

Neuroimagen en fibromialgia

José M. Gómez-Argüelles, Ceferino Maestú-Unturbe, Enrique J. Gómez-Aguilera

Unidad de Fibromialgia; Servicio de Neurología; Hospital Universitario Quirón y Hospital Ruber Juan Bravo (J.M. Gómez-Argüelles, C. Maestú-Unturbe). Servicio de Neurología; Hospital Universitario de Tajo (J.M. Gómez-Argüelles). Grupo de Bioingeniería y Telemedicina; Centro de Tecnología Biomédica; Universidad Politécnica de Madrid; Madrid, España (J.M. Gómez-Argüelles, C. Maestú-Unturbe, E.J. Gómez-Aguilera).

Correspondencia:

Dr. José María Gómez Argüelles.
Servicio de Neurología. Hospital
Universitario Madrid-Quirón.
Diego de Velázquez, 1. E-28223
Pozuelo de Alarcón (Madrid).

E-mail:

jmgarguelles@yahoo.es

Aceptado tras revisión externa:

04.04.18.

Cómo citar este artículo:

Gómez-Argüelles JM, Maestú-Unturbe C, Gómez-Aguilera EJ. Neuroimagen en fibromialgia. Rev Neurol 2018; 67: 394-402.

© 2018 Revista de Neurología

Introducción. La mayoría de las investigaciones actuales sugiere que la fibromialgia es una enfermedad producida por una alteración en el procesamiento de la señal dolorosa en el sistema nervioso central. En los últimos años, gracias al avance de las técnicas de imagen cerebral no invasivas o mínimamente invasivas, se ha podido averiguar cómo participan las diferentes áreas del sistema nervioso en la etiopatogenia de enfermedades consideradas hasta ahora como de perfil funcional.

Objetivo. Describir los cambios objetivados, tanto funcionales como estructurales, que ocurren en el cerebro de pacientes con fibromialgia a través de las técnicas de neuroimagen disponibles en la actualidad.

Desarrollo. Se revisan los estudios clínicos, tanto anatómicos como moleculares, que se han realizado hasta ahora, con las diferentes técnicas de imagen cerebral, en el campo de la fibromialgia.

Conclusiones. Se han descrito diferentes áreas del sistema nervioso central, relacionadas entre sí, que se alteran no sólo de forma funcional, sino también estructural, en los pacientes con fibromialgia. Estas áreas involucradas se extienden más allá de los circuitos de dolor, lo que explicaría la variada sintomatología de los pacientes y el dolor característico referido por ellos.

Palabras clave. Fibromialgia. Neuroimagen. Resonancia magnética. Tomografía computarizada de emisión monofotónica. Tomografía por emisión de positrones. Tractografía.

Introducción

La fibromialgia es una enfermedad de origen aún desconocido, que afecta al 2-4% de la población en los países industrializados, fundamentalmente a las mujeres, con inicio de la enfermedad en edades comprendidas entre 20 y 40 años [1], que cursa de forma crónica con dolor como síntoma cardinal, pero al que se asocia múltiple sintomatología, fundamentalmente de la esfera neurológica, como fatiga, problemas de sueño y problemas neurocognitivos (trastornos de concentración y de memoria).

Una idea cada vez más plausible sugiere que en los sujetos con fibromialgia existe una alteración funcional, y posiblemente también estructural, del sistema nervioso central (SNC), que conlleva una amplificación de las señales sensoriales [2,3].

Hace unos 25 años, cuando no se disponía de los métodos de imagen actuales, el conocimiento del cerebro y su relación con distintos trastornos de perfil subjetivo, como el dolor, se circunscribía a los estudios neurofisiológicos o los estudios en animales. Con el advenimiento de las nuevas técnicas de neuroimagen hemos asistido a una verdadera revolución en el conocimiento de las interrelaciones del cerebro con las enfermedades que cursan con dolor, y su comparación con sujetos sanos.

Ahora podemos aseverar el papel de la corteza cerebral en la percepción del dolor, y comenzar a subdividir las distintas áreas corticales y subcorticales en función de su papel en la modulación y percepción del dolor [4]. La neuroimagen permite visualizar lo que ocurre en el SNC para que el ser humano tenga esa percepción conocida como dolor.

En esta revisión de diversos estudios de imagen cerebral, describimos y contrastamos los resultados encontrados con los diversos métodos, que varían en invasividad y en resolución temporal y espacial.

Tipos de estudios en neuroimagen

Hasta ahora se han utilizado diferentes técnicas de imagen cerebral en el estudio de la fibromialgia, que podemos agrupar en cinco clases: estudios de actividad metabólica basal, estudios anatómicos, estudios moleculares, estudios tras aplicación de un estímulo o realización de una tarea y estudios tras tratamiento experimental.

Estudios de actividad metabólica basal

Inicialmente, la forma de valorar la función cerebral se basaba en estudios que medían el metabolismo

basal, en sujetos que no realizaban ninguna tarea, y no se aplicaba ninguna intervención sobre ellos. Habitualmente se trataba de estudios con grupo control, emparejando a los pacientes con fibromialgia con sujetos sanos de similares características demográficas. Con ellos se esperaba encontrar la alteración metabólica que diferenciase la fibromialgia del resto de la población, y que sirviera como marcador de su gravedad.

Los primeros estudios se realizaron con la técnica de tomografía computarizada de emisión monofotónica (SPECT) cerebral. El primero fue en 1995 por Mountz et al, quienes describieron reducción del flujo sanguíneo cerebral basal regional en el tálamo y en el núcleo caudado de forma bilateral, comparando 10 sujetos con fibromialgia frente a siete controles [5]. Un estudio posterior con SPECT en 17 pacientes objetivó descenso del flujo sanguíneo cerebral basal regional en el tálamo derecho [6]. Estos cambios en el metabolismo cerebral no se han corroborado con la tomografía por emisión de positrones (PET) cerebral [7,8], salvo en un reciente estudio de Usui et al, que objetiva hipermetabolismo en el tálamo y en el núcleo lentiforme, lo cual se asociaba además a mejor pronóstico [9].

La baja resolución de la PET y la SPECT, así como la radiación ionizante producida por estas técnicas, ha hecho buscar métodos más sensibles y más seguros en el estudio de la fibromialgia. El método más utilizado hoy en día para estudiar la actividad metabólica es la resonancia magnética funcional (RMf) en estado de reposo [10,11]. El paciente debe permanecer despierto, con los ojos cerrados, o mirando a un punto fijo. La RMf se basa fundamentalmente en explotar la propiedad física que tiene la desoxihemoglobina de ser paramagnética. Una sustancia paramagnética afecta a los tiempos de relajación T_2 de los protones de hidrógeno contenidos en las moléculas de agua cuando se someten a un campo magnético y atenúa la intensidad de señal en la RM (se conoce como contraste BOLD). Por tanto, la RMf es capaz de valorar los cambios hemodinámicos cerebrales que acompañan a la activación neuronal de la siguiente manera: cuando se incrementa localmente la actividad neuronal, se produce un incremento local del metabolismo y de la perfusión cerebral. Esto hace que aumente significativamente la cantidad de oxígeno que llega a esta zona cerebral activada, pero aunque existe una mayor demanda energética, el consumo de oxígeno permanece más o menos constante y, por tanto, cuando aumenta el flujo sanguíneo, la extracción de oxígeno es similar, por lo que disminuye la desoxihemoglobina y aumenta la oxihemoglobina en el le-

cho venoso, lo que genera un aumento de la señal en la RM. Al contrario de la PET o la SPECT, que utilizan trazadores inyectables, la técnica con BOLD tiene la ventaja de usar la propiedad magnética de la hemoglobina desoxigenada, lo que suprime la señal del tejido adyacente en la RM. Cualquier fluctuación en la oxigenación regional cerebral puede medirse de forma tridimensional para describir de forma milimétrica los cambios metabólicos.

Hoy se sabe que la energía consumida por la actividad neuronal generada durante la realización de tareas es menor del 5% de toda la energía empleada por el cerebro, y el resto de la energía se consume en una actividad de fondo no relacionada con la ejecución de tareas cognitivas (se consume en la actividad intrínseca o espontánea). En el campo de la neuroimagen se consideró durante años como ruido aleatorio de muy bajas frecuencias, por lo cual se excluía y desaprovechaba. Sin embargo, se ha comprobado que estas activaciones no son aleatorias y están bien estructuradas y organizadas. Estas fluctuaciones intrínsecas y espontáneas son importantes para conocer la conectividad funcional cerebral: es en lo que consiste el estudio de la red neuronal por defecto o conectividad neuronal en estado de reposo.

En el primer estudio publicado a este respecto [12] se describe aumento de la conectividad neuronal en estado de reposo, la ínsula y la corteza somatosensorial secundaria izquierda (S2), así como también entre otra área cerebral de reposo, como es la red de atención ejecutiva y la ínsula bilateral. En otro estudio posterior utilizando RMf en estado de reposo para objetivar fluctuaciones de baja frecuencia mediante un estudio de análisis de densidad espectral, se objetivó un aumento de la conectividad metabólica las áreas S1 y motora suplementaria, la corteza prefrontal dorsolateral y la amígdala [13]. El resumen de los resultados se describe en la tabla I.

Estudios anatómicos

Se basan en el simple estudio de la estructura cerebral, no requieren la participación del sujeto en ninguna tarea en particular y no se realiza actividad experimental alguna.

Miden la cantidad de sustancia gris y sustancia blanca de cada área cerebral. Para la sustancia gris se utiliza fundamentalmente la morfometría basada en vóxel, la cual provee un análisis estructural cerebral vóxel a vóxel [14,15], estimando la cantidad de sustancia gris en determinadas regiones del cerebro y pudiendo realizar un análisis del espesor de la corteza cerebral. Para la sustancia blanca se utiliza fundamentalmente el tensor de difusión, basándose

Tabla I. Resumen de los resultados de la actividad metabólica basal en fibromialgia.

	Refs.	Pacientes	Resultados
SPECT	[5]	10 mujeres	↓ tálamo y núcleo caudado
	[6]	17 mujeres	↓ tálamo
	[8]	8 mujeres	↑ corteza retrosplenial
PET	[7]	12 mujeres	Sin cambios
	[9]	18 mujeres	↑ tálamo y núcleo lentiforme
RMf	[12]	10 mujeres	↑ RND y RAE más ínsula
	[13]	19 mujeres	↑ S1, AMS, CPFDL y amígdala

AMS: área motora suplementaria; CPFDL: corteza prefrontal dorsolateral; PET: tomografía por emisión de positrones; RAE: red de atención ejecutiva; RMf: resonancia magnética funcional; RND: red neuronal por defecto; S1: área somatosensorial S1; SPECT: tomografía computarizada de emisión monofotónica.

en las propiedades de difusión del agua en el tejido neuronal para hacer estimaciones de la integridad de la sustancia blanca y de conectividad de las fibras en diferentes áreas (tractografía). Ambos métodos utilizan la RM como base para su estudio. Una técnica complementaria es el análisis del espesor cortical, que estima el espesor del manto de la corteza cerebral.

Cambios anatómicos en la sustancia gris

En el primer estudio en que se valoraron las alteraciones estructurales de la sustancia gris en 10 pacientes con fibromialgia, se objetivó una reducción de la cantidad total de ésta, que además fue más prominente en pacientes de mayor edad [16]. Estudios posteriores con mayor número de pacientes muestran, en cambio, reducciones parciales de la sustancia gris, sobre todo en áreas que están consideradas parte integral de las vías relacionadas con el dolor, como la corteza cingulada anterior y medial, la corteza prefrontal medial y la ínsula [17-23]. También se han objetivado alteraciones en otras áreas no tan relacionadas directamente con el dolor, como el hipocampo, el parahipocampo y la corteza cingulada posterior [20,23]. Asimismo, se han descrito incrementos de sustancia gris en ciertas áreas, como los ganglios basales, la corteza prefrontal lateral, el área S1 y su área adyacente, la corteza parietal posterior [18,19]. Todos estos cambios se ha descrito que están relacionados con mayor o menor sensibilidad al dolor en pacientes con fibromialgia

[17,23], e incluso muestran correlación con los síntomas característicos de la enfermedad [24].

En general, parece existir cierta consistencia entre alteraciones en determinadas áreas de la sustancia gris relacionadas con el dolor. Otras áreas, relacionadas con tareas cognitivas, emocionales o de estado anímico, también se han visto alteradas en estos estudios, como las áreas prefrontales. También se ven alteradas estructuras relacionadas con la respuesta al estrés, como la amígdala o el hipocampo. Si bien es cierto que estas zonas intervienen en más funciones cerebrales, la observación de diferencias neuronales en estas áreas abre una puerta a la investigación de futuros estudios de neuroimagen.

Cambios anatómicos en la sustancia blanca

Otra cualidad anatómica de las neuronas es su capacidad de conectarse por medio de tractos de sustancia blanca, que unen áreas localizadas en muy distintas partes del SNC. Estos tractos se caracterizan por estar mielinizados.

La difusión libre permite que el agua se mueva en todas las direcciones posibles, y a esto se le llama difusión isótropa. Si el agua difunde en un medio con barreras, la difusión deja de ser uniforme y pasa a ser anisótropa. Esta forma de difundir se mide a través de la fracción de anisotropía, que es un valor que va de 0 a 1: 0 significa que es un medio donde el agua difunde con total libertad (agua libre en un medio isótropo), y 1, que las moléculas de agua se mueven de forma muy restringida en algunas direcciones y sólo pueden hacerlo en una determinada dirección (anisótropo). A partir de estas propiedades físicas se pueden generar imágenes en RM denominadas de tensor de difusión [25]. En la sustancia blanca, la vaina de mielina de los axones supone una barrera a la difusión perpendicular (difusividad radial) y una ruta para la difusión paralela en el sentido de la orientación de las fibras (difusividad axial). Existe evidencia de que una baja fracción de anisotropía, o lo que es lo mismo, una disminución de la mielinización de la sustancia blanca, se relaciona con una baja difusividad axial y, de forma inversamente proporcional, con un aumento de la difusividad radial [26].

En la fibromialgia hay cinco estudios que han descrito cambios en la sustancia blanca. En uno de ellos se objetiva reducción global en la sustancia blanca, con afectación de la fracción de anisotropía en regiones que conectan con la sustancia gris [19]. En otro estudio, se observa incremento de la fracción de anisotropía en la corteza prefrontal lateral y la corteza cingulada anterior, y reducción en el tálamo y el tracto corticotalámico [22]. La reducción de

la fracción de anisotropía en el tálamo también fue objetivada por otro estudio independiente [27]. Se ha descrito también un descenso de la fracción de anisotropía en la conexión del cuerpo calloso con S1 [28]. El interesante estudio realizado por Ceko et al observó diferencias de tractografía por franjas de edad. Los pacientes mayores de 50 años tienen un descenso de la fracción de anisotropía en la corteza cingulada posterior, mientras que los menores de esa edad muestra una alta fracción de anisotropía en las radiaciones talámicas y en la cápsula interna [17], sin que ello pueda deberse exclusivamente a los cambios propios del envejecimiento. El resumen de los resultados, tanto de la sustancia gris como de la sustancia blanca, se describe en la tabla II.

Estudios de biología molecular con neuroimagen

Un asunto que ha resultado muy enriquecedor en los últimos años en el estudio del SNC es poder conocer cómo se modifican los neurotransmisores y las concentraciones de sus metabolitos en las diferentes patologías, a través de los estudios de neuroimagen. Las técnicas de imagen molecular más utilizadas han sido, inicialmente a través de la PET, y posteriormente con la RM protónica por espectroscopia. Este último método es una forma no invasiva de cuantificar la concentración de los diferentes metabolitos en el cerebro humano. La RM protónica por espectroscopia genera un espectro químico específico, más que un mapa funcional, gracias a la excitabilidad de los protones a distintas frecuencias [29]. Dentro de las sustancias que se pueden analizar mediante la RM protónica por espectroscopia, el glutamato y la combinación de glutamato y glutamina (Glx) se asocian a una mayor excitabilidad neuronal. El N-acetil-aspartato (NAA) es la segunda molécula más común en el SNC, y se asocia con adecuada densidad y viabilidad neuronal [30]. La colina se relaciona con la integridad de la membrana celular, como es la mielina [31]. Todas estas moléculas (glutamato, Glx, NAA y colina) se describen en ocasiones como *ratios* de la creatinina y, por tanto, son valores relativos más que absolutos. Por último, otro neurotransmisor medible en el estudio del SNC es el ácido γ -aminobutírico (GABA), ya que se considera el principal inhibidor de éste.

De los estudios realizados con RM protónica por espectroscopia en la fibromialgia destacan tres estudios independientes que objetivan reducción del NAA en el hipocampo [32-34]. En otros estudios se objetivan niveles elevados de glutamato o Glx en la ínsula [35], la corteza cingulada posterior [34], la amígdala [36] y la corteza prefrontal ventrolateral

Tabla II. Resumen de los resultados en los cambios estructurales en la sustancia gris y la sustancia blanca en la fibromialgia.

	Pacientes	Resultados en la sustancia gris	Resultados en la sustancia blanca (FA)
Kuchinad et al [16]	10 mujeres	↓ sustancia gris	
Schmidt-Wilcke et al [23]	19 mujeres y 1 hombre	↓ tálamo y CCA	
Sundgren et al [27]	16 mujeres y 3 hombres		↓ tálamo
Lutz et al [22]	30 mujeres	↓ hipocampo	↑ CCA y CPF y ↓ tracto corticotalámico
Wood et al [20]	30 mujeres	↓ CCA y CCP	
Burgmer et al [50]	14 mujeres	↓ CCA, CPF lateral y amígdala	
Robinson et al [21]	14 mujeres	↓ ínsula y CCA	
Fallon et al [18]	16 mujeres	↑ área somatosensorial S1	
Ceko et al [17]	14 mujeres (> 50 años)	↓ CCA, CCP y CPF	↓ cuerpo calloso
	14 mujeres (< 50 años)	↑ ínsula, globo pálido	↑ radiación corticotalámica y cápsula interna
Jensen et al [19]	26 mujeres	↓ sustancia gris total, CCA, CPF y amígdala	↓ sustancia blanca cortical
Kim et al [28]	19 mujeres		↓ cuerpo calloso
Diaz-Piedra et al [24]	23 mujeres	↑ corteza orbitofrontal	

CCA: corteza cingulada anterior; CCP: corteza cingulada posterior; CPF: corteza prefrontal; FA: fracción de anisotropía.

[37]. También se ha objetivado elevación de la colina en el hipocampo [32] y la corteza prefrontal dorsolateral [38]. Y en un único estudio se ha observado una disminución del GABA en la ínsula [39].

En un reciente estudio multimodal utilizando espectroscopia por RM más PET se ha descrito que el descenso regional de sustancia gris se objetiva sólo en el tiempo de relajación T_1 , lo que se traduce en contenido en agua, y no a expensas de la concentración de receptores del GABA_A, que informaría de integridad neuronal, ni tampoco del NAA, también marcador de la viabilidad neuronal [40].

En los únicos estudios que se han realizado sólo con PET se ha descrito descenso en la recaptación de dopamina en el tálamo, la corteza cingulada anterior y la ínsula [41], y disminución de los receptores opioides- μ en la amígdala, el núcleo *accumbens* y la corteza cingulada anterior [3].

A pesar de la heterogeneidad de los resultados, se puede resumir que en esta patología existe un

Tabla III. Resumen de los cambios moleculares en fibromialgia.

	Refs.	Pacientes	Resultados
H-MRS	[38]	17 mujeres y 4 hombres	↑ colina en la CPF dorsolateral
	[32]	15 mujeres	↑ colina y ↓ NAA en el hipocampo
	[33]	16 mujeres	↓ NAA/creatinina en el hipocampo
	[35]	19 mujeres	↑ glutamato y Glx en la ínsula
	[36]	28 mujeres	↑ Glx en la amígdala
	[37]	11 mujeres y 1 hombre	↑ Glx/creatinina en la CPF ventrolateral
	[39]	16 mujeres	↓ GABA en la ínsula
	[34]	9 mujeres y 1 hombre	↑ Glx en la CCP y ↓ NAA en el hipocampo
H-MRS y PET	[40]	26 mujeres	↓ sustancia gris sin ↓ GABA _A
PET	[3]	17 mujeres	↓ receptor opioide-μ en la amígdala, la CCA y el núcleo <i>accumbens</i>
	[41]	7 mujeres	↓ dopamina en el tálamo, CCA e ínsula

CCA: corteza cingulada anterior; CCP: corteza cingulada posterior; CPF: corteza prefrontal; GABA: ácido γ-amino-butírico; Glx: combinación de glutamato y glutamina; H-MRS: resonancia magnética protónica por espectroscopia; NAA: N-acetil-aspartato; PET: tomografía por emisión de positrones.

aumento de los metabolitos excitadores del SNC y una disminución de los inhibidores (Tabla III).

Estudios tras la aplicación de un estímulo o realización de una tarea

Las bases físicas son similares a las técnicas utilizadas en la RMf en estado de reposo. Consisten en períodos con una actividad cerebral determinada de unos 30 segundos mediante un estímulo y otros 30 segundos con los ojos cerrados sin estímulo. Los datos son analizados y se identifican las áreas con variación de señal. La mayoría de los estudios que utilizan estímulos externos (habitualmente dolorosos) para provocar una respuesta cerebral se han realizado con RMf utilizando el método BOLD. La señal BOLD puede detectar pequeños cambios en diferentes áreas cerebrales, normalmente mediante la aplicación de un estímulo (*on*), y compararlos con el estado de no estimulación (*off*). Este método puede introducir incluso eventos aleatorios para evitar el sesgo de anticipación al estímulo. Existen estudios ante diferentes estímulos dolorosos; presión, calor, compuestos químicos o eléctricos, heridas por medio de una incisión, o incluso ante imágenes aversivas. Posteriormente se explicarán los estudios ante

estímulos no dolorosos, como por ejemplo, estímulos auditivos o visuales. Y, por último, se describirán los estudios de neuroimagen ante tareas cognitivas.

Neuroimagen tras la aplicación de estímulos dolorosos

Uno de los primeros estudios, y sobre el que se ha basado la mayor parte de los posteriores, fue el de Gracely et al [2]. En este trabajo se compararon por RMf a pacientes con fibromialgia frente a controles, sometidos a presión dolorosa en el primer dedo de la mano. Se extrajeron tres importantes conclusiones:

- El dolor que sufren los pacientes con fibromialgia no está confinado a los puntos sensibles que se describen en sus criterios de clasificación, sino que es algo más generalizado.
- A igual presión, los controles definían ésta como nada o poco dolorosa, y no había cambios en la actividad BOLD; en cambio a los pacientes les producía dolor moderado, y se acompañaba de cambios en el estudio BOLD en áreas relacionadas previamente con el dolor, como la ínsula, la S1 o la corteza cingulada anterior.
- A igual dolor subjetivo, las activaciones BOLD fueron similares en ambos grupos, pero en cambio, para producir ese dolor, la presión tuvo que ser el doble en los controles que en los pacientes.

Con este estudio se pudo demostrar por primera vez que la sensibilidad a la presión que sufrían los pacientes era real, no exagerada o simulada. Estudios posteriores han confirmado los resultados expuestos en este primer trabajo, con las mismas áreas involucradas u otras relacionadas con las anteriores [42-47]. Otros trabajos en los que se han utilizado otros estímulos dolorosos, como calor [48], estímulos químicos con protones de pH bajo o prostaglandinas en el antebrazo [49], e incluso con la producción de una herida por incisión en antebrazo [50], han mostrado todos ellos alteraciones en las áreas cerebrales relacionadas con el dolor crónico. Como ampliación a este último estudio se realizó el mismo experimento también en pacientes con artritis reumatoide, y se observaron las mismas alteraciones cerebrales sólo en los pacientes con fibromialgia, y no en los que padecían artritis, lo que confiere más especificidad a los resultados expuestos [51].

Neuroimagen tras la aplicación de estímulos no dolorosos

Se ha estudiado también con RMf la respuesta a estímulos no dolorosos, como visuales o táctiles, en pacientes con fibromialgia [52]. En los pacientes se objetivó una respuesta atenuada en la corteza visual

y auditiva, comparado con los controles, así como una respuesta aumentada en la ínsula. La magnitud de esta respuesta se correlacionaba con un cuestionario de impacto de la fibromialgia, lo que sugiere que la sensibilidad aumentada de los pacientes no se limita sólo al procesamiento del dolor. Loggia et al objetivaron una menor activación del área tegmental ventral (zona relacionada con tareas de castigo/recompensa) tanto en estudios de anticipación del dolor como de alivio del dolor, lo que se ha traducido como una alteración en las áreas responsables de la recompensa y el castigo en los pacientes con fibromialgia [53].

Un curioso estudio en que no se aplicaban estímulos dolorosos, sino en el que se observaban imágenes desagradables o neutras, objetivó que los pacientes con fibromialgia mostraban una respuesta atenuada en los circuitos neuronales propios del dolor, como el tálamo, la corteza cingulada anterior, la S1, la corteza prefrontal dorsolateral y el área M1 [54]. Este hecho fue interpretado como una empatía reducida a emociones aversivas, o bien como una actividad basal incrementada que limita activaciones futuras.

Neuroimagen tras la realización de tareas cognitivas

Una de las quejas más habituales de los pacientes con fibromialgia son los problemas neurocognitivos. Con los test adecuados para detectar este déficit, se han objetivado fundamentalmente alteraciones en la atención, el control ejecutivo y la memoria de trabajo de estos pacientes [55]. En un estudio publicado por Glass et al, en el que se realizaba una tarea de acierto y error en pacientes con fibromialgia, comparado con controles, se objetivó que ambos eran capaces de realizar dicho ejercicio de forma similar. En cambio, cuando se valoró la actividad cerebral mediante RMf, se objetivó menos actividad en los pacientes con fibromialgia en las áreas involucradas con la atención, como el área motora suplementaria, la corteza premotora o la corteza cingulada anterior y medial [56], que también intervienen en los procesos del dolor, como la corteza cingulada anterior o medial. Esta reducción en la respuesta se ha interpretado como una alteración de los circuitos inhibitorios debido a un entrecruzamiento entre circuitos del dolor y cognitivos.

Estos autores repitieron el estudio 12 semanas después en los mismos pacientes, esta vez separando a los que habían mejorado en sus síntomas de dolor y a los que no. Los que habían mejorado, aunque fuese levemente, mostraron mejoría en los circuitos cerebrales relacionados con la respuesta in-

hibitoria (corteza cingulada anterior y medial), lo cual podría relacionar el dolor y el empeoramiento neurocognitivo en estos pacientes [57].

Estudios con tratamientos experimentales

Previamente a describir los estudios que se han realizado correlacionando la neuroimagen y el efecto de los tratamientos en la fibromialgia, conviene reseñar la inexistencia de algún tratamiento curativo para esta enfermedad o, al menos, que tenga suficiente eficacia para mejorar los síntomas [58]. Ello lógicamente reduce la posibilidad de evaluar los posibles cambios cerebrales con los tratamientos con los que se ha estudiado esta patología.

Tratamientos farmacológicos

Se han estudiado de forma extensa diferentes tratamientos farmacológicos y sus respectivos cambios en neuroimagen, principalmente con antidepresivos, como la amitriptilina [59], la duloxetina [60] o el milnaciprán [61,62]; con antiepilépticos, como la gabapentina [63] o la pregabalina [64,65]; e incluso con anestésicos, como la quetamina [66]. Tomados en conjunto, no se aprecia una alteración cerebral definida, a pesar de que en muchos de estos estudios se describe una mejoría sintomática de los pacientes [67]. Ningún estudio ha demostrado descenso en la activación BOLD con el tratamiento, como sería esperable en una normalización de la sensibilización central [67]. De hecho, se objetiva tanto incremento como descenso de diferentes áreas cerebrales. Se ha postulado en algún estudio que un descenso en los niveles de glutamato y Glx en la corteza cingulada posterior podría mejorar los síntomas de los pacientes con fibromialgia [68].

Tratamientos no farmacológicos

También se han utilizado diferentes tratamientos no farmacológicos, como el ejercicio, la acupuntura, la meditación, la hipnosis, las terapias conductuales o la realidad virtual para tratar a los pacientes y objetivar cambios en el SNC [69-75]. Se han descrito diferentes áreas involucradas en la regulación del dolor, como la ínsula posterior, la corteza S1, la corteza cingulada o la corteza prefrontal, principalmente, que muestran cambios en la actividad cerebral con estas técnicas [76]. La mayoría de los estudios se ha realizado como caso y controles o ensayos clínicos con un número limitado de pacientes, lo que hace complicado extraer resultados más allá de la simple descripción de los hallazgos. Al menos sí se puede decir que la reducción del dolor se correlaciona con un descenso de la actividad cerebral

en diferentes áreas relacionadas con el dolor descritas anteriormente.

Por último, existen estudios de imagen cerebral que se han realizado con técnicas de estimulación cerebral no invasivas, como la estimulación magnética transcraneal [77,78]. En ellos se objetiva una reducción de la excitabilidad cortical, fundamentalmente en las áreas motoras [77] o la corteza cingulada [78], lo que se relaciona con mejoría del dolor.

Conclusiones

Aunque todavía hoy se considera a la fibromialgia como una enfermedad de causa desconocida, se postula como origen más plausible una alteración del procesamiento de la señal (dolorosa y no dolorosa) en el SNC, lo que explicaría su variada sintomatología, como el dolor generalizado, la astenia, los problemas del sueño y los trastornos neurocognitivos que refieren sistemáticamente los pacientes.

Se han descrito multitud de estudios de neuroimagen que comienzan a discernir qué áreas son las más involucradas en este síndrome. En esta revisión hemos numerado de forma somera los trabajos publicados hasta ahora, donde se objetivan cambios morfológicos y moleculares, así como de actividad cerebral funcional, en situación de reposo y cuando los pacientes son sometidos a diferentes estímulos, y no siempre de tipo doloroso. Ello hace pensar que la fibromialgia es un proceso mucho más complejo que un simple cuadro de dolor generalizado.

Los tratamientos farmacológicos, aunque muestran eficacia limitada, han ayudado a delimitar qué áreas son las más afectadas en este proceso y cuáles pueden ser modificadas en los pacientes que describían alguna mejoría, aunque fuera leve, con los tratamientos propuestos.

Debido a que las áreas descritas no son coincidentes en todos los trabajos, no se puede asegurar qué zona cerebral es la más implicada en el origen del cuadro, aunque se observa una tendencia general a afectar a lo que se ha denominado como 'matriz del dolor'. Sin embargo, cada vez existe más evidencia de que no es exclusivamente un problema de los circuitos neuronales implicados en el dolor, sino que se extiende más allá de ellos, lo que concuerda con la sintomatología expresada por los pacientes.

A pesar de que gran parte de estos estudios se ha realizado con un número pequeño de participantes, y de las limitaciones que conlleva este tipo de trabajos, como, por ejemplo, no hacer seguimiento a largo plazo de los cambios, y de que algunos estudios no tienen grupo control, sí podemos vislum-

brar un cambio en el paradigma de esta enfermedad en los próximos años. Aún no se puede asegurar que las alteraciones descritas hasta ahora sean causa o consecuencia de un proceso subyacente, que desencadene estos cambios en el cerebro. Tampoco se conoce qué ocurriría si se tratase adecuadamente o cesase dicho proceso, si se podrían revertir los cambios cerebrales descritos.

La mejora de las técnicas de neuroimagen, asociada a estudios con mayor potencia estadística y mejor diseño, hará que en el futuro podamos discernir con mayor precisión la fisiopatología de este cuadro comúnmente denominado fibromialgia.

Bibliografía

1. Wolfe F, Ross K, Anderson J, Russell IJ, Hebert L. The prevalence and characteristics of fibromyalgia in the general population. *Arthritis Rheum* 1995; 38: 19-28.
2. Gracely RH, Petzke F, Wolf JM, Clauw DJ. Functional magnetic resonance imaging evidence of augmented pain processing in fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 1333-43.
3. Harris RE, Clauw DJ, Scott DJ, McLean SA, Gracely RH, Zubieta JK. Decreased central mu-opioid receptor availability in fibromyalgia. *J Neurosci* 2007; 27: 10000-6.
4. Apkarian AV, Bushnell C, Treede RD, Zubieta JK. Human brain mechanisms of pain perception and regulation in health and disease. *Eur J Pain* 2005; 9: 463-484.
5. Mountz JM, Bradley LA, Modell JG, Triana-Alexander M, Aaron LA. 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.
6. Kwiatek R, Barnden L, Tedman R, Chew J, Rowe C. Regional cerebral blood flow in fibromyalgia: single-photon-emission computed tomography evidence of reduction in the pontine tegmentum and thalami. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 2823-33.
7. 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: 513-8.
8. Wik G, Fischer H, Bragée B, Kristianson M, Fredrikson M. Retrosplenial cortical activation in the fibromyalgia syndrome. *Neuroreport* 2003; 14: 619-21.
9. Usui C, Soma T, Hatta K, Aratani S, Fujita H, Nishioka K, et al. A study of brain metabolism in fibromyalgia by positron emission tomography. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2017; 75: 120-7.
10. Belliveau JW, Rosen BR, Kantor HL, Rzedzian RR, Kennedy DN, McKinstry RC, et al. Functional cerebral imaging by susceptibility-contrast NMR. *Magn Reson Med* 1990; 14: 538-46.
11. Detre JA, Leigh JS, Williams DS, Koretsky AP. Perfusion imaging. *Magn Reson Med* 1992; 23: 37-45.
12. 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: 2545-55.
13. Kim JY, Kim SH, Seo J, Han SW, Nam EJ. Increased power spectral density in resting-state pain-related brain networks in fibromyalgia. *Pain* 2013; 154: 1792-7.
14. Ashburner J, Friston KJ. Voxel-based morphometry—the methods. *Neuroimage* 2000; 11: 805-21.
15. Good CD, Johnsrude IS, Ashburner J, Henson RN, Friston KJ, Frackowiak RS. A voxel-based morphometric study of ageing in 465 normal adult human brains. *Neuroimage* 2001; 14: 21-36.
16. 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.

17. Ceko M, Bushnell MC, Fitzcharles MA, Schweinhardt P. Fibromyalgia interacts with age to change the brain. *Neuroimage Clin* 2013; 3: 249-60.
18. 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.
19. Jensen KB, Srinivasan P, Spaeth R, Kosek E, Petzke F. Overlapping structural and functional brain changes in patients with long-term exposure to fibromyalgia pain. *Arthritis Rheum* 2013; 65: 3293-303.
20. 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.
21. 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.
22. Lutz J, Jäger L, De Quervain D, Padberg F, Wichnialek M, Beyer A, 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: 3960-9.
23. Schmidt-Wilcke T, Luerding R, Weigand T, Jürgens T, Schuierer G, Leinisch E, et al. Striatal grey matter increases in patients suffering from fibromyalgia – a voxel-based morphometry study. *Pain* 2007; 132 (Suppl 1): S109-16.
24. Díaz-Piedra C, Guzmán MA, Buela-Casal G. The impact of fibromyalgia symptoms on brain morphometry. *Brain Imag Behav* 2015; 10: 1184-97.
25. Jones DK, Williams SC, Gasston D, Horsfield MA, Simmons A, Howard R. Isotropic resolution diffusion tensor imaging with whole brain acquisition in a clinically acceptable time. *Hum Brain Mapp* 2002; 15: 216-30.
26. Beaulieu C. The basis of anisotropic water diffusion in the nervous system: a technical review. *NMR Biomed* 2002; 15: 435-55.
27. Sundgren PC, Petrou M, Harris RE, Foerster B, Mehrotra N. 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: 839-46.
28. Kim DJ, Lim M, Kim JS, Son KM, Kim HA, Chung CK. Altered white matter integrity in the corpus callosum in fibromyalgia patients identified by tract-based spatial statistical analysis. *Arthritis Rheumatol* 2014; 66: 3190-9.
29. Provencher SW. Automatic quantitation of localized in vivo ¹H spectra with LC model. *NMR Biomed* 2001; 14: 260-4.
30. Moffett JR, Ross B, Arun P, Madhavarao CN, Namboodiri AM. N-acetylaspartate in the CNS: from neurodiagnostics to neurobiology. *Prog Neurobiol* 2007; 81: 89-131.
31. Ross AJ, Sachdev PS. Magnetic resonance spectroscopy in cognitive research. *Brain Res Brain Res Rev* 2004; 44: 83-102.
32. Emad Y, Ragab Y, Zeinoh 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: 1371-7.
33. Wood PB, Ledbetter CR, Glabus MF, Broadwell LK, Patterson JC. Hippocampal metabolite abnormalities in fibromyalgia: correlation with clinical features. *J Pain* 2009; 10: 47-52.
34. Fayed N, Andrés 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: 115-25.
35. 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.
36. 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.
37. Feraco P, Bacci A, Pedrabissi F, Passamonti L, Zampogna G, Pedrabissi F, et al. Metabolic abnormalities in pain-processing regions of patients with fibromyalgia: a 3T MR spectroscopy study. *AJNR Am J Neuroradiol* 2011; 32: 1585-90.
38. 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.
39. Foerster BR, Petrou M, Edden RA, Sundgren PC, Schmidt-Wilcke T, Lowe SE, et al. Reduced presynaptic dopamine activity in fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 2012; 64: 579-83.
40. Pomares FB, Funck T, Feier NA, Roy S, Daigle-Martel A, Ceko M, et al. Histological Underpinnings of grey matter changes in fibromyalgia investigated using multimodal brain imaging. *J Neurosci* 2017; 37: 1090-101.
41. Wood PB, Patterson JC 2nd, Sunderland JJ, Tainter KH, Glabus MF, Lilien DL. Reduced presynaptic dopamine activity in fibromyalgia syndrome demonstrated with positron emission tomography: a pilot study. *J Pain* 2007; 8: 51-8.
42. Giesecke T, Gracely RH, Grant MA, Nachemson A, Petzke F, Williams DA, et al. Evidence of augmented central pain processing in idiopathic chronic low back pain. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 613-23.
43. Kim SH, Chang Y, Kim JH, Song HJ, Seo J, Kim SH, et al. Insular cortex is a trait marker for pain processing in fibromyalgia syndrome – blood oxygenation level-dependent functional magnetic resonance imaging study in Korea. *Clin Exp Rheumatol* 2011; 29 (Suppl 69): S19-27.
44. Pujol J, López-Sola M, Ortiz H, Ilanova JC, Harrison BJ, Yücel M, et al. Mapping brain response to pain in fibromyalgia patients using temporal analysis of fMRI. *PLoS One* 2009; 4: 5224.
45. 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.
46. Ichesco E, Puiu T, Hampson JP, Kairys AE, Clauw DJ, Harte SE, et al. Altered fMRI resting-state connectivity in individuals with fibromyalgia on acute pain stimulation. *Eur J Pain* 2016; 20: 1079-89.
47. Schreiber KL, Loggia ML, Kim J, Cahalan CM, Napadow V, Edwards RR. Painful after-sensations in fibromyalgia are linked to catastrophizing and differences in brain response in the medial temporal lobe. *J Pain* 2017; 18: 855-67.
48. Price DD, Hu JW, Dubner R, Gracely RH. Peripheral suppression of first pain and central summation of second pain evoked by noxious heat pulses. *Pain* 1977; 3: 57-68.
49. Diers M, Yilmaz P, Rance M, Thieme K, Gracely RH, Rolko C, et al. Treatment-related changes in brain activation in patients with fibromyalgia syndrome. *Exp Brain Res* 2012; 218: 619-28.
50. 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.
51. Burgmer M, Pogatzki-Zahn E, Gaubitz M, Stüber 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.
52. López-Sola M, Pujol J, Wager TD, García-Fontanals A, Blanco-Hinojo L, García-Blanco S, et al. Altered functional magnetic resonance imaging responses to nonpainful sensory stimulation in fibromyalgia patients. *Arthritis Rheumatol* 2014; 66: 3200-9.
53. 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 Rheumatol* 2014; 66: 203-12.
54. Lee SJ, Song HJ, Decety J, Seo J, Kim SH, Kim SH, et al. Do patients with fibromyalgia show abnormal neural responses to the observation of pain in others? *Neurosci Res* 2013; 75: 305-15.
55. Dick BD, Verrier MJ, Harker KT, Rashid S. Disruption of cognitive function in fibromyalgia syndrome. *Pain* 2008; 139: 610-6.
56. Glass JM, Williams DA, Fernández-Sánchez ML, Kairys A, Barjola P, Heitzeg MM, et al. Executive function in chronic

- pain patients and healthy controls: different cortical activation during response inhibition in fibromyalgia. *J Pain* 2011; 12: 1219-29.
57. Schmidt-Wilcke T, Kairys A, Ichescio E, Fernández-Sánchez ML, Barjola P, Heitzeg M, et al. Changes in clinical pain in fibromyalgia patients correlate with changes in brain activation in the cingulate cortex in a response inhibition task. *Pain Med* 2014; 15: 1346-58.
 58. Hauser W, Walitt B, Fitzcharles MA, Sommer C. Review of pharmacological therapies in fibromyalgia syndrome. *Arthritis Res Ther* 2014; 16: 201.
 59. Adiguzel O, Kaptanoglu E, Turgut B, Nacitarhan V. The possible effect of clinical recovery on regional cerebral blood flow deficits in fibromyalgia: a prospective study with semiquantitative SPECT. *South Med J* 2004; 97: 651-5.
 60. Hunter AM, Leuchter AF, Cook IA, Abrams M, Siegman BE, Furst DE, et al. Brain functional changes and duloxetine treatment response in fibromyalgia: a pilot study. *Pain Med* 2009; 10: 730-8.
 61. Petzke FJK, Kosek E, Choy E. Using fMRI to evaluate the effects of milnacipran on central pain processing in patients with fibromyalgia. *Scand J Pain* 2013; 4: 65-74.
 62. Matthey A, Cedraschi C, Piguet V, Besson M, Chabert J, Daali Y, et al. Dual reuptake inhibitor milnacipran and spinal pain pathways in fibromyalgia patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Pain Physician* 2013; 16: 553-62.
 63. Usui C, Hatta K, Doi N, Nakanishi A, Nakamura H, Nishioka K, et al. Brain perfusion in fibromyalgia patients and its differences between responders and poor responders to gabapentin. *Arthritis Res Ther* 2010; 12: 64.
 64. Kim SH, Lee Y, Lee S, Mun CW. Evaluation of the effectiveness of pregabalin in alleviating pain associated with fibromyalgia: using functional magnetic resonance imaging study. *PLoS One* 2013; 8: e74099.
 65. Harris RE, Napadow V, Huggins JP, Pauer L, Kim J, Hampson J, et al. Pregabalin rectifies aberrant brain chemistry, connectivity, and functional response in chronic pain patients. *Anesthesiology* 2013; 119: 1453-64.
 66. Guedj E, Cammilleri S, Colavolpe C, Taieb D, De Laforte C, Niboyet JM, et al. Predictive value of brain perfusion SPECT for ketamine response in hyperalgesic fibromyalgia. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2007; 34: 1274-9.
 67. Walitt B, Ceko M, Gracely JL, Gracely RH. Neuroimaging of central sensitivity syndromes: key insights from the scientific literature. *Curr Rheumatol Rev* 2016; 12: 55-87.
 68. Fayed N, Andrés 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: 115-25.
 69. Harris RE, Zubieta JK, Scott DJ, Napadow V, Gracely RH, Clauw DJ. Traditional Chinese acupuncture and placebo (sham) acupuncture are differentiated by their effects on mu-opioid receptors (MORs). *Neuroimage* 2009; 47: 1077-85.
 70. Lush E, Salmon P, Floyd A, Studts JL, Weissbecker I, Sephton SE. Mindfulness meditation for symptom reduction in fibromyalgia: psychophysiological correlates. *J Clin Psychol Med Settings* 2009; 16: 200-7.
 71. McLoughlin MJ, Stegner AJ, Cook DB. The relationship between physical activity and brain responses to pain in fibromyalgia. *J Pain* 2011; 12: 640-51.
 72. Morris LD, Grimm-Somers KA, Spottiswoode B, Louw QA. Virtual reality exposure therapy as treatment for pain catastrophizing in fibromyalgia patients: proof-of-concept study (study protocol). *BMC Musculoskelet Disord* 2011; 12: 85.
 73. Jensen KB, Kosek E, Wicksell R, Kemani M, Olsson G, Merle JV, et al. Cognitive behavioral therapy increases pain-evoked activation of the prefrontal cortex in patients with fibromyalgia. *Pain* 2012; 153: 1495-503.
 74. Bote ME, García JJ, Hinchado MD, Ortega E. An exploratory study of the effect of regular aquatic exercise on the function of neutrophils from women with fibromyalgia: role of IL-8 and noradrenaline. *Brain Behav Immun* 2014; 39: 107-12.
 75. Derbyshire SW, Whalley MG, Seah ST, Oakley DA. Suggestions to reduce clinical fibromyalgia pain and experimentally induced pain produce parallel effects on perceived pain but divergent functional MRI-based brain activity. *Psychosom Med* 2017; 79: 189-200.
 76. Sawaddiruk P, Paiboonworachat S, Chattipakorn N, Chattipakorn SC. Alterations of brain activity in fibromyalgia patients. *J Clin Neurosci* 2017; 38: 13-22.
 77. Tzabazis A, Aparici CM, Rowbotham MC, Schneider MB, Etkin A, Yeomans DC. Shaped magnetic field pulses by multi-coil repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) differentially modulate anterior cingulate cortex responses and pain in volunteers and fibromyalgia patients. *Mol Pain* 2013; 9: 33.
 78. Taylor AG, Anderson JG, Riedel SL, Lewis JE, Bourguignon C. A randomized, controlled, double-blind pilot study of the effects of cranial electrical stimulation on activity in brain pain processing regions in individuals with fibromyalgia. *Explore (NY)* 2013; 9: 32-40.

Neuroimaging in fibromyalgia

Introduction. Most current research suggests that fibromyalgia is a disease produced by an alteration in the processing of pain signals in the central nervous system. In recent years, advances in non- or minimally-invasive brain imaging techniques have made it possible to discover how different areas of the nervous system are involved in the aetiopathogenesis of diseases that up until now have been considered as having a functional profile.

Aim. To describe the objectified functional and the structural changes that take place in the brains of patients with fibromyalgia by means of the currently available neuroimaging techniques.

Development. This work reviews the clinical studies, both anatomical and molecular, that have been conducted to date in the field of fibromyalgia using different brain imaging techniques.

Conclusions. Different, but related, areas of the central nervous system have been described as altering not only the functional but also the structural form, in patients with fibromyalgia. These involved areas extend beyond the pain circuits, which would explain the variety of symptoms in patients, in addition to the characteristic pain reported by them.

Key words. Fibromyalgia. Magnetic resonance. Neuroimaging. Positron emission tomography. Single photon emission computed tomography. Tractography.