Miàlgica/Síndrome de Fatiga Crònica amb Trastorn Depressiu Major (EM/SFCtdm).

Resultats en el domini Velocitat i execució en el processament de la informació: Test CogHealth©

Els pacients sense TDM presenten menor percentatge d'alteració (52,9%) en el subtest de velocitat en el processament de la informació que aquells pacients amb TDM associat (63,6%) però la diferència no és estadísticament significativa ($p=0,576$). Per altra banda, els malalts sense TDM tenen major proporció de presentar com a mínim un subtest alterat en execució de la prova (52,9%), respecte als EM/SFC amb TDM (45,5%). No hi ha diferències significatives entre ambdós grups ($p=0,699$) (taula 39).

Taula 39. Resultats comparatius (prova χ^2) del test CogHealth© entre els grups EM/SFCtdm i el grup EM/SFCntdm

Subtest		EM/SFC ntdm n(%)	EM/SFCtdm n(%)	χ^2	p
CogHealth© velocitat	Normal	8(47,1)	4(36,4)	0,312	0,576
	Patològic	9(52,9)	7(63,6)		
CogHealth© execució	Normal	8(47,1)	6(54,5)	0,150	0,699
	Patològic	9(52,9)	5(45,5)		

* $p=0,05$

Resultats en el domini atencional i executiu.

En la prova de dígit directes, s'obtenen valors equiparables inferiors al percentil 50 en ambdós grups (EM/SFC:Pc=46 i FM:Pc=40), obtenint-se valors superiors en dígit inversos. No s'obtenen diferències significatives intergrupals (taula 40).

S'obtenen valors patològics en les tres subproves del Test Stroop en el grup EM/SFC amb TDM (P: $T=38,91\pm 15,38$; C: $T=35,73\pm 9,92$; PC: $T=34,36\pm 7,69$), i en la subprova C del grup EM/SFC sense TDM

($T=39,38\pm 8,54$). Obtenint-se en el subtest PC una diferència entre els grups significativa i amb un tamany de l'efecte alt ($t_{(34)}=2,227$; $p=0,035$, $d=0,855$) (taula 40).

El grup EM/SFCtdm presenta valors percentuals inferiors a 50 en ambdues proves de fluència verbal, obtenint un valor en la subprova fluència P de $28,64\pm 24,29$ clarament patològic, i disfuncional en la fluència S amb un valor de $36,82\pm 30,27$. No s'obté, però, significació estadística entre els grups TDM i no TDM (taula 40).

Taula 40. Resultats de l'estudi comparatiu (t de Student) entre els grups EM/SFCntdm i el grup EM/SFCtdm en les proves atencionals, executives i mnèsiques

TEST		EM/SFCntdm Mitjana(DE)	EM/SFCtdm Mitjana(DE)	t	p	d
STROOP	P	41,50(10,17)	38,91(15,38)	0,490	0,631	
	C	39,38(8,54)	35,73(9,92)	0,992	0,333	
	PC	41,81(9,63)	34,36(7,69)	2,227	0,035*	0,855**
Fluència verbal (TB)	P	43,61(31,42)	28,64(24,29)	1,437	0,163	
	S	55,83(32,64)	36,82(30,27)	1,593	0,125	
Dígits (TB)	DD	46,67(22,29)	40,00(28,01)	0,670	0,511	
	DI	53,06(20,80)	54,09(22,34)	-0,124	0,902	
Càlcul (TB)	Execució	58,93(30,95)	44,00(31,16)	1,160	0,260	
	Temps	55,00(31,98)	39,00(28,55)	1,287	0,212	
Memòria declarativa (TB)	MI	39,00(18,72)	40,00(24,79)	-0,112	0,912	
	Mlc	65,33(24,08)	46,36(32,10)	1,649	0,117	
	MCP	58,00(25,12)	45,91(32,92)	1,020	0,321	
	MCPc	67,33(18,60)	52,27(33,64)	1,462	0,157	
Memòria declarativa (WMS-R)	MI	50,54(17,35)	29,33(19,05)	2,660	0,017*	1,164**
	Mdiferida	48,77(23,04)	36,89(24,67)	1,141	0,270	
RALVT	Assaig 1	-0,954(0,83)	-1,274(0,66)	1,128	0,270	
	Assaig 2	-0,680(0,90)	-0,878(0,90)	0,565	0,578	
	Assaig 3	-0,148(0,87)	-0,850(1,02)	1,864	0,078	0,741*
	Assaig 4	0,124(0,95)	-0,608(1,02)	1,896	0,072	0,988**
	Assaig 5	-0,007(1,18)	-0,942(1,29)	1,935	0,067	0,756*
	A total	-0,374(0,92)	-1,114(1,09)	1,849	0,080	1,475**
	Assaig 6	-0,161(1,10)	-0,590(0,82)	1,155	0,259	
	Assaig 7	-0,252(0,86)	-0,911(1,39)	1,399	0,182	
	Assaig 8	-0,280(0,93)	-0,956(1,21)	1,566	0,135	
Assaig 9	-0,219(0,93)	-1,464(1,89)	2,322	0,028*	0,836**	

Abreviatures: **Stroop P**: subtests de lectura de paraules del Test Stroop. **Stroop C**: subtest de lectura de colors del test Stroop. **Stroop PC**: subtests de interferència del test Stroop: **TB**:Test Barcelona. **Fluència P**: Fluència fonètica del TB. **Fluència S**: Fluència semàntica del TB. **DD**: dígit directes. **DI**: dígit inversos. **MI(TB)**: memòria immediata del TB. **Mic(TB)**: subtest memòria immediata amb consignes del TB. **MCP(TB)**: subtest memòria a curt plaç del TB. **MCPc**: subtest memòria a curt plaç amb consignes del TB. **MI (WMS-R)**: memòria immediata del test WMS-R. **Mdiferida (WMS-R)**: memòria diferida del test WMS-R. **TB**:Test Barcelona. **WMS-R**: Wechsler Memory Scale-revised. **RALVT**: Test d'aprenentatge auditiu verbal de Rey. **Assaig 1 a Assaig 5**. Corba d'aprenentatge llista A. **Atotal**: nombre total de paraules apreses. **Assaig 6**: evocació immediata llista B. **Assaig 7**: evocació llista 6. **Assaig 8**: evocació a llarg plaç. **Assaig 9**: reconeixement visual. * $p < 0,05$. $d = 0,2$: tamany de l'efecte petit. * $d = 0,5$ tamany de l'efecte mig. ** $d = 0,8$: tamany de l'efecte alt.

En la prova del càlcul mental i la velocitat del càlcul els valor són també inferiors al percentil 50 en el grup EMSFCtdm ($P_c = 44$ i $P_c = 39$ respectivament) comparats amb el grup SFCntdm, sense diferències estadísticament significatives (taula 40).

Resultats en el domini mnèsic.

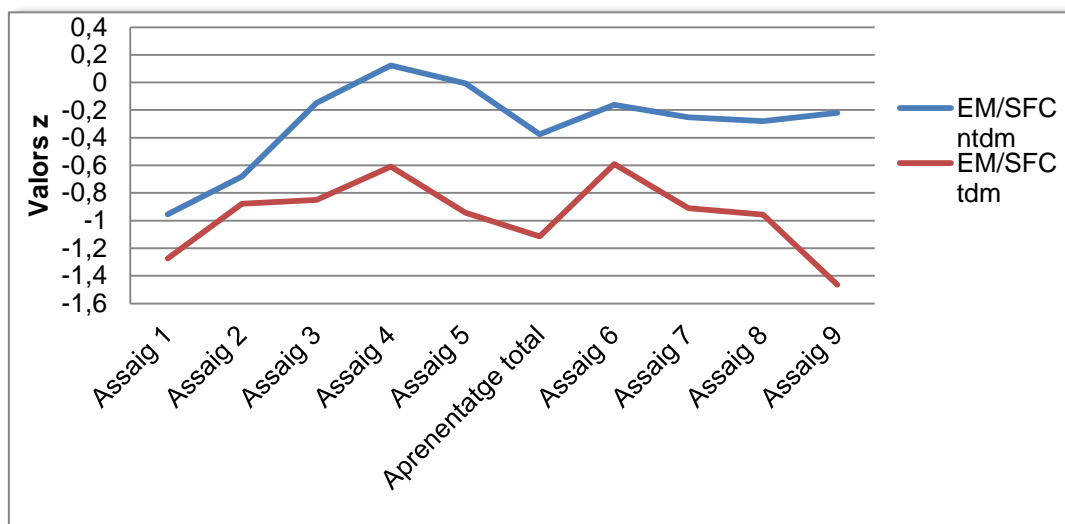
En la prova de MI del TB, s'obtenen puntuacions disfuncionals en ambdós grups (EM/SFCntdm: $P_c = 39$, EM/SFCtdm: $P_c = 40$), que millora amb consignes verbals en el grup EM/SFCntdm ($P_c = 65$) però que es manté en percentils baixos en el grup EM/SFCtdm ($P_c = 46$). No s'obtenen, però, diferències significatives entre els grups diagnòstics. Respecte a la prova MCP el grup EM/SFCtdm presenta un valor percentual de $45,91 \pm 32,92$, millorant fins a un valor de $52,27 \pm 33,64$ quan s'ofereixen consignes verbals (taula 40).

La subprova de memòria immediata de la WMS-R en el grup EM/SFCtdm presenta valors clarament inferiors al grup sense tdm (EM/SFCtdm $P_c = 29$, EM/SFCntdm $P_c = 50$). Trobant-se significació estadística entre els dos grups amb un tamany de l'efecte molt alt ($t_{(27)} = 2,660$; $p = 0,017$; $d = 1,164$) (taula 40).

El grup EM/SFCtdm destaca per presentar una corba d'aprenentatge ascendent (figura 28), patològica en el primer assaig ($z = 1,274 \pm 0,66$), i que es va normalitzant amb els següents assaigs, però amb un aprenentatge global baix ($z = -1,114 \pm 1,09$) que tot i no ser estadísticament significatiu, l'efecte de la mostra és molt important ($p = 0,080$; $d = 1,475$), i un reconeixement final deficitari ($z = -1,464 \pm 1,89$) estadísticament significatiu, amb un tamany de l'efecte alt,

amb el grup SFCntdm ($t_{(35)}=2,322$; $p=0,028$; $d=0,836$) (taula 40). El grup EM/SFCntdm, tot i presentar un primer assaig situat en el nivell baix respecte a la mitjana normativa aconsegueix valors normalitzats a partir del segon assaig, que es manté al llarg de tota l'adquisició (taula 40).

Figura 28. Corba d'aprenentatge en els grups d'estudi EM/SFCntdm (Encefalomièlitis Miàlgica/Síndrome de fatiga Crònica sense Trastorn Depressiu Major) i EM/SFCtdm (Encefalomièlitis Miàlgica/Síndrome de fatiga Crònica amb Trastorn Depressiu Major).



Abreviatures: **Assaig 1 a Assaig 5.** Corba d'aprenentatge llista A. **Aprenentatge total:** nombre total de paraules apreses. **Assaig 6:** evocació immediata llista B. **Assaig 7:** evocació llista A. **Assaig 8:** evocació a llarg plaç. **Assaig 9:** reconeixement visual.

3.4. Estudi III: estudi comparatiu entre el grup de fibromiàlgia sense i amb alteració de l'estat d'ànim comòrbid.

3.4.1. Estudi comparatiu entre el grup de Fibromiàlgia sense alteració de l'estat d'ànim (FMnd) i el grup de Fibromiàlgia amb alteració de l'estat d'ànim (FMd).

Resultats en el domini velocitat i execució en el processament de la informació: Test CogHealth©

Cal destacar la baixa proporció d'alteració de la subprova de velocitat en el processament de la informació (EM/SFCnd:82,8%, FMnd=75,6%) sense diferències significatives entre el grup FM amb alteració afectiva i sense alteració afectiva. Respecte a la prova d'execució, el grup FM amb Trastorn Depressiu presenta major proporció d'alteració de la prova que el grup sense Trastorn Depressiu associat, amb una diferència intergrup al de $\chi^2_{(1)}=$

5,962;p=0,015, indicant que l'alteració en com a mínim 1 subtest està condicionat per la presència de l'Alteració de l'Estat d'Ànim (taula 41).

Taula 41. Resultats comparatius (prova χ^2) del test CogHealth© entre els grups FMd i FMnd

Subtest		FMnd n(%)	FMd n(%)	χ^2	p
CogHealth© velocitat	Normal	24(82,8)	34(75,6)	0,540	0,462
	Patològic	5(17,2)	11(24,4)		
CogHealth© execució	Normal	23(79,3)	23(51,1)	5,962	0,015
	Patològic	6(20,7)	22(48,9)		

*p<0,05.

Resultats en el domini atencional i executiu.

El grup FMd obté valors percentils menors en les subproves de dígit directes (Pc=55) i inversos (Pc=57) que el grup FMnd (Pc=60 i Pc=71 respectivament). La subprova dígit inversos obté diferències significatives entre els dos grups ($t_{(71)}= 2,377$; $p=0,020$; $d=0,562$), demostrant la influència de la depressió en la prova (taula 42).

La prova Test Stroop obté diferències significatives entre els dos grups d'estudi en els subtest P ($t_{(69)}=3,157$; $p=0,002$; $d=0,751$) i C ($t_{(69)}= 2,902$; $p=0,005$, $d=0,706$) amb un tamany de l'efecte moderat. Cal destacar el valor patològic obtingut pel grup FMd en la prova C ($T=39,09\pm 7,48$), objectivant la influència de la depressió en el resultat. La prova PC d'interferència roman dins de la normalitat en els dos grups, i s'acosta a la significació estadística intergrup ($t_{(69)}= 1,893$, $p=0,064$) (taula 42).

En el subtests de fluència verbal, el grup FMd obté puntuacions en percentils mitjos respecte al grup FMnd en els dos subtest que conformen la prova, sense que hi hagi diferències significatives entre els mateixos (taula 42).

Taula 42. Resultats de l'estudi comparatiu (prova t de Student) entre el grup FMnd i el grup FMd en les proves atencionals i executives. Prova d de Cohen

Test	Subtest	FMnd Mitjana(DE)	FMd Mitjana(DE)	t	p	d Cohen
STROOP	P	47,86(8,51)	40,72(10,40)	3,157	0,002*	0,751*
	C	44,39(7,53)	39,09(7,48)	2,902	0,005*	0,706*
	PC	47,46(10,14)	43,14(8,13)	1,893	0,064	
Fluència (TB)	P	56,38(32,70)	45,45(33,14)	1,389	0,170	
	S	56,21(30,31)	43,30(29,33)	1,804	0,076	0,433
Dígits (TB)	DD	60,31(26,80)	55,80(30,99)	0,661	0,511	
	DI	71,52(23,82)	57,27(26,79)	2,377	0,020*	0,562*
Càlcul (TB)	Execució	69,82(26,50)	57,88(31,68)	1,686	0,097	
	Velocitat	60,18(27,67)	51,03(31,21)	1,273	0,208	

Abreviatures: **Stroop P**: subtests de lectura de paraules del Test Stroop. **Stroop C**: subtest de lectura de colors del test Stroop. **Stroop PC**: subtests de interferència del test Stroop: **TB**: Test Barcelona. **Fluència P**: Fluència fonètica. **Fluència S**: Fluència semàntica **DD**: dígits directes. **DI**: dígits inversos. **TB**: test Barcelona. *p<0,05. d=0,2: tamany de l'efecte petit. *d=0,5 tamany de l'efecte mig. **d=0,8: tamany de l'efecte alt.

No s'obté diferència estadísticament significativa en la prova del càlcul en execució ni en la velocitat, mantenint-se els valors d'ambdós, dintre de la normalitat (taula 42).

Resultats en el domini mnèsic.

S'obtenen diferències significatives en el rendiment de la memòria declarativa immediata del TB entre els dos grups amb un tamany de l'efecte moderat (p=0,024; d=0,548), tot i que els valors es situen en percentils mitjos (FMnd Pc=68, FMd Pc=53). La prova U de Mann-Whitney no obté diferències significatives entre grups en cap de les subproves estudiades (taules 43 i 44).

Per altra banda, s'obté significació estadística en les dues subproves de la WMS-R, tant en la MI ($t_{(67)}= 2,446; p=0,018, d=0,603$) com en la Mdiferida ($t_{(67)}= 2,084; p=0,042, d=0,514$) amb un tamany de l'efecte moderat. Cal destacar els valors inferiors en les dues subproves respecte a la mitjana central en el grup FMd (Pc=41) i Pc=42 respectivament) comparativament al grup FMnd (Pc=57 i Pc=57 respectivament) (taula 43).

Taula 43. Resultats descriptius i estudi comparatiu (t de Student) de les proves d'evocació mnèsica entre els grups FMnd i FMd. Prova d de Cohen d'efecte de la mostra.

Test	Subtest	FMnd Mitjana(DE)	FMd Mitjana(DE)	t	p	d Cohen
Memòria declarativa (TB)	MI	68,04(24,20)	53,41(28,95)	2,314	0,024*	0,548*
Memòria declarativa (WMS-R)	MI	57,96(28,01)	41,05(28,04)	2,446	0,018*	0,603*
	Mdiferida	57,74(30,60)	42,00(30,62)	2,084	0,042*	0,514*

Abreviatures: **MI**: memòria immediata. **Mdiferida (WMS-R)**: memòria diferida. **WMS-R**: Wechsler Memory Scale-revised. *p<0,005. d=0,2: tamany de l'efecte petit. *d=0,5 tamany de l'efecte mig. **d=0,8: tamany de l'efecte alt.

Taula 44. Valors descriptius i estudi comparatiu (prova U de Mann-Whitney) per les variables no paramètriques: memòria immediata amb consignes (MIc), memòria a curt plaç (MCP) i memòria a curt plaç amb consignes (MCPc) del Test Barcelona

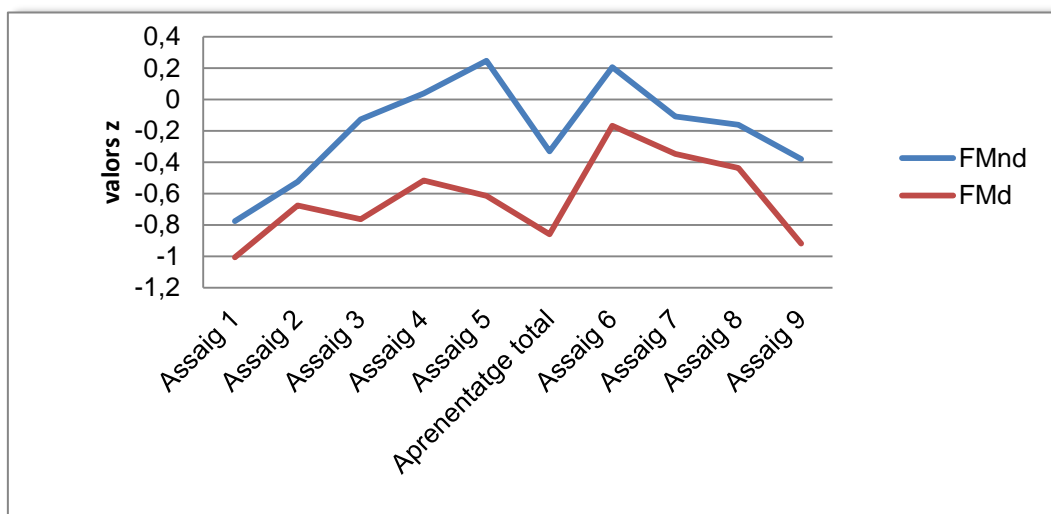
Test		FMnd Mediana	FMd Mediana	U	z	p
Memòria declarativa (TB)	MIc	90,00	80,00	520,00	-1,133	0,257
	MCP	77,50	70,00	482,00	-1,566	0,117
	MCPc	88,00	77,50	478,00	-1,607	0,108

Abreviatures: **MIc**: subtest memòria immediata. **MCP**: subtest memòria a curt plaç. **MCPc**: subtest memòria a curt plaç amb consignes **TB**: Test Barcelona *p<0,05.

La prova Corba d'Aprenentatge Auditiu-Verbal de Rey, objectiva un aprenentatge ascendent i paral·lel dels dos grups d'estudi. L'aprenentatge del grup FMd és clarament inferior respecte al grup FMnd (figura 29).

El grup FMd, obté un valor en el primer assaig 1 desviació estàndard per sota de la mitjana ($z=-1,007\pm 1,20$) clarament disfuncional, respecte al grup FMnd. La corba adquireix una orientació ascendent en ambdós grups, però inferior en el grup FMd respecte al grup FMnd i que compromet menys l'aprenentatge global (figura 29), amb diferències significatives en el tercer ($t_{(71)}=2,074$; $p=0,042$; $d=0,511$) i cinquè assaig ($t_{(71)}= 2,791$; $p=0,007$; $d=0,651$) (taula 44). L'assaig 9 del grup FMnd es situa a nivell superior a la mitja central mentre que el grup FMd, tot i obtenir valors normalitzats resta per sota de la mitjana central (taula 46) sense diferències significatives entre els dos grups (taula 46).

Figura 29. Corba d'aprenentatge en els grups d'estudi FMnd (Fibromiàlgia sense alteració de l'estat d'ànim) i FMd (Fibromiàlgia amb alteració de l'estat d'ànim).



Abreviatures: **Assaig 1 a Assaig 5.** Corba d'aprenentatge llista A. **Aprenentatge total:** nombre total de paraules apreses. **Assaig 6:** evocació immediata llista B. **Assaig 7:** evocació llista A. **Assaig 8:** evocació a llarg plaç. **Assaig 9:** reconeixement visual.

Taula 45. Resultats descriptius de l'estudi comparatiu (t-Student) entre els grups FMnd i el grup FMd en la prova d'aprenentatge Auditiu-Verbal de Rey

Test	Assaig	FMnd z(DE)	FMd z(DE)	t	p	d Cohen
RALVT	A1	-0,777(1,02)	-1,007(1,20)	0,872	0,386	
	A2	-0,524(1,00)	-0,677(1,38)	0,544	0,588	
	A3	-0,126(1,07)	-0,763(1,40)	2,074	0,042*	0,511*
	A4	0,383(1,24)	-0,517(1,43)	1,756	0,084	
	A5	0,246(1,13)	-0,615(1,49)	2,791	0,007*	0,651*
	Atotal	-0,332(1,17)	-0,860(1,52)	1,667	0,100	
	A6	0,206(1,12)	-0,168(1,39)	1,262	0,211	
	A7	-0,109(0,99)	-0,348(1,34)	0,869	0,388	
	A8	-0,161(1,18)	-0,437(1,31)	0,932	0,355	

Abreviatures: **Assaig 1 a Assaig 5.** Corba d'aprenentatge llista A. **Atotal:** nombre total de paraules apreses. **Assaig 6:** evocació immediata llista B. **Assaig 7:** evocació llista A. **Assaig 8:** evocació a llarg plaç. **RALVT:** Test d'aprenentatge auditiu-verbal de Rey. *p<0,05.

Taula 46. Valors descriptius i estudi comparatiu (Prova U Mann-Withney) per les variables no paramètriques: assaig 9 del test Corba d'Aprenentatge Auditiu-verbal de Rey (RALVT).

Test	Subtest	FMnd Mediana	FMd Mediana	U	Z	p
RALVT	A9	0,4700	-0,5000	569,000	-0,782	0,434

Abreviatures: **Assaig 9:** reconeixement visual. *p<0,05.

3.4.2. Estudi comparatiu entre el grup FM sense Trastorn Depressiu Major (FMntdm) i el grup FM amb Trastorn Depressiu major (FMtdm).

Resultats en el domini velocitat i execució en el processament de la informació: Test CogHealth©

La taula de contingència objectiva una alta proporció de resultats no patològics en el grup de FM (75,0%) amb TDM equiparables al grup FM sense TDM (75,9%) en la prova de velocitat en el processament de la informació. En el subtest d'execució de la prova el grup FMntdm obté un resultat lleument superior de normalitat (56,3%), mentre que en el grup FMtdm el patró és invers (48,3%), sense que hi hagi conseqüentment diferències significatives intergrupals (taula 47).

Taula 47. Resultats comparatius (prova χ^2) del Test CogHealth© entre els grups FMntdm FMtdm

Subtest		FMntdm n(%)	FMtdm n(%)	χ^2	p
CogHealth© velocitat	Normal	12(75,0)	22(75,9)	0,004	0,949
	Patològic	4(25,0)	7(24,1)		
CogHealth© execució	Normal	9(56,3)	14(48,3)	0,262	0,608
	Patològic	7(43,8)	15(51,7)		

*p<0,05

Resultats en el domini atencional i executiu.

Els dígets directes i inversos resten dins de la normalitat així com l'execució en el càlcul mental (taula 48).

L'estudi comparatiu del test d'STROOP obté un valor patològic en ambdós grups en el subtests de lectura de colors (Stroop C) (FMntdm: T=39,75±5,93; FMtdm: T=38,70±8,35) sense diferències estadísticament significatives intergrupals (taula 48).

En la prova de Fluència s'obtenen puntuacions percentuals mitjanes en ambdues proves tant en el grup FMntdm com en el grup FMtdm, sense diferències estadísticament significatives (taula 48).

Taula 48. Resultats descriptius i estudi comparatiu (prova t-student) entre els grups FMntdm i el grup FMtdm en les proves atencionals i executives

Test	Subtest	FM ntdm Mitjana(DE)	FMtdm Mitjana(DE)	t	p
STROOP	P	41,88(8,83)	40,04(11,33)	0,555	0,582
	C	39,75(5,93)	38,70(8,35)	0,439	0,663
	PC	44,13(6,64)	42,56(8,97)	0,607	0,547
Fluència (TB)	P	49,38(35,49)	43,21(32,18)	0,589	0,559
	S	46,56(29,48)	41,43(29,62)	0,552	0,583
Dígits (TB)	Directes	56,88(30,43)	55,18(31,84)	0,173	0,864
	Inversos	55,31(28,19)	58,39(26,42)	-0,363	0,718
Càlcul (TB)	Execució	52,00(32,28)	61,40(31,44)	-0,906	0,375
	Velocitat	49,33(31,89)	52,04(31,40)	-0,262	0,794

Abreviatures: **Stroop P**: subtests de lectura de paraules del Test Stroop. **Stroop C**: subtest de lectura de colors del test Stroop. **Stroop PC**: subtests de interferència del test Stroop: **TB**: Test Barcelona. **Fluència P**: Fluència fonètica del TB. **Fluència S**: Fluència semàntica del TB. *p<0,05.

Resultats en el domini mnèsic.

La prova d'evocació mnèsica del Test Barcelona obté valors dintre de la normalitat en ambdós grups comparatius. Sense diferències significatives en cap de les proves administrades. Cal destacar però, el valor obtingut en la MI de la WMS-R que s'apropa a la significació estadística ($t_{(40)}=1,473$; $p=0,057$) intergrup al amb un efecte de la mostra mig. Els resultats es mantenen en percentils inferiors a la mitjana central en el grup FMtdm (taula 49).

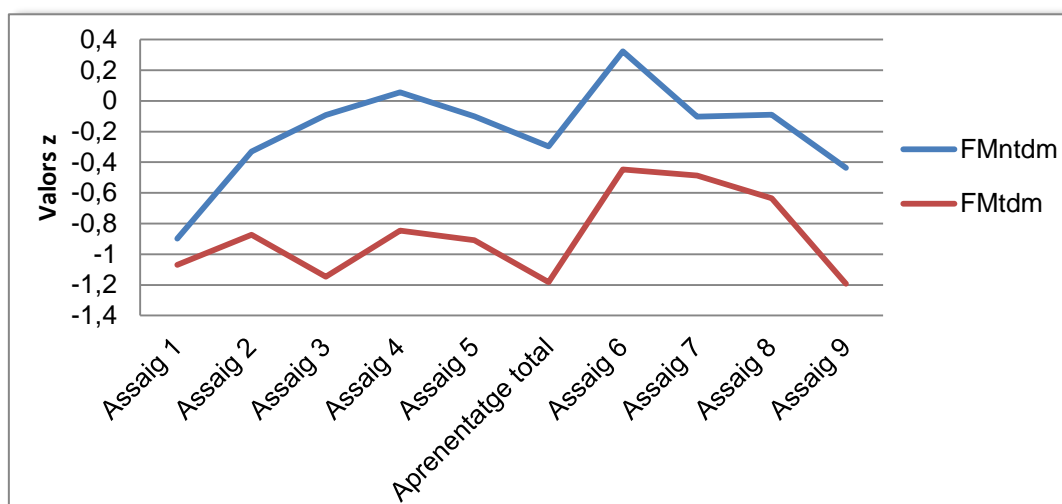
Taula 49. Resultats descriptius i estudi comparatiu (prova t-student) en les proves d'evocació mnèsica entre els grups FMntdm i el grup FMtdm

Test	Subtest	FMntdm Mitjana(DE)	FMtdm Mitjana(DE)	t	p	d
Memòria declarativa (TB)	MI	52,81(28,86)	53,75(29,52)	-0,102	0,919	
	MIc	64,38(28,80)	70,36(27,75)	-0,679	0,507	
	MCP	64,69(26,36)	65,71(23,36)	-0,134	0,894	
	MCPc	67,50(22,13)	72,32(23,07)	-0,676	0,502	
Memòria declarativa WMS-R	MI	51,50(32,71)	34,62(23,12)	1,959	0,057	0,596*
	Md	50,75(35,43)	36,62(26,57)	1,473	0,149	

Abreviatures: **MI**: memòria immediata. **MIc**: subtest memòria immediata amb consignes. **MCP**: subtest memòria a curt plaç. **MCPc**: subtest memòria a curt plaç amb consignes **Md**: memòria diferida. **TB**: Test Barcelona. **WMS-R**: Wechsler Memory Scale-revised. *p<0,005. d=0,2: tamany de l'efecte petit. *d=0,5 tamany de l'efecte mig. **d=0,8: tamany de l'efecte alt.

La Corba d'aprenentatge Auditiu-verbal de Rey destaca una corba d'aprenentatge ascendent en el grup FMntdm, amb un primer assaig situat a la zona baixa que millora fins aconseguir un aprenentatge normalitzat. El grup FMtdm presenta un valor inicial disfuncional i que es manté al llarg de tota l'adquisició, amb un compromís clar de l'aprenentatge global i net en el darrer assaig (figura 30).

Figura 30. Corba d'aprenentatge en els grups d'estudi FMntdm i FMtdm.



Abreviatures: **Assaig 1 a Assaig 5.** Corba d'aprenentatge llista A. **Aprenentatge total:** nombre total de paraules apreses. **Assaig 6:** evocació immediata llista B. **Assaig 7:** evocació llista A. **Assaig 8:** evocació a llarg plaç. **Assaig 9:** reconeixement visual.

Si analitzem la corba el grup FMtdm evidencia un primer assaig marcadament inferior ($-1,069 \pm 1,26$), i que es manté disfuncional en tots els assaigs d'adquisició. Cal destacar la diferència estadísticament significativa a l'assaig 3 entre els dos grups ($t_{(42)} = 2,537; p = 0,015; d = 0,809$), amb un valor z de $-1,146 \pm 1,35$ en el grup FMtdm, i en l'assaig 4 ($t_{(42)} = 2,083; p = 0,043; d = 0,642$), amb un valor z de $-0,845 \pm 1,30$, amb un efecte de la mostra mig. Els malalts amb FM sense TDM presenten un resultat per sobre de la mitjana i sense presentar cap valor inferior a 1 desviació estàndard per sota de la mateixa, mentre que els pacients FM amb TDM l'aprenentatge total obté un valor de z igual a $-1,181 \pm 1,47$ que es considera disfuncional, i que es manté a l'assaig 9 del subtest amb un valor z de $-1,193 \pm 2,49$. La corba d'aprenentatge del grup FMntdm és clarament ascendent, tot i que presenta un primer assaig situat a la zona mitja baixa, fins assolir un aprenentatge parcial i global proper a la mitjana

central, amb un valor per l'assaig 5 de $-0,100 \pm 1,59$, i per l'assaig total de $-0,298 \pm 1,49$. L'assaig A9 es situa inferior al valor central amb una z de $-0,436 \pm 1,74$ però dins de la normalitat per edat (taula 50).

Taula 50. Resultats descriptius de l'estudi comparatiu (t-Student) entre els grups FMntdm i el grup FMtdm en la prova d'aprenentatge Auditiu-Verbal de Rey

Test	Assaig	FMntdm z(DE)	FMtdm z(DE)	t	p	d
RALVT	A1	-0,899(1,12)	-1,069(1,26)	0,445	0,659	
	A2	-0,333(1,30)	-0,873(1,41)	1,280	0,209	
	A3	-0,093(1,25)	-1,146(1,35)	2,537	0,015*	0,809**
	A4	0,056(1,50)	-0,845(1,30)	2,083	0,043*	0,642*
	A5	-0,100(1,59)	-0,909(1,37)	1,775	0,083	0,545*
	Atotal	-0,298(1,49)	-1,181(1,47)	1,900	0,064	0,597*
	A6	0,323(1,26)	-0,448(1,40)	1,814	0,077	0,579*
	A7	-0,103(1,35)	-0,487(1,33)	0,910	0,370	
	A8	-0,091(1,40)	-0,635(1,23)	1,332	0,190	
	A9	-0,436(1,74)	-1,193(2,49)	1,072	0,290	

Abreviatures: **Assaig 1 a Assaig 5.** Corba d'aprenentatge llista A. **Atotal:** nombre total de paraules apreses. **Assaig 6:** evocació immediata llista B. **Assaig 7:** evocació llista A. **Assaig 8:** evocació a llarg plaç. **Assaig 9:** reconeixement visual. **RALVT:** Test d'aprenentatge Auditiu-verbal de Rey. * $p < 0,05$. $d = 0,2$: tamany de l'efecte petit. * $d = 0,5$ tamany de l'efecte mig. ** $d = 0,8$: tamany de l'efecte alt.

3.5 Estudi IV: Estudi comparatiu entre el grup de l'Encefalomièlitis Miàlgica/Síndrome de Fatiga Crònica i Fibromiàlgia sense alteració de l'estat d'ànim comòrbid.

Resultats en el domini velocitat i execució en el processament de la informació: Test CogHealth©

El grup EM/SFC sense Trastorn Depressiu associat presenta una proporció major d'alteració (55,6%) en la prova de velocitat que el grup FM sense Trastorn Depressiu associat (17,2%). I aquesta diferència és estadísticament significativa ($\chi^2_{(1)} = 5,200$; $p = 0,023$) (taula 51).

La prova d'execució evidencia una baixa proporció en com a mínim un subtest alterat de la prova, sense diferències significatives entre els dos grups (taula 51).

Taula 51. Resultats comparatius (prova χ^2) del test CogHealth© entre els grups EM/SFCnd i FMnd

Subtest		EM/SFCnd n(%)	FMnd n(%)	χ^2	p
CogHealth© velocitat	Normal	4(44,4)	24(82,8)	5,200	0,023*
	Patològic	5(55,6)	5(17,2)		
CogHealth© execució	Normal	7(77,8)	23(79,3)	0,010	0,922
	Patològic	2(22,2)	6(20,7)		

p<0,05.

Resultats en el domini atencional i executiu.

La prova Stroop evidencia uns valors en els tres subtests que conformen la prova, dintre de la normalitat, sense diferències estadísticament significatives entre els dos grups.

Destaquen valors dintre de la normalitat dels subtests de fluència verbal, tant fonètica com semàntica, els dígitos directes i inversos, i el càlcul i la velocitat en els dos grups comparatius (taula 52).

Taula 52. Resultats de l'estudi comparatiu (prova t-student) entre els grups EM/SFCnd i el grup FMnd en les proves atencionals i executives

TEST		EM/SFCnd Mitjana(DE)	FMnd Mitjana(DE)	t	p
STROOP	P	42,67(7,28)	47,86(8,51)	-1,782	0,094
	C	40,89(7,20)	44,39(7,53)	-1,255	0,230
	PC	44,22(10,12)	47,46(10,14)	-0,835	0,418
Fluència verbal (TB)	P	56,11(33,70)	56,38(32,70)	-0,021	0,984
	S	48,89(32,76)	56,21(30,31)	-0,596	0,562
Dígitos (TB)	DD	68,33(23,84)	60,31(26,80)	0,855	0,406
	DI	71,11(20,12)	71,52(23,82)	-0,051	0,960
Càlcul (TB)	Execució	62,50(14,43)	69,82(26,50)	-0,833	0,435
	Temps	63,75(7,50)	60,18(27,67)	0,555	0,586

Abreviatures: **Stroop P:** subtests de lectura de paraules del Test Stroop. **Stroop C:** subtest de lectura de colors del test Stroop. **Stroop PC:** subtests de interferència del test Stroop: **TB:** Test Barcelona. **Fluència P:** Fluència fonètica. **Fluència S:** Fluència semàntica. **DD:** dígitos directes. **DI:** Dígitos inversos. **TB:** Test Barcelona. *p<0,05

Resultats en el domini mnèsic.

La prova de MI del TB obté valors per sobre de la mitjana central, arribant a percentils màxims en les proves MIc, MCP i MCP consignes en ambdós grups (taules 53 i 54).

Taula 53. Resultats de l'estudi comparatiu (prova t-student) entre el grup EM/SFCnd i FMnd en les proves mnèsiques. Prova del tamany de l'efecte de Cohen.

TEST		EM/SFCnd Mitjana(DE)	FMnd Mitjana(DE)	t	p	d Cohen
Memòria declarativa (TB)	MI	64,17(16,85)	68,04(24,20)	-0,468	0,713	
	MCP	76,67(8,16)	73,89(24,09)	0,276	0,627	
Memòria declarativa (WMS-R)	MI	42,57(14,69)	57,96(28,01)	-1,393	0,062	0,688*
	Md	42,71(21,70)	57,74(30,60)	-1,216	0,161	
RALVT	A1	-0,964(0,813)	-0,777(1,02)	-0,565	0,651	
	A2	-1,237(0,319)	-0,524(1,00)	-2,084	0,002*	0,961**
	A3	-0,975(0,98)	-0,126(1,07)	-2,218	0,041*	0,827**
	A4	-0,381(0,82)	0,383(1,24)	-1,168	0,352	
	A5	-0,126(1,47)	0,246(1,13)	-0,696	0,429	
	Atotal	-0,920(0,61)	-0,332(1,17)	-1,965	0,160	
	A6	0,561(0,85)	0,206(1,12)	1,004	0,392	
	A7	-0,251(1,18)	-0,109(0,99)	-0,325	0,724	
	A8	-0,424(1,48)	-0,161(1,18)	-0,488	0,586	

Abreviatures: **MI**: memòria immediata. **MCP**: subtest memòria a curt plaç. **Md**: memòria diferida. **Assaig 1 a Assaig 5**. Corba d'aprenentatge llista A. **Atotal**: nombre total de paraules apreses. **Assaig 6**: evocació immediata llista B. **Assaig 7**: evocació llista A. **Assaig 8**: evocació a llarg plaç. **Assaig 9**: reconeixement visual. **TB**: Test Barcelona. **WMS-R**: Wechsler Memory Scale-revised. **RALVT**: Test d'aprenentatge Auditiu-verbal de Rey.

La prova de MI i Md de la WMS-R es situa en percentils 40 en el grup de EM/SFC i en percentils 50 en el grup FM, sense diferències estadísticament significatives però amb un efecte de la mostra alt en la MI (taula 53).

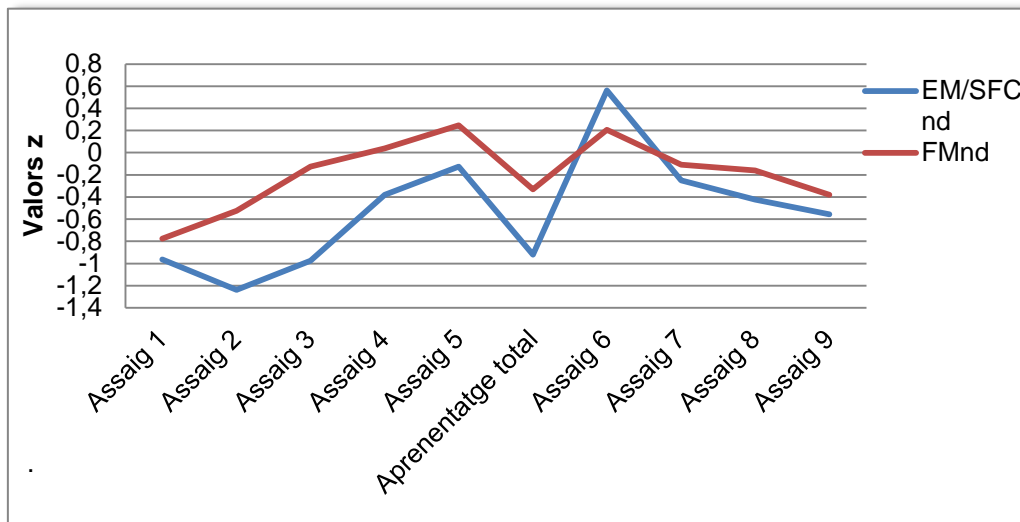
Taula 54. Valors descriptius i estudi comparatiu (Prova U Mann-Whitney) per les variables no paramètriques: MIc, MCPc i A9.

Test	Subtest	EM/SFCnd Mediana	FMnd Mediana	U	z	p
Memòria declarativa (TB)	MIc	80,00	90,00	58,00	-0,620	0,575
	MCPc	80,00	88,00	51,00	-0,945	0,364
RALVT	A9	-0,305	0,4700	90,00	-0,969	0,354

Abreviatures: **MIc**:subtest memòria immediata amb consignes. **MCPc**: subtest memòria a curt plaç amb consignes. **A9**: Assaig 9. **TB**: Test Barcelona. **RALVT**: test d'aprenentatge Auditiu Verbal de Rey. $P < 0.05$

A la corba d'aprenentatge Auditiu-Verbal de Rey destaca un primer assaig d'adquisició de la llista en el nivell mig baix en ambós grups (EM/SFC: $z = -0,964 \pm 0,813$, FM: $z = -0,777 \pm 1,02$), que empitjora en el següent assaig en el grup EM/SFC fins a un valor en l'assaig 2 de $z = -1,237 \pm 0,319$ i en l'assaig 3 de $z = -0,975 \pm 0,98$ amb diferències estadísticament significatives amb el grup FM (A2: $t_{(36)} = -2,084$; $p = 0,002$; $d = 0,961$, A3: $t_{(36)} = -2,218$; $p = 0,041$; $d = 0,827$) que es manté en valors normalitzats. Aquests valors comprometen l'aprenentatge global, que presenta una $z = -0,920 \pm 0,61$. L'assaig d'evocació després d'interferència de la llista A (A7) i de l'evocació a llarg plaç de la llista A (A8) resten en percentils mitjos tot i que inferiors a la mitjana central (taula 53). L'assaig de reconeixement (A9) obté un valor en el grup EM/SFC inferior a la mitjana central mentre que el grup FM es situa a nivell superior (taula 54). La figura 31 mostra una corba d'aprenentatge pràcticament paral·lela entre els grups FM i C amb un aprenentatge normalitzat, i destacant una corba molt inferior en el grup EM/SFC que millora de forma molt més lenta que els dos grups. L'aprenentatge tot i ser menor que els grups FM i C es situa dins de la normalitat.

Figura 31. Corba d'aprenentatge en els grups d'estudi EM/SFCnd i el grup FMnd



Abreviatures: **Assaig 1 a Assaig 5.** Corba d'aprenentatge llista A. **Aprenentatge:** nombre total de paraules apreses. **Assaig 6:** evocació immediata llista B. **Assaig 7:** evocació llista A. **Assaig 8:** evocació a llarg plaç. **Assaig 9:** reconeixement visual.

3.6. Estudi V: Estudi comparatiu entre el grup de l'Encefalomièlitis Miàlgica i el grup de Fibromiàlgia amb Trastorn de l'estat d'ànim comòrbid.

- **Estudi comparatiu entre el grup de l'Encefalomièlitis Miàlgica/Síndrome de fatiga Crònica i el grup de Fibromiàlgia amb Trastorn Depressiu associat.**

Resultats en el domini velocitat i execució en el processament de la informació: Test CogHealth©

S'obtenen diferències estadísticament significatives en el subtest de velocitat en el processament de la informació entre els dos grups ($\chi^2_{(1)}=7,918;p=0,005$), destacant una proporció de resultat patològic en el grup SFC amb Trastorn Depressiu associat del 57,1% enfront el 24,4% del grup FM. No hi ha diferències significatives en el subtest de resposta entre ambdós grups (taula 55).

Taula 55. Resultats comparatius (prova χ^2) del test CogHealth© en els grups EM/SFCd i FMd

Subtest		EM/SFCd n(%)	FMd n(%)	χ^2	p
CogHealth© velocitat	Normal	12(42,9)	34(75,6)	7,918	0,005*
	Patològic	16(57,1)	11(24,4)		
CogHealth© execució	Normal	14(50,0)	23(51,1)	0,009	0,926
	Patològic	14(50,0)	22(61,1)		

*p<0,005

Resultats en el domini atencional i executiu.

Destaquen valors patològics en el subtest Stroop C en ambdós grups d'estudi (EM/SFCd:T=37,89±9,12 i FMd:T=39,09±7,48), però sense significació estadística. El grup EM/SFC presenta alteració en la subprova Stroop PC amb un valor T=38 i amb significació estadística respecte al grup FM amb Trastorn Depressiu associat ($t_{(68)}=-1,974;p=0,045, d=0,493$) (taula 56).

El subtest de Fluència verbal amb consigna fonètica resta alterat en el grup SFC amb Trastorn Depressiu ($P_c=37,93\pm 29,41$), però sense diferències estadísticament significatives amb el grup FMd (taula 56).

Destaca normalitat en la resta de subproves del domini executiu.

Resultats en el domini mnèsic.

Destaquen diferències significatives en l'execució de la prova de memòria declarativa d'evocació immediata ($t_{(68)}=-2,148; p=0,023; d=0,553$) del subtest Barcelona. El grup EM/SFCd obté valors llindars a la patologia inferiors al percentil 40 ($P_c=39$) i que assoleix percentils superiors a la mitjana central amb el subtest de consignes ($P_c=57$), sense que el valor diferencii estadísticament del grup FMd, amb valors superiors tant en evocació immediata ($P_c=53$) com en l'evocació amb consignes ($P_c=68$). L'evocació a curt plaç no difereix en ambdós grups de forma significativa amb valors superiors a la zona central (mediana EM/SFC: $P_c=60$ i FM: $P_c=70$) (taula 56). La WMS-R en els subtests de memòria immediata i diferida obté valors dins de la normalitat per edat sense diferències significatives entre ambdós grups (taula 56).

En la prova corba d'aprenentatge Auditiu-Verbal de Rey, el grup EM/SFC i FM obtenen valors disfuncionals en el primer assaig (EM/SFC: $z=-1,080\pm 0,77$ i FM: $z=-1,007\pm 1,20$), millorant de forma lentament progressiva en cada assaig fins aconseguir un rendiment normalitzat en l'assaig 5 (SFC: $z=-0,374\pm 1,28$ i FM: $Z=-0,615\pm 1,49$). A destacar els valors inferiors del grup FM però sense significació estadística amb el grup EM/SFC. L'aprenentatge global es situa dins de la normalitat per edat, però a nivell mig baix respecte a la mitjana central. Aquest valor és coherent amb l'assaig 9, que obté resultats també a nivell mig baix amb un reconeixement en el grup EM/SFC de $z=-0,708\pm 1,49$, inferior en el grup FM amb una $z=-0,918\pm 2,25$, però sense diferències estadísticament significatives entre els dos (taula 56 i figura 32).

Taula 56. Resultats comparatius (prova t-Student) dels tests neuropsicològics en el grup EM/SFCd i el grup FMd

Test		EM/SFCd	FMd	t	p	d Cohen
STROOP	P	40,44(12,34)	40,72(10,40)	-0,097	0,920	0,493
	C	37,89(9,12)	39,09(7,48)	-0,575	0,550	
	PC	38,78(9,50)	43,14(8,13)	-1,974	0,045*	
Fluència verbal (TB)	P	37,93(29,41)	45,45(33,14)	-1,016	0,325	
	S	48,62(32,59)	43,30(29,33)	0,710	0,470	
Dígits (TB)	DD	44,14(24,35)	55,80(30,99)	-1,707	0,770	
	DI	53,45(21,00)	57,27(26,79)	-0,648	0,498	
Càlcul (TB)	Execució	52,71(31,27)	57,88(31,68)	-0,637	0,528	
	Temps	48,33(31,02)	51,03(31,21)	-0,335	0,739	
Memòria declarativa (TB)	MI	39,42(21,03)	53,41(28,95)	-2,148	0,023*	0,553*
	Mlc	57,31(28,78)	68,18(27,95)	-1,544	0,124	
	MCPc	60,96(26,53)	70,57(22,59)	-1,545	0,112	
Memòria declarativa (WMS-R)	MI	41,86(20,60)	41,05(28,04)	0,132	0,905	
	Md	43,91(23,89)	42,00(30,62)	0,275	0,800	
RALVT	A1	-1,080(0,77)	-1,007(1,20)	-0,282	0,757	
	A2	-0,757(0,89)	-0,677(1,38)	-0,274	0,764	
	A3	-0,424(0,98)	-0,763(1,40)	1,115	0,233	
	A4	-0,163(1,03)	-0,517(1,43)	1,217	0,261	
	A5	-0,374(1,28)	-0,615(1,49)	0,726	0,485	
	A total	-0,665(1,04)	-0,860(1,52)	0,592	0,522	
	A 6	-0,335(1,00)	-0,168(1,39)	-0,587	0,588	
	A 7	-0,511(1,12)	-0,348(1,34)	-0,557	0,593	
	A 8	-0,545(1,08)	-0,437(1,31)	-0,380	0,717	
A 9	-0,708(1,49)	-0,918(2,25)	0,474	0,666		

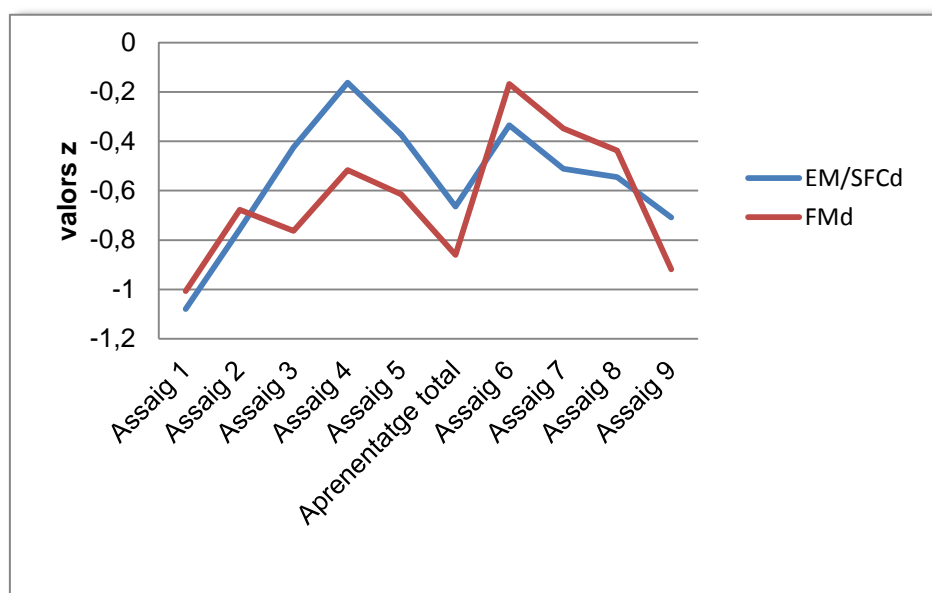
Abreviatures: **Stroop P**: subtests de lectura de paraules del Test Stroop. **Stroop C**: subtest de lectura de colors del test Stroop. **Stroop PC**: subtests de interferència del test Stroop: **TB**: Test Barcelona. **DD**: dígits directes. **DI**: dígits inversos. **Fluència P**: Fluència fonètica del TB. **Fluència S**: Fluència semàntica del TB. **MI(TB)**: memòria immediata del TB. **Mlc(TB)**: subtest memòria immediata amb consignes del TB. **MCPc**: subtest memòria a curt plaç amb consignes del TB. **MI (WMS-R)**: memòria immediata del test WMS-R. **Mdiferida (WMS-R)**: memòria diferida del test WMS-R. **A1 a A5**. Corba d'aprenentatge llista A. **Aprenentatge**: nombre total de paraules apreses. **A6**: evocació immediata llista B. **A7**: evocació llista 6. **A8**: evocació a llarg plaç. **A9**: reconeixement visual. *p<0,05. d=0,2: tamany de l'efecte petit. *d=0,5 tamany de l'efecte mig. **d=0,8: tamany de l'efecte alt.

Taula 57. Valors descriptius i estudi comparatiu (prova U de Mann-Whitney) entre els grups EM/SFCd i FMd per a les variables no paramètriques. MCP: memòria a curt plaç del test Barcelona

Test		EM/SFCd Mediana	FMd Mediana	U	z	p
Memòria declarativa (TB)	MCP	60,00	70,00	446,500	-1,765	0,078

Abreviatures: **MCP(TB)**: subtest memòria a curt plaç del TB. *p<0,05.

Figura 32. Corba d'aprenentatge en els grups d'estudi EM/SFCd i el grup FMd



Abreviatures: **Assaig 1 a Assaig 5.** Corba d'aprenentatge llista A. **Aprentatge:** nombre total de paraules apreses. **Assaig 6:** evocació immediata llista B. **Assaig 7:** evocació llista A. **Assaig 8:** evocació a llarg plaç. **Assaig 9:** reconeixement visual.

• **Estudi comparatiu entre el grup de l'Encefalomièlitis Miàlgica/Síndrome de fatiga Crònica i el grup de Fibromiàlgia amb Trastorn Depressiu Major associat.**

Resultats en el domini velocitat i execució en el processament de la informació: Test CogHealth©

Els pacients EM/SFC amb TDM presenten una major proporció d'alteració en el subtest velocitat del CogHealth© (63,6%) respecte el grup FM (24,1%), amb diferències estadísticament significatives entre ambdós grups ($\chi^2_{(1)}= 5,469$; $p=0,019$) (taula 58). No hi ha significació entre grups en el valor de l'execució dels diferents subtests (taula 58).

Taula 58. Resultats comparatius (prova χ^2) de la prova CogHealth© entre els grups EM/SFCtdm i FMtdm

Subtest		EM/SFCtdm n(%)	FMtdm n(%)	χ^2	p
CogHealth© velocitat	Normal	4(36,4%)	22(75,9%)	5,469	0,019*
	Patològic	7(63,6%)	7(24,1%)		
CogHealth© execució	Normal	6(54,5%)	14(48,3%)	0,125	0,723
	Patològic	5(45,5%)	15(51,7%)		

* $p < 0,005$.

Resultats en el domini executiu.

El subtests de dígits directes i inversos en ambdós grups resten en valors normalitzats, sense diferències significatives intergrupals però destacant un valor percentual de $40,00 \pm 28,01$ en el grup SFCtdm en la prova de dígits directes (taula 59).

En la prova de l'Stroop s'obtenen valors patològics en el grup SFCtdm en els tres subtests que conformen la prova (Stroop P:T= $38,91 \pm 15,38$, Stroop C:T= $35,73 \pm 9,92$ i Stroop Pc:T= $34,36 \pm 7,69$), obtenint significació estadística amb el grup FMtdm en la prova d'interferència amb un tamany de l'efecte alt ($t_{(36)} = -2,832$; $p = 0,010$, $d = 0,982$). El grup FM obté alterada la subprova C (T= $38,70 \pm 8,35$) sense que la puntuació es diferenciï estadísticament del grup SFCtdm (taula 59).

La prova de fluència fonètica del grup SFCtdm presenta resultats alterats (Pc=28) i disfuncionals amb consigna semántica (Pc=36) sense diferències significatives amb el grup FMtdm que obté valors superiors al percentil 40 (taula 59).

La prova de càlcul mental resta normalitzada en ambdós grups, destacant un valor en temps d'execució de la prova en el grup EM/SFCtdm inferior al percentil 40 (Pc=39) (taula 59).

Resultats en el domini mnèsic.

La memòria immediata del TB en el grup EM/SFCtdm obté un percentil de $40,00 \pm 24,79$, respecte al grup FM amb un valor percentual superior de $53,75 \pm 29,52$. Destaca una millora lleu amb consignes $46,36 \pm 32,10$ i molt més evident en el grup FMtdm amb un valor percentual de $70,36 \pm 27,75$ i que difereix estadísticament del grup SFCtdm amb un tamany de l'efecte alt ($t_{(37)} = -2,180$; $p = 0,044$; $d = 0,800$). L'evocació a curt plaç segueix el mateix patró, destacant un valor de MCP pel grup SFCtdm de $45,91 \pm 32,92$ amb una millora lleu amb consignes $52,27 \pm 33,64$ i de valors superiors en la MCP pel grup FMtdm de $65,71 \pm 23,36$ que millora de forma evident fins assolir valors de $72,32 \pm 23,07$, obtenint-se diferències estadísticament significatives en ambdues variables (MCP: $t_{(33)} = -2,117$; $p = 0,041$, $d = 0,694$; MCPconsignes: $t_{(33)} = -0,138$; $p = 0,039$, $d = 0,695$) (taula 59).

Taula 59. Resultats comparatius (t de Student) dels tests neuropsicològics entre els grups EM/SFCtdm i el grup FMtdm

Test		EM/SFCtdm	FMtdm	t	p	d Cohen
STROOP	P	38,91(15,38)	40,04(11,33)	-0,250	0,829	
	C	35,73(9,92)	38,70(8,35)	-0,876	0,394	
	PC	34,36(7,69)	42,56(8,97)	-2,832	0,010*	0,982**
Fluència verbal (TB)	P	28,64(24,29)	43,21(32,18)	-1,531	0,139	
	S	36,82(30,27)	41,43(29,62)	-0,431	0,672	
Dígits (TB)	DD	40,00(28,01)	55,18(31,84)	-1,463	0,158	
	DI	54,09(22,34)	58,39(26,42)	-0,513	0,613	
Càlcul (TB)	Execució	44,00(3,16)	61,40(31,44)	-1,488	0,155	
	Temps	39,00(28,55)	52,04(31,40)	-1,185	0,251	
Memòria Evocació (TB)	MI	40,00(24,79)	53,75(29,52)	-1,474	0,155	
	Mlc	46,36(32,10)	70,36(27,75)	-2,180	0,044*	0,800**
Memòria Evocació (TB)	MCP	45,91(32,92)	65,71(23,36)	-2,117	0,041*	0,694*
	MCPc	52,27(33,64)	72,32(23,07)	-2,138	0,039*	0,695*
Memòria declarativa (WMS-R)	MI	29,33(19,05)	34,62(23,12)	-0,677	0,508	
	Mdiferida	36,89(24,67)	36,62(26,57)	0,028	0,978	
RALVT	A1	-1,274(0,660)	-1,069(1,267)	-0,659	0,515	
	A 2	-0,878(0,900)	-0,873(1,413)	-0,012	0,990	
	A 3	-0,850(1,028)	-1,146(1,358)	0,737	0,468	
	A4	-0,608(1,023)	-0,845(1,309)	0,601	0,554	
	A5	-0,942(1,291)	-0,909(1,371)	-0,071	0,944	
	A total	-1,114(1,096)	-1,181(1,474)	0,154	0,879	
	A6	-0,590(0,820)	-0,448(1,401)	-0,389	0,700	
	A7	-0,911(1,397)	-0,487(1,330)	-0,863	0,400	
	A8	-0,956(1,217)	-0,635(1,239)	-0,738	0,470	
	A9	-1,464(1,895)	-1,193(2,490)	-0,366	0,718	

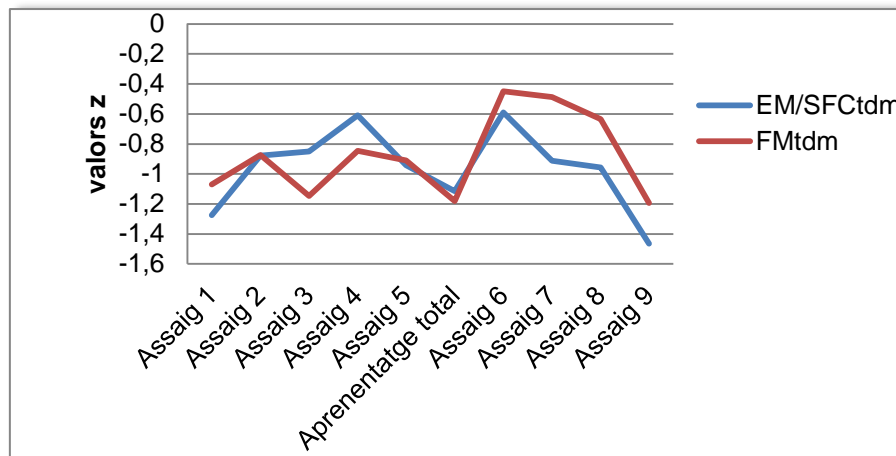
Abreviatures: **Stroop P**: subtests de lectura de paraules del Test Stroop. **Stroop C**: subtest de lectura de colors del test Stroop. **Stroop PC**: subtests de interferència del test Stroop: **TB**: Test Barcelona. **Fluència P**: Fluència fonètica del TB. **Fluència S**: Fluència semàntica del TB. **MI(TB)**: memòria immediata del TB. **MI consignes(TB)**: subtest memòria immediata amb consignes del TB. **MCP(TB)**: subtest memòria a curt plaç del TB. **MCPconsignes**: subtest memòria a curt plaç amb consignes del TB. **MI (WMS-R)**: memòria immediata del test WMS-R. **Mdiferida (WMS-R)**: memòria diferida del test WMS-R. **RALVT**: test auditiu-verbal de Rey. **Assaig 1 a Assaig 5**. Corba d'aprenentatge llista A. **Aprenentatge**: nombre total de paraules apreses. **Assaig 6**: evocació immediata llista B. **Assaig 7**: evocació llista 6. **Assaig 8**: evocació a llarg plaç. **Assaig 9**: reconeixement visual. *p<0,05. d=0,2: tamany de l'efecte petit. *d=0,5 tamany de l'efecte mig. **d=0,8: tamany de l'efecte alt.

La WMS-R mostra valors disfuncionals en l'evocació immediata del grup EM/SFCtdm (Pc=29) i en el grup FMtdm (Pc=34). Mantenint-se per sota del percentil 40 la memòria diferida en ambdós grups (EM/SFCtdm Pc=36 i FMtdm Pc=36) (taula 59).

La corba d'aprenentatge Auditiu-Verbal de Rey evidencia un primer assaig patològic en el grup SFCtdm ($z=-1,274\pm 0,660$) i en el grup FMtdm ($z=-1,069\pm 1,267$), i que es manté a nivells d'1 desviació estàndard per sota de la

mitjana en la aprenentatge global en ambdós grups (EM/SFCtdm: Aprenentatge total: $z=-1,114\pm 1,096$), FMtdm: Aprenentatge total: $z=-1,181\pm 1,474$). En el grup SFCtdm destaca un assaig A7 disfuncional ($z=-0,911\pm 1,397$), que es manté en l'assaig A8 ($z=-0,956\pm 1,217$) i un valor marcadament patològic en l'assaig 9 ($z=-1,464\pm 1,895$). En el grup FM, tot i obtenir valors situats llindars a nivell mig-baix, resten dins de la normalitat estadística. Tot i així, l'assaig A9 assoleix un valor de més d'una desviació estàndard per sota de la mitjana normativa ($z=-1,193\pm 2,490$) (taula 59, figura 33).

Figura 33. Corba d'aprenentatge en els grups d'estudi EM/SFCtdm (Encefalomièlitis Miàlgica/Síndrome de Fatiga Crònica amb TDM), FMtdm (Fibromiàlgia amb TDM).



Abreviatures: **Assaig 1 a Assaig 5.** Corba d'aprenentatge llista A. **Aprenentatge:** nombre total de paraules apreses. **Assaig 6:** evocació immediata llista B. **Assaig 7:** evocació llista A. **Assaig 8:** evocació a llarg plaç. **Assaig 9:** reconeixement visual.

3.7. Models predictius: interferència de la depressió i el diagnòstic en l'execució dels tests neuropsicològics.

Es duu a terme un anàlisi de Regressió Logística que objectiva que el diagnòstic condiona de forma significativa ($p=0,001$) el resultat de la prova de velocitat del Test Coghealth©. Mentre que en la prova de resposta del mateix test, és la presència de Trastorn Depressiu el que determina el resultat de la prova ($p=0,006$) i no el diagnòstic per se (taula 60).

Taula 60. Prova de regressió logística pel test CogHealth©.

Variable Test		Diagnòstic p	Depressió p
Test	Velocitat	0,001*	0,524
CogHealth©	Execució	0,899	0,006*

P<0,005.

L'anàlisi de la variança univariada destaca que la presència de trastorn Depressiu condiona el rendiment en les proves executives com l'Stroop en les seves subproves P ($F_{(1)}=3,998$; $p=0,048$), C ($F_{(1)}=5,293$; $p=0,023$) i PC ($F_{(1)}=5,439$; $p=0,022$), en la fluència verbal amb consigna fonètica ($F_{(1)}=4,045$; $p=0,047$), en dígits directes ($F_{(1)}=5,267$; $p=0,024$) i inversos ($F_{(1)}=8,613$; $p=0,004$) del Test Barcelona.

Respecte al domini mnèsic, la depressió influencia en el rendiment de la memòria declarativa d'evocació immediata ($F_{(1)}=9,140$; $p=0,003$) i amb consignes verbals ($F_{(1)}=5,325$; $p=0,023$), en la memòria d'evocació a curt plaç ($F_{(1)}=6,420$; $p=0,013$) i amb consignes verbals ($F_{(1)}=4,307$; $p=0,041$). Finalment, la corba d'aprenentatge obté interferència del Trastorn de l'Estat d'Ànim tan sols en l'assaig 6 ($F_{(1)}=5,461$; $p=0,021$), i està condicionada tant pel diagnòstic com per la depressió en l'assaig 3 ($F_{(1)}=4,455$; $p=0,037$) (taula 61).

Taula 61. Anàlisi de la variança univariada. Test de l'efecte entre subjectes. $p < 0,005$

Variable		F	Diagnòstic	F	Depressió	F	Diagnòstic*
Test			p		p		Depressió
							p
STROOP	P	1,364	0,245	3,998	0,048*	1,102	0,296
	C	1,703	0,195	5,293	0,023*	0,406	0,525
	PC	3,295	0,072	5,439	0,022*	0,071	0,790
Fluència	P	0,290	0,591	4,045	0,047*	0,251	0,617
	S	0,021	0,886	0,907	0,343	0,835	0,363
Dígits	DD	0,084	0,772	5,267	0,024*	2,475	0,119
	DI	0,151	0,698	8,613	0,004*	0,099	0,754
Càlcul	Execució	0,501	0,481	1,519	0,221	0,015	0,903
	Temps	0,002	0,960	1,947	0,166	0,126	0,723
TB	MI	1,880	0,173	9,140	0,003*	0,604	0,439
	Mlc	0,059	0,808	5,325	0,023*	1,755	0,188
	MCP	0,576	0,450	6,420	0,013*	1,424	0,236
	MCPc	0,393	0,532	4,307	0,041*	0,984	0,324
WMS-R	MI	1,275	0,262	1,864	0,175	1,576	0,212
	Mdiferida	0,836	0,363	1,028	0,313	1,394	0,241
RALVT	A1	0,397	0,530	0,661	0,418	0,028	0,868
	A2	2,510	0,116	0,379	0,540	1,470	0,228
	A3	1,065	0,304	0,062	0,805	4,455	0,037*
	A4	0,054	0,818	0,512	0,476	1,575	0,212
	A5	0,089	0,766	3,580	0,061	0,841	0,361
	A total	0,589	0,444	0,313	0,577	1,627	0,205
	A6	0,118	0,732	5,461	0,021*	0,923	0,339
	A7	0,398	0,529	0,978	0,325	0,012	0,914
	A8	0,439	0,509	0,501	0,481	0,073	0,788
A9	0,000	0,988	0,721	0,398	0,186	0,667	

Abreviatures: **Stroop P**: subtests de lectura de paraules del Test Stroop. **Stroop C**: subtest de lectura de colors del test Stroop. **Stroop PC**: subtests de interferència del test Stroop: **TB**: Test Barcelona. **Fluència P**: Fluència fonètica del TB. **Fluència S**: Fluència semàntica del TB. **MI(TB)**: memòria immediata del TB. **MI consignes(TB)**: subtest memòria immediata amb consignes del TB. **MCP(TB)**: subtest memòria a curt plaç del TB. **MCPconsignes**: subtest memòria a curt plaç amb consignes del TB. **MI (WMS-R)**: memòria immediata del test WMS-R. **Mdiferida (WMS-R)**: memòria diferida del test WMS-R. **RALVT**: test auditiu-verbal de Rey. **Assaig 1 a Assaig 5**. Corba d'aprenentatge llista A. **Aprenentatge**: nombre total de paraules apreses. **Assaig 6**: evocació immediata llista B. **Assaig 7**: evocació llista 6. **Assaig 8**: evocació a llarg plaç. **Assaig 9**: reconeixement visual. * $p < 0,05$. $d = 0,2$: tamany de l'efecte petit. * $d = 0,5$ tamany de l'efecte mig. ** $d = 0,8$: tamany de l'efecte alt.

Discussió

4. DISCUSSIÓ

L'estudi portat a terme demostra que com a grup heterogeni, els malalts amb EM/SFC presenten, respecte al grup control i al grup de FM, un alentiment en el processament de la informació i en la velocitat de la lectura del color. Destaca, a més, una disfunció en la capacitat d'inhibició cognitiva i en la memòria immediata en l'aprenentatge verbal. Quan es compara el grup EM/SFC sense i amb trastorn de l'estat d'ànim tipus distímia s'observa, a més de l'alentiment en el processament de la informació en ambdós grups, un alentiment en la lectura dels colors en malalts amb trastorn de l'estat d'ànim. Així com disfunció de la memòria declarativa immediata amb baix contingut informatiu. Per altra banda, els malalts amb trastorn depressiu major presenten, a més, un alentiment en la lectura de paraules, disfunció atencional, alteració en la memòria declarativa a llarg plaç i en la capacitat d'aprenentatge verbal, així com alteració en la inhibició cognitiva, en la fluència verbal i disfunció en el càlcul. Contràriament, els malalts amb FM, com a grup heterogeni i respecte al grup control i al grup amb EM/SFC, no presenten alteració en cap dels dominis cognitius estudiats. Els pacients amb trastorn de l'estat d'ànim tipus distímia tenen, tan sols, un alentiment en la lectura del color. Els pacients amb trastorn depressiu major presenten, a més, disfunció de la memòria declarativa immediata i a llarg plaç amb alt contingut informatiu, així com de la memòria d'aprenentatge. Cal destacar, que l'estudi dut a terme presenta un número important de participants, sobretot del grup de FM, i menor, que no menyspreable, de malalts afectats d'EM/SFC. Aquest número és molt superior en ambdós casos a les poblacions aportades en els diversos estudis publicats. A més, s'inclou un grup control molt poc present en els estudis comparatius (taula 62).

Taula 62. Representació de les funcions cognitives pels diferents grups d'estudi

Domini Cognitiu	EM/SFC				FM			
	EM/SFC	EM/SFCnd	EM/SFCtd	EM/SFCtdm	FM	FMnd	FMtd	FMtdm
Atenció								
Velocitat procés								
Lectura colors								
Lectura paraules								
FUNCIÓ MNÈSICA								
MI baix contingut								
MI consignes								
MCP								
MCPconsignes								
MI alt contingut								
MLP								
APRENTATGE								
MI								
Aprentatge								
Interferència								
Evocació								
Reconeixement								
FUNCIONS EXECUTIVES								
Inhibició								
Memòria treball								
Càlcul mental								
Càlcul velocitat								
Fluència verbal								

Abreviatures: **EM/SFC:** Encefalomièlitis Miàlgica/Síndrome de Fatiga Crònica. **EM/SFCnd:** Encefalomièlitis Miàlgica/Síndrome de Fatiga Crònica sense Trastorn Depressiu. **EM/SFCtd:** Encefalomièlitis Miàlgica/Síndrome de Fatiga Crònica amb Trastorn Distímic. **EM/SFCtdm:** Encefalomièlitis Miàlgica/Síndrome de Fatiga Crònica amb Trastorn Depressiu Major. **FM:** Fibromiàlgia. **FMtd:** Fibromiàlgia amb Trastorn Distímic. **FMtdm:** Fibromiàlgia amb Trastorn Depressiu major. **Domini:** Funció cognitiva dintre de la normalitat. **Domini:** Funció cognitiva amb disfunció. **Domini:** Funció cognitiva alterada.

Si s'analitzen més detingudament les patologies en estudi i la presència d'alteració de l'estat d'ànim, els malalts amb EM/SFC sense alteració afectiva presenten un funcionament atencional dintre de la normalitat, contrari a una gran part de la literatura, que evidencia alteració en aquest domini (De Luca, 1993; Krupp, 1994; Joyce i cols., 1996; Santamaría-Pérez, 2009). La presència de trastorn de l'estat d'ànim tipus distímia no implica tampoc alteració atencional, tot i que els malalts obtenen valors inferiors a la mitjana central que no arriben a ser patològics. Però quan s'associa un trastorn depressiu major, els pacients obtenen percentils disfuncionals. Aquest resultat és coherent amb el model predictiu en el qual s'obté interferència de la depressió en la prova atencional. Els resultats del present estudi són contraris als presentats per Thomas i Smith (2009) que no relacionen la influència del trastorn depressiu amb l'alteració atencional i la justifiquen en base a les troballes en neuroimatge cerebral. En aquest sentit, la prova de dígits directes implica tant la capacitat d'atenció sostinguda com la de memòria verbal immediata i d'amplitud mnèsica. Es podria entendre doncs, tal i com descriuen Ojeda i col·laboradors (2002), que aquesta es relacionaria amb tasques de processament voluntari. El correlat neuroanatòmic de l'atenció, descrit per aquest i altres autors en subjectes sans (Benedict, 1998), implica un circuit que s'inicia a l'escorça prefrontal, transcorre a través del cingulat anterior i es projecta cap al parietal de forma bilateral. En subjectes sans s'observa un augment de l'activació de l'ECA en tasques d'atenció auditiva (Tzourio i cols., 1997; Benedict i cols., 1998) i també relacionada amb el temps de reacció (Naito i cols., 2000). Els estudis neurofuncionals han demostrat una hipoperfusió de l'ECA tant en els malalts de l'EM/SFC com en malalts amb TDM (Schmaling i cols., 2003; Shungu i cols., 2012), així com d'una reducció estructural en el TDM (Drevets i cols., 1997; Botteron i cols., 2002). Per tot això, es podria afirmar que l'alteració atencional en la malaltia es deu més al TDM associat, més que no pas a la malaltia de base. Cal destacar, que la nostra mostra presenta una evolució de l'inici de la malaltia de 7 anys, i de les dificultats cognitives de 3 anys, certament de curta durada. Donat que els estudis apunten cap a una atrofia de l'escorça prefrontal lentament progressiva, fora necessari un seguiment evolutiu de la capacitat atencional del malalt així com de proves de RM. Això permetria objectivar la

presència d'atròfia prefrontal prou significativa que justifiqués la relació causal amb la dificultat atencional dels malalts sense TDM a llarg plaç.

Per altra banda, destaca un alentiment en la velocitat de procés. Resultat d'acord amb DeLuca i col·laboradors (1993), Krupp i col·laboradors (1994), Marshall i col·laboradors (1996), Lawrie i col·laboradors (2000), De Luca i col·laboradors (2004), i Thomas i Smith (2009). Ni la presència de trastorn distímic ni de TDM es vincula amb la velocitat de procés, en la línia de Daly i col·laboradors(2001), De Luca (2004), i Thomas i Smith (2009). De fet, l'alentiment cognitiu mesurat amb el test CogHealth© presenta una correlació molt alta amb la doble prova d'esforç, que s'utilitza com a eina diagnòstica de la fatigabilitat anormal. Aquest test té un valor discriminant per al diagnòstic de l'EM/SFC molt alt (García-Blanco i cols., 2012), ja que la velocitat de procés té un consens científic molt ferm. I pot representar una característica patognomònica de la malaltia. Aquesta, probablement, es justificaria per l'alteració dels circuits córtico-estriatals demostrada en diversos estudis (Chaudhuri i cols., 2000; Tekin i cols., 2002; Miller i cols., 2014). El trastorn psicomotor present en el malalt amb TDM, s'entén com la pèrdua de l'expressió facial, disminució de la parla, reducció de la mobilitat motora i alentiment en el moviment voluntari. Aquest té, segons Liberg i col·laboradors (2014), un correlat amb les projeccions que parteixen de l'àrea motora cingulada en direcció a l'estriat. Cal destacar la implicació dels ganglis basals amb la fatiga mental i la general en diverses malalties, on és present característicament el símptoma. Per tant, es podria observar, al nostre entendre, un efecte sumatori de l'alentiment cognitiu-motor propi de l'EM/SFC amb l'alentiment psicomotor observat en la clínica del TDM. La qual cosa s'observa en els resultats del present estudi.

Si s'analitzen les diferents subproves que conformen el test de velocitat de procés, en els malalts amb EM/SFC existeix una probabilitat no menyspreable (43%) de presentar alterades, com a mínim, una funció de tipus visual, com l'atenció selectiva, el temps de reacció motora, la memòria de treball, l'aprenentatge associatiu i/o l'atenció dividida. Aquest fet, traduiria un compromís de l'hemisferi dret. Aquestes funcions, tot i estar registrades a l'estudi, no han estat analitzades estadísticament.

Respecte al domini mnèsic, la memòria declarativa immediata, a curt i a llarg plaç amb baix i alt contingut informatiu, està preservada en els malalts amb EM/SFC sense alteració de l'estat d'ànim. Però en aquells pacients amb distímia associada, destaca una evocació immediata disfuncional, que millora amb facilitadors verbals, afavorint que l'evocació a curt plaç sigui normalitzada. El fet que si es donen consignes, el malalt millori en la seva execució, porta a concloure que la dificultat recau en els recursos utilitzats per codificar la informació i no per a la seva recuperació. El resultat normal en l'evocació immediata i a llarg plaç amb alt contingut informatiu, recolza la preservació de l'evocació mnèsica. En el cas dels malalts amb TDM, l'evocació immediata amb baix contingut informatiu presenta valors disfuncionals i millora poc amb facilitadors verbals. Aquesta millora es manté en percentils normals però inferiors a la mitjana central. La qual cosa pot indicar un compromís en l'evocació mnèsica. Quan s'incrementa el contingut informatiu, s'obtenen una alteració clara, tant en memòria immediata com en memòria a llarg plaç.

La capacitat d'aprenentatge verbal, en els malalts amb EM/SFC i trastorn distímic es situa en un rendiment inferior a la mitjana central, que millora de forma progressiva amb la repetició. Aquest resultat podria estar en relació a la fatiga i l'alentiment present en el malalt, ja que l'aprenentatge global, l'evocació després d'interferència, l'evocació a llarg plaç i el reconeixement visual obtenen un resultat normalitzat. Contràriament, els malalts amb EM/SFC i TDM presenten una memòria immediata llindar a l'alteració. Destaca també, un aprenentatge global baix, amb un rendiment que fluctua durant l'administració de la prova. Això indica que la capacitat atencional i l'alentiment no expliquen per si sols, la dificultat per aprendre. L'evocació a llarg plaç se situa en valors inferiors a la població de referència. Finalment, el reconeixement està alterat, la qual cosa indica una alteració de la capacitat d'aprenentatge i d'emmagatzematge de la informació. Aquests resultats són compatibles amb la disminució del volum hipocampal i la formació parahipocàmica descrita en els malalts amb TDM (Frodl i cols., 2002a,2002b; Kronmüller i cols., 2008; McKinnon i cols., 2009; Baaré i cols., 2010; Zou i cols., 2010; Malykhin i cols., 2015) i de la substància gris del lòbul temporal (Bora i cols., 2011).

Des d'un punt de vista integrador, es podria concloure que la resposta d'afrontament a la malaltia, depenent de la vulnerabilitat personal i mediada per estructures prefrontals i vinculades a l'ECA, implicaria un augment de l'estrès. Aquest, afavoriria l'augment de glucocorticoides, la qual cosa provocaria canvis estructurals a l'hipocamp generant els dèficits mnèsics secundaris. Cal destacar que les dificultats en l'aprenentatge es relacionen amb la gravetat de la malaltia (Douglas i cols., 2011) millorant després de tractament, la qual cosa justificaria una intervenció psicològica.

Respecte a les funcions executives, el grup d'EM/SFC amb TDM presenta alteració en l'atenció dividida, en l'inhibició cognitiva i en la lectura de paraules i colors, d'acord amb els estudis que postulen una relació entre la gravetat de la depressió i el major compromís de les funcions executives (Zakzanis i cols.,1999). Sols la funció velocitat en la percepció del color presenta alteració en el grup amb distímia i d'acord a Golden (1996). La fluència verbal, característicament alterada en el TDM (Roca i cols., 2015), també ho està en el present estudi, destacant una major afectació amb consigna fonètica que amb semàntica. Aquest resultat es justificaria per l'ubicació prefrontal de la subprova fonètica enfront l'ubicació temporal superior de la subprova semàntica. La prova de problemes aritmètics obté un resultat dintre de la normalitat però inferior a la mitjana normativa. Aquesta funció implica tant la capacitat atencional com el raonament i la capacitat de càlcul. Tenint en compte que la capacitat atencional està compromesa, es justificaria la baixa puntuació de la prova per la dificultat atencional derivada de l'estat d'ànim. Finalment, destaca una merma en la velocitat d'execució de la prova justificat, probablement, per l'alentiment cognitiu del malalt amb EM/SFC i TDM.

Les alteracions volumètriques observables en l'EM/SFC i, en concret, de l'EPF faria esperar una disfunció del circuit executiu de la qual depèn. I que es recolzaria per les alteracions de neurotransmissors com el glutamat present en l'EPF, l'escorça temporal, l'ECA, el cerebel i els ganglis basals. Aquests darrers formen part del circuit executiu dorsolateral i estan implicats en la fatiga per la seva connexió també amb el tàlem. El fet que el present estudi no presenti una alteració franca en les funcions executives, tot i que sí obtingui valors amb tendència a la disfuncionalitat, fa plantejar que la pèrdua de substància gris,

que depèn de la temporalitat de la simptomatologia sigui un factor explicatiu d'aquesta manca d'alteració. Aquest fet motiva novament, l'interès per estudis longitudinals que relacionin les funcions executives amb la pèrdua volumètrica de les estructures que les sustenten.

Els malalts amb FM no presenten alteració en cap dels dominis cognitius estudiats. Aquest resultat està en contra d'una part de la literatura (Park i cols., 2001; Dick i cols., 2002; Glass 2006, 2008; Pericot-Nierga i cols., 2009; Harker i cols., 2011; Correa i cols., 2011; Cherry 2014; Tesio i cols., 2015) però coincideix amb altres estudis (Cote i cols., 1997; Grace i cols., 1999; Shur 2003; Apkarian i cols., 2004; Kim i cols., 2012 i Shmygalev i cols., 2014). Per tant, els resultats plantejarien una incongruència entre la percepció subjectiva del pacient amb la presència real de dèficit, tal i com plantegen Boone i col·laboradors (2009).

Els malalts amb FM i trastorn distímic, s'observa un alentiment selectiu de la velocitat en la lectura del color, coherent amb Golden (1996), Leavitt i col·laboradors (2008) i Cherry (2014). Aquests darrers proposen un dèficit selectiu en la denominació, més que no pas un alentiment en el processament de la informació. En aquest sentit, es confirma per la baixa proporció de pacients amb alentiment cognitiu sense alteració de l'estat d'ànim. Proporció que es manté en malalts amb distímia i TDM. Aquest resultat indica que ni la presència d'alteració de l'estat d'ànim ni la intensitat del trastorn condiciona un alentiment en el processament de la informació, però sí en la velocitat psicomotora. Aquest plantejament és coincident amb el proposat per Douglas i col·laboradors (2011).

Respecte al domini mnèsic no s'observa merma en la memòria declarativa immediata, a curt ni a llarg plaç, en malalts amb FM sense alteració de l'estat d'ànim ni en pacients amb FM amb trastorn distímic associat. Destaca a més, una memòria immediata amb valors en la zona mitjana/baixa, que es normalitza amb la repetició. Aquesta dada recolza la idea que tant el factor mnèsic com l'atencional estan preservats. L'adquisició mnèsica es manté en resultats normals segons dades normatives, amb una evocació a llarg plaç normalitzada i un aprenentatge conservat tal i com descriuen Cherry i col·laboradors (2014). Quan en el malalts amb FM s'associa un TDM destaca

una memòria immediata llindar a la patologia. Millora de forma lentament progressiva però amb una interferència sobre la capacitat d'aprenentatge global, que es manté disfuncional. L'evocació de la informació apresada a llarg plaç està conservada, i millora poc amb facilitadors visuals, situant-se en la zona mitjana/baixa de la normalitat. La qual cosa fa plantejar, que la intensitat del trastorn afectiu està directament relacionada amb la dificultat mnèsica, tal i com proposen Shur (2003), Mungía-Izquierdo i col·laboradors (2008), Glass (2008), Seo i col·laboradors(2012), així com amb les alteracions neurofuncionals presents en el TDM (Frodl i cols., 2002a,2002b; Kronmüller i cols., 2008; Zou i cols., 2010; Bora i cols., 2011; Malykhin i cols., 2015).

Respecte a les capacitats executives s'obté alteració en la lectura del color tant en el grup amb distímia com en el grup de TDM. Destaca una preservació en la inhibició cognitiva. Aquest resultat aniria en contra del plantejat per Leavitt (2015), que justifica la dificultat en la codificació mnèsica per un defecte d'inhibició d'elements no pertinents a l'entorn i que dificultarien l'adquisició mnèsica. Això recolza la idea de la dificultat mnèsica per se. No hi hauria alteració en la fluència verbal fonètica i semàntica, tot i que els valors en el grup amb TDM estarien aprop de la disfuncionalitat, però es mantindrien dins de la normalitat. De la mateixa manera que amb la capacitat de càlcul mental, tant en pacients amb distímia com amb TDM. Els resultats del present estudi apostarien, per tant, per una preservació de les capacitats executives d'acord a Park (2001) i Tesio i col·laboradors(2015).

En resum, l'EM/SFC es caracteritza per un alentiment en la velocitat de procés probablement per afectació del circuit fronto-estriatal. Els malalts que presenten un TDM es caracteritzen, a més, per alteració atencional, de la funció mnèsica i la capacitat d'aprenentatge i de les funcions executives. Per altra banda, els malalts amb FM no presenten alteració neuropsicològica. Quan s'associa un TDM destaca un alentiment en la lectura de les paraules, disfunció en la memòria declarativa immediata i a llarg plaç, amb alt contingut informatiu i una capacitat d'aprenentatge baixa però conservada.

En relació al diagnòstic de TDM, és important assenyalar que hi ha una discrepància entre la detecció del trastorn de l'estat d'ànim a partir del test HAD (subescala D) i els criteris diagnòstics del DSM. Aquest fet podria entendre's

pel fet que l'escala HAD, és auto-administrada, en la qual el malalt ha de valorar subjectivament tant la presència d'un símptoma com la seva intensitat. L'alentiment cognitiu present en l'EM/SFC i la fatiga en la FM poden ser erròniament interpretades pel malalt com a simptomatologia depressiva. En conseqüència és necessari, i tal com s'ha portat a terme en el present estudi, el diagnòstic d'un clínic expert en la detecció i diagnòstic d'aquesta patologia, amb independència de l'administració de tests psicopatològics als malalts.

Per altra banda, la major part dels malalts dels grups patològics prenen fàrmacs antidepressius, i per aquest fet haurien de presentar una millora en l'estat d'ànim i per extensió del funcionament cognitiu, que no es dona en la major part dels cassos avaluats. En aquest sentit, no hi ha consens sobre la implicació dels diferents tractaments sobre la funció cognitiva (Porter i cols., 2007; McClintock i cols., 2010). Per això seria interessant controlar aquesta variable en futurs estudis. Cal plantejar-se, doncs, si els canvis neuroestructurals que es produeixen en els Trastorns Depressius i, concretament, en el Trastorn Depressiu Major persisteixen en el temps, o presenten algun grau de plasticitat, donada la millora de l'aprenentatge i la velocitat motora a la resposta al tractament en alguns estudis (Douglas i cols. 2011). Manca, però, més recerca en aquesta línia. La tendència terapèutica en ambdues malalties és el tractament farmacològic únic, que ha demostrat ser poc eficaç per si sol, tot i les àmplies recomanacions d'intervenció combinada (farmacològica i teràpia psicològica) (Arnold, 2008).

Atenent als resultats obtinguts, cal plantejar-se el motiu pel qual el grup FM amb TDM presenta menor compromís mnèsic que els malalts amb EM/SFC. Els pacients amb FM presenten una major proporció de TDM que el grup amb EM/SFC, però la intensitat en el test HAD-D és menor en el grup FM, que ho podria justificar. Amb independència d'aquests resultats, el que és evident és que l'afectació de la capacitat mnèsica en ambdues patologies està directament relacionada amb l'alteració de l'estat d'ànim i la seva intensitat. Donat que hi ha estudis que detecten anormalitats en el gir hipocampal en l'EM/SFC caldria més recerca en aquesta línia i que demostrés la seva vinculació directa. La qual cosa implica estudis comparatius de RMf i valoracions neuropsicològiques. Per altra banda, en FM l'alteració de

biomarcadors en hipocamp i d'estructures implicades en l'estat emocional (sistema límbic), faria plantejar fins a quin punt l'estat d'ànim i les variables psicològiques implicades, estan interferint en el funcionament cognitiu. Cal preguntar-se per tant, si les troballes neuroquímiques són més representatives d'un aprenentatge emocional ineficient (per les seves connexions límbiques), que al compromís de la capacitat d'aprenentatge per se. En aquesta línia, l'hipometabolisme frontal proposat per Tirelli i col.laboradors (1998), a l'ECA per Costa (1995), Schmaling (2003) i Shungu i col.laboradors (2012), en pacients amb EM/SFC i TDM, fa plantejar la implicació d'estructures amb vinculació emocional i la participació de trets de personalitat de tipus temperamental, tal i com succeeix en la FM, que estiguin implicats en la percepció de la malaltia. De fet, la intensitat del Trastorn Depressiu implicaria, segons l'estudi que s'ha portat a terme, una major afectació de les funcions superiors. La qual cosa motivaria la necessitat d'una intervenció psicològica per tal d'adaptar el malalt a la patologia. En el cas de l'EM/SFC, es minimitzaria el dèficit neuropsicològic principal, l'alentiment cognitiu. Funció que pot millorar segons Lange i col.laboradors (2008) i que es traduiria en una disminució parcial de l'atròfia prefrontal anteriorment descrita. Tot i així, manca més recerca no tan sols respecte a les àrees implicades i el seu correlat neuropsicològic, sinó també amb factors psicològics del malalt amb EM/SFC. Per altra banda, fora important centrar l'atenció en l'estudi de l'alentiment sobre la base neurofuncional, concretament en les connexions pàlido-talàmiques, descrita per Miller i col.laboradors (2014).

En el cas de la FM l'objectiu de millora implicaria una resolució completa de la clínica neuropsicològica. La base neurofuncional radicaria en la interrupció de l'excitotoxicitat produïda a nivell de l'eix HHS sobre la formació hipocampal responsable de la capacitat mnèsica. La vivència del dolor ve condicionada per trets de personalitat que poden incrementar la percepció dolorosa, i per tant pot condicionar l'aparició de simptomatologia depressiva associada (García, 2014). De fet, la FM presenta afectació funcional de bona part d'estructures implicades també en els Trastorns Depressius, i que no es dona en l'EM/SFC. Els estudis orienten cap a una hipervigilància de tipus afectiu al dolor, sense un correlat de connectivitat encara prou definit. Això faria

que es beneficiessin també de tractament psicològic. Per altra banda, hi ha estudis que relacionen el dolor i l'alteració de l'estat d'ànim amb l'alteració de les funcions executives, i aquesta amb l'hiperactivació de l'escorça cingulada anterior (Luerding, 2008; Seo i cols., 2012) estructura implicada en les emocions i l'atenció cognitiva. Correlacionar funció cognitiva amb neurofuncionalitat en una malaltia amb comorbiditat afectiva, pot portar a interpretacions errònies, si no es controla l'aspecte afectiu. De vegades, l'atribució d'on se situen l'alteració primària i secundària radica més en sistemes de connectivitat cerebral, que no pas de l'activació d'una estructura per si sola en relació a una funció cognitiva concreta, i que depèn de la interconnexió de diverses estructures i circuits cerebrals (en aquest cas la funció executiva) o a un aspecte propi de la malaltia com la vivència del dolor i la fatiga, d'etiologia molt més complexa. Seria, per tant, interessant estudis de connectivitat controlant la patologia comòrbida com les alteracions del son, trastorns afectius, trastorns d'ansietat, i trets de personalitat en referència a les funcions cognitives. Destriar i atribuir el pes de cadascuna d'aquestes variables fora important de cara a obtenir una descripció més operacional i precisa que ens podria permetre fer més selectiva la intervenció clínica. Caldria, a més, estudis de seguiment per tal d'interpretar l'acceleració de la pèrdua neuronal que s'observa en alguns estudis (Kuchinad i cols., 2007, Jensen i cols., 2013) i quina és la seva traducció clínica.

Però amb independència de l'anteriorment proposat, cal que es porti a terme una intervenció psicològica en ambdues malalties, donat l'alt grau d'implicació emocional i desadaptació personal. La millora de l'estat d'ànim, permetria restablir el funcionament cognitiu en el cas de la FM, i de minimitzar l'efecte de l'alentiment cognitiu implícit en l'EM/SFC, donada la certa plasticitat cerebral ja descrita amb anterioritat.

En el present estudi no s'ha analitzat l'execució de les diferents subproves que conformen el test de velocitat de procés (Test CogHealth©). La major part de la literatura no centra l'atenció en aquestes funcions, però davant l'evidència de possible alteració que s'obtenen, seria necessari que siguin analitzades en estudis posteriors, ja que indicarien un compromís bihemisfèric descrit sols en alguns estudis (Claypoole, 2007; Majer M, 2008). Cal destacar,

a més, que hi ha treballs que plantegen disminucions volumètriques d'estructures occipitals que podrien justificar les queixes de coordinació visomanual que relaten els malalts. I que no són avaluades en el present estudi. Els ganglis basals hi estan implicats novament en aquesta funció, motiu pel qual cal insistir en la necessitat de focalitzar l'atenció en aquesta estructura.

Queda demostrat que l'EM/SFC i la FM són dos malalties diferents, la primera emmarcada en les malalties autoimmunes i amb afectació del SNC i que pot anar acompanyada de simptomatologia depressiva associada, mentre que la FM és una patologia emmarcada en les malalties de sensibilització central, que pot anar acompanyada de fatiga, però amb nul·la implicació cognitiva. L'associació d'ambdues malalties a l'alteració de l'estat d'ànim i, concretament, al Trastorn Depressiu Major, implica el mateix perfil neuropsicològic característic del trastorn, però amb major repercussió en el cas de l'EM/SFC que fa plantejar que la seva implicació és més sumatòria que única i que aporta quelcom de novedós no descrit a la literatura.

Fora necessari implementar protocols, no tan sols de diagnòstic, sinó també d'intervenció integral d'ambdues malalties, amb un equip multidisciplinari. És necessari que el diagnòstic es basi tant en criteris clínics, recolzant-se en proves funcionals (com la doble prova d'esforç) i proves d'avaluació neuropsicològica d'alentiment cognitiu en el cas de l'EM/SC. Fer-ho confirmaria la patologia de manera més objectiva. Aquest fet permetria evitar falsos positius i per tant homogeneïtzar les poblacions emprades en els estudis i que, molt probablement, són les responsables de la disparitat dels resultats de la literatura. Altres factors com les baixes mostres emprades, pocs estudis amb població masculina, la interpretació a partir de tests diferents, la manca de control de la gravetat del trastorn de l'estat d'ànim, de la durada de la malaltia, la manca d'estudis neuropsicològics i funcionals, i dels estudis de seguiment serien altres de les variables que justificarien els resultats tan dispersos.

Per altra banda, el factor desencadenant en l'EM/SFC presenta una importància vital en el grau d'afectació de la malaltia. Partint de l'evolució històrica del terme emprat en el diagnòstic, és plausible considerar que l'EM/SFC es correspon més amb una malaltia autoimmuna d'inici post-viral i amb major impacte del sistema immunitari. No hauria de centrar-se el nucli

simptomatològic tan sols en la fatiga, sinó en una constel·lació molt més àmplia de símptomes (inclosa la neurocognitiva). El seu diagnòstic, correspondria a l'estratificació en grau III de l'escala Clínic amb una afectació de la fatiga que limita en més d'un 80% les activitats de la vida diària. En aquest sentit, caldria estudis comparatius de la malaltia amb diferents factors desencadenants per tal d'ubicar les diferents entitats nosològiques afins a l'EM/SFC.

Per últim, cal augmentar la mostra d'estudi, i definir-la per sexe, així com establir grups diagnòstics per cadascuna de les malalties. Correlacionar variables com el dolor i la fatiga, les quals poden interferir en les variables neuropsicològiques. Tenir en compte el temps d'evolució de la malaltia i de l'inici de les dificultats cognitives, que tot i estar registrades, no han estat analitzades estadísticament en el present estudi, i que poden condicionar la naturalesa del perfil cognitiu. Tot amb l'objectiu de definir amb major precisió i classificar les diferents malalties que impliquen una fatigabilitat anormal així com un grup tant heterogeni com les malalties de sensibilització central, que permetin el desenvolupament d'intervencions clíniques específiques exitoses.

Conclusions

5. CONCLUSIONS

Objectiu 1. Demostrar que l'Encefalomièlitis Miàlgica /Síndrome de Fatiga Crònica presenta un perfil neuropsicològic diferent al perfil d'afectació de la Fibromiàlgia.

***Hipòtesi 1.1.** Es preveu una alteració de les funcions atencionals i executives, i un alentiment en el processament de la informació en els malalts afectats de l'EM/SFC.*

Hipòtesi parcialment demostrada.

***Hipòtesi 1.2.** És previsible que els malalts amb EM/SFC no presentessin alteració en el domini mnèsic.*

Hipòtesi demostrada.

***Hipòtesi 1.3.** Es preveu que els malalts amb FM presentin una normalitat en tots els dominis de l'estudi neurocognitiu.*

Hipòtesi demostrada.

L'Encefalomièlitis Miàlgica/Síndrome de Fatiga Crònica com a grup heterogeni cursa amb alentiment en el processament de la informació i dificultat de la capacitat d'inhibició cognitiva i en la memòria d'aprenentatge immediat, que es normalitza de forma progressiva. Els malalts amb Fibromiàlgia com a grup heterogeni no presenten alteració de les funcions cognitives.

Objectiu 2. Demostrar que el trastorn de l'estat d'ànim, i en concret el trastorn depressiu major, condiciona les funcions executives i mnèsiques en ambdues malalties.

***Hipòtesi 2.1.** Els malalts amb EM/SFC sense trastorn de l'estat d'ànim associat presenten alteració en la velocitat del processament de la informació, afectació de les funcions atencionals i executives amb una normalitat de les funcions mnèsiques.*

Hipòtesi parcialment demostrada

Hipòtesi 2.2. *Els malalts amb EM/SFC amb trastorn de l'estat d'ànim tipus distímia presenten major afectació de les funcions atencionals i executives, així com de les funcions del domini mnèsic, que els malalts sense l'alteració de l'estat d'ànim.*

Hipòtesi parcialment demostrada.

Hipòtesi 2.3. *Els malalts amb EM/SFC amb trastorn de l'estat d'ànim tipus distímia no presentaran major afectació en la velocitat del processament de la informació respecte al grup de malalts sense alteració de l'estat d'ànim.*

Hipòtesi demostrada.

Hipòtesi 2.4. *Els malalts afectats d'EM/SFC amb trastorn depressiu major presentaran major afectació de les funcions atencionals i executives respecte als pacients amb trastorn de l'estat d'ànim tipus distímia*

Hipòtesi demostrada.

Hipòtesi 2.5. *Els malalts afectats d'EM/SFC amb trastorn depressiu major presentaran major alteració en les proves del domini mnèsic que els malalts amb distímia.*

Hipòtesi demostrada.

Hipòtesi 2.6. *Els malalts amb FM sense trastorn de l'estat d'ànim presentaran normalitat de les funcions cognitives.*

Hipòtesi demostrada.

Hipòtesi 2.7. *Els malalts amb FM i trastorn de l'estat d'ànim tipus distímia presentaran alteració de les funcions atencionals i executives així com de les funcions del domini mnèsic.*

Hipòtesi no demostrada.

Hipòtesi 2.8. *Els malalts amb FM amb trastorn depressiu major presentaran major alteració en les funcions atencionals i executives respecte als pacients amb distímia.*

Hipòtesi no demostrada.

Hipòtesi 2.9. *Els malalts afectats de FM amb trastorn depressiu major presentaran major alteració en les proves del domini mnèsic que els malalts amb distímia.*

Hipòtesi demostrada.

Els malalts amb Encefalomièlitis Miàlgica/Síndrome de Fatiga Crònica sense trastorn depressiu associat presenten un alentiment en el processament de la informació, mantenint-se les funcions executives i mnèsiques dintre de la normalitat. Els pacients amb EM/SFC i que presenten un trastorn de l'estat d'ànim tipus distímia presenten un alentiment en el processament de la informació, així com una disfunció de la memòria immediata amb baix contingut semàntic que es normalitza amb facilitadors. Si s'associa un trastorn depressiu major, s'observa una capacitat atencional disfuncional i l'alentiment cognitiu present s'incrementa lleument afectant a la lectura de les paraules i del color. Respecte la capacitat mnèsica destaca una disfunció de la memòria declarativa immediata amb baix contingut semàntic, que s'altera si s'incrementa el contingut informatiu, i en l'evocació a llarg plaç. Destaca una alteració en la capacitat d'aprenentatge verbal. Finalment s'observa una afectació executiva caracteritzada per alteració en la inhibició cognitiva i en l'atenció dividida.

Els malalts amb Fibromiàlgia sense trastorn de l'estat d'ànim no presenten alteració cognitiva associada. Els pacients amb FM i trastorn de l'estat d'ànim tipus distímia, presenten un alentiment en la lectura de colors. Si s'associa un trastorn depressiu major, destaca a més una disfuncionalitat de la memòria declarativa d'evocació immediata i a llarg plaç amb alt contingut informatiu, així com en la corba d'aprenentatge verbal però amb una capacitat d'aprenentatge preservada.

Queda, doncs, demostrat que l'EM/SFC i la FM presenten un perfil neuropsicològic diferent, tal i com correspon a dues malalties independents, i que la presència d'alteració de l'estat d'ànim comòrbid i la seva intensitat condiciona el patró d'afectació cognitiva.

Referències

6. REFERÈNCIES BIBLIOGRÀFIQUES

1. Abel O Jr, Siebert WJ, Earp R. Fibrositis. *J. Missouri M. A.* 1939; 36:435.
2. Achenson E. Beningn myalgic encephalomyelitis. *Lancet* 1957; 272:834-5.
3. Alegre C, García J, Tomás M, Gómez JM, Blanco E, Gobbo M, et al. Documento de Consenso interdisciplinar para el tratamiento de la fibromialgia. *Actas Esp Psiquiatr* 2010; 38(2): 108-20.
4. Angst J. Major depression in 1998: are we providing optimal therapy. *J Clin Psychiatry* 1999; 60(Suppl.6): 5-9.
5. Anisman H, Merali Z, Poulter MO, Hayley S: Cytokines as a precipitant of depressive illness: animal and human studies. *Curr Pharm Des* 2005; 11: 963-72.
6. Apkarian AV, Sosa Y, Krauss BR, Thomas PS, Fredrickson BE, Levy RE, et al. Chronic pain patients are impaired on an emotional decision-making task. *Pain* 2004 Mar; 108(1-2):129-36.
7. Arnold LM. Management of Fibromyalgia and comorbid psychiatric disorders. *J Clin Psychiatry* 2008; 69 Suppl 2: 14-9.
8. Austin MP, Mitchell, P, Goodwin GM. Cognitive deficits in depression: possible implications for functional neuropathology. *The British Journal of Psychiatry* 2001; 178: 200-6.
9. Ayuso-Mateos JL, Vazquez-Barquero JL, Dowrick C, Lehtinen V, Dalgard OS, Casey P. Depressive disorders in Europe: prevalence figures from the ODIN study. *Br J Psychiatry* 2001; 179: 308-16.
10. Baaré WFC, Vinberg M, Knudsen GM, Paulson OB, Langkilde AR, Jernigan TL, et al. Hippocampal volume changes in healthy subjects at risk of unipolar depression. *J Psychiatr Res* 2010; 44(10): 655-62.
11. Barnden LR, Crouch B, Kwiatek R, Burnet R, Mernone A, Chryssidis et al. A brain MRI study of chronic fatigue syndrome: evidence of brainstem dysfunction and altered homeostasis. *NMR Biomed* 2011 Dec; 24(10): 1302-12.

12. Bechara, A. Iowa gambling task (IGT) professional manual. Psychological Assessment Resources. Lutz 2007.
13. Benarroch EE. Periaqueductal gray: an interface for behavioral control. *Neurology* 2012; 78:210-7.
14. Benedict R, Lockwood AH, Shucard JL, Shucard DW, Wack D, Murphy BW. Functional neuroimaging of attention in the auditory modality. *Neuroreport* 1998; 9:121-6.
15. Biringer E, Lundervold A, Stordal K, Mykletun A, Egeland J, Bottlender R, et al. Executive function improvement upon remission of recurrent unipolar depression. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience* 2005; 255: 373-80.
16. Biswal B, Kunwar P, Natelson BH. Cerebral blood flow is reduced in chronic fatigue syndrome as assessed by arterial spin labeling. *J Neurol Sci* 2011 Feb 15; 301 (1-2): 9-11.
17. Bobes J, Portilla M, Bascarán MT, Saiz P. Banco de Instrumentos básicos para la práctica de la psiquiatría clínica. 2ª ed. Ars Médica Barcelona 2002.
18. Boland EW. Psychogenic rheumatism: the musculoskeletal expression of psychoneurosis. *Annals of Rheumatism Disease* 1947; 6: 195.
19. Boland EW, Corr W. Psychogenic rheumatism. *Journal of the American Medical Association* 1943 Nov 27; 123(13): 805-9.
20. Boone KB. Fixed belief in cognitive dysfunction despite normal neuropsychological scores: neurocognitive hypochondriasis? *Clin Neuropsychol* 2009 Aug; 23(6): 1016-36.
21. Bora E, Fornito A, Pantelis C, Yücel M. Gray matter abnormalities in major depressive disorder: a meta-analysis of voxel based morphometry studies. *J Affect Disord* 2012 Apr; 138(1-2): 9-18.
22. Botteron KN, Raichle ME, Drevets WC, Heath AC, Todd RD. Volumetric reduction in left subgenual prefrontal cortex in early onset depression. *Biol Psychiatry* 2002; 51: 342-4.

23. Bremner JD, Vythilingam M, Vermetten E, et al. Reduced volume of orbitofrontal cortex in major depression. *Biol Psychiatry* 2002; 51: 273-9.
24. Brooks JC, Roberts N, Whitehouse G, Majeed T. Proton magnetic resonance spectroscopy and morphometry of the hippocampus in chronic fatigue syndrome. *Br J Radiol* 2000; 73: 1206-8.
25. Buchwald DS, Cheney PR, Petersos DL, et al. A chronic illness characterized by fatigue, neurologic and immunologic disorders and active herpes virus type 6 infection. *Ann Intern Med* 1992; 116:103-13.
26. Bulbena A. Pseudodemencia depresiva. En Vallejo-Ruiloba J, Gastó-Ferrer C, eds. *Trastornos afectivos: ansiedad y depresión*. Barcelona: Masson, 2000.
27. Bunce D, Handley R, Gaines SO Jr. Depression, anxiety, and within-person variability in adults aged 18 to 85 years. *Psychol Aging* 2008 Dec; 23(4): 848-58.
28. Bunney WE Jr, Davis M. Norepinephrine in depressive reactions. *Arch Gen Psychiatry* 1965; 13: 483-94.
29. Burckhardt CS, Clark SR, Bennet RM. The Fibromyalgia Impact Questionnaire development and validation. *J Rheumatol* 1991; 18:728-33.
30. Burgmer M, Pogatzki-Zahn E, Gaubitz M, Stuber C, Wessoleck E, Heuft G, et al. Fibromyalgia unique temporal brain activation during experimental pain: a controlled fMRI Study. *J Neural Transm* 2010; 117: 123–31.
31. Burgmer M, Gaubitz M, Konrad C, Wrenger M, Hilgart S, Heuft G, et al. Decreased gray matter volumes in the cingulo-frontal cortex and the amygdala in patients with fibromyalgia. *Psychosom Med* 2009; 71: 566–73.
32. Burgmer M, Pogatzki-Zahn E, Gaubitz M, Wessoleck E, Heuft G, Pfeleiderer B. Altered brain activity during pain processing in fibromyalgia. *Neuroimage* 2009; 44: 502-8.
33. Burt DB, Zembler MJ, Niederehe G. Depression and memory impairment: a meta-analysis of the association, its pattern, and specificity. *Psychological Bulletin* 1995; 117: 285-305.

34. Buskila D, Cohen H. Comorbidity of fibromyalgia and psychiatric disorders. *Curr Pain Headache Rep* 2007 Oct; 11(5): 333-8.
35. Cagnie B, Coppieters I, Denecker S, Six J, Danneels L, Meeus M. Central sensitization in fibromyalgia? A systematic review on structural and functional brain MRI. *Seminars in Arthritis and Rheumatism* 2014; 44: 68–75.
36. Carruthers BM, Jain AK, De Meirleir KL, Peterson DL, Klimas NG, Lerner AM, et al. Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: Clinical Working Case Definition, Diagnostic and Treatment Protocols. A consensus Document. *Journal of Chronic Fatigue Syndrome* 2003; 11(1): 7-115.
37. Caseras X, Mataix-Cols D, Giampietro V, Rimes KA, Brammer M, Zelaya F, et al. Probing the working memory system in chronic fatigue syndrome: a functional magnetic resonance imaging study using the n-back task. *Psychosom Med* 2006 Nov-Dec; 68(6): 947-55.
38. Caseras X, Mataix-Cols D, Rimes KA, Giampietro V, Brammer M, Zelaya F, et al. The neural correlates of fatigue: an exploratory imaginal fatigue provocation study in chronic fatigue syndrome. *Psychol Med* 2008 Jul; 38(7): 941-51.
39. Caseras X, Murphy K, Mataix-Cols D, López-Solà M, Soriano-Mas C, Ortriz H, et al. Anatomical and functional overlap within the insula and anterior cingulate cortex during interoception and phobic symptom provocation. *Hum Brain Mapp* 2013 May; 34(5): 1220-9.
40. Castaneda AE, Tulio-Henriksson A, Marttunen M, Suvisaari J, Lönnqvist J. A review on cognitive impairments in depressive and anxiety disorders with a focus on young adults. *J Affect Disord* 2008; 106: 1-27.
41. Chaudhuri A, Behan PO: Fatigue and basal ganglia. *J Neurol Sci* 2000; 179: 34-42.
42. Chen R, Liang FX, Moriya J, Yamakawa J, Sumino H, Kanda T, et al. Chronic Fatigue Syndrome and the Central Nervous System. *The Journal of International Medical Research* 2008; 36: 867-74.

43. Cherry B, Zettel-Watson L, Shimizu R, Roberson I, Rutledge D, Jones CJ. Cognitive performance in women aged 50 years and older with and without Fibromyalgia. *J Gerontol B Psychol Sci Soc* 2014 Mar; 69(2): 199-208.
44. Cho A, Sugimura M, Nakano S, Yamashita F, Kodama C, Asade T, et al. Detection of mild cognitive impairment by CogHealth. *Japaneses Journal of geriatric psychiatry* 2006; 17(2); 210-7.
45. Christley Y, Duffy T, Everall IP, Martin CR. The neuropsychiatric and neuropsychological features of chronic fatigue syndrome: revisiting the enigma. *Curr Psychiatry Rep* 2013 Apr; 15(4): 353.
46. Cifre I, Sitges C, Fraiman D, Munoz MA, Balenzuela P, Gonzalez-Roldan A, et al. Disrupted functional connectivity of the pain network in fibromyalgia. *Psychosom Med* 2012; 74: 55–62.
47. Clark L, Chamberlain SR, Sahakian BJ. Neurocognitive mechanisms in depression: implications for treatment. *Annual Review of Neuroscience* 2009; 32: 57–74.
48. Clarke GN, Rhode P, Lewinsohn PM, Hops H, Seeley JR, Cognitive behavioral treatment of adolescent depression: efficacy of acute group treatment and booster sessions. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 1999; 38, 272-9.
49. Claypoole KH, Noonan C, Mahurin RK, Goldberg J, Erickson T, Buschwald D. A twin study of cognitive function in chronic fatigue syndrome: the effects of sudden illness onset. *Neuropsychology* 2007 Jul; 21(4): 507-13.
50. Cleare AJ, Bearn J, Allain T, McGregor A, Wessely S, Murray RM, et al. Contrasting neuroendocrine responses in depression and chronic fatigue syndrome. *J Affect Dis* 1995; 34: 283-9.
51. Cleare AJ, Messa C, Rabiner EA, Grasby PM: Brain 5-HT_{1A} receptor binding in chronic fatigue syndrome measured using positron emission tomography and [¹¹C]WAY-100635. *Biol Psychiatry* 2005; 57: 239-46.
52. Coffey CE, Wilkinson WE, Weiner RD et al. Quantitative cerebral anatomy in depression: a controlled magnetic resonance imaging study. *Arch Gen Psychiatry* 1993; 50: 7-16.

53. Coghill RC, Sang CN, Maisog JM, Iadarola MJ. Pain intensity processing within the human brain: a bilateral, distributed mechanism. *J Neurophysiol* 1999 Oct; 82(4): 1934-43.
54. Collins DH. Fibrositis and infection. *Ann Rheum Dis.* 1940; 2: 114-26.
55. Connolly ME, Gollan JK, Cobia D, Wang X. Reduced striatal activation in females with major depression during the processing of affective stimuli. *J Psychiatr Res* 2015 Sep; 68: 384-91.
56. Constant EL, Adam S, Gillain B, Lambert M, Masquelier E, Seron X. Cognitive deficits in patients with chronic fatigue syndrome compared to those with major depressive disorder and healthy controls. *Clin Neurol Neurosurg* 2011 May; 113(4): 295-302.
57. Cook DB, Lange G, Ciccone DS, Liu WC, Steffener J, Natelson BH. Functional imaging of pain in patients with primary fibromyalgia. *J Rheumatol* 2004; 31: 364-78.
58. Cope H, Pernet A, Kendall B, et al. Cognitive functioning and magnetic resonance imaging in chronic fatigue syndrome. *Br J Psychiatry* 1995; 167: 86–94.
59. Coppen A. Depressive states and indolealkylamines, in *Advances in pharmacology*, Vol 6. Garattini S, Shore PA (Eds). New York, Academic Press: 1968.
60. Correa A, Miró E, Martínez MP, Sánchez AI, Lupiáñez J. Temporal preparation and inhibitory deficit in fibromyalgia syndrome. *Brain Cogn* 2011 Apr; 75(3): 211-6.
61. Costa DC, Tannock C, Brostoff J: Brainstem perfusion is impaired in chronic fatigue syndrome. *QJM* 1995; 88: 767-73.
62. Cote K, Moldofsky H. Sleep, daytime symptoms, and cognitive performance in patients with fibromyalgia. *J Rheumatol* 1997; 24: 2014-23.
63. Craggs JG, Staud R, Robinson ME, Perlstein WM, Price DD. Effective connectivity among brain regions associated with slow temporal summation of C-fiber-evoked pain in fibromyalgia patients and healthy controls. *J Pain* 2012; 13: 390-400.

64. Daly E, Komaroff AL, Bloomingdale K, Wilson S, Albert MS. Neuropsychological Function in patients with chronic fatigue syndrome, multiple sclerosis, and depression. *Appl Neuropsychol* 2001; 8(1): 12-22.
65. Dantzer R, O'Connor JC, Freund GG, et al: From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain. *Nat Rev Neurosci* 2008; 9: 46-56.
66. Daugherty SA, Henry BE, Peterson DL, Swartz RL, Bastien S, Thomas RS. Chronic fatigue syndrome in northern Nevada. *Rev Infect Dis* 1991; 13: 39-44.
67. Davis KD, Moayedi M. Central mechanisms of pain revealed through functional and structural MRI. *J Neuroimmune Pharmacol* 2013; 8: 518-34.
68. DeBattista C. Executive dysfunction in major depressive disorder. *Expert Review of Neurotherapeutics* 2005; 5: 79–83.
69. DeLange FP, Kalkman JS, Bleijenberg G, Hagoort P, van der Meer JW, Toni I. Gray matter volume reduction in the chronic fatigue syndrome. *Neuroimage* 2005; 26(3): 777-81.
70. DeLange FP, Koers A, Kalkman JS, Bleijenberg G, Hagoort P, van der Meer JW, Toni I. Increase in prefrontal cortical volume following cognitive behavioural therapy in patients with chronic fatigue syndrome. *Brain*. 2008 Aug; 131(Pt 8): 2172-80.
71. DeLuca J, Johnson SK, Natelson BH. Information processing efficiency in chronic fatigue syndrome and multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1993 Mar; 50(3): 301-4.
72. DeLuca J, Christodoulou C, Diamond BJ, Rosenstein ED, Kramer N, Natelson BH. Working memory deficits in chronic fatigue syndrome: differentiating between speed and accuracy of information processing. *J Int Neuropsychol Soc* 2004 Jan; 10(1): 101-9.
73. Deus J. Can we see pain? *Reumatol Clin* 2009 Sep-Oct; 5(5): 228-32.
74. Deus J, Baquero M, Pujol J. La resonancia magnética funcional y sus aplicaciones clínicas. *Medicina y Humanidades* 2005; 1560: 40–2.

75. Deus J, Pujol J, Bofill J, Villanueva A, Ortiz H, Cámara E, et al. Resonancia magnética funcional de la respuesta cerebral al dolor en pacientes con diagnóstico de fibromialgia. *Psiquiatría Biológica*, 2006; 13: 39-46.
76. DiPino RK, Kane RL. Neurocognitive functioning in chronic fatigue syndrome. *Neuropsychol Rev* 1996; 6: 47-60.
77. Demitrack MA. Chronic fatigue syndrome: a disease of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis? *Ann. Med.* 1994; 26: 1-5.
78. Demitrack MA, Dale JK, Straus SE et al. Evidence for impaired activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in patients with chronic fatigue syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 73: 1224-34.
79. Dick B, Eccleston C, Crombez G. Attentional functioning in fibromyalgia, rheumatoid arthritis, and musculoskeletal pain patients. *Arthritis Rheum.* 2002 Dec 15; 47(6): 639-44.
80. Dobbs BM, Dobbs AR, Kiss I. Working memory deficits with chronic fatigue syndrome. *J Int Neuropsychol Soc* 2001 Mar; 7(3): 285-93.
81. Douglas KM, Porter RJ, Knight RG, Maruff P. Neuropsychological changes and treatment response in severe depression. *The British Journal of Psychiatry* 2011; 198: 115-22.
82. Dowsett EG, Goudsmit E, Macintyre A, Shepherd CB. Report from The National Task Force on Chronic Fatigue Syndrome (CFS), Post Viral Fatigue Syndrome (PVFS), Myalgic Encephalomyelitis (ME). Westcare, 1994. pp. 96-98.
83. Drevets WC, Price JL, Simpson JR, Todd RD, Reich T, Vannier M, et al. Subgenual prefrontal cortex abnormalities in mood disorders. *Nature* 1997; 386: 824-7.
84. Duschek S, Werner NS, Winkelmann A, Wankner S. Implicit memory function in fibromyalgia syndrome. *Behav Med* 2013; 39(1): 11-6.
85. Elgamal S, Denburg S, Marriott M, MacQueen G. Clinical factors that predict cognitive function in patients with major depression. *Canadian Journal of Psychiatry* 2010; 55: 653-61.

86. Elliot FA. Tender muscle in sciatica: EMG studies. *Lancet* 1944; 1: 47-9.
87. Emad Y, Ragab Y, Zeinhom F, El-Khouly G, Abou-Zeid A, Rasker JJ. Hippocampus dysfunction may explain symptoms of fibromyalgia syndrome. A study with single-voxel magnetic resonance spectroscopy. *J Rheumatol* , 2008; 35: 1371-77.
88. Esteve-Vives J, Rivera-Redondo J, Salvat MI, de Gracia-Blanco M, Alegre de Miquel C. Propuesta de una versión de consenso del Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ) para la población española. *Reumatología clínica* 2007; 3: 21-4.
89. Eysenck M, Derakshan N. New perspectives in attentional control theory. *Personality and Individual Differences* 2011; 50: 955-60.
90. Fallon N, Alghamdi J, Chiu Y, Sluming V, Nurmikko T, Stancak A. Structural alterations in brainstem of fibromyalgia syndrome patients correlate with sensitivity to mechanical pressure. *Neuroimage Clin* 2013; 3:163–70.
91. Fayed N, Garcia-Campayo J, Magallón R, Andrés-Bergareche H, Luciano JV, Andres E, et al. Localized ¹H-NMR spectroscopy in patients with fibromyalgia: a controlled study of changes in cerebral glutamate/glutamine, inositol, choline, and N-acetylaspartate. *Arthritis Res Ther* 2010; 12: R134.
92. Fayed N, Andres E, Rojas G, Moreno S, Serrano-Blanco A, Roca M, et al. Brain dysfunction in fibromyalgia and somatization disorder using proton magnetic resonance spectroscopy: a controlled study. *Acta Psychiatr Scand*, 2012; 126(2): 115-25.
93. Fazekas F. Magnetic resonance signal abnormalities in asymptomatic individuals: their incidental and functional correlates. *Eur Neurol* 1989; 29:164-68.
94. Fiedler N, Kipen HM, DeLuca J, Kelly-McNeil K, Natelson B. A controlled comparison of multiple chemical sensitivities and chronic fatigue syndrome. *Psychosom Med* 1996 Jan-Feb; 58(1): 38-49.
95. Fischler B, Dendale P, Michelis V, Cluydts R, Kaufman L, De Meirleir K. Physical fatigability and exercise capacity in chronic fatigue syndrome:

- association with disability, somatization and psychopathology. *J. Psychosom Res* 1997; 42: 369-78.
96. Fitzgerald PB, Laird AR, Maller J, Daskalakis ZJ. A meta-analytic study of changes in brain activation in depression. *Human Brain Mapping* 2008; 29: 683-95.
97. Froiep R. Ein beitrag zur pathologie und therapie des rheumatismus. Weimar, 1843.
98. Foerster BR, Petrou M, Harris RE, Barker PB, Hoeffner EG, Clauw DJ, et al. Cerebral blood flow alterations in pain-processing regions of patients with fibromyalgia using perfusion MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol* 2011; 32(10): 1873-8.
99. Fossati P, Ergis AM, Allilaire JF. Executive functioning in unipolar depression: a review. *Encephale* 2002; 28: 97-107.
100. Fremont M, Vaeyens F, Herst CV, De MK, Englebienne P. 37 Kilodalton/83-Kilodalton RNase L isoform ratio in peripheral blood mononuclear cells: analytical performance and relevance for chronic fatigue syndrome. *Clin Diagn Lab Immunol* 2005; 12(10): 1259-60.
101. Frodl T, Meisenzahl EM, Zetsche T, Born C, Groll C, Jäger M, et al. Hippocampal changes in patients with a first episode of major depression. *The American Journal of Psychiatry* 2002a; 159: 1112-8.
102. Frodl T, Meisenzahl EM, Zetsche T, Bottlender R, Born C, Groll C, Jäger M, Leinsinger G, Hahn K, Möller HJ,. Enlargement of the amygdala in patients with a first episode of major depression. *Biological Psychiatry* 2002b; 51: 708-14.
103. Fukuda K, Strauss SE, Hickie I, Sharpe MC, Dobbins JG, Komaroff A. The chronic fatigue syndrome: a comprehensive approach to its definition and study. International Chronic Fatigue Syndrome Study Group. *Ann Intern Med* 1994; 121: 953-9.
104. Gałecki P, Talarowska M, Anderson G, Berk M, Maes M. Mechanisms underlying neurocognitive dysfunctions in recurrent major depression. *Med Sci Monit* 2015 May; 27; 21: 1535-47.

105. Garcia-Blanco S, Poca-Dias V, Santos C, Cuscó-Segarra A, Torrente-Segarra V, Garcia-Fructuoso FJ. Predictive value of exercise stress test (24h test-retest) and coghealth© in differential diagnosis of chronic fatigue syndrome vs. Fibromyalgia. 2012 Jun. *Ann Rheum Dis* 2012 Jun; 71(3): 276.
106. Garcia FJ, Cuscó A, Poca V. Obrint Camí. Principis Bàsics de Fibromiàlgia, Fatiga Crònica i Intolerància Química Múltiple. Barcelona: Tarannà edicions. 2006.
107. Gelonch O, Garolera M, Rosselló L, Pifarré J. Cognitive dysfunction in fibromyalgia. *Rev Neurol* 2013 Jun 1; 56(11): 573-88.
108. Gershuny BS, Sher KJ. Compulsive checking and anxiety in a nonclinical sample: Differences in cognition, behavior, personality, and affect. *Journal of Psychopathology and Behavioral Assessment*. 1995; 17: 19-38.
109. Giesecke T, Gracely RH, Williams DA, Geisser ME, Petzke FW, Clauw DJ. The relationship between depression, clinical pain, and experimental pain in a chronic pain cohort. *Arthritis Rheum* 2005; 52(5): 1577–84.
110. Glass JM. Cognitive dysfunction in fibromyalgia and chronic fatigue syndrome: new trends and future directions. *Curr Rheumatol Rep* 2006 Dec; 8(6): 425-9.
111. Glass JM. Fibromyalgia and cognition. *J. Clin Psychiatry* 2008; 69 suppl 2: 20-4.
112. Golden CJ. "STROOP: test de colores y de palabras" Manual. Madrid: TEA ediciones. 1994.
113. Gowers W. A lecture on Lumbago: its lessons and analogues. *British medical Journal*. 1904; 1(2246): 117-21.
114. 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.
115. Gracely RH, Petzke F, Wolf JM, Clauw DJ. Functional magnetic resonance imaging evidence of augmented pain processing in fibromyalgia. *Arthritis & Rheumatism* 2002; 46(5): 1333-43.

116. Gracely RH, Geisser ME, Giesecke T, Grant MA, Petzke F, Williams DA, et al. Pain catastrophizing and neural responses to pain among persons with fibromyalgia. *Brain* 2004 Apr; 127(Pt 4): 835-43.
117. Gracely RH, Grant MA, Giesecke T. Evoked pain measures in fibromyalgia. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2003; 17: 593-609.
118. Grafman J, Schwartz V, Dale JK, Scheffers M, Houser C, Straus SE. Analysis of neuropsychological functioning in patients with chronic fatigue syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1993 Jun; 56(6): 684-9.
119. Grant MM, Thase ME, Sweeney J.A. Cognitive disturbance in outpatient depressed younger adults: evidence of modest impairment. *Biological Psychiatry* 2001; 50: 35-43.
120. Greco A, Tannock C, Brostoff J, Costa DC: Brain MR in chronic fatigue syndrome. *Am J Neuroradiol* 1997; 18: 1265-9.
121. Guedj E, Taieb D, Cammilleri S, Lussato D, de Laforte C, Niboyet J, et al. 99mTc-ECD brain perfusion SPECT in hyperalgesic fibromyalgia. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2007; 34(1): 130-4.
122. 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; 18: 217-225.
123. Hammar A, Ardal G. Cognitive functioning in major depression: A summary. *Frontiers in Human Neuroscience* 2009; 3: 1-7.
124. Harker KT, Klein RM, Dick B, Verrier MJ, Rashid S. Exploring attentional disruption in fibromyalgia using the attentional blink. *Psychol Health* 2011 Jul; 26(7): 915-29.
125. Harris RE. Elevated excitatory neurotransmitter levels in the fibromyalgia brain. *Arthritis Res Ther* 2010; 12(5): 141.
126. Harris RE, Clauw DJ, Scott DJ, McLean SA, Gracely RH, Zubieta JK. Decreased central mu-opioid receptor availability in fibromyalgia. *J Neurosci* 2007; 27(37): 10000-6.

127. Harris RE, Sundgren PC, Craig AD, Kirshenbaum E, Sen A, Napadow V, et al. Elevated insular glutamate in fibromyalgia is associated with experimental pain. *Arthritis Rheum* 2009; 60: 3146-52.
128. Harrison BJ, Pujol J, Contreras-Rodríguez O, Soriano-Mas C, López-Solà M, Deus J, et al. Task-induced deactivation from rest extends beyond the default mode brain network. *PLoS One*. 2011; 6(7): e22964.
129. Harrison BJ, Pujol J, López-Solà M, Hernández-Ribas R, Deus J, Ortiz H, et al. Consistency and functional specialization in the default mode brain network. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008; 105: 9781-6.
130. Head H. *Studies in Neurology*. London: Hodder & Stoughton; 1920: 333-862.
131. Hench PK. Nonarticular Rheumatism 22nd Rheumatism Review of the American and English Literature for the Years 1973 and 1974. *Arthritis and Rheumatism* 1976; 19 Suppl: 1081-9.
132. Hickie I, Scott E, Mitxhell P, Wilhem K, Austin MB, Bennet B. Subcortical hyperintensities on magnetic resonance imaging: clinical correlates and prognostic significance in patients with severe depression. *Biol Psychiatry* 1995; 37: 151-60.
133. Hill SK, Keshaven MS, Thase ME, Sweeney JA. Neuropsychological dysfunction in antipsychotic-naïve first-episode unipolar psychotic depression. *The American Journal of Psychiatry* 2004; 161: 996–1003.
134. Hochberg MC, Chang RW, Dwosh I, Lindsey S, Pincus T, Wolfe FE. The ACR 1991 revised criteria for the classification of global functional status in rheumatoid arthritis. *ArthRheum* 1992; 35: 498-502
135. Hooker WD, Raskin NH. Neuropsychologic alterations in classic and common migraines. *Arch Neurol* 1986 Jul; 43(7): 709-12.
136. Horikoshi T, Yagi S, Fukamachi A. Incidental high-intensity foci in white matter on T2-weighted magnetic resonance imaging. *Neuroradiology* 1993; 35: 151-5.
137. Hsu MC, Harris RE, Sundgren PC, Welsh RC, Fernandes CR, Clauw DJ, et al. No consistent difference in gray matter volume between individuals with

- fibromyalgia and age-matched healthy subjects when controlling for affective disorder. *Pain* 2009; 143: 262-7.
138. Ichise M, Salit IE, Abbey SE, Chung DG, Gray B, Kirsh JC, et al. Assessment of regional cerebral perfusion by 99Tcm-HMPAO SPECT in chronic fatigue syndrome. *Nucl Med Commun* 1992; 13: 767-72.
139. Ickmans K, Clarys P, Nijs J, Meeus M, Aerenhouts D, Zinzen E, et al. Association Between cognitive performance, physical fitness, and physical activity level in women with chronic fatigue syndrome. *J Rehabil Res Dev*. 2013; 50(6): 795-810.
140. Jaeger J, Berns S, Uzelac S, Davis-Conway S, Neurocognitive deficits and disability in major depressive disorder. *Psychiatry Research* 2006; 145: 39-48.
141. Jarrett RB, Kraft D, Doyle J, Foster BM, Eaves G, Silver PC. Preventing recurrent depression using cognitive therapy with and without a continuation phase. *Archives of General Psychiatry* 2001; 58: 381-8.
142. Jason LA, Helgeson J, Torres-Harding SR, Carrico W, Taylor RR. Variability in diagnostic criteria for chronic fatigue syndrome may result in substantial differences in patterns of symptoms and disability. *Eval Health Prof* 2003; 26: 3-22.
143. Jensen KB, Kosek E, Petzke F, Carville S, Fransson P, Marcus H, et al. Evidence of dysfunctional pain inhibition in fibromyalgia reflected in rACC during provoked pain. *Pain* 2009; 144: 95-100.
144. Jensen KB, Loitole R, Kosek E, Petzke F, Carville S, Fransson P, et al. Patients with fibromyalgia display less functional connectivity in the brain's pain inhibitory network. *Mol Pain* 2012; 8: 32.
145. Jensen KB, Petzke F, Carville S, Choy E, Fransson P, Gracely RH, et al. Segregating the cerebral mechanisms of antidepressants and placebo in fibromyalgia. *J Pain* 2014 Dec; 15(12): 1328-37.
146. Jensen KB, Petzke F, Carville S, Fransson P, Marcus H, Williams SC, et al. Anxiety and depressive symptoms in fibromyalgia are related to poor

- perception of health but not to pain sensitivity or cerebral processing of pain. *Arthritis Rheum* 2010; 62: 3488-95.
147. Jensen KB, Srinivasan P, Spaeth R, Tan Y, Kosek E, Petzke F, et al. Overlapping structural and functional brain changes in patients with long-term exposure to fibromyalgia pain. *Arthritis Rheum* 2013; 65: 3293-303.
148. Joormann J. Cognitive inhibition and emotion regulation in depression. *Current Directions in Psychological Science* 2010; 19: 161-6.
149. Joormann J, Gotlib IH. Updating the contents of working memory in depression: Interference from irrelevant negative material. *Journal of Abnormal Psychology* 2008; 117: 182-92.
150. Joyce E, Blumenthal S, Wessely S. Memory, attention, and executive function in chronic fatigue syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996 May; 60(5): 495-503.
151. 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 Apr; 10(2): 53-8.
152. Kaymaz N, van Os J, Loonen AJM, Nolen WA. Evidence that patients with single versus recurrent depressive episodes are differentially sensitive to treatment discontinuation: a meta-analysis of placebo controlled randomized trials. *The Journal of Clinical Psychiatry* 2008; 69: 1423-36.
153. Kelly M. The Nature of Fibrositis II: A study of the causation of the myalgic lesion (rheumatic, traumatic, infective). *Annals of Rheumatic Diseases* 1946; 5: 69-77.
154. Kelly AM, Uddin LQ, Biswal BB, Castellanos FX, Milham MP. Competition between functional brain networks mediates behavioral variability. *Neuroimage* 2008; 39: 527-37.
155. Kessler RC, Berglund P, Demler O, Jin R, Merikangas K, Walters E. Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Archives of General Psychiatry* 2005; 62: 593-602.

156. Kewman DG, Vaishampayan N, Zald D, Han B. Cognitive impairment in musculoskeletal pain patients. *Int J Psychiatry Med* 1991; 21(3): 253-62.
157. Killgore WDS, Gruber SA, Yurgelun-Todd DA. Depressed mood and lateralized prefrontal activity during a Stroop task in adolescent children. *Neuroscience Letters*. 2007; 416: 43-48.
158. Kim SH, Kim SH, Kim SK, Nam EJ, Han SW, Lee SJ. Spatial versus verbal memory impairments in patients with fibromyalgia. *Rheumatol Int* 2012 May; 32(5): 1135-42.
159. Klimas NG, Salvato FR, Morgan R, Fletcher MA. Immunologic abnormalities in chronic fatigue syndrome. *J Clin Microbiol* 1990; 28(6): 1403-10.
160. Knoop H, Prins JB, Moss-Morris R, Bleijenberg G. The central role of cognitive processes in the perpetuation of chronic fatigue syndrome. *J Psychosom Res* 2010 May; 68(5): 489-94.
161. Knoop H, Prins JB, Stulemeijer M, van der Meer JW, Bleijenberg G. The effect of cognitive behavior therapy for chronic fatigue syndrome on self-reported cognitive impairments and neuropsychological test performance. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007 Apr; 78(4): 434-6.
162. Kraft GH, Johnson E, Laban MM. The fibrositis syndrome. *Archives of physical medicine and Rehabilitation* 1968 Mar; 49(3):155-162.
163. Kravitz HM, Katz RS. Fibrofog and fibromyalgia: a narrative review and implications for clinical practice. *Rheumatol Int* 2015 Jul; 35(7): 1115-25.
164. Kropf JW, Simons RF. Cognitive inefficiency in depressive undergraduates: Stroop processing and ERPs. *Biol Psychol* 2011; 86: 239-46.
165. Kronmüller KT, Pantel J, Götz B, Köhler S, Victor D, Mundt C, et al. Life events and hippocampal volume in first-episode major depression. *Journal of Affective Disorders* 2008; 110: 241-7.
166. Krupp LBB, Sliwinski M, Masur DM, Friedberg F, Coyle PK. Cognitive functioning and depression in patients with chronic fatigue syndrome and multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1994; 51: 705-10.

167. Kuchinad A, Schweinhardt P, Seminowicz DA, Wood PB, Chizh BA, Bushnell MC. Accelerated brain gray matter loss in fibromyalgia patients: premature aging of the brain? *J Neurosci* 2007; 27: 4004-7.
168. Kuratsune H, Yamaguti K, Takahashi M, Misaki H, Tagawa S, Kitani T: Acylcarnitine deficiency in chronic fatigue syndrome. *Clin Infect Dis* 1994, 18(Suppl 1): 62-7.
169. Kuratsune H, Yamaguti K, Lindh G, Evengard B, Hagberg G, Matsumura K, et al. Brain regions involved in fatigue sensation: reduced acetylcarnitine uptake into the brain. *Neuroimage* 2002, 17: 1256-65.
170. Kwiatek R, Barnden L, Tedman R, Jarrett R, Chew J, Rowe C, et al. Regional cerebral blood flow in fibromyalgia: single photon- emission computed tomography evidence of reduction in the pontine tegmentum and thalami. *Arthritis Rheum*, 2000; 43(12): 2823-33.
171. Lacerda AL, Hardan AY, Keshavan MS i cols. An MRI study of the orbitofrontal cortex in major depressive disorder. *Biol Psychiatry* 2003; 53: 195.
172. Lange G, DeLuca J, Maldjian JA, Lee H, Tiersky LA, Natelson BH. Brain MRI abnormalities exist in a subset of patients with chronic fatigue syndrome. *J Neurol Sci* 1999, 171: 3-7.
173. Lange G, Steffener J, Cook DB, Bly BM, Christodoulou C, Liu WC, et al. Objective evidence of complaints in Chronic Fatigue Syndrome: a BOLD fMRI study of verbal working memory. *Neuroimage* 2005 Jun; 26(2): 513-24.
174. Lange G, Holodny AI, DeLuca J, Lee HJ, Yan XH, Steffener J, et al. Quantitative assessment of cerebral ventricular volumes in chronic fatigue syndrome. *Appl Neuropsychol* 2001; 8: 23-30.
175. Lapin I, Oxenkrug G. Intensification of the central serotonergic process as a possible determinant of thymoleptic effect. *Lancet* 1969; 1: 132-6.
176. Lawrie SM, MacHale SM, Cavanagh JT, O'Carroll RE, Goodwin GM. The difference in patterns of motor and cognitive function in chronic fatigue syndrome and severe depression. *Psychol Med* 2000; 30: 433-42.

177. Leavitt F, Katz RS. Speed of mental operations in fibromyalgia: a selective naming speed deficit. *J Clin Rheumatol* 2008 Aug; 14(4): 214-8.
178. Leavitt F, Katz RS. Cross-sectional neurocognitive data do not support a transition from fibromyalgia to Alzheimer disease in Fibromyalgia patients. *J Clin Rheumatol* 2015 Mar; 21(2): 81-5
179. Lee R, Hermens D, Melanietje A, Porter, Redoblado-Hodge MA. A meta-analysis of cognitive deficits in first-episode Major Depressive Disorder. *Journal of affective disorders* 2012; 140: 113-24.
180. Leverett JP, Lassiter KS, Buchanen GM. Correlations for the Stroop Color and Word Test with measures of reading and language achievement. *Perceptual and motor skills* 2002; 94: 459-66.
181. Lewis D, Mayberg F, Fischer M, Goldberg J, Ashton S, Graham et al. Monozygotic twins discordant for chronic fatigue syndrome; regional cerebral blood flow SPECT. *Radiology* 2001; 219: 766-73.
182. Liberg B, Rahm C. The Functional Anatomy of Psychomotor Disturbances in Major Depressive Disorder *Front Psychiatry* 2015; 6: 34.
183. Liberg B, Klauser P, Harding IH, Adler M, Rahm C, Lundberg J, et al. Functional and structural alterations in the cingulate motor area relate to decreased fronto-striatal coupling in major depressive disorder with psychomotor disturbances. *Front Psychiatry* 2014 Dec 4; 5: 176.
184. Llewellyn LJ, Jones AB. *Fibrositis*. London Heinemann. 1915.
185. Lloyd AR, Hickie I, Boughton CR, Spencer O, Wakefield D. Prevalence of chronic fatigue syndrome in a Australian population. *Med J Aust* 1990; 153: 522-8.
186. López-Ibor Aliño, Juan J, Valdés Miyar, Manuel (dir.) *DSM-IV-TR. Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales. Texto revisado*. Barcelona: Masson. 2002.
187. López-Solà M, Pujol J, Wager TD, Garcia-Fontanals A, Blanco-Hinojo L, Garcia-Blanco S, et al. Altered functional magnetic resonance imaging responses to nonpainful sensory stimulation in fibromyalgia patients. *Arthritis Rheumatol* 2014 Nov; 66(11): 3200-9.

188. Lorenzetti V, Allen NB, Fornito A, Yücel M. Structural brain abnormalities in major depressive disorder: a selective review of recent MRI studies. *Journal of Affective Disorders* 2009; 117: 1–17.
189. 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. *Brain*. 2008 Dec; 131(Pt 12): 3222-31.
190. Lutz J, Jäger L, de Quervain D, Krauseneck T, Padberg F, Wichnalek M, et al. White and gray matter abnormalities in the brain of patients with fibromyalgia: a diffusion-tensor and volumetric imaging study. *Arthritis Rheum* 2008; 58(12): 3960-9.
191. Ma N, Li L, Shu N, Liu J, Gong G, He Z, et al. White matter abnormalities in first-episode, treatment-naïve young adults with major depressive disorder. *The American Journal of Psychiatry* 2007; 164: 823-6.
192. Majer M, Welberg LA, Capuron L, Miller AH, Pagnoni G, Reeves WC. Neuropsychological performance in persons with chronic fatigue syndrome: results from a population-based study. *Psychosom Med*. 2008 Sep; 70(7): 829-36.
193. Malykin NV, Coupland NJ. Hippocampal neuroplasticity in major depressive disorder. *Neuroscience* 2015 Nov 19; 309: 200-13.
194. Mannie ZN, Barnes J, Bristow GC, Harmer CJ, Cowen PJ. Memory impairment in young women at increased risk of depression: influence of cortisol and 5-HTT genotype. *Psychological Medicine* 2009; 39, 757-62.
195. Majer M, Ising M, Künzel H, Binder EB, Holsboer F, Modell S, Zihl J, Impaired divided attention predicts delayed response and risk to relapse in subjects with depressive disorders. *Psychological Medicine* 2004; 34, 1453-63.
196. Macartney-Filgate MS, Vriezen ER. Intercorrelation of clinical tests of memory. *Archives of Clinical Neuropsychology* 1988; 3: 121-6.
197. Malykhin NV, Coupland NJ. Hippocampal neuroplasticity in major depressive disorder. *Neuroscience* 2015 Nov 19; 309: 200-13.

198. Marcel B, Komaroff AL, Fagioli LR, Kornish RJ 2nd, Albert MS. Cognitive deficits in patients with chronic fatigue syndrome. *Biol Psychiatry* 1996 Sep 15; 40(6): 535-41.
199. Marshall PS, Forstot M, Callies A, Peterson PK, Schenck CH. Cognitive slowing and working memory difficulties in chronic fatigue syndrome. *Psychosom Med* 1997 Nov-Dec; 59(6): 638.
200. Marshall PS, Watson D, Steinberg P, Cornblatt B, Peterson PK, Callies A, Schenck CH. An assessment of cognitive function and mood in chronic fatigue syndrome. *Biol Psychiatry* 1996 Feb 1; 39(3): 199-206.
201. Martinsen S, Flodin P, Berrebi J, Löfgren 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 Oct 2; 9(9):e108637.
202. McClintock SM, Husain MM, Greer TL, Cullum CM. Association between depression severity and neurocognitive function in major depressive disorder: a review and synthesis. *Neuropsychology* 2010; 24(1): 9-34.
203. McKinnon MC, Yucel K, Nazarov A, MacQueen GM. A metaanalysis examining clinical predictors of hippocampal volume in patients with major depressive disorder. *J Psychiatry Neurosci* 2009; 34(1): 41-54.
204. McDermott LM, Ebmeier KP. A meta-analysis of depression severity and cognitive function. *Journal of Affective Disorders* 2009; 119: 1-8.
205. Meeus M, Nijs J. Central sensitization: a biopsychosocial explanation for chronic widespread pain in patients with fibromyalgia and chronic fatigue syndrome. *Clin Rheumatol* 2007; 26: 465-73.
206. Metzger FA, Denney DR. Perception of cognitive performance in patients with chronic fatigue syndrome. *Ann Behav Med* 2002 Spring; 24(2): 106-12.
207. Michiels V, Cluydts R. Neuropsychological functioning in chronic fatigue syndrome: a review. *Acta Psychiatr Scand* 2001; 103: 84-93
208. Mihaylova I, DeRuyter M, Rummens JL, Bosmans E, Maes M. Decreased expression of CD&) in chronic fatigue syndrome i relation to inflammatory

- markers: Evidence for a severe disorder in the early activation of T lymphocytes and natural killer cells. *Neuroend Lett* 2007; 28(4): 477-83.
209. Millan MJ. Descending control of pain. *Prog Neurobiol* 2002; 66: 355-474.
210. Miller G. A practical treatise on nervous exhaustion (neurasthenia), its, symptoms. New York EB treat. 1894.
211. Miller AH, Jones JF, Drake DF, Tian H, Unger ER, Pagnoni G. Decreased basal ganglia activation in subjects with chronic fatigue syndrome: association with symptoms of fatigue. *Plos One*. 2014 May 23; 9(5): e98156.
212. Miró E, Lupiáñez J, Hita E, Martínez MP, Sánchez AI, Buéla-Casal G. Attentional deficits in fibromyalgia and its relationships with pain, emotional distress and sleep dysfunction complaints. *Psychol Health* 2011 Jun; 26(6): 765-80.
213. Mizuno K, Watanabe Y. Neurocognitive impairment in childhood chronic fatigue syndrome. *Front Physiol* 2013 Apr 19; 4: 87.
214. Moldofsky H, Scarsbrick P, England R, Smythe HA, Musculoskeletal Symptoms and Non-REM Sleep Disturbance in Patients with Fibrositis Syndrome and Healthy Subjects, *Psychosomatic Medicine* 1975; 37: 341-51.
215. Montague T J, Marrie T J, Klassen G A, Bewick D J, Horacek BM. Cardiac function at rest and with exercise in the chronic fatigue syndrome. *Chest* 1989; 95: 779-84.
216. Monterde S, Salvat I, Montull S, Fernandez-Ballart J. Validación de la versión española del Fibromyalgia Impact Questionnaire. *Rev Esp Reumatol* 2004; 31(9): 507-13.
217. Moss-Morris R, Deary V, Castell B. Chronic fatigue syndrome. *Handb Clin Neurol* 2013; 110: 303-14. Doi:10.1016/B978-0-444-52901-5.00025-3.
218. Mosqueda Garcia R, Furlan R, Snell M, Jacob G, Harris P. Primary sympathetic hyperadrenergic orthostatic tachycardia syndrome (HOT). *Neurology* 1997; 48: A147.

219. Morris G, Maes M. Case definitions and diagnostic criteria for Myalgic Encephalomyelitis and Chronic fatigue Syndrome: from clinical-consensus to evidence-based case definitions. *Neuro endocrinol Lett* 2013; 34(3): 185-99.
220. Mountz JM, Bradley LA, Modell JG, Alexander RW, Triana- Alexander M, Aaron LA, et al. Fibromyalgia in women: abnormalities of regional cerebral blood flow in the thalamus and the caudate nucleus are associated with low pain threshold levels. *Arthritis Rheum* 1995; 38: 926-38.
221. Mungía-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 Aug; 20(3): 427-31.
222. Murrough JW, Mao X, Collins KA, Kelly C, Andrade G, Nestadt P, Levine SM, Mathew SJ, Shungu DC. Increased ventricular lactate in chronic fatigue syndrome measured by 1H MRS imaging at 3.0 T. II: comparison with major depressive disorder. *NMR Biomed.* 2010 Jul; 23(6): 643-50.
223. Naito E, Kinomura S, Geyer S, Kawashima R, Roland PE, Zilles K. Fast reaction to different sensory modalities activates common fields in the motor areas, but the anterior cingulate cortex is involved in the speed of reaction. *J Neurophysiol* 2000; 83: 1701-9.
224. Naismith SL, Hickie IB, Turner K, Little CL, Winter V, Ward PB, et al. Neuropsychological performance in patients with depression is associated with clinical, etiological and genetic risk factors. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology* 2003; 25: 866-77.
225. Napadow V, LaCount L, Park K, AS-Sanie S, Claw J, Harris RE. Intrinsic brain connectivity in fibromyalgia is associated with chronic pain intensity. *Arthritis Rheum* 2010; 62: 2545-55.
226. Natelson BH, Cohen JM, Brassloff I, Lee HJ. A controlled study of brain magnetic resonance imaging in patients with the chronic fatigue syndrome. *J Neurol Sci* 1993; 120: 213-7
227. Natelson BH, Weaver SA, Tseng CL, Ottenweller JE. Spinal fluid abnormalities in patients with chronic fatigue syndrome. *Clin Diagn Lab Immunol* 2005; 12: 52-5.

228. Navarro V, Gastó C, Lomeña F, Mateos JJ, Marcos T, Portella MJ. Normalization of frontal cerebral perfusion in remitted elderly major depression: a 12-month follow-up SPECT study. *Neuroimage* 2002 Jul; 16(3 Pt 1): 781-7.
229. Napadow V, LaCount L, Park K, As-Sanie S, Clauw DJ, Harris RE. Intrinsic brain connectivity in fibromyalgia is associated with chronic pain intensity. *Arthritis Rheum* 2010; 62(8): 2545-55.
230. Narita M, Nishigami N, Narita N, Yamaguti K, Okado N, Watanabe Y, et al. Association between serotonin transporter gene polymorphism and chronic fatigue syndrome. *Biochem Biophys Res Commun* 2003; 311: 264-6.
231. Natelson BH, Weaver SA, Tseng CL, Ottenweller JE. Spinal fluid abnormalities in patients with chronic fatigue syndrome. *Clin Diagn Lab Immunol* 2005 Jan; 12(1): 52-5.
232. Nebes R, Butters M, Mulsant B, Pollock B, Zmuda M, Houck P, et al. Decreased working memory and processing speed mediate cognitive impairment in geriatric depression. *Psychological Medicine* 2000; 30: 679-91.
233. Neu D, Kajosch H, Peigneux P, Verbanck P, Linkowski O, Le Bon O. Cognitive impairment in fatigue and sleepiness associated conditions. *Psychiatry Res* 2011 Aug 30; 189(1): 128-34.
234. Nijs J, Meeus M, Van OJ, Ickmans K, Moorkens G, Hans G, et al. In the mind or in the brain? Scientific evidence for central sensitisation in chronic fatigue syndrome. *Eur J Clin Invest* 2012; 42: 203-12.
235. Nishikai M. Antinuclear antibodies in patients with chronic fatigue syndrome. *Nippon Rinsho* 2007; 65(6): 1067-70.
236. Nugent NR, Tyrka AR, Carpenter LL, Price LH. Gene-environment interactions: Early life stress and risk for depressive and anxiety disorders. *Psychopharmacology* 2011; 214: 175–196.
237. Ocon AJ. Caught in the thickness of brain fog: exploring the cognitive symptoms of Chronic Fatigue Syndrome. *Front Physiol* 2013 Apr 5; 4: 63.

238. Paelecke-Habermann Y, Pohl J, Leplow B. Attention and executive functions in remitted major depression patients. *Journal of Affective Disorders* 2005; 89: 125-35.
239. Pagani M, Lucini D. Hypothesis Chronic fatigue syndrome: a hypothesis focusing on the autonomic nervous system. *Clin Sci (Lond)* 1999 Jan; 96(1): 117-25.
240. Patarca R. Cytokines and chronic fatigue syndrome. *Ann NY Acad Sci* 2001; 933: 185-200.
241. Ojeda N, Ortuño F, López P, Arbizu J, Martí-Climent J, Cervera-Enguix S. Bases neuroanatómicas de la atención mediante PET-15O: el papel de la corteza prefrontal y parietal en los procesos voluntarios. *REV NEUROL* 2002; 35 (6): 501-7.
242. Okada T, Tanaka M, Kuratsune H, Watanabe Y, Sadato N. Mechanisms underlying fatigue: a voxel-based morphometric study of chronic fatigue syndrome. *BMC Neurol* 2004 Oct 4; 4(1): 14.
243. Okifuji A, Turk DC, Sinclair JD, Starz TW, Marcus DA. A standardized manual tender point survey development and determination of a threshold point for the identification of positive tender points in Fibromyalgia syndrome. *J Rheumatol.* 1997; 24: 377-83.
244. Oliván-Blázquez B, Puebla M, Masluk B, Pérez-Yus MC, Arcega R, Andrés E, et al. Evaluation of the efficacy of memantine in the treatment of fibromyalgia: study protocol for a double-blind randomized controlled trial with six-month follow up. *Trials* 2013 Jan 3; 14:3.
245. Ottowitz WE, Dougherty DD, Savage CR. The neural network basis for abnormalities of attention and executive function in major depressive disorder: Implications for application of the medical disease model to psychiatric disorders. *Harvard Reviews of Psychiatry* 2002; 10: 86-99.
246. Park DC, Glass JM, Minear M, Crofford J. Cognitive function in Fibromyalgia patients. *Arthr and Rheum* 2001; 44: 2125-2133.
247. Patarca R. Cytokines and chronic fatigue syndrome. *Ann NY Acad Sci.* 2001; 933: 185-200.

248. Peña-Casanova, J. Normalidad, semiología y patología neuropsicológicas. 2ª edición. Barcelona: Masson, 2005.
249. Pericot-Nierga I, Hernández-Ferrándiz M, Lozano-Gallego M, Vilalta-Franch J, Cruz-Reina Mdel M, López-Pousa S. Cognitive profile in fibromyalgia. Comparison with a mild cognitive impairment group *Med Clin (Barc)*. 2009 Jun 20; 133(3): 91-4.
250. Perrin R, Embleton K, Pentreath VW, Jackson A. Longitudinal MRI shows no cerebral abnormality in chronic fatigue syndrome. *Br J Radiol* 2010 May; 83(989): 419-23.
251. Petrou M, Harris RE, Foerster BR, McLean SA, Sen A, Clauw DJ, et al. Proton MR spectroscopy in the evaluation of cerebral metabolism in patients with fibromyalgia: comparison with healthy controls and correlation with symptom severity. *AJNR Am J Neuroradiol* 2008; 29: 913-8.
252. Poole J, Herrell R, Ashton S, Goldberg J, and Buchwald, D. Results of isoproterenol tilt table testing in monozygotic twins discordant for chronic fatigue syndrome. *Arch Intern Med* 2000; 160: 3461-8.
253. Porter RJ, Bourke C, Gallagher P. Neuropsychological impairment in major depression: its nature, origin and clinical significance. *The Australian and New Zealand Journal of Psychiatry* 2007; 41: 115-28.
254. Posner MI, Petersen E. The attention of the human brain. *Annual review of neuroscience* 1990; 13: 25-42.
255. Pujol J, Batalla I, Contreras-Rodríguez O, Harrison BJ, Pera V, Hernández-Ribas R, et al. Breakdown in the brain network subserving moral judgment in criminal psychopathy. *Soc Cogn Affect Neurosci* 2012; 7: 917-23.
256. Pujol J, López-Solà M, Ortiz H, Vilanova JC, Harrison BJ, Yücel M, et al. Mapping brain response to pain in fibromyalgia patients using temporal analysis of fMRI. *PLoS ONE*, 2009; 4(4): e5224.
257. Pujol J, Macià D, Garcia-Fontanals A, Blanco-Hinojo L, López-Solà M, Garcia-Blanco S, et al. The contribution of sensory system functional connectivity reduction to clinical pain in fibromyalgia. *Pain*. 2014 Aug; 155(8): 1492-503.

258. Puri BK, Agour M, Gunatilake KD, Fernando KA, Gurusinghe AI, Treasaden IH. An in vivo proton neurospectroscopy study of cerebral oxidative stress in myalgic encephalomyelitis (chronic fatigue syndrome). *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2009 Nov-Dec; 81(5-6): 303-5.
259. Puri BK, Jakeman PM, Agour M, Gunatilake KD, Fernando KA, Gurusinghe AI, et al. Regional grey and white matter volumetric changes in myalgic encephalomyelitis (chronic fatigue syndrome): a voxel-based morphometry 3T MRI study. *Br J Radiol* 2012 Jul; 85(1015): e270-3.
260. Quintana JM, Padierna A, Esteban C, Arostegui I, Bilbao A, Ruiz I. Evaluations of the psychometric characteristics of the Spanish versión of the Hospital Anxiety and Depression Scale. *Acta Psychiatr Scand* 2003; 107: 216-21.
261. Ramsay MA. Myalgic encephalomyelitis and postviral fatigue states: the saga of Royal Free Disease. Second Edition. Gower Publishing Co. 1988.
262. Raz A, Buhle, J. Typologies of attentional networks. *Nature Neuroscience* 2006; 7(5): 367-79.
263. Reeves WC, Lloyd A, Vernon SD, Klimas N, Jason LA, Bleijenberg G i cols. Identification of ambiguities in the 1994 chronic fatigue syndrome research case definition and recommendations for resolution. *BMC Health Serv Res.* 2003; 3:19.
264. Rey A. L'examen clinique en psychologie. Aris : Presses Universitaires de France, 1964
265. Ríos-Lago M, Le Moal M (ed). *Encyclopedia of Behavioral Neuroscience*. Boston: Elsevier. 2010.
266. Okada T, Tanaka M, Kuratsune H, Watanabe Y, Sadato N. Mechanisms underlying fatigue: a voxel-based morphometric study of chronic fatigue syndrome. *Neurology* 2004; 4(1): 14.
267. Robinson ME, Craggs JG, Price DD, Perlstein WM, Staud R. Gray matter volumes of pain-related brain areas are decreased in fibromyalgia syndrome. *J Pain* 2011; 12: 436-43.

268. Roca M, Vives M, López-Navarro E, García-Campayo J, Gili M. Alteraciones cognitivas y depresión: una revisión crítica *Actas Esp Psiquiatr* 2015; 43(5): 187-93.
269. Rogers MA, Kasai K, Koji M, Fukuda R, Iwanami A, Nakagome K, Kato N. Executive and prefrontal dysfunction in unipolar depression: A review of neuropsychological and imaging evidence. *Neuroscience Research*. 2004; 50: 1-11.
270. Ross S, Fantie B, Straus SF, Grafman J. Divided attention deficits in patients with chronic fatigue syndrome. *Appl Neuropsychol*. 2001; 8(1): 4-11.
271. Rostène W, Kitabgi P, Parsadaniantz SM. Chemokines: a new class of neuromodulator? *Nat Rev Neurosci* 2007; 8: 895- 903.
272. Rothman KJ, Greenland S. *Modern epidemiology*. New York: Lippincott-Raven.1998.
273. Rusell B. *Neurologia Clínica*. Barcelona: Ed. Marin. 1964.
274. Duffy S, Lagopoulos J, Cockayne N, Hermens D, Hickie I, Naismith S. Oxidative stress and depressive symptoms in older adults: A magnetic resonance spectroscopy study *J Affect Disord* 2015 July 15; 180: 29-35.
275. Santamaria-Perez P, Eiroa-Orosa FJ, Freniche V, Moreno-Mayos A, Alegre J, Saez N, et al. Length of illness does not predict cognitive dysfunction in chronic fatigue syndrome. *Appl Neuropsychol* 2011 Jul; 18(3): 216-22.
276. Schwartz RB, Garada BM, Komaroff AL, Tice HM, Gleit M, Jolesz FA, et al. Detection of intracranial abnormalities in patients with chronic fatigue syndrome: comparison of MR imaging and SPECT. *AJR Am J Roentgenol* 1994; 162: 935-41.
277. Schmidt-Wilcke T, Ichesco E, Hampson JP, Kairys A, Peltier S, Harte S, et al. Resting state connectivity correlates with drug and placebo response in fibromyalgia patients. *Neuroimage Clin* 2014 Sep; 6: 252-61.
278. Schildkraut JJ. The catecholamine hypothesis of affective disorders: a review of supporting evidence. *Am J Psychiatry* 1965; 122: 509-22.

279. Schmalzing KB, Lewis DH, Fiedelak JI, et al: Single-photon emission computerized tomography and neurocognitive function in patients with chronic fatigue syndrome. *Psychosom Med* 2003; 65: 129-36.
280. Schmidt-Wilcke T, Ichesco E, Hampson JP, Kairys A, Peltier S, Harte S, et al. Resting state connectivity correlates with drug and placebo response in fibromyalgia patients. *Neuroimage Clin* 2014 Sep 16; 6: 252-61.
281. Schmidt-Wilcke T, Luerding R, Weigand T, Jurgens T, Schuierer G, Leinisch et al. Striatal grey matter increase in patients suffering from fibromyalgia: a voxel-based morphometry study. *Pain* 2007; 132(Suppl.1): S109-16.
282. Sepulcre J, Sabuncu MR, Johnson KA. Network assemblies in the functional brain. *Curr Opin Neurol* 2012; 25: 384-91.
283. Serra-Mayoral A, Peña-Casanova J. Fiabilidad test-retest e interevaluador del Test Barcelona. *Neurología* 2006; 21(6): 277-81.
284. Short K, McCabe M, Tooley G. Cognitive functioning in chronic fatigue syndrome and the role of depression, anxiety, and fatigue. *J Psychosom Re.* 2002 Jun; 52(6): 475-83.
285. Seitz RJ, Nickel J, Azari NP. Functional modularity of the medial prefrontal cortex: involvement in human empathy. *Neuropsychology*, 2006; 20: 743-51.
286. Seo J, Kim SH, Kim YT, Song H-J, Lee J-J, Kim S-H, et al. Working memory impairment in fibromyalgia patients associated with altered frontoparietal memory network. *PloS one* 2012; 7. e37808.
287. Sharpe MC, Archard LC, Banatvala JE, Borysiewicz LK, Clare AW, David A et al. A report-chronic fatigue syndrome: guidelines for research. *J R Soc Med* 1991; 84: 118-21.
288. 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 Dec; 3(2): 85-101.
289. Shungu DC, Weiduschat N, Murrough JW, Mao X, Pillemer S, Dyke JP, et al. Increased ventricular lactate in chronic fatigue syndrome. III. Relationships to cortical glutathione and clinical symptoms implicate

- oxidative stress in disorder pathophysiology. *NMR Biomed* 2012 Sep; 25(9): 1073-87.
290. Shur J. Neuropsychological impairment in fibromyalgia. Relation to depression, fatigue, and pain. *J Psychosom Res* 2003 Oct; 55(4): 321-9.
291. Slocumb CH. A Symposium on Fibrositis A Symposium on Fibrositis: Differential Diagnosis of Periarticular Fibrositis and Arthritis. *Ann Rheum Dis* 1940; 2: 108-13.
292. Snyder H. Major Depressive Disorder is Associated with Broad Impairments on Neuropsychological Measures of Executive Function: A Meta-Analysis and Review. *Psychol Bull* 2013 January ; 139(1): 81-132.
293. Snow WG, Tierney MC, Zorzitto ML, Fisher RH, Reid DW. One year test-retest reliability of selected tests in older adults. Paper presented at the meeting of the International Neuropsychological Society, New Orleans, LA. 1988, February.
294. Stahl SM. Fibromyalgia pathways and neurotransmitters. *Hum Psychopharmacol* 2009 Jun; 24 Suppl1:S11-7.
295. Staud R. Cytokine and immune system abnormalities in fibromyalgia and other central sensitivity syndromes *Curr Rheumatol Rev.* 2015; 11(2): 109-15.
296. Staud R, Craggs J, Perlstein W, Robinson M, Price D. Brain Activity Associated with Slow Temporal Summation of C fiber Evoked Pain in Fibromyalgia Patients and Healthy Controls. *Eur J Pain*, 2008; 12(8): 1078-89.
297. Staud R, Robinson ME, Goldman CT, Price DD. Attenuation of experimental pain by vibro-tactile stimulation in patients with chronic local or widespread musculoskeletal pain. *Eur J Pain* 2011; 15: 836-42.
298. Stockman R. The causes, pathology and treatment of chronic Rheumatism. *Ed Med J* 1904; 15: 107-22.
299. Su L, Cai Y, Xu Y, Dutt A, Shi S, Bramon E. Cerebral metabolism in major depressive disorder: a voxel-based meta-analysis of positron emission tomography studies. *BMC Psychiatry* 2014 Nov 19; 14: 321.

300. Sundgren PC, Petrou M, Harris RE, Fan X, Foerster B, Mehrotra N, et al. Diffusion-weighted and diffusion-tensor imaging in fibromyalgia patients: a prospective study of whole brain diffusivity, apparent diffusion coefficient, and fraction anisotropy in different regions of the brain and correlation with symptom severity. *Acad Radiol* 2007; 14(7): 839-46.
301. Taillefer SS, Kirmayer LJ, Robbins JM, Lasry JC. Psychological correlates of functional status in chronic fatigue syndrome. *J Psychosom Res.* 2002 Dec; 53(6): 1097-106.
302. Talarowska M, Zajączkowska M, Gałęcki P. Cognitive functions in first-episode depression and recurrent depressive disorder. *Psychiatr Danub.* 2015; Mar; 27(1): 38-43.
303. Tanaka M, Watanabe Y. A new hypothesis of chronic fatigue syndrome: co-conditioning theory. *Med Hypotheses* 2010 Aug; 75(2): 244-9.
304. Tekin S, Cummings JL. Frontal-subcortical neuronal circuits and clinical neuropsychiatry: an update. *J Psychosom Res* 2002; 53: 647-54.
305. Tesio V, Torta DM, Colonna F, Leombruni P, Ghiggia A, Fusaro E, et al. Are fibromyalgia patients cognitively impaired? Objective and subjective neuropsychological evidence. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2015 Jan; 67(1): 143-50.
306. Thomas M, Smith A. An investigation into the cognitive deficits associated with chronic fatigue syndrome. *Open Neurol J.* 2009 Feb 27; 3: 13-23.
307. Tirelli U, Chierichetti F, Tavio M, Simonelli C, Bianchin G, Zanco P, et al. Brain positron emission tomography (PET) in chronic fatigue syndrome: preliminary data. *Am J Med* 1998; 105: 54S-8S.
308. Togo E, Lange G, Natelson BH, Quigley KS. Attention network test: Assessment of cognitive function in chronic fatigue syndrome. *J Neuropsychol* 2015 Mar; 9(1): 1-9.
309. Todd DD. Kinesiophobia: the relationship between chronic pain and fear-induced disability. *Frensic Exam* 1998; 7: 14-20.

310. Tzourio N, Massioui FE, Joliot M, Renault B, Mazoyer B. Functional anatomy of human auditory attention studied with PET. *Neuroimage* 1997; 5: 63-77.
311. Urretavizcaya M, Pérez V. Clínica y evaluación de la depresión, en Vallejo J, Leal C. *Tratado de Psiquiatría*. Barcelona: Ars Médica. 2005.
312. Valet M, Gündel H, Sprenger T, Sorg C, Mühlau M, Zimmer C, et al. Patients with pain disorder show gray-matter loss in pain processing structures: a voxel-based morphometric study. *Psychosom Med* 2009; 71(1): 49-56.
313. Valdés M, Collado A, Bargalló N, Vázquez M, Rami L, Gómez E, et al. Increased glutamate / glutamine compounds in the brains of patients with fibromyalgia: a magnetic resonance spectroscopy study. *Arthritis Rheum* 2010; 62: 1829-36.
314. Valet M, Gündel H, Sprenger T, Sorg C, Mühlau M, Zimmer C, et al. Patients with pain disorder show gray-matter loss in pain processing structures: a voxel-based morphometric study. *Psychosom Med* 2009; 71(1): 49-56.
315. Vallejo Ruiloba, J. "Introducción a la psicopatología y la psiquiatría". 3ª edición. Barcelona: Masson-Salvat medicina. 1992.
316. Veldhuijzen DS, Sondaal SF, Oosterman JM. Intact cognitive inhibition in patients with fibromyalgia but evidence of declined processing speed. *J Pain* 2012 May; 13(5): 507-15.
317. 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 Feb; 24(1): 113-22.
318. Vojdani A, Ghoneum M, Choppa PC, Magtoto L, Lapp CW. Elevated apoptotic cell population in patients with chronic fatigue syndrome: the pivotal role of protein kinase RNA. *J Intern Med*. 1997 Dec; 242(6): 465-78.
319. Wallace CJ, Sevick RJ. Multifocal white matter lesions. *Semin Ultrasound CT MR* 1996; 17:251-264
320. 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(3): 294-301.

321. Walitt B, Roebuck-Spencer T, Esposito G, Atkins F, Bleiberg J, Foster G, et al. The effects of multidisciplinary therapy on positron emission tomography of the brain in fibromyalgia: a pilot study. *Rheumatol Int.* 2007; 27(11): 1019-24.
322. Wearden AJ, Appleby L. Research on cognitive complaints and cognitive functioning in patients with chronic fatigue syndrome (CFS): What conclusions can we draw? *J Psychosom Res* 1996 Sep; 41(3): 197-211.
323. Wechsler D. Wechsler Memory Scale-revised Manual. NY: The psychological Corporation. 1987.
324. Williams DA, Gracely RH. Biology and therapy of fibromyalgia. Functional magnetic resonance imaging findings in fibromyalgia. *Arthritis Res Ther* 2006; 8: 224.
325. Wood PB, Glabus MF, Simpson R, Patterson JC. Changes in gray matter density in fibromyalgia: correlation with dopamine metabolism *J Pain* 2009; 10: 609-18.
326. Wik G, Fischer H, Bragee B, Kristianson M, Fredrikson M. Retrosplenial cortical activation in the fibromyalgia syndrome. *Neuroreport* 2003; 14(4): 619-21.
327. Withall A, Harris LM, Cumming SR. A longitudinal study of cognitive function in melancholic and non-melancholic subtypes of major depressive disorder. *Journal of Affective Disorders* 2010; 123: 150-7.
328. Wolfe F, Clauw DG, Fitzcharles MA, Goldenberg DL, Kazt RS, Mease P. The American College of Rheumatology Preliminary Diagnostic Criteria for fibromyalgia and measurement of symptom severity. *Arthritis Care Res* 2010; 62: 600-10.
329. Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB, Bennett RB, Bombardier C, Goldenberg DL. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of fibromyalgia: Report of the multicenter criteria committee. *Arthritis Rheum* 1990; 33: 160-72.
330. World Health Organization. International Statistical Classification of diseases and related Health Problems 10th Revision diseases of Musculoskeletal

System and Connective tissue (M00-M99). 2007 Available from <http://www.who.int/classifications/apps/icd/icd10/online/>.

331. Yamamoto S, Ouchi Y, Onoe H, YoshiKawa E, Tsukada H, Takahashi H. Reduction of serotonin transporters of patients with chronic fatigue syndrome. *Neuroreport* 2004 Dec 3; 15(17): 2571-4.
332. Yoshiuchi K, Farkas J, Natelson BH: Patients with chronic fatigue syndrome have reduced absolute cortical blood flow. *Clin Physiol Funct Imaging* 2006; 26: 83-6.
333. Yunus M, Masi AT, Calabro JJ, Miller HA, Feigenbaum SL. Primary Fibromyalgia (Fibrositis): clinical study of 50 patients with matched normal controls. *Seminars in Arthritis and Rheumatism* 1981 Aug; 11: 151-71.
334. Yunus MB, Young CS, Saeed SA, Mountz JM, Aldag JC. Positron emission tomography in patients with fibromyalgia syndrome and healthy controls. *Arthritis Rheum* 2004; 51(4): 513-8.
335. Zakzanis K, Leach L, Kaplan E. *Neuropsychological Differential Diagnosis*. Netherlands: Swets & Zeitlinger. 1999.
336. Zeineh MM, Kang J, Atlas SW, Raman MM, Reiss AL, Norris JL, et al. Right arcuate fasciculus abnormality in chronic fatigue syndrome. *Radiology* 2015 Feb; 274(2): 517-26.
337. Zhu X, Wang X, Xiao J, Zhong M, Liao J, Yao S. Altered white matter integrity in first-episode, treatment-naive young adults with major depressive disorder: a tract-based spatial statistics study. *Brain Research* 2011; 1369: 223-9.
338. Zigmond AS, Snaith RP. The Hospital Anxiety and Depression Scale. *Acta Psychiatr Scand* 1983; 67: 361-70.
339. Zou K, Deng W, Li T, Zhang B, Jiang L, Huang C, et al. Changes in brain morphometry in first-episode, drug-naive, non-late life adult patients with major depression: an optimized voxel-based morphometry study. *Biological Psychiatry* 2010; 67: 186-8.

Annex

Annex 1. Article: Efecto del trastorno afectivo en el rendimiento cognitivo del paciente con Fibromialgia. Cuadernos de medicina Psicosomática y Psiquiatría de enlace. Revista Iberoamericana de Psicosomática. 2013; 107: 23-31.

Efecto del trastorno afectivo en el rendimiento cognitivo del paciente con Fibromialgia

Effect of Affective Disorder on the cognitive performance of patients with Fibromyalgia

Susana García Blanco¹, Violant Poca Dias², Cristina Pereira Santos³, Antonio Fernández Solá⁴, Ana Cuscó Segarra⁵, Ferrán J García Fructuoso⁶, Joan Deus Yela⁷

Recibido: 20/03/13

Aceptado: 10/05/13

Resumen

La Fibromialgia (FM) es un síndrome de etiología desconocida y multifactorial. Afecta a un número elevado de personas y produce un impacto socioeconómico de primera magnitud. Un síntoma, comúnmente expresado en la entrevista clínica y que genera preocupación en el enfermo, es la merma cognitiva. No existe un consenso sobre la existencia de déficits cognitivos, ni de la implicación del trastorno depresivo asociado a la enfermedad. En el presente estudio, se pretende definir el perfil neuropsicológico asociado a la FM y la implicación del trastorno afectivo en el mismo. Material y métodos: 37 enfermos (100% mujeres), edad media de 46±7,69 años, diagnosticadas de FM (Criterios ACR). Se administran tests de ansiedad y depresión y pruebas neuropsicológicas (funciones ejecutivas, amnésicas y velocidad en el procesamiento de la información). Resultados: El 62,2 % de pacientes presentan trastorno afectivo y el 89,2 % ansioso. Se constata una influencia del estado afectivo estadísticamente significativa en las pruebas de dígitos directos e inversos, y en el test de evocación mnésica. Conclusiones. El perfil de afecta-

¹Psicóloga Clínica-Neuropsicóloga. Departamento de Psicología Clínica y de la Salud. Universidad Autónoma de Barcelona. Institut Ferrán de Reumatología. e-mail: susannagbl@gmail.com

²Reumatóloga. Unidad de Ensayos Clínicos / Servicio de Reumatología Clínica CIMA-Sanitas. Institut Ferrán de Reumatología.

³Bióloga. Departamento de Biología Animal, Biología Vegetal y Ecología. Universidad Autónoma de Barcelona.

⁴Médico Internista. Unidad de fatiga Crónica CIMA-Sanitas. Unidad de FM, SFC y SQM. Centro Sanitario del Solsonés.

⁵Médico-Psicóloga Clínica. Servicio de Reumatología Clínica CIMA-Sanitas. Institut Ferrán de Reumatología.

⁶Reumatólogo. Unidad de Ensayos Clínicos / Servicio de Reumatología Clínica CIMA-Sanitas. Institut Ferrán de Reumatología.

⁷Psicólogo Clínico-Neuropsicólogo clínico. Departamento de Psicología Clínica y de la Salud. Universidad Autónoma de Barcelona. Unitat de recerca en Resonància Magnètica de CRC-Hospital del Mar.

ción cognitiva en pacientes con Fibromialgia y Trastorno Afectivo asociado se caracteriza por una disminución en el rendimiento atencional, en la memoria de trabajo y en la evocación mnésica.

Palabras clave: Reumatología. Fibromialgia. Deterioro cognitivo. Trastorno afectivo.

Summary

The Fibromyalgia (FM) is a disease of unknown and a multifactorial etiology. It affects a large number of people and produces a socio-economic and employment impact of an important magnitude. A common symptom and of great concern in patients with FM, is the cognitive impairment, repeatedly expressed during the medical visit. There is a controversy about the profile of cognitive impairment and the involvement of psychiatric disorders in the cognition. It seeks to define the neuropsychological profile associated with the FM and the involvement of affective disorder in the same. Material and methods. 37 patients (100 % women), average age of 46 ± 7.69 years, diagnosed with FM (ACR criteria). Tests of anxiety and depression and neuropsychological testing (executive, mnesic and speed of information processing) are given. Results. 62.2 % of patients present affective disorder and anxiety 89.2 %. An influence is noted in the affective state, statistically significant in the forward and reverse digit test and in the mnesic evocation test. Conclusions. The profile of cognitive impairment in patients with affective disorder is characterized by a decrease in attentional performance, in working memory and in the evocation mnesic.

Key words: Rheumatology. Fibromyalgia. Cognitive impairment. Affective disorder.

INTRODUCCIÓN

La Fibromialgia (FM) es la causa más frecuente de dolor funcional crónico en la comunidad. Afecta a un gran número de personas y produce un impacto socio-económico y laboral de primera magnitud. La FM se caracteriza por la presencia de dolor muscular generalizado durante más de 3 meses, que afecta a los cuatro cuadrantes del cuerpo (Wolfe et al., 2010). La prevalencia se estima en un 2-4 % y se diagnostica 6-7 veces más en mujeres que en hombres (Collado et al., 2002). A pesar que la etiología de la FM es todavía desconocida y multifactorial, cada vez existen más evidencias de que puede ser producida por un incremento de la sensibilidad al dolor, mediada por el SNC (Yunus, 2005; Deus et al., 2006; Deus, 2009).

La FM puede estar asociada a trastorno del sueño, rigidez matutina, fatigabilidad anormal y a trastornos psicopatológicos (Collado et al., 2002; Pérez-Pareja et al., 2004). Un síntoma habitual y de gran preocupación en los enfermos con FM es la alteración cognitiva, expresada de forma reite-

rada durante la visita médica y que no forma parte del contexto diagnóstico de la enfermedad. La mayor parte de los estudios publicados detectan déficit de las capacidades ejecutivas (atención, memoria de trabajo y fluencia) y de la memoria declarativa (Dick, Eccleston, Crombez, 2002; Glass, Park, Minear, Crofford, 2005; Glass, 2006; Glass, 2008), y las relacionan con la presencia de dolor y del trastorno emocional que habitualmente se asocia a la enfermedad (Buskila y Cohen, 2007; Glass, 2006; Grace, Nielson, Hopkins y Berg, 1999; Mungía-Izquierdo, Legaz-Arese, Moliner-Urdiale y Reverter-Masia, 2008; Park, Glass, Minear y Crofford, 2001; Park, Glass, Minear y Crofford, 2005; Suhr, 2003;).

Existe poca literatura que defina el patrón de deterioro cognitivo en pacientes con psicopatología manifiesta. Por otra parte, se encuentran resultados contradictorios respecto a la velocidad en el procesamiento de la información (Park et al., 2001; Shur, 2003).

En los últimos años, se han relacionado los aspectos ejecutivos con rasgos de personalidad (Ver-

dejo, López, Calandre, Delgado, Bechara, 2009) y se ha introducido la etiqueta de déficit cognitivo leve, no progresivo, como sinónimo del déficit ejecutivo y mnésico presente en enfermos con FM (Pericot *et al.*, 2009). La ausencia de un patrón cognitivo definido y diferenciado en la FM motiva el presente trabajo. El objetivo del presente estudio es determinar la presencia o no de un perfil neuropsicológico en los enfermos con FM y la influencia que pueda ejercer la alteración afectiva asociada.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio descriptivo y retrospectivo. Se revisan 123 historias de enfermos diagnosticados de FM, procedentes de la consulta externa del dispensario de Reumatología de la clínica CIMA, desde Enero de 2006 a Mayo del 2008. Se excluyen del estudio aquellos pacientes con trastornos psiquiátricos previos y/o que cumplan criterios diagnósticos para Síndrome de Fatiga Crónica, según criterios internacionales (Fukuda *et al.*, 1994). Todos los enfermos fueron visitados por reumatólogos expertos que, para realizar el diagnóstico de FM, seguían de una manera estricta las recomendaciones del Manual Tender Points Survey (Okifuji, Turk, Sinclair, Starz, Marcus, 1997).

Posteriormente, se administraba el siguiente protocolo: exploración psicopatológica según criterios diagnósticos DSM-IV (López, Valdés, 2002), con el objetivo de diagnosticar la presencia de trastorno del sueño, trastorno afectivo y de ansiedad. Administración de tests psicométricos: 1. Escala Hospitalaria de ansiedad y depresión (HAD) con el fin de valorar la presencia de trastorno depresivo y/o ansioso en el momento de la exploración (Bobes, Portillo, Bascarán, Sáiz, 2002) y 2. Cuestionario de Impacto de la FM (FIQ) (Esteve, Rivera, Salvat, de Gracia, Alegre, 2007), cuyo objetivo es valorar la severidad y el impacto en la calidad de vida de los enfermos. La Exploración neuropsicológica estaba configurada por una batería específica, formada por los siguientes tests cognitivos: 1. Valoración de la función ejecutiva: Test STROOP (Golden, 1994), que valora la tolerancia a la interferencia cognitiva y es, especialmente sensible, a la disfunción prefrontal. Puntuaciones T, consideramos puntuaciones meno-

res a 40 como patológicas; Subtests del Test Barcelona (Peña, 1991): subtests de dígitos directos e inversos y cálculo mental, que valoran la capacidad atencional, la memoria de trabajo y el razonamiento mental; y test de fluencia semántica y fonética, que valoran la capacidad de recuperación léxica de acuerdo a una categoría. Puntuaciones expresadas en percentiles. Consideramos puntuaciones menores al percentil 40, patológicas. 2. Exploración de la capacidad mnésica: Wechsler Memory Scale-Revised (WMS-R) (Wechsler, 1987): subtest de memoria declarativa de evocación inmediata (MI) y a largo plazo (MLP); puntuaciones inferiores al percentil 40 se consideran patológicas. Test Barcelona (Peña, 1991), subtest de memoria declarativa de evocación verbal inmediata (MI) y a corto plazo (MCP), con facilitadores verbales; Curva de aprendizaje auditivo-verbal de Rey (Rey, 1964), valora capacidad de aprendizaje y de evocación verbal a largo plazo. 3. Valoración de la velocidad en el procesamiento de la información: Test CogHealth® (Cho *et al.*, 2009), test visual que permite valorar la ejecución en tiempo de reacción motora, atención simple, memoria de trabajo, memoria episódica, atención dividida, aprendizaje asociativo y tiempo de reacción tras esfuerzo cognitivo, sostenido así como la velocidad en el procesamiento de las anteriores funciones cognitivas. El protocolo de exploración fue administrado a todos los pacientes por el mismo neuropsicólogo clínico, durante una hora y media. Todos los resultados de los tests fueron baremados con población normalizada, por edad y nivel escolar, y transformados en puntuaciones percentiles o típicas. En el caso del test Curva de aprendizaje Auditivo-verbal de Rey, las puntuaciones directas se transformaron en valores z, para realizar los cálculos comparativos con el grupo normativo.

Los datos fueron analizados siguiendo el programa SPSS 17.0. Se utilizó una prueba de chi-cuadrado para comparar los porcentajes de las variables cualitativas. Para las variables cuantitativas se utilizó la t de Student. La prueba de Kolmogorov-Smirnov fue utilizada para comprobar la distribución normal de cada variable estudiada; sólo "dígitos inversos" ($p=0.036$) y "cálculo" ($p=0.018$) no seguían una distribución normal. En estos, la comparación entre grupos de

pacientes se realizó mediante una ANOVA o el test no paramétrico de Kruskal-Whallis.

La curva de aprendizaje se calculó utilizando un MLG para medidas repetidas. Para comprobar el efecto de la depresión, en las variables mnésicas, se utilizó un modelo lineal general (MLG) y se utilizó la variable depresión como co-variable.

RESULTADOS

De los 123 pacientes revisados, solo 37 de ellos cumplían criterios diagnósticos internacionales (Fukuda *et al*, 1994) para FM. 100 % mujeres, con edad media de $46 \pm 7,69$ años. El 62,2 % (n=23) de enfermas con FM presentaban trastorno afectivo asociado y el 89,2 % trastorno ansioso. El 97,3 % de FM presentaban trastorno del sueño (tabla 1).

El 30,6 % de FM presentaban alteración en el subtest de velocidad del CogHealth® y no existía influencia del estado afectivo en la ejecución de la prueba (p=0,743) (tabla 2). El grupo FM obtuvo puntuaciones normalizadas en los tests relacionados con las funciones ejecutivas (tabla 2).

Se analizó la influencia de la depresión en cada una de las pruebas practicadas. Al comparar pacientes FM con depresión (D: n=23), con pacientes FM sin depresión (ND: n=14), se obtuvieron

Tabla 1
Datos demográficos y porcentaje de trastorno psicopatológico

Variable	FM
N	37
Sexo (n)	37 mujeres
Edad (media \pm DE)	$46 \pm 7,69$
Trastorno afectivo (%)	62,2
Trastorno de ansiedad (%)	89,2
Trastorno del sueño (%)	97,3

Ubicación en resultados

diferencias estadísticamente significativas en el resultado de dígitos directos (p=0,037) e inversos (p=0,012). La prueba de fluencia fonética se acercó a la significación estadística (p=0,065) (tabla 2).

En la prueba de memoria del Test Barcelona (TB), el grupo de enfermas obtuvo puntuaciones dentro del rango de la normalidad en la evocación inmediata ($52,50 \pm 27,26$), que mejoraba facilitando consignas verbales ($66,25 \pm 24,50$). Se observó el mismo patrón de mejora en la evocación a corto plazo ($66,52 \pm 21,60$) y tras facilitadores mnésicos ($70,55 \pm 19,70$) (tabla 3). Se obtuvo una influen-

Tabla 2
Resultados de los tests neuropsicológicos del grupo de FM. Efecto de la Depresión en la ejecución del test. Resultados de los tests neuropsicológicos, según la presencia de Trastorno afectivo (D) y no trastorno afectivo (ND)

Test	FM X(\pm DE)	ND X(\pm DE)	D X(\pm DE)	P
CogHealth®	30,6 %			
STROOPP	$43,50 \pm 10,56$	$47,14 \pm 10,04$	$41,18 \pm 10,44$	0,098
STROOPC	$40,52 \pm 7,83$	$42,14 \pm 7,98$	$39,50 \pm 7,75$	0,336
STROOPPC	$44,80 \pm 9,83$	$47,57 \pm 10,08$	$43,05 \pm 9,48$	0,190
Fluencia P	$48,91 \pm 31,31$	$60,71 \pm 27,44$	$41,73 \pm 31,89$	0,065
Fluencia S	$49,45 \pm 31,68$	$53,21 \pm 29,65$	$47,17 \pm 33,29$	0,571
Dígitos directos	$56,32 \pm 29,20$	$68,14 \pm 22,13$	$49,13 \pm 31,02$	0,037*
Dígitos inversos	$61,59 \pm 26,07$	$76,00 \pm 18,83$	$52,82 \pm 26,27$	0,012*
Cálculo mental	$48,38 \pm 28,02$	$51,66 \pm 24,71$	$46,31 \pm 30,40$	0,553
Cálculo velocidad	$46,93 \pm 29,11$	$48,75 \pm 27,56$	$45,78 \pm 30,74$	0,783

X: media, DE: desviación estándar

Tabla 3
Resultados de los tests mnésicos en el grupo de enfermas con Fibromialgia (FM).
Significación del trastorno depresivo en la ejecución mnésica (P). Resultados de los tests
mnésicos según la presencia de trastorno afectivo (D) y no trastorno afectivo (ND)

Test	FM	P	ND X(±DE)	D X(±DE)	P
TB MI	52,50±27,26	0,011*	65,76±22,62	45,00±27,21	0,020*
Facilitador mnésico	66,25±24,50		75,38±17,01	61,08±26,83	0,059
TB MCP	66,52±21,60	0,030*	75,38±18,75	61,62±21,86	0,055
Facilitador mnésico	70,55±19,70		79,23±16,31	65,65±20,07	0,036*
WMS-R MI	50,03±29,35	0,004*	61,81±22,53	43,55±31,11	0,071
WMS-R MLP	53,96±30,29		64,27±23,83	48,30±32,47	0,130

TB MI: Test Barcelona memoria inmediata. TB MCP: Test Barcelona memoria a corto plazo. WMS-R MI: Wechsler Memory Scale-Revised memoria inmediata. WMS-R MLP: Wechsler Memory Scale-Revised memoria a largo plazo

cia estadísticamente significativa de la depresión sobre la ejecución en todas las pruebas ($p=0,011$, $p=0,030$), por lo que se compararon grupos con y sin patología depresiva.

Destacamos diferencias significativas entre grupos en la memoria inmediata (MI) ($p=0,020$), y se acercaría a la significación estadística en la evocación a corto plazo (MCP) ($p=0,055$). Esta mejoraría levemente con consignas verbales, obteniéndose diferencias significativas entre los dos grupos ($p=0,036$) (Tabla 3). Respecto a la prueba WMS-R, de mayor exigencia mnésica, se objetivó una influencia significativa de la depresión en la ejecución de la prueba ($p=0,004$), pero sin significación estadística en la comparación de grupos ($p=0,071$ $p=0,130$). El grupo con Depresión consiguió puntuaciones cercanas a la patología (MI: 43,55±31,11 Memoria a largo plazo (MLP): 48,30±32,47), mientras que el grupo sin depresión mostró valores normalizados (MI: 61,81±22,53, MLP:64,27±23,83) (tabla 3).

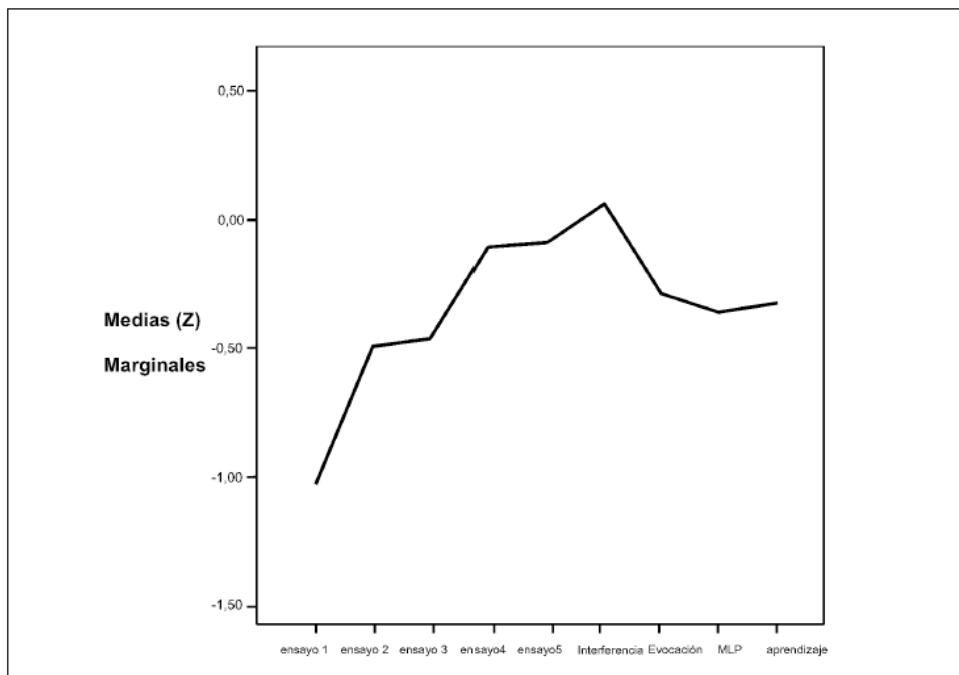
Los resultados de la prueba auditivo-verbal de Rey apuntarían hacia una curva de aprendizaje ascendente, caracterizada por un primer ensayo con una desviación estándar por debajo de la media por edad y sexo (-1,04±1,17), que mejoraría de forma rápida hasta conseguir una normalidad en su ejecución (ensayo 5). No existe interferencia de la patología depresiva en la curva de aprendizaje ($p=0,435$). La memoria inmediata y la aten-

ción mejoraría con la repetición de la prueba (ensayo 6). No se obtienen resultados alterados en la evocación, después de interferencia (evocación), ni en la evocación a largo plazo (MLP) de la lista aprendida. El aprendizaje o memoria anterógrada no se encontraría alterado (Figura 1).

DISCUSIÓN

El presente estudio objetiva la presencia de un alto porcentaje de trastorno afectivo y ansioso asociado a la FM, y que estaría en relación a la dificultad cognitiva centrada en las capacidades ejecutivas y mnésicas.

El alto porcentaje de psicopatología emocional (trastorno de ánimo y de ansiedad), así como patología del sueño en la muestra estudiada, es coherente con los estudios publicados (Buskila, 2007). Se obtiene un porcentaje bajo de enlentecimiento en el procesamiento de la información, pero mucho mayor que el encontrado en la población normal (menor al 6 %) (Cho et al, 2009). Este dato es muy relevante, ya que la velocidad cognitiva, habitualmente, se ha asociado aisladamente a fatiga física o a la misma depresión, que frecuentemente acompañan a la enfermedad (Suhr, 2003). Es importante no confundir el síntoma "fatiga", presente en la dolencia, con el Síndrome de Fatiga Crónica (SFC), que en ocasiones aparece de forma comórbida a la enfermedad. La pre-



— Grupo de pacientes con fibromialgia
 Curva de aprendizaje (ensayo 1-5). Evocación tras interferencia (evocación). Evocación a largo plazo (MLP). Aprendizaje.

Figura 1
 Representación de las medias correspondientes a la curva de aprendizaje Test Auditivo-Verbal de Rey en el grupo de FM

sente muestra no cumple criterios diagnósticos según Fukuda y colaboradores (1994), para el diagnóstico de SFC. Por lo tanto, la presencia de enlentecimiento cognitivo, que no se vincula con la alteración del estado de ánimo, podría estar en relación con otras variables, como la disfunción del sueño. En nuestro estudio, esta variable se ha reflejado como porcentaje, pero no se ha tenido en cuenta en la valoración estadística, como covariable. Ello sería motivo de un nuevo estudio.

Respecto a las funciones cognitivas, se observa una normalidad en la tolerancia a la interferencia cognitiva, función básicamente de localización prefrontal. Se destacaría una disfunción de la fluencia verbal fonética en el grupo de enfermas con depresión, límite a la significación estadística

entre grupos, atribuible, al tamaño muestral. Ello sería compatible con los estudios que relacionan la presencia de un déficit en la fluencia verbal, a una alteración del área prefrontal dorsolateral en pacientes depresivos (Klumpp y Deldin, 2009). La alteración del estado de ánimo estaría también en relación con la dificultad en la capacidad atencional y con la memoria de trabajo verbal, presente también en el grupo depresivo. La memma observada en el cálculo mental del grupo depresivo no sería atribuible a una discalculia, sino a la disfunción en la memoria de trabajo, que implicaría una dificultad para retener durante un breve espacio temporal, los datos necesarios para poder realizar las operaciones matemáticas adecuadas.

Respecto a la función mnésica, se observa una

merma en la evocación de información semántica de forma inmediata y a corto plazo, que se beneficia de consignas verbales, con influencia de la depresión en el rendimiento mnésico. La dificultad en la evocación inmediata se relacionaría, con el declive atencional presente en los enfermos. La mejora de la ejecución al facilitar ayudas verbales en pacientes depresivos estaría en consonancia con los estudios publicados (Fossati, Deweer, Raoux, Allilaire, 1995). Por lo tanto, se podría concluir que la presencia de la patología depresiva sería la responsable de la dificultad en la evocación mnésica, tanto por afectación de las vías fronto-subcorticales, como por la alteración motivacional implícita en la patología afectiva. La mejora evidente de la ejecución al ofrecer consignas verbales, apoyaría la idea de que dicha merma se justificaría más por el aspecto motivacional y atencional que por la disfunción de las vías neuroanatómicas. Respecto a la curva de aprendizaje se observa que, con independencia del trastorno psiquiátrico, el rendimiento en el primer ensayo se situaría una desviación estándar por debajo de la media por edad y que, posteriormente, se normalizaría con la repetición verbal, llegando a una adquisición mnésica con ausencia de desviación respecto a la edad de referencia. Nuevamente, se objetiva una mejora atencional tras esfuerzo cognitivo mantenido, lo cual apoyaría la influencia, más motivacional que estructural, de la depresión en la enfermedad. La evocación mnésica a largo plazo se encontraría normalizada, aunque con valores cercanos a la patología en pacientes con depresión. Por otro lado, no se obtiene alteración en la capacidad de aprendizaje verbal, ni influencia del estado de ánimo en los aspectos de fijación mnésica.

A tenor de los resultados se puede concluir que, las pacientes con FM, presentan un mayor grado de enlentecimiento en el procesamiento de la información que en la población normal, y que este no es atribuible al trastorno del estado de ánimo asociado. Por otro lado, se demuestra que la población estudiada presenta un patrón disejecutivo, caracterizado por disfunción atencional, memoria de trabajo y en fluencia verbal; y que este perfil está en relación directa con la presencia del trastorno depresivo asociado a la FM. Respecto a la función mnésica, el patrón de afectación quedaría delimitado al grupo depresivo, con disfunción en

la memoria declarativa de evocación inmediata, a corto y a largo plazo, con preservación de la capacidad de aprendizaje. El presente estudio coincide con la mayor parte de trabajos publicados (Buskila y Cohen, 2007; Glass, 2006; Grace *et al*, 1999; Mungía *et al*, 2008; Suhr 2003; Glass *et al*, 2001), respecto a la atribución del déficit mnésico, al trastorno depresivo asociado a la enfermedad; además, aporta luz sobre los aspectos ejecutivos en los que no existía un consenso claro sobre su afectación en la misma. Esto, podría estar en relación a una selección poco homogénea de los pacientes.

Se destaca la necesidad de un nuevo estudio aumentando el tamaño muestral, para obtener una significación estadística más robusta, sobre todo en las pruebas ejecutivas, e incluir un comparativo con un grupo control.

La Fibromialgia puede presentar fatiga crónica comórbida y, en ocasiones, confundirse con el Síndrome de Fatiga Crónica, motivo por el que el estudio es tan restrictivo en número de pacientes seleccionados. Sería interesante añadir un grupo comparativo, referido al SFC para una mayor discriminación nosológica de las dos enfermedades.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bobes, J., Portilla, M., Bascarán, M.T. y Saiz, P. (2002). Banco de Instrumentos básicos para la práctica de la psiquiatría clínica (2ª ed.) Barcelona: Ars Médica.
2. Buskila D., Cohen H. (2007). Comorbidity of fibromyalgia and psychiatric disorders. *Current pain and Headache Reports*, 11(5), 333-338.
3. Cho, A., Sugimura, M., Nakano, S., Yamashita, F., Kodama, C., Asade, T., Yamada, T. (2006). Detection of mild cognitive impairment by CogHealth®. *Japanese Journal of geriatric psychiatry*, 17(2), 210-217.
4. Collado, A., Alijotas, J., Benito, P., Alegre, C., Romera, M., Sañudo I., Martín R., Peri J.M., Cots J.M. (2002). Documento de consenso sobre el diagnóstico y tratamiento de la fibromialgia en Cataluña. *Medicina Clínica*, 118, 745-749.
5. Deus, J., Pujol, J., Bofill, J., Villanueva, A., Ortiz, H., Cámara, E., Soriano, C., Cardoner, N., Vallejo, J. (2006). Resonancia Magnética funcional de la respuesta cerebral al dolor

- en pacientes con diagnóstico de Fibromialgia. *Psiquiatría Biológica*, 13, 39-46.
6. Deus, J. (2009). ¿Se puede ver el dolor?. *Reumatología Clínica*, 5(05), 228-232.
 7. Dick, B., Eccleston, C., Crombez, G. (2002). Attentional functioning in fibromyalgia, rheumatoid arthritis, and musculoskeletal pain patients. *Arthritis and Rheumatism*, 47(6): 639-644.
 8. Esteve-Vives, J., Rivera-Redondo, J., Salvat Salvat, M.I., de Gracia Blanco, M., Alegre de Miquel, C. (2007). Propuesta de una versión de consenso del Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ) para la población española. *Reumatología Clínica*, 3, 21-24.
 9. Fossati, P., Deweer, B., Raoux, N., Allilaire, J.F. (1995). Deficits in memory retrieval: an argument in favor of frontal subcortical dysfunction in depression. *Encephale*, 21(4), 295-305.
 10. Fukuda, K., Straus, S.E., Hickie, I., Sharpe, M.C., Dobbins, J.G., Komaroff, A. (1994). The chronic fatigue syndrome: a comprehensive approach to its definition and study. International Chronic Fatigue Syndrome Study Group. *Annals of Internal Medicine*, 121(12), 953-959.
 11. Glass, J.M. (2008). Fibromyalgia and cognition. *Journal of Clinical Psychiatry*, 69 Suppl 2, 20-24.
 12. Glass, J.M. (2006). Cognitive dysfunction in fibromyalgia and chronic fatigue syndrome: new trends and future directions. *Current Rheumatology reports*, 8 (6), 425-429.
 13. 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.
 14. Golden, C.J. (1994). STROOP: test de colores y de palabras Manual. Madrid: TEA ediciones.
 15. Grace, G.M., Nielson, W.R., Hopkins, M., Berg, M.A. (1999). Concentration and memory deficits in patients with fibromyalgia syndrome. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 21(4), 477-487.
 16. Klumpp, H., Deldin, P. (2010). Review of brain functioning in depression for semantic processing and verbal fluency. *International Journal of Psychophysiology*, 75(2), 77-85.
 17. López-Ibor, J.J. y Valdés Miyar, M. (2002). DSM-IV-TR. Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales. Texto revisado. Barcelona: Masson.
 18. Mungía-Izquierdo, D., Legaz-Arese, A., Moliner-Urdiale, D., Reverter-Masía, J. (2008). Neuropsychological performance in patients with fibromyalgia syndrome: relation to pain and anxiety. *Psicothema*, 20(3), 427-431.
 19. Okifuji, A., Turk, D.C., Sinclair, J.D., Starz, T.W. y Marcus, D.A. (1997). A standardized manual tender point survey development and determination of a threshold point for the identification of positive tender points in Fibromyalgia syndrome. *The Journal of Rheumatology*, 24, 377-383.
 20. Park, D.C., Glass, J.M., Minear, M., Crofford, L.J. (2001). Cognitive function in fibromyalgia patients. *Arthritis and Rheumatism*, 44(9), 2125-2133. doi: 10.1002/1529-0131(200109)44:9<2125::AID-ART365>3.0.CO;2-1.
 21. Peña-Casanova, J. (1991). Programa integrado de exploración neuropsicológica Test Barcelona. Normalidad, semiología y patología neuropsicológica. Barcelona: Masson.
 22. Pérez-Pareja, J., Borrás, C., Palmer A., Sesé, A., Molina, F. y Gonzalvo, J. (2004). Fibromialgia y emociones negativas. *Psicothema*, 16 (3), 415-420.
 23. Pericot-Nierga, I., Hernández-Ferrándiz, M., Lozano-Gallego, M., Vilalta-Franch, J., Cruz-Reina, M.M. y López-Pousa, S. (2009). Cognitive profile in fibromyalgia. Comparison with a mild cognitive impairment group. *Medicina Clínica (Barcelona)*, 133(3), 91-94.
 24. Pujol, J., López-Sola, M., Ortiz, H., Vilanova, J.C., Harrison, B.J., Yücel, M., Soriano-Mas, C., Cardoner, N., Deus, J. (2009). Mapping Brain Response to Pain in Fibromyalgia Patients Using Temporal Analysis of fMRI. *Plos One* 4(4): e5224. doi:10.1371/journal.pone.0005224.
 25. Rey, A. (1964). L'examen clinique en psychologie. Aris : Presses Universitaires de France.
 26. Suhr, J.A. (2003). Neuropsychological impairment in fibromyalgia: relation to depression, fatigue and pain. *Journal of Psychosomatic Research*, 55(44), 321-329. doi:10.1016/S0022-3999(02)00628-1.
 27. Verdejo-García, A., López Torrecillas, F., Calandre, E.P., Delgado Rodríguez, A., y Bechara, A. (2009). Executive function and decision-making in women with fibromyalgia. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 24 (1), 113-122. doi: 10.1093/arclin/acp014.
 28. Wechsler, D. (1987). Wechsler Memory Scale-revised Manual. England: The psychological Corporation.
 29. Wolfe, F., Clauw, D.J., Fitzcharles, M.A., Goldenberg, D.L., Katz, R.S., Mease, R., Russell, A.S., Russell, I.J., Winfield,

J.B. y Yunus, M.B. (2010). The American College of Rheumatology. Preliminary diagnostic Criteria for Fibromyalgia and measurement of symptom severity. *Arthritis Care and Research*. Vol 62 (5), 600-610.

30. **Yunus, M.B.** (2005). The Concept of central Sensitivity Syndromes. En DJ Wallace and DJ Clau (Eds). *Fibromyalgia and Other central Pain Syndromes*. (pp29-44). LippincottWilliams & Wilkins.

Annex 2. Qüestionari d'impacte de la Fibromiàlgia (Monterde i cols., 2004).

CUESTIONARIO DE IMPACTO DE LA FIBROMIALGIA (FIQ)

Nombre: _____ Apellidos: _____

Fecha nacimiento: _____ Edad: _____ Dominancia manual: _____ Sexo: _____

INSTRUCCIONES. Rodee con un círculo el número que mejor describa su capacidad para realizar las siguientes tareas durante la última semana.

1. Es usted capaz de:

	SIEMPRE	MUCHAS VECES	A VECES	NUNCA
Ir a comprar	0	1	2	3
Lavar y tender la ropa	0	1	2	3
Preparar la comida	0	1	2	3
Lavar a mano los platos y otros cubiertos	0	1	2	3
Limpia el suelo	0	1	2	3
Hacer la cama	0	1	2	3
Pasear por el barrio	0	1	2	3
Visitar a los amigos y familiares	0	1	2	3
Subir escaleras	0	1	2	3
Utilizar transporte público	0	1	2	3

2. De los últimos 7 días, ¿cuantos se ha encontrado bien?.

1	2	3	4	5	6	7
---	---	---	---	---	---	---

3. ¿Cuantos días de la semana pasada faltó en el trabajo por culpa de la fibromiàlgia? (Si no realiza ningún trabajo fuera de casa deje esta pregunta en blanco y sin contestar).

	1	2	3	4	5	
--	---	---	---	---	---	--

INSTRUCCIONES. Rodee con un círculo el número que mejor describa sus sensaciones durante la última semana:

4. Si fue a trabajar, ¿en qué grado el dolor o los síntomas de la fibromiàlgia interfirieron en la realización de su trabajo?.

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
No fue ningún problema						Fue una gran dificultad				

5. ¿Qué intensidad de dolor ha sentido?.

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Ningún dolor						Dolor muy intenso				

6. ¿Qué grado de cansancio ha sentido?.

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Nada de cansancio						Mucho cansancio				

INSTRUCCIONES. Rodee con un círculo el número que mejor describa sus sensaciones durante:

7. ¿Cómo se siente cuando se levanta de la cama por la mañana?.

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Muy descansado/a						Muy cansado/a				

8. ¿Qué grado de rigidez ha tenido?.

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Ninguna rigidez						Mucha rigidez				

9. ¿Se ha sentido tenso/a, nervioso/a o ansioso/a?.

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
No me he sentido tenso/a						Me he sentido muy tenso/a				

10. ¿Se ha sentido deprimido/a o triste?.

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
No me he sentido deprimido/a						Me he sentido muy deprimido/a				

Por favor compruebe que ha contestado todas las preguntas formuladas ↑

5.7. Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión (Hospital Anxiety and Depression Scale, HAD)

1

Los médicos conocen la importancia de los factores emocionales en la mayoría de enfermedades. Si el médico sabe cuál es el estado emocional del paciente puede prestarle entonces mejor ayuda.

Este cuestionario ha sido confeccionado para ayudar a que su médico sepa cómo se siente usted afectiva y emocionalmente. No es preciso que preste atención a los números que aparecen a la izquierda. Lea cada pregunta y subraye la respuesta que usted considere que coincide con su propio estado emocional en la última semana.

No es necesario que piense mucho tiempo cada respuesta; en este cuestionario las respuestas espontáneas tienen más valor que las que se piensan mucho.

A.1. Me siento tenso/a o nervioso/a:

3. Casi todo el día
2. Gran parte del día
1. De vez en cuando
0. Nunca

D.1. Sigo disfrutando de las cosas como siempre:

0. Ciertamente, igual que antes
1. No tanto como antes
2. Solamente un poco
3. Ya no disfruto con nada

A.2. Siento una especie de temor como si algo malo fuera a suceder:

3. Sí, y muy intenso
2. Sí, pero no muy intenso
1. Sí, pero no me preocupa
0. No siento nada de eso

D.2. Soy capaz de reírme y ver el lado gracioso de las cosas:

0. Igual que siempre
1. Actualmente, algo menos
2. Actualmente, mucho menos
3. Actualmente, en absoluto

A.3. Tengo la cabeza llena de preocupaciones:

3. Casi todo el día
2. Gran parte del día
1. De vez en cuando
0. Nunca

D.3. Me siento alegre:

3. Nunca
2. Muy pocas veces
1. En algunas ocasiones
0. Gran parte del día

A.4. Soy capaz de permanecer sentado/a tranquilo/a y relajado/a:

0. Siempre
1. A menudo
2. Raras veces
3. Nunca

D.4. Me siento lento/a y torpe:

3. Gran parte del día
2. A menudo
1. A veces
0. Nunca

A.5. Experimento una desagradable sensación de «nervios y hormigueos» en el estómago:

0. Nunca
1. Sólo en algunas ocasiones
2. A menudo
3. Muy a menudo

5.7. Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión
(Hospital Anxiety and Depression Scale, HAD)

2

- | |
|--|
| D.5. He perdido el interés por mi aspecto personal:
3. Completamente
2. No me cuidó como debería hacerlo
1. Es posible que no me cuidó como debiera
0. Me cuidó como siempre lo he hecho |
| A.6. Me siento inquieto/a como si no pudiera parar de moverme:
3. Realmente mucho
2. Bastante
1. No mucho
0. En absoluto |
| D.6. Espero las cosas con ilusión:
0. Como siempre
1. Algo menos que antes
2. Mucho menos que antes
3. En absoluto |
| A.7. Experimento de repente sensaciones de gran angustia o temor:
3. Muy a menudo
2. Con cierta frecuencia
1. Raramente
0. Nunca |
| D.7. Soy capaz de disfrutar con un buen libro o con un buen programa de radio o televisión:
0. A menudo
1. Algunas veces
2. Pocas veces
3. Casi nunca |

Annex 4. Curriculum Vitae.

Susana Garcia Blanco

Nascuda el 14 de Novembre de 1971

Dades acadèmiques

Títol d'Especialista en Psicologia Clínica (Juliol 2008).

Màster en formació professional en Neuropsicologia. Facultat de Medicina. Universitat Autònoma de Barcelona. Barcelona, anys 1998-2000.

Postgrau en intervenció del psicòleg clínic en els tribunals de justícia. Centre d'Estudis i Investigació Psicològica. Barcelona, anys 1996-1997.

Màster en Psicologia Clínica i de la Salut. Institut Superior d'Estudis Psicològics. Barcelona, anys 1994-1996.

Llicenciada en Psicologia per la Universitat Autònoma de Barcelona. Juliol de 1995.

Doctorat

Títol suficiència investigadora. Universitat Autònoma de Barcelona. Juliol 2008.

Programa de doctorat en Psiquiatria i Psicologia Mèdica. UAB.

“Alteracions neuropsicològiques en malalts diagnosticats de trastorn d'ansietat generalitzada”. Servei de psiquiatria. Hospital del Mar. Treball de Tesina. Juny 2007.

Cursos de doctorat. UAB Any acadèmic 2004-2005.

Mèrits d'investigació

Publicacions

Garcia-Fontanals A, **García-Blanco S**, Portell M, Pujol J, Poca-Dias V, García-Fructuoso F, López-Ruiz M, Gutiérrez-Rosado T, Gomà-Freixanet M, Deus J. Cloninger's psychobiological model of personality and psychological distress in fibromyalgia. *Int J Rheum Dis* 2014 Dec 5. doi: 10.1111/1756-185X.12473.

López-Solà M, Pujol J, Wager TD, Garcia-Fontanals A, Blanco-Hinojo L, **Garcia-Blanco S**, Poca-Dias V, Harrison BJ, Contreras-Rodríguez O, Monfort J, Garcia-Fructuoso F, Deus J. Altered functional magnetic resonance imaging responses to nonpainful sensory stimulation in fibromyalgia patients. *Arthritis Rheumatol* 2014 Nov; 66(11): 3200-9.

Pujol J, Macià D, Garcia-Fontanals A, Blanco-Hinojo L, López-Solà M, **Garcia-Blanco S**, Poca-Dias V, Harrison BJ, Contreras-Rodríguez O, Monfort J, Garcia-Fructuoso F, Deus J. The contribution of sensory system functional connectivity reduction to clinical pain in fibromyalgia. *Pain* 2014 Aug; 155(8): 1492-503.

Garcia-Blanco S, Poca-Dias V, Pereira-Santos C, Fernández-Solá A, Cuscó-Segarra A, García-Fructuoso F, Deus-Yela J. Efecto del trastorno afectivo en el rendimiento cognitivo del paciente con Fibromialgia. *Cuadernos de medicina Psicosomática y Psiquiatría de enlace. Revista Iberoamericana de Psicosomática* 2013; 107: 23-31.

Capítols de llibres

J. Deví. Manual de Intervenció Clínica en Psicogerontologia. Capítol Intervenció Neuropsicològica en els Accidents Vasculars Cerebrals. Editorial Herder. Barcelona 2012. ISBN978-84-254-2851-7

A.L. Montejo. Sexualitat i salut mental. Capítol Disfuncions sexuals en malalts fòbics. Editorial Glosa, SL. Barcelona 2003. ISBN 84-74291747

J. Bobes. Comportament suïcida. Prevenció i tractament. Capítol Intervenció preventiva en la conducta suïcida. Ars Mèdica. Barcelona 2003. ISBN 84-9706-076

S.Ros Montalbán, M^a D. Peris Díaz, R. Gracia Marco. Impulsivitat. Capítol Models Experimentals en impulsivitat. Ars Mèdica. Barcelona 2003. ISBN 84-9706-062-8

Pósters en Congresos

Garcia Blanco S, Poca Dias V, Cuscó Segarra A, Santos Pereira C, Garcia Fructuoso FJ. Predictive value of exercise stress test (24h test&re-test) and coghealth© in differential diagnosis of chronic fatigue syndrome vs. fibromyalgia. Annual European Congress of Rheumatology (EULAR). Berlin. 6-9 de Juny de 2012.

Garcia Blanco S, Torrente Segarra V, Poca Dias V, Cuscó Segarra A, Santos Pereira C, Garcia Fructuoso FJ. Implicació del trastorn emocional en la qualitat de vida del malalt amb Artrosi Cervical. XXXVIII Congrés Nacional de la Societat Espanyola de Reumatologia. Saragossa.10-13 Maig de 2012.

Poca Dias V, Cuscó Segarra A, **Garcia Blanco S**, Torrente Segarra V, Santos Pereira C, Garcia Fructuoso FJ. “Els tractaments dopaminèrgics, habituals en la Fibromiàlgia, no influeixen en la prevalència del Síndrome de Cames Inquietes”. XXXVII Congrés Nacional de la Societat Espanyola de Reumatologia. Málaga.10-13 Maig de 2011.

Poca Dias V, Cuscó Segarra A, Santos Pereira C, **Garcia Blanco S**,Torrente Segarra V, Garcia Fructuoso FJ. “Valor predictiu de la prova d’esforç “test-retest” en el diagnòstic diferencial de la fatiga anormal en la Fibromiàlgia”. XXXVI Congrés Nacional de la Societat Espanyola de Reumatologia. Tarragona.19-22 de Maig de 2010.

Garcia Blanco S, Poca Dias V, Santos Pereira C, Torrente Segarra V, Fernández Solá A, Cuscó Segarra A, Garcia Fructuoso FJ. “Afectació cognitiva en malalts amb Fibromiàlgia, Síndrome de Fatiga Crònica i fatiga crònica associada a Depressió”. XXXV Congrés Nacional de la Societat Espanyola de Reumatologia. Murcia. 20-22 de Maig de 2009.

Garcia Blanco S, Poca Dias V, Santos Pereira C, Torrente Segarra V, Fernández Solá A, Cuscó Segarra A, Garcia Fructuoso FJ. “Interferencia de la depressió en la funció cognitiva del malalt amb Fibromiàlgia”. XXXV Congrés Nacional de la Societat Espanyola de Reumatologia. Murcia. 20-22 de Maig de 2009.

Garcia Blanco S, Ramón Moros JM, Goday Arno A, Villatoro Moreno M, Delgado Barrau A, Garcia Lacort MJ, Trillo Urrutia L, Ros Montalbán S. “Involvement of previous psychiatric pathology on patients’ outcome after extremely obese surgery”. XIII World congress of the International Federation for the surgery of obesity and metabolic disorders. Buenos aires. Argentina. 24-27 de Setembre 2008.

Garcia Blanco S, Garcia Lacort MJ, Goday Arno A, Ramon Moros JM, Villatoro Moreno M, Trillo Urrutia L, Ros Montalbán S. “Implicació de la patologia psiquiàtrica en la evolució post-quirúrgica de malalts amb obesitat mórbida. X Congrés Nacional de Psiquiatria. Santiago de Compostela. 25-29 de Setembre de 2007.

Garcia Blanco S, Garcia Lacort MJ, Justo Simón M, Ros Montalbán S. “Alteracions neuropsicològiques en malalts diagnosticats de Trastorn per Ansietat Generalitzada”. Póster. IX Congrés Nacional de psiquiatria. Pamplona 24-28 de Octubre 2005.

Garcia Blanco S, Garcia Lacort MJ, Villatoro M, Justo Simón M, Ros Montalbán S. “Alteracions psicopatològiques de malalts amb obesitat mórbida candidats a cirurgia bariàtrica i la seva evolució post-intervenció”. Póster. IX Congrés Nacional de Psiquiatria. . Pamplona. 24-28 d’Octubre de 2005

Garcia Lacort MJ, Arranz Estévez FJ, **Garcia Blanco S**, Justo Simón M, Ros Montalbán S, Royo I. Efectes de la Mirtzapina sobre els paràmetres polisomnogràfics en malalts amb Fibromialgia. Póster. Congrés Nacional de Psiquiatria. Pamplona. 24-28 d'Octubre de 2005.

Royo I, Vicente M, Garcia Lacort MJ, **Garcia Blanco S**, Ros Montalbán S, Arranz Estévez FJ. "Alteracions polisomnogràfiques i psicopatologia en malalts amb Fibromialgia". Póster. Congrés Nacional de Psiquiatria. Pamplona. 24-28 d'Octubre de 2005.

Pérez M, Ramón JM, **Garcia S**, Goday A. "Alteracions psiquiàtriques i qualitat de vida en candidats a cirurgia bariàtrica". VIII Congrés de la Societat Espanyola de Cirurgia de l'Obesitat. Baiona. Setembre 2005.

Ramón JM, Pérez M, **Garcia S**, Goday A, Puig S, Pera M, Grande L. "Milloren els trastorns psicopatològics i les alteracions de la conducta alimentària associats a la OM després del By-pass gàstric?". VIII Congrés nacional de la Societat Espanyola de Cirurgia de l'Obesitat. Baiona. Setembre 2005.

Ramon JM, **Garcia S**. Psychiatric and quality of life evaluation before laparoscopic bariatric surgery. Póster. 13th International Congress of the European Association for Endoscopic Surgery. Venice Lido, Italy. 1-4 Juny, 2005.

Garcia Blanco S, Garcia Lacort MJ, Justo Simón M, Ros Montalbán S. "Característiques psicopatològiques en malalts amb obesitat mórbida". Póster. VIII Congrés Nacional de Psiquiatria. Bilbao. Octubre 2004.

Villatoro Moreno M, Goday Arno A, Ramon Moros JM, **Garcia Blanco S**, Trillo Urrutia L. "Programa de modificació d'hàbits alimentaris en malalts amb obesitat mórbida prèvia a la cirurgia bariàtrica". Póster. Congrés Nacional d'Endocrinologia i Dietètica. Pamplona. Octubre 2004.

Garcia Blanco S, Ros Montalbán S. “Disfuncions sexuals en el malalt fòbic”. Ponència. Reunió científica nacional del grup especialitzat de treball per a l'estudi de les disfuncions sexuals secundàries a psicofàrmacs. Sexualitat i salut mental. Hospital Universitari. Facultat de medicina. Universitat de Salamanca. La Alberca. Salamanca. 19-22 de Setembre 2002.

Ponències en Congressos

Garcia Blanco S. Tesi doctoral. Perfil neuropsicològic de la SFC i de la FM. X Congrés de la Societat Catalano Balear de Psicologia de l'Acadèmia de Ciències Mèdiques de Catalunya i Balears. Universitat Abat Oliba. 24-25 d'abril 2015.

Garcia Blanco S. Alteracions neuropsiològiques en la Síndrome de Fatiga crònica i la Fibromiàlgia. II Jornades de Fibromiàlgia, Fatiga crònica Síndrome de Hipersensibilitat Química Múltiple. Solsona. 23 de Novembre de 2012.

Garcia Blanco S. Avenços en Neuropsicologia I Neuroimatge. Jornada commemorativa del dia mundial de la fibromiàlgia i la síndrome de fatiga crònica. Col·legi Oficial de Metges. Barcelona. 14 de Maig 2012.

Cuscó-Segarra AM, Garcia Fructuoso FJ, Lopez-Crespi F, Poca-Dias V, **Garcia-Blanco S**, Santos C. “Computer-assisted cognitive function assesment in Fibromyalgia, chronic fatigue syndrome and multiple chemical sensitivity patients”. Ponència. 8th International IACFS. Conference on chronic fatigue Syndrome. Fibromyalgia and others related illnesses. Fort Lauderdale, Florida EEUU. Gener 2007.

Garcia lacort MJ, **Garcia Blanco S**, Tribó Boixaderas MJ, Ros Montalbán S. “Acné excoriat i trastorn per atacó”. Ponència. I reunió de la societat espanyola de psicodermatologia. Madrid. 25-26 de Febrer de 2005.

Ros Montalbán S, **Garcia Blanco S**. “Exploració psicométrica en la conducta suïcida”. Ponencia. Congrés nacional de psicometria psiquiàtrica. Madrid. 18-20 Octubre 2002.

Doménech R, **Garcia Blanco R**. “Optimizació dels tractaments biològics en la fòbia social”. Ponencia. Congrés Nacional d’Ansietat i trastorns associats. Barcelona. 24-26 de Gener 2002.

Jaumà Ejarque J, **Garcia Blanco S**. “Eficàcia d’un programa de tractament grupal en malalts amb déficit en assertividad”. Ponencia. Jornades de Medicina Psicosomàtica. Auditorium Sandoz. Barcelona. 2 d’Abril de 1998.

Projectes de recerca

Beca predoctoral per a realitzar l’estudi sobre “alteracions neuropsicològiques en malalts diagnosticats de trastorn per ansietat generalitzada”. Concurs públic. Convocada per l’Institut d’Investigació Mèdica (IMIM). Institut Municipal d’Assistència Sanitària (IMAS). Contracte del 2 de Desembre de 2002 al 2 Desembre 2007.

Premis

Primer Premi nacional de póster d’investigació Títol:”Implicació de la patologia psiquiàtrica en l’evolució post-quirúrgica de malalts amb obesitat mórbida”. X Congrés Nacional de Psiquiatria. Santiago de Compostela. 25-29 de Setembre de 2007.

Altres mèrits d’investigació

Alteracions neuropsicològiques en malalts afectats de la malaltia de la motoneurona. Treball de Tesina. Hospital del Mar. Barcelona 2.000.

Normalització del test Weschler Memory Scale-Revised en població espanyola. Geriàtric municipal- Hospital del Mar. Barcelona 1999 - 2000.

Investigació centrada en l'eficàcia d'un programa de tractament en malaltes histerectomitzades durant la intervenció quirúrgica. Hospital San Joan de Déu de Martorell. Anys 1994 - 1995. Dirigida per la Dra. J Moix (UAB).

Investigació centrada en aspectes neurobiològics en l'aprenentatge. Departament de Psicobiologia de la Universitat Autònoma de Barcelona. Practicum en Psicobiologia. Anys 1993 - 1994.

Assistència a congressos

VI Congrés Catalano-Balear de psicologia. Palma de Mallorca. 6-7 de Maig 2011.

XXXV Congrés Nacional de Reumatologia. Murcia. 20-22 Maig 2009.

IV Congrés de la societat Catalano-Balear de Psicologia. Tortosa. Abril 2009.

IV Neuroforum Demencia: Envelliment i memòria. Problemes de memòria: ¿Envelliment... o malaltia?. Barcelona. 6 d'Octubre 2006.

II Congrés Nacional d'ansietat i trastorns associats. Barcelona. 29-30 de Gener de 2004.

LI Reunió anual de la Societat Espanyola de Neurologia. Barcelona. 15-16-17-18 de Desembre de 1999.

II Conferència Nacional de l'Alzheimer. Bilbao 3-4-5 i 6 de Novembre de 1999.
Congrés sobre emoció i coneixement. Evolució del cervell i de la Intel·ligència. Barcelona. 3 de Setembre, 1 i 2 d'Octubre de 1999.

Congrés Nacional de la Societat Espanyola de Neurologia. Barcelona. 16-17-18 i 19 de Desembre de 1998.

Jornada Internacional en Trastorns de l'Alimentació. Ciutat Sanitària i Universitària de Bellvitge. Barcelona. 6 de Juny de 1997.

I Simposium Internacional sobre joc Patològic. Ciutat Sanitària i Universitària de Bellvitge. Barcelona. 7 de Juny de 1996.

II Congrés Nacional i III Congrés Internacional de Psicologia Conductual. Associació Espanyola de Psicologia Conductual. Granada. 24-25-26-27 i 28 d'Abril de 1995.

Formació no universitària

Curs d'avaluació neuropsicològica i rehabilitació en els TCE. VIII Simposium Internacional de Monitorització de la pressió Intracranial i de l'Hemodinàmica Cerebral. Hospital de la Vall d'Hebrón. Barcelona. 14-17 de Novembre 2001.

Curs de formació continuada. Curs de doctorat. Malalties Vasculars Cerebrals. Unitat de Malalties Vasculars Cerebrals. Servei de Neurologia. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Universitat Autònoma de Barcelona. 21,22 i 23 d'Octubre de 1999.

Sessió d'investigació. Intel·ligència i Personalitat en el procés rehabilitador del delinqüent. Centre d'Estudis jurídics i Formació especialitzada. Generalitat de Catalunya. Departament de Justícia. 28 de Maig de 1998.

XII Jornada de Teràpia del comportament i medicina conductual en la pràctica clínica. Acadèmia de Ciències Mèdiques. Barcelona. 2 d'Abril de 1998.

IV Actualitzacions en psiquiatria. Depressió en l'edat tardana. Grup Aula Mèdica. Barcelona. 23-24 de Gener de 1998.

Seminari de 12 hores sobre Llenguatge i Modularitat Neurofuncional impartit pel Dr. J. A. Rondal. Institut Superior d'Estudis Psicològics i la Universitat Ramon Llull. Barcelona. 3 i 4 de Maig de 1996.

Curs de 42 hores sobre la Intervenció del professional de la Psicologia en els Tribunals i en els Jutjats. Col·legi Oficial de Psicòlegs. Barcelona. 22 de Gener al 28 de Febrer de 1996.

Seminari de 12 hores sobre Teràpia Sexual impartit pel Dr. K. Hawton (Universitat d'Oxford). Institut Superior d'Estudis Psicològics. Barcelona. 23 i 24 de Febrer de 1996.

Reunió de consens sobre Terapèutica de l'Esclerosi Múltiple. Pabelló docent de l'Hospital Vall d'Hebrón de Barcelona i organitzada pel grup de treball de Malalties Desmielinitzants de la Societat Espanyola de Neurologia. Barcelona. 28 de Novembre de 1995.

Seminari de 16 hores sobre Tractament Cognitiu-Conductual dels Trastorns d'Ansietat impartit pel Dr. Paul M. Salkovskis (Universitat d'Oxford). Institut Superior d'Estudis Psicològics. Barcelona. 17-18 de Febrer de 1995.

I curs de formació en Esclerosi Múltiple per a professionals del camp de la Salut. Fundació Esclerosi Múltiple. Barcelona 10-11 de Novembre de 1994.

Seminari de 12 hores sobre Teràpia Cognitiu-Conductual dels Trastorns d'Ansietat: fòbies i obsessió-compulsió. Institut Superior d'Estudis psicològics. Barcelona. 15 i 16 d'Abril de 1994.

II Curs de Formació en Psicologia: Malaltia de Parkinson i Alzheimer: abordatge psicològic. Associació Espanyola per al Parkinson. Barcelona. 28, 29 i 30 d'Octubre de 1993.

VIII Jornada de Teràpia del Comportament i Medicina Conductual en la Pràctica Clínica. Acadèmia de Ciències Mèdiques de Catalunya i Balears. Barcelona. 1 d'Abril de 1993.

Experiència professional

Clínica Sanitas-Iradier. Febrer 2014-actualitat.

Institut Ferran de Reumatologia. Clínica Sanitas-CIMA. Juliol 2013-actualitat.

Institut Mèdic Sarrià. Desembre 2012-actualitat.

Centre de Neurociències Pilar Mallada. Neuropsicòloga-Psicòloga Clínica. Juny 2010-actualitat.

Institut Ferran de Reumatologia. Centro Specialist. Novembre 2010-2012

Institut Ferran de Reumatologia. Clínica CIMA. Gener de 2006– Desembre 2010.

Neuropsicòloga Consultora de l'Institut Català d'Avaluacions mèdiques (ICAM). Maig 2006 – Juliol 2009.

Psicòloga col.laboradora de la Unitat de Cirurgia Bariàtrica de l'Hospital del Mar de Barcelona. Tasques d'avaluació i diagnòstic psiquiàtric de malalts candidats a cirurgia bariàtrica. Gener 2003 - Desembre 2007.

Unitat de Demències. Hospital Sagrat Cor de Barcelona. Tasques d'exploració i diagnòstic. 2002-2003.

Exercici privat com a psicòloga clínica i pericial en consulta privada, realitzant tasques d'exploració, diagnòstic i tractament en trastorns mentals. Gener 1996-actualitat.

Membre del torn d'intervenció psicològica (TIP) del Col.legi Oficial de Psicòlegs de Catalunya. Exploració i diagnòstic de malalts amb trastorns mentals implicats en justícia. Gener de 2001 - 2005.

Col.laboradora d'entitats mutualistes (Catalana Occidente i Mútua Manresana) en la peritació de seqüeles neuropsicològiques en malalts que han patit traumatismes craneoencefàlics. Gener 2001 - 2003.

Intervenció en l'exploració de les funcions superiors i assistència a la tercera edat durant el màster en formació professional en neuropsicologia. Geriàtric Municipal de la Bonanova i Hospital del Mar. Anys 1998 - 2000.

Psicòloga Clínica col.laboradora de l'Institut de Psicologia Mèdica. Responsable de la unitat de neuropsicologia i psicologia pericial. Realitzant tasques d'avaluació diagnòstica i tractament dels trastorns mentals, així com avaluació neuropsicològica, tasques d'estimulació cognitiva i peritatges judicials. Gener 1996 - desembre 1999.

Formació complementària

Servei de Psiquiatria de l'Hospital Sagrat Cor de Barcelona, realitzant tasques d'exploració i tractament psicològic en malalts del servei de psiquiatria, participació en sessions clíniques, així com exploració neuropsicològica en la tercera edat. Setembre 1995 - Octubre 1997.

Servei de Neurofisiologia de l'Hospital del Mar de Barcelona. Formació en tècniques d'exploració en neurofisiologia (EEG y potencials evocats - Ona P300). Octubre de 1995 - Maig 1996.

Col.laboradora en la Clínica Saltor de Mataró realitzant tasques d'exploració diagnòstica psicològica i neuropsicològica, així com participació en teràpies psicològiques. Anys 1993 - 1995.

Experiència docent

Docent del Màster d'Evaluació i intervenció logopédica impartit en l'Institut Superior d'Estudis Psicològics. Any 2013-2014.

Docent del Màster de Psicologia Clínica i de la Salut impartit en l'Institut Superior d'Estudis Psicològics. Anys 1999 - 2002 i 2005 - actualitat.

Docent del Màster de Neuropsicologia impartit en l'Institut Superior d'Estudis Psicològics. Any 2009 –2014.

Docent del curs sobre el maneig de les malalties mentals impartit per la Unitat de Valoració del dany psicosocial (UVADAP). Any acadèmic 2005 - 2006.

Altres

Membre del comitè Científic i del comitè organitzador del X Congrés anual de la Societat Catalano-Balear de Psicologia. Barcelona. 24-25 d'Abril 2015.

Membre del comitè Científic i del comitè organitzador del IX Congrés anual de la Societat Catalano-Balear de Psicologia. Menorca. 6-7 de Juny de 2014.

Vicepresidenta de la Societat Catalano-Balear de Psicologia. Acadèmia de Ciències Mèdiques de Catalunya i Balears. Juny 2013-actualitat.

Membre del comitè Científic i del comitè organitzador del VIII Congrés anual de la Societat Catalano-Balear de Psicologia. Girona 17 i 18 de Maig de 2013.

Membre del comitè científic del comitè organitzador del VII Congrés anual de la Societat Catalano-Balear de Psicologia. Facultat Abat Oliva CEU, Barcelona. 18-19 de Maig 2012.

Moderadora de la "taula rodona de Psicologia d'adults: Trastorns psicològics més prevalents a l'atenció primària ambulatoria. VII Congrés anual de la Societat Catalano-Balear de Psicologia. Aula Magna Facultat de Psicologia de la Universitat Abad Oliva CEU. Barcelona. 18-19 de Maig 2012.

Membre del comitè organitzador del VI Congrés anual de la Societat Catalano-Balear de Psicologia. Facultat de Psicologia de les Illes Balears, Palma de Mallorca. 6-7 de Maig 2011.

Moderadora de la "taula rodona de Psicologia Infanto-Juvenil de la conducta alimentària: anorexia i bulímia". V Congrés anual de la Societat Catalano-Balear de Psicologia. Cipro Hospital General de Catalunya. Sant Cugat del Vall s. Maig 2010.

Membre del comitè científic de les Jornades Sociosanit ries del Vall s. Terrassa. Abril 2009.

Vocal de la Societat Catalano-Balear de psicologia. Acadèmia de Ciències Mèdiques de Catalunya i Balears. Maig 2009-Juny 2013

Membre del comitè organitzador del IV Congrés anual de la Societat catalano-balear de Psicologia. Tortosa. Maig 2009.

Instructora externa del Comit  deontològic. Col.legi Oficial de Psicòlegs de Catalunya 2009-2010.

