

## Funcionamiento del sistema nervioso autónomo y estado de salud en la fibromialgia

Ana Lledó, Esther Fernández-Díez, M. Ángeles Pastor, Sofía López-Roig, Joaquín Ibáñez Ballesteros y Jennifer Sorinas Nerín

*Universidad Miguel Hernández (UMH), Elche (Alicante), España*

**Resumen:** En la actualidad se plantea que una alteración en el funcionamiento del sistema nervioso autónomo (SNA) podría estar implicada en la cronificación de la sintomatología que presenta la fibromialgia (FM). El objetivo de este estudio es comparar el funcionamiento del SNA mediante la evaluación de la variabilidad de la frecuencia cardíaca (VFC) entre mujeres con fibromialgia y sanas, y analizar su relación con distintas dimensiones del estado de salud percibido. Los resultados confirman que las mujeres con FM presentan una actividad parasimpática, hormonal y termorreguladora más disminuida que las mujeres sanas en situación de reposo; y la relación del desequilibrio del SNA (mediante el análisis de la VFC) con los síntomas más frecuentes en la FM, mientras que su relación con el estado de salud percibido queda pendiente de desarrollo.

**Palabras clave:** Fibromialgia; sistema nervioso autónomo; variabilidad de la frecuencia cardíaca; síntomas; estado de salud percibido.

*Autonomic nervous system functioning and health in fibromyalgia*

**Abstract:** Presently it is proposed that an alteration of autonomic nervous system (ANS) functioning may be involved in the chronicity of fibromyalgia (FM) symptoms. The aim of this study is to compare ANS activity by assessing the heart rate variability (HRV) between women with FM and healthy ones, and analyze its relationship with different dimensions of perceived health. The results confirm that women with FM have a more diminished parasymphetic, hormonal and thermoregulatory activity than healthy women at rest; and the existing relationship of ANS imbalance (analyzed with HRV) with the most common FM symptoms, while its relationship with perceived health needs more development.

**Keywords:** Fibromyalgia, autonomic nervous system; heart rate variability; symptoms; perceived health status.

### Introducción

La fibromialgia (FM) es una condición crónica cuyo síntoma principal es el dolor generalizado y difuso no asociado a alteraciones degenerativas ni inflamatorias. Otros síntomas que con frecuencia también acompañan a la FM son alteraciones en el sueño reparador, fatiga, rigidez muscular y, problemas cognitivos y emocionales (Díaz-Piedra, Stasi, Baldwin, Buella y Catena, 2014;

González, Elorza y Failde, 2010). Según los últimos estudios, la prevalencia en España es del 2,4% en la población general mayor de 20 años, siendo más frecuente en mujeres (en una proporción hombre-mujer de 1:21) y generalmente se diagnostica entre los 40 y 50 años (Álvarez y Traver, 2010; Blümel, Palacios, Legorreta, Vallejo y Sarra, 2012; de Souza et al., 2013). Algunos autores han mostrado que la FM puede limitar todas las áreas de la calidad de vida de las personas que la padecen. Por orden decreciente de afectación, limita la calidad y cantidad de sueño, el descanso, las tareas domésticas, caminar, el ocio y el pasatiempo, trabajo fuera del hogar, la vida independiente, la actividad sexual, conducir y las relaciones sociales (González et al., 2010). Asimismo, y desde un punto de vista socio-económico, se ha podido constatar los elevados costes directos e indirectos aso-

Recibido: 29 octubre 2015; aceptado: 31 mayo 2016.

*Correspondencia:* Ana Lledó Boyer, Departamento de Psicología de la Salud, Universidad Miguel Hernández, Ctra de Valencia s/n, 3550 San Juan de Alicante, Alicante (España). Correo-e: ana.lledo@umh.es

*Agradecimientos:* Este estudio fue financiado con la ayuda concedida por el Ministerio de Economía y Competitividad: PSI 2011-25132

ciados a este problema (Cardona-Arias, León-Mira y Cardona-Tapias, 2013; Lledó, Pastor, López-Roig y Nieto, 2011; Triviño, Solano y Siles, 2014).

A pesar del alto impacto de este problema y de la investigación asociada al mismo, todavía no disponemos de evidencia científica respecto a la etiopatogenia y/o existencia de alteraciones concretas objetivables que expliquen la sintomatología presente en la FM (Sánchez, Sánchez, de Lamo y Peiró, 2014; Sañudo, Galiano, Carrasco, Saxton y de Hoyo, 2010). En este sentido, la investigación actual coincide en señalar que el dolor y el resto de síntomas asociados, son causados por una combinación compleja de procesos psicosociales y mecanismos fisiológicos, donde la respuesta a los factores que producen estrés desempeña un papel central (Häuser y Wolfe, 2012). Respecto a los mecanismos fisiológicos, algunos autores señalan que un desequilibrio en el sistema nervioso autónomo (SNA) denominado disautonomía (desequilibrio simpático-vagal) podría estar relacionado con la sintomatología física y psicológica de este problema, al influir en las respuestas de estrés y en los procesos de adaptación (Cancino, 2011; Martínez-Lavín, 2004; Mostoufi, Afari, Ahumada, Reis y Loebach, 2012; Sañudo et al., 2010; Silva et al., 2014). Desde esta consideración, distintas investigaciones experimentales llevadas a cabo con FM, comprobaron que se producía una disautonomía caracterizada, en estado de reposo por hiperactividad del sistema nervioso simpático (SNS) e hipoactividad del sistema nervioso parasimpático (SNPA) y en estado de estrés, por hipoactividad paradójica del SNS (Cho, Lee, Lee, Kim y Kim, 2011; Cohen et al., 2000; da Cunha Ribeiro et al., 2011; Figueroa, Kingsley, McMillan y Panton., 2008; Lerma et al., 2011; Riva, Mork, Westgaard, Okkenhaud y Lundberg, 2012; Staud, 2008). Además, la hiperactividad simpática se relacionó con los trastornos del sueño y emocionales, parestesias, dolor, hiporeactividad ortostática, y la fatiga constante y rigidez matinal; mientras que la hipoactividad parasimpática lo hizo con la intensidad del dolor y los problemas de despertares nocturnos (Cohen et al., 2000; Kulshreshtha y Deepak, 2013; Lerma et al., 2011; Martínez-Lavín, 2004, 2007; Silva et al., 2014). En otro estudio donde analizan la función del SNA en población con FM mediante inyecciones de norepinefrina, se obtuvo también una relación significativa entre la disfunción del SNS con mayor intensidad del dolor (Martínez-Lavín, 2004). En otros trabajos se muestra también la relación de la disfunción del SNA con síntomas de hipersensibilidad al frío, olores y ruido (Bellato et al., 2012; del Paso, Garrido, Pulgar y Duschek, 2011) así como con una respuesta simpática anormal ante pruebas de estrés ortostático (dificultades ante los cambios posturales) que incluían sín-

tomas de vértigo, mareo y colapso entre otros (Martínez-Lavín, 2004; Vargas-Alarcón et al., 2009). Asimismo, durante este tipo de pruebas y ante el cambio postural de incorporarse, se producía una disminución significativa de la presión arterial y frecuencia cardiaca por la hipoactividad del SNS, que a su vez explicaría los síntomas ante el estrés ortostático descritos anteriormente (El-Sawy, El-Tantawi, Hadi, Sultan y Yoinis, 2012). Por tanto, estos resultados indican que existe una implicación del tipo de funcionamiento del SNA en la clínica característica de este síndrome, aunque la investigación desarrollada hasta el momento ha sido esporádica y todavía es escasa.

En estos trabajos se han empleado diversos métodos para evaluar el SNA, entre ellos destaca el análisis de la variabilidad de la frecuencia cardiaca (VFC) (Meeus et al., 2013). La VFC es definida como la variación de la frecuencia del latido cardiaco durante un intervalo de tiempo determinado (nunca superior a 24 horas) y se mide habitualmente mediante el electrocardiograma (ECG) (Kulshreshtha y Deepak, 2013; McCraty, Atkinson, Tomasino y Bradley, 2009; Meeus et al., 2013). La VFC además de ser una medida de la regulación o funcionamiento autonómico, también proporciona información sobre la capacidad del SNA para organizar una respuesta homeostática de acuerdo con las demandas de la situación (Gómez-Alcaina, Montero-Marín, Demarzo, Pereira y García-Campayo, 2013; Serino et al., 2014; Staud, 2008). De la VFC, mediante el ECG, se obtienen diversos parámetros a partir de los intervalos RR, que se determinan desde el comienzo de un complejo QRS (representación gráfica de la despolarización de los ventrículos del corazón) hasta el siguiente, y se estima durante un intervalo de tiempo determinado (Rodas, Pedret, Ramos y Capdevila, 2008a; Sañudo et al., 2010).

Los estudios metanalíticos sobre la VFC en la FM concluyen que en la mayoría de las investigaciones desarrolladas encuentran una menor VFC en los sujetos con FM en comparación con los sanos (Meeus et al., 2013; del Paso et al., 2011; Tracy et al., 2016) y esta diferencia la interpretan como indicadora de una regulación autónoma global disminuida propia de la FM (Chalaye et al., 2012; da Cunha et al., 2011; Kulshreshtha y Deepak, 2013; Lerma et al., 2011). La alteración de la VFC en la FM, en comparación con los controles sanos, también se caracteriza por presencia a lo largo del sueño de hiperactividad simpática, hipoactividad parasimpática y menor VFC (Álvaro y Traver, 2010; Díaz-Piedra et al., 2014; Lerma et al., 2011; Sañudo et al., 2010). Estos patrones de la VFC también se han relacionado con sintomatología como mayor sensibilidad térmica, hipertensión arterial, estreñimiento, depresión, ansiedad, percepción de estrés, morbilidad y mortalidad, y menor rendimiento cognitivo (Cohen et al., 2000; da Cun-

ha et al., 2011; Lerma et al., 2011; Martínez-Lavín, 2007; McCraty et al., 2009; Meeus et al., 2013).

En resumen, los resultados descritos, indican la existencia de una disautonomía en la FM entendida como desequilibrio simpático-vagal, y son consistentes respecto a su relación con los síntomas más característicos de esta patología. En este sentido es importante también comprobar su relación con otros aspectos del estado de salud percibido, como el funcionamiento físico y social, con el fin de avanzar en la comprensión de los posibles mecanismos etiológicos del agravamiento de los síntomas y el consiguiente impacto sobre las distintas dimensiones del estado de salud.

En este estudio se plantea como objetivo identificar y comparar el perfil de la VFC, como medida del funcionamiento del SNA, entre mujeres con FM y controles sanas, y establecer en las primeras su relación con las distintas dimensiones del estado de salud percibido. Si se obtiene evidencia de estas diferencias y relaciones, además de profundizar y avanzar en el conocimiento de los mecanismos de cronificación del cuadro sindrómico de la FM, también implicaría la posibilidad de utilizar la VFC como un instrumento complementario objetivo y no invasivo de diagnóstico o de evaluación de la gravedad de los síntomas y de su impacto sobre el estado de salud. Asimismo, implicaría la posibilidad de utilizar la VFC como biofeedback, técnica que ha dado resultados beneficiosos en el alivio de los síntomas de la FM (Hassett et al., 2007).

## Método

### Participantes

La muestra total utilizada en este estudio estuvo formada por 64 sujetos que se dividieron en dos grupos. Un grupo estaba compuesto por 36 mujeres con FM reclutadas de asociaciones de afectadas de Elche y Alicante, teniendo en cuenta que el requisito imprescindible para asociarse es presentar un informe por parte de su reumatólogo con el diagnóstico de FM de acuerdo a los criterios de la ACR (Wolfe et al., 1990). El rango de edad de este grupo se situó entre los 35 y 70 años, y con una edad media de 57.76 años ( $DT= 8.77$ ). El grupo control estaba formado por 28 mujeres sanas reclutadas entre las trabajadoras de la Universidad Miguel Hernández y el Hospital de San Juan con una edad media de 55.61 años ( $DT= 6.14$ ). Considerando las recomendaciones de Rodas y colaboradores, para el primer objetivo de la comparación de la VFC, se igualó el  $n$  de ambos grupos eliminando al azar 8 sujetos de la muestra de FM (Rodas, Pedret, Ramos y Capdevila, 2008b). (Véase la Tabla 1).

Los grupos no fueron significativamente diferentes en las variables antropométricas ni en las características

sociodemográficas, salvo en el nivel educativo ( $p < .01$ ). Los criterios de inclusión para el grupo con FM fueron: diagnóstico de FM, mujeres con edades comprendidas entre 30 y 70 años, sin patología cardíaca ni diagnóstico psiquiátrico y cumplir los criterios del London Fibromyalgia Epidemiology Study Screening Questionnaire (White, Harth, Speechley y Østbye, 1999). Los criterios de inclusión para el grupo control fueron los mismos pero cumplir los criterios del London Fibromyalgia Epidemiology Study Screening Questionnaire (White, Harth, Speechley y Østbye, 1999).

Tabla 1. Características sociodemográficas y antropomórficas

	FM ( $n = 28$ )	GC ( $n = 28$ )
Edad ( $M$ y $DT$ )	58.64 ± 7.67	55.61 ± 6.14
IMC ( $M$ y $DT$ )	27.90 ± 4.88	25.97 ± 4.14
Años enfermedad ( $M$ y $DT$ )	8.32 ± 3.13	–
Estado civil (%)		
Soltera	10.7	7.1
Casada	75	82.2
Separada	3.6	7.1
Viuda	10.7	3.6
Educación (%)		
Estudios primarios	89.3	39.3
Estudios secundarios	7.1	14.3
Estudios superiores	3.6	46.4

Nota: FM= grupo fibromialgia; GC= grupo control; IMC= índice de masa corporal.

### Procedimiento

Las participantes de este estudio fueron citadas telefónicamente en las instalaciones de la Universidad Miguel Hernández. Una vez acudían a la cita se procedía a la presentación del proyecto explicando los objetivos del mismo. También se les informaba de las pruebas que se iban a realizar, que la participación en el estudio era voluntaria, y que los datos serían tratados de manera confidencial (para uso exclusivo en la investigación). Una vez firmado el consentimiento informado se les solicitaba que cumplimentaran los cuestionarios de forma autoadministrada, y a continuación un fisiólogo experto en el uso del aparato procedía al registro de la VFC mediante el EGG durante 5 minutos. Esta medición se realizó en una habitación habilitada para tal efecto donde se controló la temperatura (entre 21-23 grados) y los ruidos e interrupciones que pudieran interferir en la prueba. La medición se realizó posicionando a las participantes en decúbito supino sobre una camilla y desprovistas de prendas o artilugios que pudieran interferir en el registro, debían permanecer quietas y relajadas y, se limpió

con una toalla especial las zonas de las cuatro extremidades donde se colocaban las pinzas del ECG (en muñecas y tobillos). Una vez finalizado el registro de la VFC, las mujeres con FM cumplimentaron el cuestionario FIQ-R para la evaluación del estado de salud percibido.

### *Instrumentos*

En primer lugar se solicitó a las participantes que rellenaran un cuestionario breve diseñado al efecto que incluía las siguientes variables sociodemográficas: la edad, el nivel de estudios y el estado civil. Con el objetivo de determinar el índice de masa corporal, requisito para la medición de la VFC, se incluyó también la altura y el peso.

*Cuestionario de impacto en fibromialgia revisado* (FIQ-R, Fibromyalgia Impact Questionnaire-Revised; adaptación española de Salgueiro et al., 2013). Este cuestionario consta de 21 ítems, con escalas de respuesta visuales, cuyos valores oscilan entre 0 y 10, donde se valoran los componentes del estado de salud más afectados por la FM. Este instrumento se divide a su vez en la tres subescalas: afectación de la vida diaria que consta de 9 ítems y evalúa las principales actividades diarias que se ven afectadas por la FM; el impacto global de la FM que consta de dos ítems y evalúa el impacto subjetivo de la FM, y la subescala de síntomas que consta de 11 ítems donde se evalúan los principales síntomas característicos de la FM (dolor, nivel de energía, rigidez, problemas de sueño, depresión y ansiedad, problemas de memoria, dolor al tacto, problemas de equilibrio y, sensibilidad al ruido y olores). Este cuestionario también permite obtener una puntuación total de impacto sobre el estado de salud cuyo rango de puntuación oscila entre 0 y 100. Una puntuación mayor indica mayor impacto de la FM sobre el estado de salud. Respecto a las propiedades psicométricas del instrumento, los índices de consistencia interna obtenidos en esta muestra fueron elevados ( $\alpha = .87$  para la dimensión afectación de la vida diaria,  $\alpha = .79$  para las dimensiones síntomas e impacto y,  $\alpha = .76$  para la puntuación total del FIQ).

*Electrocardiograma (ECG) EC-12R*. Este aparato permite obtener los valores de la VFC con un rápido registro (desde 2 minutos hasta 24 horas) de alta calidad. Dispone de una grabación simultánea de 3/6/12 canales y una resolución de 16 bits, con una frecuencia de muestreo de 1000 Hz y respuesta de frecuencia de 0.005 a 159 Hz. Este instrumento no requiere de pre-procesamientos para analizar los valores de la VFC ya que garantiza la ausencia de interferencias o ruido durante su registro. En este estudio utilizamos los parámetros de dominio de tiempo y de frecuencia, así como uno de me-

trótrica que permiten identificar el funcionamiento del SNS y SNPA durante 5 minutos de registro. En la selección también se tuvo en cuenta los parámetros más utilizados en los estudios realizados sobre la VFC en la FM (Tracy et al., 2016). De los parámetros de dominio utilizamos el SDNN (desviación estándar de los intervalos RR) que permite identificar la variabilidad total; el RMSSD (raíz cuadrada del valor medio de la suma de las diferencias al cuadrado de todos los intervalos RR sucesivos) que permite también observar la influencia del SNPA sobre el sistema cardiovascular; el pNN50 (porcentaje de intervalos RR consecutivos que discrepan más de 50 milisegundos entre sí) que proporciona información sobre las variaciones altas de la frecuencia cardíaca. También calculamos un parámetro geométrico denominado índice de triangulación (la integral de los intervalos RR del histograma dividido por la altura del histograma) que presenta la ventaja de ser relativamente insensible a la calidad analítica de los intervalos RR, es decir, minimiza la influencia de los intervalos anómalos. Para los parámetros de dominio de frecuencia se realizó el análisis espectral a partir de la Transformada de Fourier, que se obtienen a través de la descomposición de la energía de la señal RR. Entre estos parámetros, utilizamos el VLF ( $\text{ms}^2$ ) (potencia de muy baja frecuencia, entre 0.003 a 0.04 Hz) que se relaciona con el sistema hormonal, vasomotor y termorregulador; el LF ( $\text{ms}^2$ ) (potencia de baja frecuencia, entre 0,04 y 0,15 Hz) que se relaciona en algunos estudios con SNS; el HF ( $\text{ms}^2$ ) (potencia de alta frecuencia, entre 0,15 y 0,4 Hz) que se relaciona con la actividad del SNPA; y el LF/HF (proporción de LF entre HF) que permite estimar el equilibrio simpático-vagal, es decir, este parámetro es más fiable que el LF para comprobar la influencia del SNS sobre el SNPA (Acharya, Joseph, Kannathal, Lim y Suri, 2006; Rodas et al., 2008a).

### *Análisis de datos*

En primer lugar realizamos un análisis descriptivo de las características socio-demográficas, antropométricas y de la VFC en ambos grupos (con FM y control). Con el objetivo de comparar los grupos en las variables sociodemográficas y antropométricas se utilizó la prueba *t* de Student, indicada para muestras pequeñas y con datos que siguen una distribución normal; para la comparación de la VFC utilizamos la prueba no paramétrica U de Mann-Whitney, indicada para comparar muestras independientes. Respecto al objetivo de analizar la relación entre la VFC con las distintas dimensiones del estado de salud percibido, realizamos el análisis correlacional de Pearson. Todos los análisis fueron realizados mediante el paquete estadís-

tico SPSS v21 y en todos los casos el nivel de significación elegido fue  $< .05$ . Para el análisis de los datos del ECG se utilizó el programa Kubios, los parámetros de la VFC fueron calculados en milisegundos (ms) (Tarvainen, Niskanen, Lipponen, Renta-aho y Karjalainen, 2014).

### Resultados

La Tabla 2 muestra los resultados descriptivos y de comparación de muestras respecto a los parámetros de la VFC. Como se puede observar, se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas en los parámetros SDNN ( $U = .04$ ), índice de triangulación ( $U = .04$ ), VLF ( $U = .02$ ) y HF ( $U = .04$ ), siendo las medias del grupo

con FM inferiores en todos los parámetros. Mientras que no se obtuvo diferencias significativas en el resto de parámetros (RMSSD, pNN50, LF y LF/HF). Asimismo, si se comparan las desviaciones típicas en ambos grupos comprobamos que existe una mayor variabilidad de puntuaciones en todos los parámetros de la VFC en el grupo control frente a la muestra con FM.

Respecto a los resultados del análisis de correlación con la muestra de FM, como puede observarse en la Tabla 3, se obtuvieron relaciones estadísticamente significativas entre la dimensión impacto y el parámetro LF ( $r = -.38$ ), entre la dimensión síntomas y los parámetros pNN50 ( $r = -.32$ ) y LF ( $r = -.34$ ), y entre la puntuación total del FIQ-R y los parámetros pNN50 ( $r = -.32$ ) y LF

Tabla 2. Descripción y análisis de diferencias de los parámetros de la VFC

	FM	GC	U
	M (DT)	M (DT)	
Dominio de tiempo:			
SDNN (ms)	19.32 (7.85)	28.33 (20.25)	.04*
RMSSD (ms)	20.05 (9.86)	28.39 (23.54)	.12
pNN50 (ms)	3.30 (6.68)	8.61 (16.01)	.22
Medidas geométricas:			
tri.index (ms)	5.23 (1.99)	7.57 (4.57)	.04*
Dominio de frecuencia:			
VLF (ms <sup>2</sup> )	18.68 (18.70)	36.25 (38.47)	.02*
LF (ms <sup>2</sup> )	154.54 (110.17)	599.86 (1248.41)	.07
HF (ms <sup>2</sup> )	194.5 (288.38)	407.25 (660.78)	.04*
LF/HF (ms)	1.70 (1.94)	1.96 (2.16)	.97

Nota: FM: grupo fibromialgia; GC: grupo control; U : U Mann-Whitney; SDNN: desviación estándar de los intervalos RR; RMSSD: raíz cuadrada del valor medio de la suma de las diferencias al cuadrado de todos los intervalos RR sucesivos; pNN50: porcentaje de intervalos RR consecutivos que discrepan más de 50 milisegundos entre sí; tri.index: índice de triangulación VLF: potencia de muy baja frecuencia; LF: potencia de baja frecuencia; HF: potencia de alta frecuencia; LF/HF: proporción de LF entre HF; ms: milisegundos; ms<sup>2</sup>: milisegundos al cuadrado. \* $p < .05$

Tabla 3. Correlaciones entre los parámetros de dominio de tiempo y de frecuencia con las dimensiones del estado de salud percibido.

	AAVD	Impacto	Síntomas	FIQ-T
Dominio de tiempo:				
SDNN (ms)	-.06	-.20	-.23	-.19
RMSSD (ms)	-.10	-.17	-.20	-.19
pNN50 (ms)	-.15	-.21	-.32*	-.32*
Medidas geométricas:				
tri.index (ms)	.00	-.15	-.22	-.15
Dominio de frecuencia:				
VLF (ms <sup>2</sup> )	-.11	-.23	-.17	-.20
LF (ms <sup>2</sup> )	-.24	-.38*	-.34*	-.38*
HF (ms <sup>2</sup> )	-.10	-.19	-.28	-.23
LF/HF (ms)	-.19	-.28	.01	-.16

Nota: AAVF: afectación de las actividades de la vida diaria; FIQ-T: puntuación FIQ total; SDNN: desviación estándar de los intervalos RR; RMSSD: raíz cuadrada del valor medio de la suma de las diferencias al cuadrado de todos los intervalos RR sucesivos; pNN50: porcentaje de intervalos RR consecutivos que discrepan más de 50 milisegundos entre sí; tri-index: índice de triangulación; VLF: potencia de muy baja frecuencia; LF: potencia de baja frecuencia; HF: potencia de alta frecuencia; LF/HF: proporción de LF entre HF; ms: milisegundos; ms<sup>2</sup>: milisegundos al cuadrado. \* $p < .05$

( $r = -.38$ ). Sin embargo no se obtuvieron relaciones significativas entre la dimensión afectación de las actividades de la vida diaria y los parámetros de la VFC.

Respecto a los resultados del análisis de correlación de la VFC con cada uno de los síntomas que evalúa la subescala síntomas (ver Tabla 4), se obtuvieron correlaciones significativas entre el dolor con los parámetros pNN50 ( $r = -.34$ ), LF ( $r = -.35$ ) y HF ( $r = -.33$ ), entre los problemas de sueño y los parámetros SDNN ( $r = -.37$ ), RMSSD ( $r = -.43$ ), pNN50 ( $r = -.37$ ), índice de triangulación ( $r = -.34$ ), VLF ( $r = -.52$ ), LF ( $r = -.37$ ) y HF ( $r =$

$-.46$ ), entre la depresión y los parámetros pNN50 y LF ( $r = -.37$  y  $r = -.38$  respectivamente), entre los problemas de memoria y los parámetros SDNN ( $r = -.33$ ), RMSSD ( $r = -.37$ ), pNN50 ( $r = -.38$ ), índice de triangulación ( $r = -.33$ ), VLF ( $r = -.33$ ), LF ( $r = -.36$ ) y HF ( $r = -.40$ ), entre los problemas de ansiedad y los parámetros SDNN ( $r = -.43$ ), RMSSD ( $r = -.38$ ), pNN50 ( $r = -.49$ ), índice de triangulación ( $r = -.46$ ), VLF ( $r = -.36$ ), LF ( $r = -.51$ ) y HF ( $r = -.43$ ). Finalmente, no se obtuvieron asociaciones significativas entre la energía, el dolor al tacto y los problemas de equilibrio y los parámetros de la VFC.

Tabla 4. Correlaciones entre los parámetros de dominio de tiempo y dominio de frecuencia con los síntomas

	DL	EN	RG	SÑ	DEP	MEM	AN	TC	EQ	SA
Dominio Tiempo:										
SDNN (ms)	-.29	.01	.00	-.37*	-.27	-.33*	-.43**	-.12	-.06	-.20
RMSSD (ms)	-.25	.09	.05	-.43**	-.24	-.37*	-.38*	-.12	.09	.16
pNN50 (ms)	-.34*	-.05	-.10	-.37*	-.37*	-.38*	-.49**	-.22	-.09	-.15
Medidas geométricas										
tri.index (ms)	-.19	.02	-.00	-.34*	-.29	-.33*	-.46*	-.14	-.01	.24
Dominio Frecuencia:										
VLF (ms <sup>2</sup> )	-.21	.06	.12	-.52**	-.27	-.33	-.36*	-.10	.07	.09
LF (ms <sup>2</sup> )	-.35*	-.13	-.14	-.37*	-.38*	-.36*	-.51**	-.04	.12	.06
HF (ms <sup>2</sup> )	-.33*	-.00	.02	-.46**	-.30	-.40*	-.43**	-.14	.07	.10
LF/HF (ms)	.07	-.14	.01	-.03	-.21	-.18	-.06	-.31	.03	-.10

Nota: DL= dolor; EN= nivel de energía; RG= rigidez; SÑ= problemas de sueño; DEP= depresión; MEM= trastornos de memoria; AN= ansiedad; TC= dolor al tacto; EQ= problemas de equilibrio; SA= sensibilidad ambiental; SDNN= desviación estándar de los intervalos RR; RMSSD: raíz cuadrada del valor medio de la suma de las diferencias al cuadrado de todos los intervalos RR sucesivos; pNN50: porcentaje de intervalos RR consecutivos que discrepan más de 50 milisegundos entre sí; tri.index: índice de triangulación; VLF: potencia de muy baja frecuencia; LF: potencia de baja frecuencia; HF: potencia de alta frecuencia; LF/HF: proporción de LF entre HF; ms: milisegundos; ms<sup>2</sup>: milisegundos al cuadrado; \*\* $p < .01$ , \* $p < .05$ .

## Discusión

El presente trabajo tiene como objetivo comprobar si existe un desequilibrio en el funcionamiento del SNA evaluado mediante la VFC en mujeres con FM, y comprobar su relación con el estado de salud percibido y los síntomas más frecuentes asociados a esta condición. En este sentido, tal y como se esperaba, se hallaron diferencias significativas entre las mujeres con FM y el grupo control sano en la mayoría de los parámetros de la VFC que reflejan en general la actividad del SNPA y de otros sistemas (SDNN, índice de triangulación, VLF, HF). Las mujeres con FM presentaron hipoactividad o una actividad más disminuida parasimpática, hormonal y termorreguladora que las mujeres sanas en situación de reposo. Sin embargo, no se hallaron diferencias significativas en otros parámetros que reflejan también la actividad parasimpática (RMSSD, pNN50), simpática (LF), y el equilibrio simpático-vagal (LF/HF). Los resultados son coincidentes con otros estudios respecto a las diferen-

cias obtenidas en los parámetros SDNN, VLF y HF (del Paso et al., 2011; Kulshreshtha y Deepak, 2013; Lerma et al., 2011), si bien la mayoría de los estudios obtienen también diferencias significativas en los parámetros RMSSD, LF y LF/HF (Doğru et al., 2009; Lerma et al., 2011; del Paso et al., 2011). En un trabajo reciente meta-analítico se concluye que los parámetros más utilizados y que con más consistencia han diferenciado a los sujetos con FM de los sanos en la VFC son el SDNN, el HF, el LF/HF y los intervalos RR (Tracy et al., 2016) apoyando así la existencia de la disautonomía en la FM. En nuestro caso, la ausencia de diferencias significativas en el valor LF/HF, no permite concluir que en nuestra muestra de mujeres con FM exista disautonomía definida como un desequilibrio simpático-vagal, aunque sí una actividad parasimpática o vagal disminuida. Respecto los intervalos RR, aunque en estudios previos diferenciaron a la población con FM de los sanos, en nuestro estudio no lo utilizamos por ser un parámetro sensible a interferencias. Por ello, y siguiendo las recomendacio-

nes del estudio de Acharya et al. (2006) utilizamos un parámetro de medida geométrico similar, el índice de triangulación, que no se había utilizado previamente en FM y que en este estudio diferencia a las muestras o grupos, reflejando además peor salud en la FM en términos de mayor riesgo cardiaco.

No obstante, de cara a la comparación e interpretación de los resultados obtenidos, es importante tener en cuenta una serie de características metodológicas de la investigación desarrollada hasta el momento. En primer lugar debemos señalar los diferentes tiempos de registro de los datos electrocardiográficos. La mayoría de los estudios realiza una monitorización ambulatoria o electrocardiografía de 24 horas (Barrera, Cortés, Mendieta y Guerrero, 2015; Dođru et al., 2009; Lerma et al., 2011; Martínez-Lavín, Hermosillo, Rosas y Soto, 1998; Raj et al., 2000), mientras que solo un trabajo realiza un registro de 5 minutos (Kulshreshtha y Deepak, 2013) como es nuestro caso. El tiempo de la monitorización cardiaca es importante de cara a la comparación de datos teniendo en cuenta que el registro ambulatorio de 24 horas, que incluye las horas del sueño, da valores diferentes a los registros de corta duración como el realizado en este estudio.

En segundo lugar, otro aspecto que llama la atención, y que limita la comparación de los resultados, es la falta de consenso respecto a los parámetros de la VFC utilizados para medir el funcionamiento del SNA. Algunos trabajos utilizan diferentes parámetros de dominio de frecuencias (Cohen et al., 2000; Dođru et al., 2009; Martínez-Lavín et al., 1998), otros de tiempo (Lerma et al., 2011) o combinan parámetros tanto de frecuencias como de tiempo pero dispares entre los distintos estudios (Figuroa et al., 2008; Kulshreshtha y Deepak, 2013; Sañudo et al., 2010). En un estudio meta-analítico también critican que el parámetro LF y HF se calcula de forma dispar, a veces en unidades normalizadas ( $HF_{nu}=LF$  ó  $HF-VLF$ ) (Dođru et al., 2009; Kulshreshtha y Deepak, 2013) otras en valores absolutos (Martínez-Lavín et al., 1998) o en porcentaje ( $HF\%$ ) (Cohen et al., 2000) limitando así la comparación de estos valores (Tracy et al., 2016).

Finalmente, otro aspecto que limita la comparación de resultados es el tipo de muestra utilizada. En los estudios previos las muestras fueron reclutadas de un contexto clínico (Cohen et al., 2000; Barrera et al., 2015; Kulshreshtha y Deepak, 2013; Lerma et al., 2011) mientras que este trabajo es el primero en que se recluta de asociaciones de afectadas, por tanto de un contexto comunitario, cuyos casos suelen ser más leves y heterogéneos (EPISER, 2000). En este sentido, es posible que precisamente por ello no se haya constatado la disautonomía que caracteriza a las muestras clínicas, aunque ambas

comparten la disfunción a nivel parasimpático en comparación con las sanas. De hecho, en este estudio, el valor obtenido en el parámetro LF /HF (mal alto) en comparación con las muestras clínicas, sugiere que nuestra muestra comunitaria tiene un mejor estado de salud, lo cual apoyaría la cuestión observada (Dođru et al., 2009; Lerma et al., 2011; Rodas et al. 2008a; Silva et al., 2014). En esta línea, también existe evidencia de que las muestras de atención especializada son casos más graves que los del primer nivel asistencial (Lledó, Pastor, Pons, López-Roig y Terol, 2009). Por todo lo mencionado, en este tipo de patología hay que considerar la procedencia de la muestra para la comparación de resultados, y ser cautelosos con la generalización de los mismos.

En cuanto al segundo objetivo referido a la relación de la VFC con las distintas dimensiones del estado de salud percibido, se obtuvieron relaciones significativas entre el parámetro pNN50 con la dimensión síntomas y la puntuación total del impacto de la FM sobre el estado de salud percibido. Asimismo, este parámetro de dominio espectral, que ofrece información acerca de variaciones altas espontáneas de la frecuencia cardiaca, presenta un valor más bajo en la muestra con FM que en las sanas, lo que refleja fundamentalmente la hipoactividad del SNPA. Por tanto, resulta coherente la relación obtenida con una peor percepción de estado de salud y síntomas, tal y como se ha comprobado en otros estudios con muestra sana (Capdevila et al., 2008) y con FM (Lerma et al., 2011; Mostoufi et al., 2012). Asimismo, obtuvimos relaciones significativas entre parámetro LF con la mayoría de las dimensiones del estado de salud pero en el sentido contrario al obtenido en estudios previos (Cohen et al., 2000; Lerma et al., 2011; Sañudo et al., 2015). En nuestro caso puntuaciones más altas en el parámetro LF, que reflejan una actividad aumentada o hiperactividad del SNS en estado de reposo, se relaciona con un mejor estado de salud. A este respecto cabe señalar que precisamente este parámetro ha sido muy cuestionado o controvertido porque sus valores pueden verse influidos por frecuencias respiratorias bajas, inferiores a 7 respiraciones por minuto (Rodas et al., 2008a; Tracy et al., 2016). Es posible que evaluar la VFC en estado de reposo, que implica una baja frecuencia de respiraciones, pudiera haber interferido en el correcto registro de este parámetro. Asimismo, los trabajos que obtienen relaciones en el sentido teórico esperado se realizaron en el contexto de programas de intervención con ejercicio físico (Figuroa et al. 2008; Sañudo et al. 2015) o incluso con registros a lo largo del día, durante la realización de actividades de la vida diaria (con Holter) (Lerma et al. 2011; Martínez-Lavín et al. 1998) lo cual supone situaciones en donde la frecuencia respiratoria es más alta.

Respecto a las relaciones entre actividad del SNA con los síntomas específicos de la FM, se hallaron relaciones significativas entre todos los parámetros de la VFC (salvo con el LF/HF) con los síntomas más característicos de la FM (dolor, sueño, memoria, ansiedad, depresión y problemas de memoria). Este resultado coincide con los resultados de los estudios previos y, por tanto, aporta evidencia sobre la implicación del desequilibrio en el funcionamiento del SNA con la sintomatología propia de la FM (Cohen et al., 2000; Lerma et al., 2011). Entre los síntomas evaluados, tanto la ansiedad como los problemas de sueño se relacionaron con todos los parámetros de la VFC y con los valores de significación más altos, lo cual es relevante si se considera que estos síntomas son muy predominantes en la FM. Además, considerando que la ansiedad es uno de los correlatos emocionales del estrés (Sierra, Ortega y Zubeiat, 2003), estos resultados apoyarían, por un lado, la idea de que la VFC proporciona información sobre la capacidad del SNA para organizar una respuesta homeostática efectiva de acuerdo con las demandas de la situación; y por otro, la hipótesis de que en la FM se desarrolla un problema de regulación del estrés (Staud, 2008). En esta línea, en un estudio previo se comprobó que en los pacientes con FM en situación de estrés se producía un desequilibrio simpático, que a su vez estaba relacionado con la función del ventrículo izquierdo pudiendo afectar al miocardio a través del deterioro en la microcirculación o en la función endotelial (Cho et al., 2010).

Por otra parte, aunque los resultados apoyan claramente la relación de la VFC, del desequilibrio del SNA, con los síntomas propios de la FM, su relación con la percepción del impacto en el funcionamiento físico y social no se ha podido comprobar. Es posible que factores cognitivos y sociales medien o modulen estas relaciones, o incluso que no sea apropiado un registro de la VFC en reposo para la comprobación de su relación con el impacto en las actividades de la vida diaria, resultando más pertinente su evaluación durante la actividad.

En resumen, se ha comprobado que en las mujeres con FM el funcionamiento del SNA se encuentra alterado en términos de hipoactividad parasimpática, hormonal y termorreguladora en estado de reposo. Sin embargo, no se ha hallado un predominio simpático frente al parasimpático como apuntan la mayoría de los estudios (per ejemplo, Da Cunha Ribeiro et al., 2011) aunque este resultado puede deberse al origen comunitario de nuestra muestra, cuyos casos suelen ser más leves en cuanto a la gravedad del problema. En este sentido es posible que el empeoramiento de los síntomas de la FM implique finalmente la disautonomía o viceversa.

Asimismo aunque los resultados son prometedores respecto a que algunos parámetros de la VFC son indicativos del estado de salud percibido, como el PNN50, se recomienda seguir profundizando en su estudio; mientras que la consistencia de la relación entre la VFC y los síntomas más predominantes de la FM, abre la posibilidad de que se pueda utilizar esta medida como un indicador objetivo complementario de la gravedad de los síntomas, incluso del estadio del problema así como de la capacidad del manejo del estrés. Esto supondría un avance importante dado que no existe ninguna prueba de laboratorio ni hallazgo radiológico específico para el diagnóstico de la FM.

## Referencias

- Álvarez, T., y Traver, F. (2010). Una visión psiconeuroinmunológica de la fibromialgia. *Revista de Psicopatología y Psicología Clínica*, 15 (3), 149-163. doi:10.5944/rppc.vol.15.num.3.2.
- Acharya, U. R., Joseph, K. P., Kanathal, N., Lim, C. M., & Suri, J. S. (2006). Heart rate variability: a review. *Medical & Biological Engineering & Computing*, 44, 1031-1051. doi:10.1007/s11517-006-0119-0
- Barrera, M. I., Cortés, J. F., Mendieta, D., y Guerrero, D. (2015). Disminución del influjo parasimpático en fibromialgia: su relación con la psiquiatría en un centro especializado de referencia nacional. *Salud Mental*, 38 (2), 123-128. doi:10.17711/SM.0185-3325.2015.017.
- Bellato, E., Marini, E., Castoldi, F., Barbasetti, N., Mattei, L., Bonasia, D. E., & Blonna, D. (2012). Fibromyalgia syndrome: Etiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Pain Research and Treatment*, 1, 1-7. doi:10.1155/2012/426130.
- Blümel, J. F., Palacios, S., Legorreta, D., Vallejo, M. S., & Sarra, S. (2012). Is fibromyalgia part of the climateric syndrome? *Maturitas*, 73, 87-93. doi:10.1016/j.maturitas.2012.06.00.
- Cancino, J. (2011). Variabilidad del ritmo cardiaco: ¿Por qué el caos puede ser saludable? *Revista de Ciencias del Ejército y la Salud*, 9 (1), 22-32. doi:10.15517/pensarmov.v9i1.389.
- Capdevila, L., Rodas, G., Ocaña, M., Parrado, E., Pintanel, M., y Valero, M. (2008). Variabilidad de la frecuencia cardiaca como indicador de salud en el deporte: Validación con un cuestionario de calidad de vida (SF-12). *Apunts. Medicina de l'esport*, 158, 62-69.
- Cardona-Arias, J. A., León-Mira, V., y Cardona-Tapias, A. A. (2013). Calidad de vida relacionada con la salud en adultos con fibromialgia, 2012. *Asociación Colombiana de Reumatología*, 20 (1), 19-29. doi:10.1016/S0121-8123 (13)70009-4.
- Chalaye, P., Goffaux, P., Bourgault, P., Lafrenaye, S., Devroede, G., Watier, A., & Marchand, S. (2012). Comparing pain modulation and autonomic responses in fibromyalgia and irritable bowel syndrome patients. *The Clinical Journal of Pain*, 28 (6), 519-526. doi:10.1097/AJP.0b013e31823ae69e.
- Cho, K. I., Lee, J. H., Lee, H. G., Kim, S. M., & Kim T. I. (2010). Assessment of myocardial function in patients with fibromyalgia and the relationship to chronic emotional and physical stress. *The Korean Society of Cardiology*, 40, 74-80. doi:10.4070/kcj.2010.40.2.74.

- Cohen, H., Neumann, L., Shore, M., Amir, M., Cassuto, Y., & Buskila, D. (2000). Autonomic dysfunction in patients with fibromyalgia: application of power spectral analysis of heart rate variability. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 29 (4), 217-227.
- da Cunha Ribeiro, R. P., Roschel, H., Antioli, G. G. Dassouki, T., Perandini, L. A., da Sá Pinto, A. L., Rodrigues, F., Bonfá, E., & Gualano, B. (2011). Cardiac autonomic impairment and chronotropic incompetence in fibromyalgia. *Arthritis Research & Therapy*, 13, 190-194. doi:10.1186/ar3519.
- de Souza, F., Lombarda, I., Barbosa, R. C., Tadeo, F., Rejane, N., Amorim, R. E., Alambert, P. A., y da Costa, R. (2013). Investigation of stress, anxiety and depression in women with fibromyalgia: A comparative study. *Revista Brasileira de Reumatologia*, 54 (1), 27-32. doi:10.1016/j.rbre.2014.02.003.
- del Paso, G.A., Garrido, S., Pulgar, A., & Duschek, S. (2011). Autonomic cardiovascular control and responses to experimental pain stimulation in fibromyalgia syndrome. *Journal of Psychosomatic Research*, 70, 125-134. doi:10.1016/j.jpsychores.2010.09.012.
- Díaz-Piedra, C., Di Stasi, L. L., Baldwin, C. M., Buela, G., & Catena, A. (2014). Sleep disturbances of adult women suffering from fibromyalgia: A systematic review of observational studies. *Sleep Medicine Reviews*, 21, 86-99. doi:10.1016/j.smrv.2014.09.001.
- Doğru, M. Y., Gülümşen, A., Tosun, A., Keleş, I., Güneri, M., Arslan, A., Ebinç, H., & Orkun, S. (2009). Correlations between dysfunction and circadian changes and arrhythmia prevalence in women with fibromyalgia syndrome. *Andolu Kardiyol Derg*, 9 (2), 110-117.
- El-Sawy, N., El-Tantawi, G., Hadi Achmawi, G. A., Sultan, H., & Yoinis, S. (2012). Autonomic changes in fibromyalgia: Clinical and electrophysiological study. *Alexandria Journal of Medicine*, 48, 215-222. doi:10.1016/j.ajme.2012.02.007.
- Figueroa, A., Kingsley, J. D., McMillan, V., & Panton, L. B. (2008). Resistance exercise training improves heart rate variability in women with fibromyalgia. *Clinical Physiology and Functional Imaging*, 28, 49-54. doi:10.1111/j.1475-097X.2007.00776.x.
- Gómez-Alcaina, B., Montero-Marín, J., Demarzo, M. M. P., Pereira, J. P., y García-Campayo, J. (2013). Utilidad de los marcadores biológicos en la detección precoz y prevención del síndrome de burnout. *Revista de Psicopatología y Psicología Clínica*, 18 (3), 245-253. doi:10.5944/rppc.vol.18.num.3.2013.12924.
- González, E., Elorza, J., y Failde, I. (2010). Comorbilidad psiquiátrica y fibromialgia: Su efecto sobre la calidad de vida de los pacientes. *Actas Españolas de Psiquiatría*, 38 (5), 295-300.
- Hassett, A. L., Radvanski, D. C., Vaschillo, E. G., Vaschillo, B., Sigal, L. H., Katsamanis-Karavidas, M., Buyske, S., & Lehrer, P. M. (2007). A pilot study of the efficacy of heart rate variability (HRV) biofeedback in patients with fibromyalgia. *Applied Psychophysiology and Biofeedback*, 32, 1-10. doi:10.1007/s10484-006-9028-0
- Häuser, W., y Wolfe, F. (2012) Diagnosis and diagnostic test for fibromyalgia (syndrome). *Reumatismo*, 64 (4), 194-205. doi:10.4081/reumatismo.2012.194
- Kulshreshtha, P., & Deepak, K. K. (2013). Autonomic nervous system profile in fibromyalgia patients and its modulation by exercise: a mini review. *Clinical Physiology and Functional Imaging*, 33, 83-91. doi:10.1111/cpf.12000.
- Lerma, C., Martínez, A., Ruiz, N., Vargas, A., Infante, O., & Martínez-Lavín, M. (2011). Nocturnal heart rate variability parameters as potential fibromyalgia biomarker: correlation with symptoms severity. *Arthritis Research & Therapy*, 13, 185-193. doi:10.1186/ar3513.
- Lledó, A., Pastor, M. A., López-Roig, S., y Nieto, M. F. (2011). Factores psicosociales y utilización de los servicios sanitarios en la fibromialgia. *International Journal of Psychological Research*, 4 (2), 80-91.
- Lledó, A., Pastor, M. A., Pons, N., López-Roig, S., & Terol, M. C. (2009). Comparing fibromyalgia patients from primary care and rheumatology settings: Clinical and psychosocial features. *Rheumatology international. Clinical and experimental investigations*, 29, 1551-1160. doi:10.1007/s00296-008-0818-y
- Martínez-Lavín, M. (2004). Análisis cibernéticos de la variabilidad de la frecuencia cardíaca en pacientes con fibromialgia. *Archivos de Cardiología de México*, 74, 485-488.
- Martínez-Lavín, M. (2007). Biology and therapy of fibromyalgia. Stress, the stress response system, and fibromyalgia. *Arthritis Research & Therapy*, 9, 216. doi:10.1186/ar2146.
- Martínez-Lavín, M., Hermosillo, A. G., Rosas, M., & Soto, M. E. (1998). Circadian studies of autonomic nervous balance in patients with fibromyalgia: A heart rate variability analysis. *Arthritis Rheumatology*, 41 (11), 1966-1971.
- Mc Cr aty, R., Atkinson, M., Tomasino, D., & Bradley, R. T. (2009). The coherent heart: Heart-brain interactions, psychophysiological coherence, and the emergence of system-wide order. *Integral review*, 5 (2), 27-115.
- Meeus, M., Goubert, D., De Ba cker, F., Struyf, F., Hermans, L., Coppieters, I., De Wa ndele, I., Da Si lva, H., & Calders, P. (2013). Heart rate variability in patients with fibromyalgia and patients with chronic fatigue syndrome: A systematic review. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 43 (2), 279-287. doi:10.1016/j.semarthrit.2013.03.004.
- Mostoufi, S. M., Afari, N., Ahumada, S. M., Reis, V., & Loebach, J. (2012). Health and distress predictors of heart rate variability in fibromyalgia and other forms of chronic pain. *Journal of Psychosomatic Research*, 72, 39-44. doi:10.1016/j.jpsychores.2011.05.007.
- Raj, S. R., Brouillard, D., Simpson, C. S., Hopman, W. M., & Abdollah, H. (2000). Dysautonomia among patients with fibromyalgia: a noninvasive assessment. *Journal Rheumatology*, 27 (11), 2660-2665.
- Riva, R., Mork, P. J., Westgaard, R. H., Okkenhaud, T., & Lundberg, U. (2012). Catecholamines and heart rate in female fibromyalgia patients. *Journal of Psychosomatic Research*, 72, 51-57. doi:10.1016/j.psychores.2011.09.010.
- Rodas, G., Pedret, C., Ramos, J., y Capdevila, L. (2008a). Variabilidad de la frecuencia cardíaca: Concepto, medidas y relación con aspectos clínicos (I). *Archivos de Medicina del Deporte*, 123, 41-47.
- Rodas, G., Pedret, C., Ramos, J., y Capdevila, L. (2008b). Variabilidad de la frecuencia cardíaca: Concepto, medidas y relación con aspectos clínicos (II). *Archivos de Medicina del Deporte*, 124, 119-127.
- Salgueiro, M., García-Leiva, J. M., Ballesteros, J., Hidalgo, J., Molina, R., & Calandre, E. P. (2013). Validation of a spanish version of the revised fibromyalgia impact questionnaire (FI QR ).

- Health and quality of life outcomes*, 11, 132-140. doi:10.1186/1477-7525-11-132.
- Sánchez, P. T., Sánchez, J. M., de Lamo, M., y Peiró, G. (2014). Psicobioquímica (estrés, ansiedad y depresión) en fibromialgia. *Cuadernos Monográficos de Psicobioquímica*, 3, 55-68.
- Sañudo, B., Galiano, D., Carrasco, L., Saxton, J., y de Hoyo, M. (2010). Respuesta autónoma e influencia sobre la calidad de vida de mujeres con fibromialgia tras una intervención de ejercicio físico a largo plazo. *Rehabilitación (Madrid)*, 44 (3), 244-249. doi:10.1016/j.rh.2009.11.008.
- Serino, S., Cipresso, P., Gaggioli, A., Pallavicini, F., Cipresso, S., Campanaro, D., & Riva, G. (2014). Smartphone for self-management of psychological stress: A preliminary evaluation of positive technology app. *Revista de Psicopatología y Psicología Clínica*, 19 (3), 253-260. doi:10.5944/rppc.vol.19.num.3.2014.13906.
- Silva, M., Quagliotti, J. L., Arena, R., Orsini, B. R., Gonçalves, R., & Borghi-Silva, A. (2014). Effects of posteroanterior thoracic mobilization on heart rate variability and pain in women with fibromyalgia. *Rehabilitation Research and Practice*, 1, 1-6. doi:10.1155/2014/898763.
- Staud, R. (2008). Heart rate variability as a biomarker of fibromyalgia syndrome. *Future Rheumatology*, 3 (5), 475-483. doi:10.2217/17460816.3.5.475.
- Tarvainen, M. P., Niskanen, J-P, Lipponen, J. A., Ranta-aho, P. O., & Karjalainen, P. A. (2014). Kubios HR V- Heart rate variability analysis software. *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, 113, 210-220. doi:10.1016/j.cmpb.2013.07.024
- Tracy, L. M., Iannou, L., Baker, K. S., Gibson, S. J., Georgiou-Karistianis, N., & Glummarra, M. J. (2016). Meta-analytic evidence for decreased heart rate variability in chronic pain implicating parasympathetic nervous system dysregulation. *Pain*, 157 (1), 7-29. doi:10.1097/j.pain.0000000000000360.
- Triviño, A., Solano, M. C., y Siles, J. (2014). La cronicidad de la fibromialgia. Una revisión de la literatura. *Enfermería Global*, 35, 273-392. doi:10.6018/eglobal.13.3.182621.
- Valverde, M., Juan, A., Ribas, B., Benito, J. C., Carmona, L., y grupo de trabajo EP IS ER (2000). Prevalencia de la fibromialgia en la población española. *Revista Española de Reumatología*, 27, 157.
- Vargas-Alarcón, G., Fragoso, J. M., Cruz-Robles, D., Vargas, A., Martínez, A., Lao-Villadóniga, J. I., García-Fructuoso, F., Vallejo, M., & Martínez-Lavín, M. (2009). Association of adrenergic receptor gene polymorphisms with different fibromyalgia syndrome domains. *Arthritis & Rheumatis*, 60 (7), 2169-2173. doi:10.1002/art.24655.
- White, K. P., Harth, M., Speechley, M., & Østbye, T. (1999). Testing and instrument to screen for fibromyalgia syndrome in general population studies: the london fibromyalgia epidemiology study screening questionnaire. *The Journal of Rheumatology*, 26 (4), 880-884.
- Wolfe, F., Smythe, H. A., Yunus, M. B., Bennett, R. M., Bombardier, C., Goldenberg, D. L., Tuqwell, P., ... & Sheon, R. P. (1990). The american college of rheumatology 1990 criteria for the classification of fibromyalgia: Report of the multicenter criteria committee. *Arthritis & Rheumatism*, 33 (2), 160-172.