

Niveles de cortisol sérico y alteraciones neuropsicológicas en pacientes con diagnóstico de Fibromialgia

Serum cortisol levels and neuropsychological impairments in patients diagnosed with Fibromyalgia

Ernesto Barceló-Martínez.

MD. PHD, Neurólogo, Neuropsicólogo. Docente Investigador, Universidad de la Costa CUC (Colombia), Instituto Colombiano de Neuropedagogía, ICN (Colombia). Líder de investigación Grupo GIINCO. E-mail: erbarcelo@gmail.com.

Melissa Gelves-Ospina.

Psicóloga. PHD. Esp. Trastornos Cognitivos y del aprendizaje. Docente Investigador, Universidad de la Costa CUC (Colombia), Instituto Colombiano de Neuropedagogía, ICN (Colombia). Investigador Grupo GIINCO. E-mail: mgelves1@cuc.edu.co

Edgar Navarro Lechuga

MD. Magister en epidemiología. Docente, Departamento de Salud Pública, Universidad del Norte. (Colombia). E-mail: enavarro@uninorte.edu.co

Ricardo F. Allegri

MD. PHD. Neurólogo, Psiquiatra. Docente Investigador, Universidad de la Costa CUC (Colombia), Investigador Grupo GIINCO. E-mail: rallegri@fleni.org.ar

Erick Orozco-Acosta

Magister en Estadística Aplicada, Ingeniero Industrial, Docente investigador, Facultad de Ingeniería, Universidad Simón Bolívar, (Colombia). E-mail: eorozco15@unisimonbolivar.edu.co

Juan C. Benítez-Agudelo

Psicólogo, Coordinador Dto. Investigación y desarrollo, Instituto Colombiano de Neuropedagogía, ICN, Investigador Grupo GIINCO (Colombia).

Alexandra León-Jacobus

Psicóloga. PHD. Esp. Trastornos Cognitivos y del aprendizaje, Docente Investigador, Universidad de la Costa CUC (Colombia), Investigador Grupo GIINCO. E-mail: aleon1@cuc.edu.co

Néstor F. Román

MD. PHD. Psiquiatra. Docente Investigador, Universidad de la Costa CUC (Colombia), Investigador Grupo GIINCO. E-mail: faromanmd@gmail.com

Relación entre variables neuropsicológicas y niveles de cortisol en pacientes con fibromialgia

Correspondencia dirigida a: Melissa Gelves Ospina, Dirección postal: 00000. Tel. (+57) (+5) 336 22 00 Ext. 270, Facultad de Psicología, Universidad de la Costa, Calle 58 # 55 – 66 (Barranquilla, Colombia). E-mail: mgelves1@cuc.edu.co

Resumen

Objetivo: Describir la relación entre variables neuropsicológicas y niveles de cortisol sérico; como una medida de estrés fisiológico; en pacientes con fibromialgia.

Metodología: Se seleccionó intencionalmente una muestra de 60 mujeres: 30 con diagnóstico de Fibromialgia y 30 controles normales. Se determinaron los niveles de cortisol mediante dos muestras de sangre (AM y PM) y se realizó una batería neuropsicológica y emocional, con un protocolo estandarizado en población colombiana para evaluar diferentes dominios cognitivos. Se hicieron análisis comparativo y correlacional no paramétrico, un análisis de regresión múltiple para determinar influencias entre las variables.

Resultados: Se encontraron diferencias significativas entre los grupos de estudio en las variables neuropsicológicas (atención, memoria, lenguaje, praxis viso-constructiva y funciones ejecutivas (FE), ($p < 0,05$), obteniendo mejores puntajes el grupo control. Se hallaron correlaciones significativas entre el perfil de cortisol, con falsos reconocimientos del test de aprendizaje auditivo verbal de Rey y con errores perseverativos del test de Wisconsin. El análisis de regresión múltiple predice la influencia de las variables de memoria y FE en el perfil de cortisol en un 88,7%.

Conclusiones: Los hallazgos demuestran que, en pacientes con FM, existen alteraciones neuropsicológicas, principalmente en funcionamiento ejecutivo (flexibilidad cognitiva) y memoria episódica (evocación y almacenamiento). Igualmente, la disfunción ejecutiva está relacionada con el estrés fisiológico de manera recíproca y a su vez son condicionadas por alteraciones emocionales como síntomas de depresión, lo cual soporta el modelo neurofisiológico que compromete el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal y la corteza pre-frontal, rica en receptores de córticoesteroides.

Palabras Clave: Dolor, Fibromialgia, Cortisol, Alteraciones neuropsicológicas.

Abstract.

Objective: Describe the relation between neuropsychological variables and serum cortisol levels, as a measure of physiological stress, in patients with fibromyalgia.

Methodology: A sample of 60 women was intentionally selected: 30 with fibromyalgia diagnosis and 30 with normal controls. Levels of cortisol were determined through two blood sample (AM y PM) and a neuropsychological and emotional battery was applied, with a standardized protocol in Colombian population to evaluate different cognitive domains. A non-parametric comparative and correlational analysis, a multiple regression analysis, were used to determine influences among the variables.

Results: Significant differences were found between the study groups in the neuropsychological variables (attention, memory, language, visual-constructive praxis and executive functions (EF)), ($p < 0.05$), obtaining better scores in the control group. Significant correlations were found between the cortisol profile, with false acknowledgments of Rey auditory-verbal learning test and with persevering errors of the Wisconsin test. The multiple regression analysis predicts the influence of memory and EF variables on the cortisol profile by 88.7%.

Conclusions: The findings demonstrate that in patients with FM, there are neuropsychological alterations, mainly in executive functioning (cognitive flexibility) and episodic memory (evocation and storage). Likewise, executive dysfunction is related to physiological stress reciprocally and at the same time are conditioned by emotional alterations such as depression, which supports the neurophysiological model that compromises the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and the prefrontal cortex, which is rich in corticosteroid receptors.

Key Words: Pain, Fibromyalgia, Cortisol, Neuropsychological impairments.

Introducción.

La Fibromialgia (FM) es un síndrome de afección crónica que se caracteriza principalmente por dolor musculoesquelético generalizado de causa no inflamatoria, acompañado de quejas cognitivas, trastornos del sueño, ansiedad y depresión. De acuerdo a los criterios establecidos en el 2010 por el Colegio Americano de Reumatología (ACR del inglés American College of Rheumatology) estos síntomas para ser válidos deben ser reportados por el paciente de manera persistente en los últimos 3 meses^{1,2}.

La FM tiene una prevalencia entre el 2,1% y 2,9% en población general, siendo más frecuente en mujeres (2,4%) que en hombres (1,8%), mostrando incrementos con la edad: < 40 años (0,8%), 40 – 59,9 años (2,5%) y < 60 (3,0%); y la presencia de síntomas somáticos, ansiedad y depresión en la manifestación de la enfermedad^{3,4,5}. En Latinoamérica, se reportó un incremento de los casos del 2009 al 2011, probablemente debido a un mayor reconocimiento del síndrome por parte de la comunidad médica⁶.

Uno de los aspectos que hace más difícil su abordaje son los síntomas afectivos-conductuales asociados. Se ha encontrado que la coexistencia del dolor generalizado con cuadros psiquiátricos llevan a un detrimento en la calidad de vida de las personas con FM⁷. En una muestra de 5.501 pacientes que asistían a una unidad médica en Madrid, se encontró que el 58% presentó enfermedad psiquiátrica (trastorno depresivo no severo, distimias, trastornos de ansiedad, fobias, trastornos de la personalidad y trastornos adaptativos)⁸. Asimismo, se considera que la FM puede formar parte de un conjunto de síndromes que cursan con procesos de sensibilización e hipersensibilidad central, que explica la presencia del dolor y sus síntomas asociados⁹.

La presencia reiterada de dolor se ha asociado, además, con un deterioro significativo de las funciones cognitivas, lo cual puede verse afectado por la concurrencia de los síntomas afectivos como ansiedad y depresión asociadas¹⁰. Diversas investigaciones han evidenciado que los pacientes con FM, muestran mayores déficits en atención, memoria de trabajo, memoria episódica y funciones ejecutivas (control inhibitorio, velocidad de procesamiento de información y toma de decisiones), lo que también ha sido denominado en la literatura como “Fibrofog”, entendiéndose como una variedad de quejas cognitivas que incluyen precisamente dificultades en memoria, concentración y confusión mental^{11,12,13}. Otros investigadores han encontrado dificultades en la

respuesta de inhibición y control atencional medido por potenciales evocados durante la ejecución de una tarea de stroop emocional¹⁴.

Las bases neurobiológicas de esta patología aún no se han definido con certeza, algunos estudios revelan que la existencia de una hiperactividad simpática de las neuronas encargadas de la liberación de corticotropina en el eje Hipotalámico-hipofisario-adrenal (HPA), podría explicar los síntomas de la enfermedad y específicamente el déficit a nivel cognitivo¹⁵. Se ha demostrado que el cortisol como hormona esteroide liberada por la corteza adrenal tiene efectos sobre la memoria, el envejecimiento cerebral y la respuesta endocrina al estrés¹⁶, así como en las fluctuaciones de dolor percibido¹⁷. La respuesta exacerbada de dolor, provoca además cambios en la neuroplasticidad, que hacen perpetuar sus síntomas en el tiempo¹⁸.

En la actualidad, las enfermedades asociadas a la presencia de dolor crónico, cada vez adquieren mayor relevancia epidemiológica, por el alto impacto que representan en la productividad del individuo y en la mayoría de los aspectos de la vida diaria y los altos costes para los sistemas de salud. Debido a la complejidad de la sintomatología y la cronicidad en la evolución de la historia natural de la FM, es importante identificar los mecanismos neuropsicológicos y fisiológicos subyacentes a este síndrome, con el objetivo de plantear nuevas opciones de tratamiento.

El objetivo de esta investigación fue estudiar la presencia de alteraciones neuropsicológicas y determinar la influencia que tienen en el cortisol como medida fisiológica de estrés en pacientes con FM.

Material y métodos

Diseño. El presente estudio de corte transversal se llevó a cabo mediante un diseño correlacional - causal, con análisis de casos y controles.

Pacientes. La muestra de sujetos con FM fue tomada de la población de pacientes que asistían al Instituto Colombiano de Neuropedagogía (Barranquilla, Colombia). El cálculo del tamaño de muestra arrojó 30 sujetos en cada grupo de estudio, teniendo como parámetros un nivel de confianza del 95% y un poder de prueba del 80%, nivel promedio de cortisol en la mañana de 8.0

Relación entre variables neuropsicológicas y niveles de cortisol en pacientes con fibromialgia

+/- 0.2 (microgramos/dl) en el grupo control¹⁹ y una diferencia promedio estandarizada mínima con respecto las pacientes de la fibromialgia 0.73 (microgramos/dl). El cálculo de tamaño de muestra se realizó mediante el programa desarrollado por el Servicio de Información sobre *Saúde Pública de la Dirección Xeral de Saúde Pública de la Consellería de Sanidade (Xunta de Galicia)*, (Dirección General de Salud Pública del Departamento de Salud, Galicia), en colaboración con el Área de Análisis de Salud y Sistemas de Información de Salud de la Organización Panamericana de la Salud (OPS-OMS).

La inclusión de los sujetos se llevó a cabo de forma incidental, intencional no probabilística siempre que cumplieran los siguientes criterios de inclusión y exclusión: pacientes con diagnóstico de fibromialgia de acuerdo a los criterios diagnósticos del “American College of Rheumatology”², edad comprendida entre los 30 y 70 años, escolaridad de 5 años o más, y no tener diagnóstico de enfermedades del tejido conectivo o antecedentes de enfermedad cerebro vascular (ECV), traumatismo craneoencefálico, trastornos psiquiátricos mayores, consumo de sustancias psicoactivas o de medicamentos con acción sobre el sistema nervioso central, discapacidad cognitiva o trastornos de aprendizaje a nivel premórbido, indagado mediante entrevista semi-estructurada en la historia clínica del paciente. Para el grupo control fueron seleccionados 30 sujetos sin ningún tipo de patología o antecedentes neurológicos o psiquiátricos mayores, seleccionados siguiendo criterios de emparejamiento por edad, género y escolaridad en función del grupo de casos. Todos los sujetos firmaron el consentimiento informado para participar en el estudio.

Así, se seleccionaron 60 sujetos, en su totalidad del género femenino, las cuales quedaron divididas en los dos grupos de estudio: Grupo de Casos con FM (30 sujetos) y Grupo Control (30 sujetos).

Instrumentos

Para la evaluación de variables neuropsicológicas, se seleccionó un protocolo de evaluación validado en población colombiana²⁰ que incluye los siguientes instrumentos:

- 1. Minimental State Examination – MMSE:** Test de tamizaje utilizado para medir funcionamiento cognitivo general en las áreas de orientación, memoria, atención, lenguaje y praxis viso-constructiva. Sensible para evaluar síntomas de demencia o deterioro cognitivo.

2. **Test de Denominación de Boston** Se utilizó como medida de la función nominativa del lenguaje. Este test hace parte del Examen de Afasia de Boston, utilizándose en este estudio la versión de 60 reactivos.
3. **Test de Asociación Controlada de Palabras (Fluidez Verbal):** Procedimiento de búsqueda de palabras, utilizado como medida de fluidez de lenguaje y velocidad de procesamiento de información.
4. **Test de la Figura Compleja de Rey-Osterrieth:** Como medida de praxis viso-constructiva y de la capacidad de organizar la percepción de estímulos visuales complejos. La sección de evocación se usó como medida de memoria visual.
5. **Test de Aprendizaje Auditivo-Verbal de Rey:** Representa una tarea acústico-mnémica que permite la evaluación de la memoria episódica verbal, capacidad de aprender a través de los ensayos y recuerdo diferido.
6. **Trail Making Test (Test de trazados):** Tarea que implica capacidad para localizar elementos en el espacio utilizado como medida de atención selectiva (Parte A) y para seguir secuencias como medida de funciones ejecutivas (Parte B).
7. **Test Símbolos y Dígitos (SDMT):** Mide la capacidad para enfocar y ejecutar eficientemente (atención selectiva), la memoria de trabajo, así como la agilidad óculo-motora en la versión escrita.
8. **Test de colores y palabras de Stroop:** Tomado como medida de atención selectiva, atención dividida y control inhibitorio (sección palabra-color).
9. **Token Test:** Utilizado como medida de percepción y comprensión del lenguaje mediante seguimiento de instrucciones verbales de complejidad creciente.
10. **Test de Ejecución Auditiva Continua:** Tarea de vigilancia continua que permite evaluar la capacidad de enfocar y mantener la atención (atención sostenida).
11. **Test de Retención Visual de Benton (TRVB):** Además de ser sensible a las alteraciones de memoria visual, es utilizado como medida de exploración de la capacidad para sostener la atención, así como resistencia a la perseveración.
12. **Test de Clasificación de tarjetas de Wisconsin:** Utilizado como medida de funcionamiento ejecutivo que evalúa la capacidad de formación de conceptos abstractos y flexibilidad cognitiva.
13. **Control Mental – Subprueba de la Escala de Memoria de Wechsler:** Utilizada para medir control atencional y velocidad de procesamiento de información.

14. Escala de ansiedad de Hamilton y el Inventario de depresión de Beck: utilizados para medir el grado de intensidad de los síntomas de ansiedad y depresión.

Asimismo, se evaluaron los niveles de cortisol en sangre (suero libre de hemólisis), cómo medida de estrés fisiológico. Las muestras fueron tomadas en dos momentos: Niveles séricos de cortisol AM (8:00-9:00h), con valores de referencia: 4,46-22,7 ug/dl. Niveles séricos de cortisol PM (4:00-5:00h), con valores de referencia: 1,7-14,1 ug/dl. Adicional a los valores obtenidos en el grupo de estudio y grupo control, se tuvo en cuenta la diferencia entre cortisol AM y PM para cada uno de los sujetos (Perfil AM - PM).

Análisis estadístico. Los datos fueron analizados mediante el paquete estadístico para ciencias sociales SPSS Versión 20. Para determinar diferencias significativas entre las variables de estudio, se realizó un análisis comparativo mediante la prueba no paramétrica U de Mann Witney. Posteriormente, en el análisis correlacional se utilizó el estadístico de Spearman para establecer la relación entre las variables de estudio, y finalmente, se aplicó un modelo de regresión múltiple para evaluar el efecto o la influencia de las variables neuropsicológicas en el cortisol y un análisis multivariado de varianza para analizar la influencia de los síntomas afectivos (ansiedad y depresión) en el perfil neuropsicológico.

Consideraciones éticas. Todos los procesos investigativos estuvieron guiados bajo las normas éticas establecidas para la investigación en seres humanos: la declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial del 2008, la resolución No. 008430 del 4 de octubre de 1993 del Ministerio de Salud de Colombia, sobre las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud, clasificando esta investigación como de riesgo mínimo y los estatutos del Colegio Colombiano De Psicólogos, COLPSIC: Ley 1090 del 6 de Septiembre de 2006. De esta forma, durante el desarrollo de la investigación, se socializó con los participantes la naturaleza del proceso y los derechos que serían garantizados.

Resultados.

En la presente investigación fueron evaluados dos grupos definidos anteriormente: grupo de casos con diagnóstico de FM (30 sujetos) y grupo control sin algún tipo de patología (30 sujetos). Para

Relación entre variables neuropsicológicas y niveles de cortisol en pacientes con fibromialgia

el grupo con FM la edad promedio fue de 52 años (DE=8,9), con escolaridad entre 5 y 12 años de escolaridad (M=10,2 DE=2,7) pertenecientes a un nivel socio-económico medio, que en una escala de 1 a 6 es correspondiente a un nivel socio-económico 3 y 4 (M=3,9 DE=1,0). Con respecto al tiempo de evolución de la enfermedad, 9 mujeres tenían < 1 año desde el diagnóstico, 10 entre 2 y 5 años, 8 entre 6 y 10 años, y 3 más de 10 años. La intensidad de dolor fue evaluada mediante la Escala Visual Analógica del Inventario de Dolor de McGill²¹, encontrando que en una escala del 1 al 10, los pacientes reportaron un nivel de dolor que oscilaba entre 6 y 10 puntos (ME=7,9, DT=1,86). Las pacientes incluidas en el estudio no se encontraban en tratamiento farmacológico con medicamentos de acción sobre el sistema nervioso central.

Para el grupo control, la edad media fue de 48,7 años (DE=11,1), los años de escolaridad cursados en promedio fue de 11,7 (DE=0,6) y pertenecen a un nivel socio-económico medio (M=4,0 DE=1,4). El grupo control no reportó dolor de acuerdo a la Escala visual analógica de McGill (ME=0,2 DT=0,81). No se encontraron diferencias en relación a las variables de edad, estrato socio-económico y grado de escolaridad. Todos los sujetos manifestaron por escrito estar dispuestos a participar del estudio.

En el análisis descriptivo – comparativo, se encontraron diferencias significativas ($p < 0,01$) con respecto a las variables neuropsicológicas entre los grupos de estudio (Tabla 1). El grupo con FM, obtuvo un peor rendimiento en las pruebas de atención (TMT-A, Stroop palabra y color, dígito símbolo oral y escrito, Ejecución auditiva continua, test de retención visual de Benton), lenguaje (test de Boston, fluidez verbal, token test), memoria (test de aprendizaje auditivo verbal de rey, ensayos A1, A5, A7, reconocimiento y quejas subjetivas de memoria), Praxis viso-constructiva (Test de la Figura Compleja de Rey-Osterrieth - Copia) y Funciones ejecutivas (Stroop palabra-color, test de wisconsin, control mental). No se hallaron diferencias significativas en el rendimiento en la prueba de tamizaje cognitivo (Minimental state examination), falsos reconocimientos del test de aprendizaje auditivo verbal de Rey y TMT B. Con respecto a los valores obtenidos de la prueba de cortisol plasmático AM, PM y la diferencia entre ambos valores (Perfil AM-PM), no se hallaron diferencias significativas entre los grupos de estudio (Tabla 1).

[Insertar Tabla 1]

Relación entre variables neuropsicológicas y niveles de cortisol en pacientes con fibromialgia

El análisis correlacional de variables para muestras no paramétricas de Spearman, indica correlaciones estadísticamente significativas en el grupo con FM (Tabla 2): se encontró una correlación negativa moderada entre el perfil de cortisol (Diferencia AM-PM) con Falsos reconocimientos del test de aprendizaje auditivo verbal de Rey y errores perseverativos del test de Wisconsin. No se encontró correlación entre las variables neuropsicológicas y las medidas independientes de cortisol AM y PM. Con respecto al grupo control, se hallaron correlaciones significativas ($p < 0,05$) entre Cortisol AM con Wisconsin Categorías (correlación negativa), y Cortisol FM con Fluidez verbal fonológica, y con Wisconsin Errores perseverativos (correlaciones positivas).

[Insertar Tabla 2]

[Insertar Tabla 3]

Seguidamente, para estimar cuál es la variable que mejor predice el comportamiento del perfil de cortisol, se realizó un análisis de regresión múltiple. Se toma como variable dependiente el perfil del cortisol, y las variables neuropsicológicas, ansiedad (Escala de Hamilton) y depresión (Inventario de Beck), como independientes. Este modelo, explica en un 88,7% (R^2) la variabilidad del perfil de cortisol (R^2 corregido=77,4 %), influyendo de forma conjunta y lineal sobre este (p -valor= 0,000).

En las estimaciones del modelo, se observan las siguientes variables con valores significativos ($p < 0,05$): Minimal state examination, Test de ejecución auditiva continua, Test de asociación controlada de palabras (fluidez verbal fonológica y semántica), Test de aprendizaje auditivo verbal de rey (ensayo A1, A5, reconocimiento y falso reconocimiento); Test de la figura compleja de Rey-Osterrieth (evocación), Control mental, Test de clasificación de tarjetas de Wisconsin (categorías y errores perseverativos) y TMT B e Inventario de depresión de Beck. Adicionalmente, las variables que más influyen en el perfil de cortisol son: Test de aprendizaje auditivo verbal de rey (Reconocimiento) y el Test de clasificación de tarjetas de Wisconsin (Errores perseverativos y categorías), variables relacionadas con los procesos de almacenamiento en memoria y funciones ejecutivas (flexibilidad cognitiva y capacidad de abstracción), respectivamente (Tabla 4).

Cabe resaltar, que las variables neuropsicológicas no muestran interdependencia en el modelo. Se descarta que exista multicolinealidad, o autocorrelación lineal. El primer aspecto medido por los factores de inflación de varianza que no exceden a 10, los diagnósticos de colinealidad menor a 30 y el coeficiente por encima de 0.9. El segundo aspecto obtenido por el estadístico de Dubin-Watson que es 2.111, con lo cual se asume que los residuos son independientes y cumple el hecho que no hay autocorrelación serial. Asimismo, al aplicarle la prueba de normalidad a los residuos (prueba de Kolmogorov-Smirnov) genera un estadístico Z de 0,379, con un p-valor = 0,996. Lo cual indica que se cumple el supuesto de la normalidad de los residuos.

El modelo de regresión lineal realizado en el grupo control no mostro resultados significativos ($p < 0,73$); igualmente, el modelo solamente explica en un 43,5% la variabilidad del perfil de cortisol, lo cual implica un ajuste bajo. De esta forma, se encuentran valores de significancia por encima de 0,05 en las diferentes variables neuropsicológicas y emocionales incluidas en el modelo (Tabla 4).

[Insertar Tabla 4]

Conclusiones.

El grupo de pacientes con FM presentan alteraciones neuropsicológicas significativas principalmente en los procesos de atención, memoria, lenguaje y funciones ejecutivas, en comparación con el grupo control; encontrándose de manera específica relación e influencia de las alteraciones de memoria episódica y flexibilidad cognitiva con el perfil de cortisol sérico, como medida de estrés fisiológico.

Estudios previos demuestran que las funciones de atención selectiva y memoria de trabajo son más susceptibles a presentar déficit frente a la presencia de dolor²². Asimismo, los pacientes con FM tienen peores rendimientos en las pruebas de stroop palabra-color y dígito símbolo como medida de atención/función ejecutiva y velocidad de procesamiento, respectivamente²³, así como en la capacidad de acceder de manera eficaz a información verbal almacenada en memoria²⁴. Estas dificultades evidentes en el rendimiento cognitivo disminuido, sugieren alteraciones en los mecanismos cerebrales subyacentes, en especial aquellos relacionados con los sistemas de recompensa/castigo y dolor (actividad dopaminérgica disminuida en el área tectal ventral y sustancia gris disminuida en regiones de la corteza cinglada, prefrontal medial, giro

Relación entre variables neuropsicológicas y niveles de cortisol en pacientes con fibromialgia

parahipocampal, corteza fusiforme y áreas del cerebelo), evidenciadas en imágenes de resonancia magnética funcional (RMf)^{25,26}.

Por otra parte, al medir la variable de estrés fisiológico mediante la prueba de cortisol AM-PM, y analizar la diferencia de ambas medidas (perfil de cortisol), se encontró que no existen diferencias significativas entre los pacientes con FM y el grupo control. En contraposición de lo encontrado en revisiones anteriores¹⁵. Sin embargo, los hallazgos muestran que, en el grupo con FM, hay correlaciones significativas entre el perfil de cortisol con la capacidad de almacenamiento en memoria y la capacidad de ser flexible y cambiar de estrategia frente a las demandas del medio. Al ser negativa esta correlación indica que a mayor estrés menor rendimiento en actividades de memoria y de flexibilidad cognitiva, lo cual sugiere que el estrés fisiológico, puede considerarse un factor que interviene en las alteraciones neuropsicológicas de estos pacientes, especialmente en tareas de memoria de trabajo y vigilancia, las cuales se relacionan con medidas de cortisol en saliva, de acuerdo a lo reportado en estudios anteriores²⁷. Asimismo, en el grupo control, se encontraron correlaciones similares; lo que podría sugerir que el estrés en sujetos sin patología, puede influir en el rendimiento cognitivo específicamente en tareas atencionales, de memoria o funciones ejecutivas, aun cuando estas dificultades no sean clínicamente significativas²⁸.

En este mismo orden de ideas, los resultados del análisis de regresión múltiple, indican que parte de las alteraciones neuropsicológicas encontradas principalmente en memoria y funciones ejecutivas, así como los síntomas de depresión, se relacionan y predicen la variabilidad en los niveles de cortisol, esto debido a la relación existente y documentada de los procesos cognitivos y el sistema neuroendocrino: el estrés asociado con la activación de glucocorticoides que hace declinar la memoria declarativa²⁹, la pobre capacidad de autorregulación e inhibición de respuestas de las funciones ejecutivas que mantiene la condición de dolor crónico³⁰ y los síntomas de ansiedad y depresión se relacionan con alteraciones en el sistema endocrino, que sostenido en el tiempo afecta los procesos cognitivos³¹. Por otro lado, se ha demostrado que existe relación entre niveles de cortisol y las funciones cognitivas, probablemente mediadas por la activación y retroalimentación del sistema hipotálamo-hipófisis-adrenal, con la corteza prefrontal, la cual tiene altas concentraciones de receptores para córtico-esteroides y se encargan de la regulación del afecto, las reacciones autonómicas a estímulos nocivos, el aprendizaje y la memoria³².

Relación entre variables neuropsicológicas y niveles de cortisol en pacientes con fibromialgia

Los hallazgos encontrados en este estudio, además de confirmar las alteraciones en dominios cognoscitivos específicos en los pacientes con FM y demostrar la relación probablemente bidireccional entre estrés fisiológico, variables neuropsicológicas y depresión, sugieren la presencia de mecanismo más complejos subyacentes a los síntomas propios de la enfermedad, que implican la participación de diferentes sistemas funcionales cerebrales. Por otra parte, se ha demostrado que los sistemas cognitivos y afectivos están implicados en los trastornos relacionados con percepción de dolor; específicamente, la corteza prefrontal ventromedial y el núcleo accumbens, que forman un sistema que evalúa la relevancia y el valor afectivo del estímulo controlando el flujo de información a través de vías descendentes³³.

La identificación de estos procesos neurofisiológicos implicados esta enfermedad, permite hacer un abordaje diagnóstico y terapéutico multimodal, en el cual se debe tener una visión holista del paciente, que se ajuste a un modelo bio-psico-social más integral. Por último, en el presente estudio, se puede señalar dificultades metodológicas relacionadas con el tamaño de la muestra y la representación del género femenino en la totalidad de la muestra. Lo cual se explica en parte por la mayor prevalencia de la enfermedad en mujeres que en hombres. Como recomendación para futuras investigaciones, es importante tener en cuenta la influencia del tiempo de evolución y el historial de tratamientos que ha recibido el paciente en el desarrollo de los síntomas de la enfermedad, a fin de poder comprender de manera más certera las relaciones de influencia entre cada uno de las variables que inciden en el trastorno.

Referencias.

1. Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB, Bennett RM, Bombardier C, Goldenberg DL, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of fibromyalgia. Report of the Multicenter Criteria Committee. *Arthritis Rheum.* 1990;33(2):160–172.
2. Wolfe F, Clauw D, Fitzcharles M, Goldenberg D, Katz R, Mease P, et al. The American College of Rheumatology Preliminary Diagnostic Criteria for Fibromyalgia and Measurement of Symptom Severity. *Arthritis Care Res.* 2010;62(5):600–610. doi: 10.1002/acr.20140.
3. Wolfe F, Brähler E, Hinz A, Häuser W. Fibromyalgia Prevalence, Somatic Symptom Reporting, and the Dimensionality of Polysymptomatic Distress: Results From a Survey of the General Population. *Arthritis Care Res.* 2013;65:777–785. doi:10.1002/acr.21931
4. Branco JC, Bannwarth B, Failde I, Abello J, Blotman F, Spaeth M, et al. Prevalence of fibromyalgia: a survey in five European countries. *Semin Arthritis Rheum.* 2010;39(6):448-53.
5. Mur Martí T, Llordés Llordés M, Custal Jordà M, López Juan G, Martínez Pardo S. Perfil de pacientes con fibromialgia que acuden a los centros de atención primaria en Terrassa. *Reumatol clín.* 2016. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.reuma.2016.05.008>.
6. Quevedo H. Incremento en la prevalencia de fibromialgia en un centro médico: un estudio observacional comparando los años 2009 y 2011. *Interciencia.* 2012;3(4): 5-9. Disponible en: http://www.clinicainternacional.com.pe/pdf/revista-interciencia/8/articulo_original.pdf
7. González E, Elorza J, Failde I. Comorbilidad psiquiátrica y fibromialgia. Su efecto sobre la calidad de vida de los pacientes. *Actas Esp Psiquiatr* 2010;38(5):295-300.
8. Regal RJ. Características epidemiológicas de los pacientes evaluados por fibromialgia en la Unidad Médica de Valoración de Incapacidades de Madrid. *Semergen.* 2017;43(1): 28-33. doi: 10.1016/j.semerg.2015.12.015.
9. Dougados M, Perrot S. Fibromyalgia and Central Sensitization in Chronic Inflammatory Joint Disease. *Joint Bone Spine.* 2017. Disponible en <http://dx.doi.org/10.1016/j.jbspin.2017.03.001>
10. Ojeda B, Salazar A, Dueñas M, Failde I. El deterioro cognitivo: un factor a tener en cuenta en la evaluación e intervención de pacientes con dolor crónico. *Rev Soc Esp Dolor* 2011;18(5): 291-296.
11. Bar-On Kalfon T, Gal G, Shorer R, Ablin JN. Cognitive functioning in fibromyalgia: The central role of effort. *J Psychosom Res.* 2016; 87:30-36. doi: 10.1016/j.jpsychores.2016.06.004.

12. Gelonch, O., Garolera, M., Valls, J., Rosselló, L., Pifarré, J. Executive function in fibromyalgia: Comparing subjective and objective measures. *Compr Psychiatry*. 2016;66:113-122. doi: 10.1016/j.comppsy.2016.01.002.
13. Gelonch, O., Garolera, M., Rosselló, L., Pifarré, J. Cognitive dysfunction in fibromyalgia. *Rev Neurol*. 2013; 56(11): 573-588
14. Mercado F, González J, Barjola P, Fernández-Sánchez M, López-López A, Alonso M, et al. Brain correlates of cognitive inhibition in fibromyalgia: Emotional intrusion of symptom-related words. *Int J Psychophysiol*. 2013;88(2):182–192. doi: 10.1016/j.ijpsycho.2013.03.017
15. Tak LM, Cleare AJ, Ormel J, Manoharan A, Kok IC, Wessely S, et al. Meta-analysis and meta-regression of hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity in functional somatic disorders. *Biol Psychol*. 2011; 87(2), 183-194. DOI: 10.1016/j.biopsycho.2011.02.002
16. Martínez SS, Almela ZM, Carrasco PC, González BE, Moya AL, Redolat IR, et al. Hormonas, Estado de ánimo y función cognitiva. Ed. Delta. Madrid: España; 2011. p. 215-222. Melzack R. The Mc Gill Pain Questionnaire: major properties and scoring methods. *Pain*. 1975;1:277-99. [https://doi.org/10.1016/0304-3959\(75\)90044-5](https://doi.org/10.1016/0304-3959(75)90044-5)
17. Fischer S, Doerr J, Strahler J, Mewes R, Thieme K, Nater UM. Stress exacerbates pain in the everyday lives of women with fibromyalgia syndrome - The role of cortisol and alpha-amylase. *Psychoneuroendocrinology*. 2016;63: 68-77. doi: 10.1016/j.psyneuen.2015.09.018.
18. Puretić MB, Demarin V. Neuroplasticity mechanisms in the pathophysiology of chronic pain. *Acta Clin Croat*. 2012; 51(3):425-429.
19. Lechin F, Van Der Dijs B, Benaim M. Stress versus depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 1996; 20: 999-950. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0278584696000759>
20. Zapata, M., Herrera, J., Puerta, I., Romero, M., Arango, C., Barceló, E., et al. Estandarización de pruebas neurocognitivas en sujetos normales colombianos. Trabajo de Investigación, convocatoria interna. Medellín: Universidad San Buenaventura, 2007.
21. Melzack R. The Mc Gill Pain Questionnaire: major properties and scoring methods. *Pain*. 1975; 1:277-99. [https://doi.org/10.1016/0304-3959\(75\)90044-5](https://doi.org/10.1016/0304-3959(75)90044-5)
22. Coppieters, I, Ickmans K, Cagnie B, Nijs J, De Pauw R, Noten S, Meeus M. Cognitive Performance Is Related to Central Sensitization and Health-related Quality of Life in Patients with Chronic Whiplash-Associated Disorders and Fibromyalgia. *Pain Physician*. 2015;18:389-401.

23. Cherry B, Zettel-Watson L, Shimizu R, Roberson I, Rutledge D, Jones C. Cognitive Performance in Women Aged 50 Years and Older With and Without Fibromyalgia. *J Gerontol B Psychol Sci Soc.* 2014;69(2), 199–208, doi:10.1093/geronb/gbs122
24. Leavitt F, Katz R. Cognitive dysfunction in fibromyalgia: slow access to the mental lexicon. *Psychol Rep.* 2014;115(3):828-839. Doi.10.2466/04.15.PR0.115c32z1
25. Loggia ML, Berna C, Kim J, Cahalan CM, Gollub RL, Wasan AD et al. Disrupted brain circuitry for pain-related reward/punishment in fibromyalgia. *Arthritis Rheum.* 2013;66(1):203-12. doi: 10.1002/art.38191.
26. Shi H, Yuan C, Dai Z, Ma H, Sheng L. Gray matter abnormalities associated with fibromyalgia: A meta-analysis of voxel-based morphometric studies. *Semin Arthritis Rheum.* 2016; 43(3):330-337. doi: 10.1016/j.semarthrit.2016.06.002.
27. Meeus M, Van Oosterwijck J, Ickmans K, Baert I, Coppieters I, Roussel N, et al. Interrelationships between pain processing, cortisol and cognitive performance in chronic whiplash-associated disorders. *Clin Rheumatol.* 2015;34(3):545-53. doi: 10.1007/s10067-013-2446-5.
28. Ruiz-Sánchez JM, Pedrero-Pérez EJ, Lozoya-Delgado P. Neuropsychological characterization of memory complaints in the general population: Relationship to prefrontal symptoms and perceived stress. *Anales de psicología.* 2014;30(2):676-683.
29. Atsak P, Guenzel FM, Kantar-Gok D, Zalachoras I, Yargicoglu P, Meijer OC, et al. Glucocorticoids mediate stress-induced impairment of retrieval of stimulus-response memory. *Psychoneuroendocrinology.* 2016;67:207-15. doi: 10.1016/j.psyneuen.2016.02.006.
30. Glass JM, Williams DA, Fernandez-Sanchez ML, Kairys A, Barjola P, Heitzeg MM, et al. Executive Function in Chronic Pain Patients and Healthy Controls: Different Cortical Activation During Response Inhibition in Fibromyalgia. *J Pain.*2011;12(12):1219-1229. doi: 10.1016/j.jpain.2011.06.007.
31. Steudte-Schmiedgen S, Wichmann S, Stalder T, Hilbert K, Muehlhan M, Lueken U, et al. Hair cortisol concentrations and cortisol stress reactivity in generalized anxiety disorder, major depression and their comorbidity. *J Psychiatr Res.* 2017;84:184-190. doi: 10.1016/j.jpsychires.2016.09.024
32. Salvat-Pujol N, Labad J, Urretavizcaya M, de Arriba-Arnau A, Segalàs C, Real E, et al. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity and cognition in major depression: The role of

Relación entre variables neuropsicológicas y niveles de cortisol en pacientes con fibromialgia

remission status. Psychoneuroendocrinology. 2017;76:38-48. doi:
10.1016/j.psyneuen.2016.11.007.

33. Rauschecker JP, May ES, Maudoux A, Ploner M. Frontostriatal Gating of Tinnitus and Chronic Pain. Trends Cogn Sci. 2015; 19(10):567-78. doi: 10.1016/j.tics.2015.08.002.

Relación entre variables neuropsicológicas y niveles de cortisol en pacientes con fibromialgia

Fuente de financiación: Este estudio fue sido financiado por el programa de Jóvenes investigadores e innovadores de Colciencias (Colombia) y el Instituto Colombiano de Neuropedagogía.

Agradecimientos: Los autores agradecen su apoyo a las entidades que hicieron posible el desarrollo de este estudio, la colaboración del equipo de profesionales y sus pacientes.

Conflicto de intereses: Los autores declaran que no hubo conflicto de intereses en la realización del presente estudio.