

Nicolás Fayed¹
Gracián García-Martí^{2,3}
Roberto Sanz-Requena²
Luis Martí-Bonmatí⁴
Javier García-Campayo⁵

Diferencias en el volumen cerebral regional entre pacientes de fibromialgia y meditadores de larga duración

¹Departamento de Radiología, Hospital Quirónsalud. Zaragoza, España

²Área de Ingeniería Biomédica y Radiología Cuantitativa, Hospital Quirónsalud. Valencia, España

³CIBERSAM, Instituto de Salud Carlos III. Madrid, España

⁴Departamento de Radiología, Hospital Quirónsalud. Valencia, España

⁵Departamento de Psiquiatría, Hospital Miguel Servet. Zaragoza, España

Contextualización teórica/antecedentes. La práctica de la meditación ha demostrado mejorar la calidad de vida en relación con el dolor padecido, así como alterar la actividad cerebral. Se evalúa la volumetría cerebral en pacientes de fibromialgia (FM), con grupos de control de meditadores y no-meditadores sanos, para dilucidar la posible asociación entre los cambios cerebrales en meditadores y los años de práctica de la meditación.

Metodología. La muestra se compone de doce pacientes diagnosticados con FM, once meditadores Zen consolidados y diez sujetos control sanos clasificados por edad y sexo. Los sujetos se exploraron con una secuencia de Resonancia Magnética T1-3D de alta resolución y las imágenes se analizaron mediante una estrategia de normalización DARTEL (*Diffeomorphic Anatomical Registration Through Exponentiated Lie Algebra*) de alta dimensionalidad. Se administraron cuestionarios sobre ansiedad, depresión y deterioro cognitivo.

Resultados. Se observó un incremento estadísticamente significativo en el volumen de la sustancia gris en el área 20 de Brodmann (giro inferior temporal derecho e izquierdo) en los pacientes con fibromialgia y una disminución significativa en el grupo de meditadores en comparación con el grupo control. Por otra parte, se observó un incremento significativo del volumen de sustancia gris en pacientes con fibromialgia en comparación con el grupo control y el grupo de meditadores en los giros temporales derechos ($p=0.03$, $t=6.85$) e izquierdos ($p=0.04$, $t=6.31$). El número de meses de práctica de la meditación no correlacionó con cambios significativos en el volumen de sustancia gris en el grupo de meditadores.

Conclusiones. La fibromialgia y la meditación parecen estar asociadas de manera fiable con alteraciones anatómicas localizadas en el área 20 de Brodmann (giro inferior y

temporal), estando a su vez estos cambios asociados con los niveles de ansiedad y depresión. Además, los análisis morfológicos exploratorios en los pacientes con fibromialgia y los meditadores, pueden revelar disminuciones estructurales relevantes en regiones cerebrales en los practicantes de meditación. Los cambios morfológicos podrían suponer una mayor predisposición al desarrollo de un estado de dolor crónico, mientras que tales disminuciones estructurales podrían indicar potenciales beneficios funcionales.

Palabras clave: Fibromialgia, Meditadores Zen, Giro Temporal Inferior, Imagen por Resonancia Magnética, Volumetría Cerebral

Actas Esp Psiquiatr 2017;45(6):268-76

Difference in Regional Brain Volume between Fibromyalgia Patients and Long-Term Meditators

Background. The practice of meditation has been shown to improve pain-related quality of life and also to alter brain activity. To assess brain volumetry in fibromyalgia (FM) patients, healthy meditators and healthy non-mediator control groups, and to elucidate the possible association between brain changes in meditators and years of meditation practice.

Methods. Twelve patients diagnosed with FM, eleven long-term Zen meditators and ten healthy control subjects closely matched for sex and age were recruited. A high resolution T1-3D sequence was acquired and a high-dimensional DARTEL normalization strategy was applied. Questionnaires on anxiety, depression and cognitive impairment were administered.

Results. There was a statistically significant increase in grey matter volume in the Brodmann area 20 (right and left inferior temporal gyri) in patients with fibromyalgia and a significant decrease in the meditator group as compared to controls. On the other hand, there was a significant increase in grey matter volume in fibromyalgia patients as compared

Correspondencia:

Javier García Campayo

Tel.: (34) 976253621

Fax: (34) 976254006

Correo electrónico: jgarcamp@gmail.com

to controls and meditators, to the right temporal gyrus ($p=0.03$, $t=6.85$) and left temporal gyrus ($p=0.04$, $t=6.31$). The number of months of meditation did not correlate with significant grey matter volume changes in the meditator group.

Conclusions. FM and meditation appears to be reliably associated with altered anatomical structure in the Brodmann area 20 (in both inferior temporal gyri), and these changes are associated with anxiety and depression levels. In addition, exploratory morphometric analyses for fibromyalgia patients and meditators may reveal relevant brain regions showing structural diminution in meditation practitioners. Morphologic changes might predispose toward vulnerability to develop a chronic pain state. Such structural diminutions could potentially indicate functional benefits.

Keywords: Fibromyalgia, Zen Meditators, Inferior Temporal Gyrus, Magnetic Resonance Imaging, Brain Volumetry

CONTEXTUALIZACIÓN TEÓRICA/ANTECEDENTES

La fibromialgia (FM) es una enfermedad crónica músculo-esquelética de origen desconocido, caracterizada por dolor generalizado durante al menos tres meses, y pacientes mostrando sensibilidad en al menos 11 de los 18 puntos sensibles definidos durante la palpación con un peso por superficie de fuerza de unos 4 kg. Otros síntomas comúnmente asociados son fatiga, alteraciones del sueño y estado depresivo^{1,2}.

Se ha sugerido que un input nociceptivo prolongado al cerebro puede inducir procesos inadaptativos funcionales y morfológicos que agravarían aún más el dolor crónico. Alternativamente, los cambios morfológicos pueden predisponer a una mayor vulnerabilidad para desarrollar un estado de dolor crónico³.

La interpretación de los resultados de los estudios morfométricos debe también tomar en consideración la influencia recientemente demostrada de factores genéticos y experienciales en la morfometría cerebral y el riesgo de desarrollar dolor crónico⁴.

Se han detectado anomalías cerebrales estructurales y funcionales en diversas áreas relacionadas con el dolor y la regulación de la respuesta al estrés (por ejemplo, córtex del cíngulo anterior, ínsula, giro parahipocampal, córtex prefrontal, córtex somatosensorial) en los pacientes de fibromialgia (FMS). Concretamente, se han registrado reducciones significativas de sustancia gris en el córtex prefrontal, córtex del cíngulo anterior y corteza insular⁵. Estas regiones son conocidas por su papel crítico en la modulación de las experiencias de dolor subjetivo.

La duración del dolor o la discapacidad funcional derivada del mismo no correlacionan con los volúmenes de sustancia gris. Se ha detectado una tendencia de correlación inversa entre la reducción de volumen de sustancia gris en el córtex del cíngulo anterior (CCA) y la duración de la ingesta de analgésicos⁶. Así mismo, se han detectado reducciones en el volumen de sustancia gris en el giro post-central, la amígdala, el hipocampo, el giro superior frontal y la circunvolución del cíngulo anterior⁷.

La meditación Zen y la meditación vipassana son consideradas meditación mindfulness típica. El mindfulness se define como la atención no moralizante a las experiencias del momento presente⁸. El mindfulness se cultiva a través de prácticas de meditación formales, tales como meditación sentada, caminando y los movimientos conscientes⁹.

La meditación mindfulness aporta beneficios a nivel psiquiátrico, funcional somático y con síntomas relacionados con el estrés. Está siendo por ello cada vez más incorporada en programas psicoterapéuticos^{9,10}, cuyos resultados han mostrado un aumento de calidad de vida en relación al dolor padecido y una mayor satisfacción vital¹¹.

Según un metaanálisis basado en métodos de máxima verosimilitud, existen ocho regiones cerebrales consistentemente mejoradas en meditadores¹². Tres estudios¹³⁻¹⁵ han demostrado un aparente patrón estructural en el aumento de sustancia blanca entre el grupo control y el grupo de meditadores.

Se espera que los meditadores muestren una mayor concentración de sustancia gris en las regiones que son activadas durante la meditación¹⁶⁻²¹. Cambios morfométricos en el giro inferior temporal han sido previamente demostrados en diversos estudios^{16,17}. Especialmente, han mostrado un mayor volumen hipocampal y frontal en meditadores de larga duración que en los grupos control¹⁷.

Experimentos realizados utilizando la tomografía por emisión de positrones (PET) o la imagen por resonancia magnética funcional (fMRI) indican un incremento de la actividad cerebral (en comparación con los valores de referencia) durante los ejercicios de mindfulness tanto en la región del hipocampo como en la región parahipocampal^{22,23}.

El hipocampo también modula la actividad amigdalal y su implicación en procesos atencionales y emocionales. Es más, se ha mostrado activación del giro temporal inferior izquierdo y del giro postcentral izquierdo durante la práctica de mindfulness²².

En el presente estudio, se utiliza la morfometría cerebral con pacientes de fibromialgia, meditadores consolidados y sujetos sanos (grupo control), para evaluar si esta técnica radiológica discrimina entre los patrones cerebrales de los

grupos y elucidar una posible asociación entre los cambios cerebrales en meditadores y los años de práctica de la meditación.

MÉTODO

Pacientes

Participaron doce pacientes con fibromialgia (edad 43.4 ± 6.4 años) de centros de atención primaria de la ciudad de Zaragoza, España. Los pacientes debían cumplir los siguientes criterios de inclusión: edad entre 16-65 años, capacidad de comprensión del castellano, cumplimiento de los criterios de diagnóstico de fibromialgia (según el DSM-IV); y no seguimiento de ningún tratamiento farmacológico una semana antes del comienzo del estudio.

La FM fue diagnosticada según el *American College of Rheumatology*¹ por un reumatólogo. En caso de padecer otros trastornos mentales del eje I, estar embarazadas o dando lactancia, los pacientes fueron excluidos.

Once meditadores (edad 45.3 ± 5.1 años) de la Comunidad Budista Española *Soto Zen*. Se requirió que cumplieran los siguientes criterios: edad entre 16-65 años, capacidad de comprensión del castellano, práctica de la meditación a largo plazo (<8 años de práctica de una hora diaria de meditación de media); ausencia de trastornos psiquiátricos o tratamientos farmacológicos.

Diez sujetos de control sanos (edad 37.5 ± 8.8 años), personal del hospital (incluyendo 4800 trabajadores: 700 doctores, 2600 profesionales sanitarios no médicos y 1500 administrativos y personal de servicios), con un ajuste de género, edad (± 23 años), años de educación (± 23 años) y grupo étnico.

El tamaño de la muestra fue calculado basándose en otros estudios para detectar diferencias importantes ($d=1.2$)^{13,24} en el giro inferior temporal entre el grupo de meditación y el de fibromialgia. El tamaño estimado de la muestra con una potencia del 80% a un nivel de significación del 95% ($p=0.05$), y asumiendo varianzas iguales entre grupos fue de 11 sujetos por grupo.

El estudio fue aprobado por el Comité Ético de Aragón y realizado de acuerdo a los principios éticos de la Declaración de Helsinki, 1964. Todos los participantes recibieron el consentimiento informado por escrito previa inclusión en el estudio.

Variables clínicas

Hospital Anxiety Depression Scale (HADS)²⁵: este instrumento es una escala auto-reportada diseñada para de-

Tabla 1	Datos clínicos y demográficos. Los datos se muestran \pm SD			
	Fibromialgia (N=12)	Meditadores (N=11)	Controles (N=10)	Significación
Hombre/ Mujer	2/8	4/7	4/8	$p=0.689$
Edad (años)	41.7; SD=7.3	43.3; SD=5.1	39.5; SD=8.8	$p=0.067$
HADS-Anx	6.20; SD=2.8	0.30; SD=0.48	1.70; SD=0.94	$p=0.001$
HADS-Dep	5.90; SD=3.8	0.30; SD=0.48	1.60; SD=0.51	$p=0.001$
MMSE	30.6; SD=3.3	35; SD=0	35; SD=0	$p=0.001$

HADS-Anx: *Hospital Anxiety Depression Scale, subscale anxiety*; HADS-Dep: *Hospital Anxiety Depression Scale*; MMSE: *Mini-Mental State Examination*.

tectar la presencia de trastornos de ansiedad y depresión en pacientes médicamente enfermos. La HADS fue utilizada para el análisis de la muestra de sujetos sanos, ya que dicho cuestionario ha sido recomendado para su uso en estudios en contextos comunitarios y de atención primaria. Consta de 14 ítems calificados hasta una puntuación de 4 puntos en una escala tipo Likert. Dos subescalas evalúan depresión y ansiedad de manera independiente (HADS-Dep y HADS-Anx, respectivamente)²⁵. Se utilizó la versión validada en castellano²⁶.

Mini-Mental State Examination (MMSE): es una escala estructurada que consta de siete categorías: orientación con respecto al lugar, orientación con respecto al tiempo, registro, atención y concentración, memoria, lenguaje y construcción visual. Se utilizó la versión española validada²⁷. La Tabla 1 muestra las características clínicas y demográficas.

Técnicas de neuroimagen

Se adquirieron imágenes tridimensionales (3D) potenciadas en T1 de alta resolución, con cobertura total del cerebro, mediante un escáner clínico 1.5 Tesla (*Signa HD, GE Healthcare Diagnostic Imaging, Milwaukee, WI, USA*) y con una bobina de cráneo de ocho canales.

El protocolo de adquisición incluyó los siguientes parámetros: 130 cortes coronales, TR=9.10 ms, TE=1.72 ms, 1.5 mm de grosor sin espacios entre los cortes, matriz de adquisición =256 x 256, ángulo de inclinación =20° y tamaño de vóxel =0.86 x 0.86 x 1.5 mm. Tras la adquisición, todas las imágenes fueron revisadas por un radiólogo y un ingeniero

informático, quienes eran desconocedores de los subgrupos clínicos en aras de asegurar la calidad de los datos recogidos. Tras dicha revisión no se descartó ninguna imagen y éstas, de forma anónima, fueron transferidas a la estación de trabajo para su análisis y procesamiento posterior.

Procesamiento de la imagen

Se utilizó un software basado en análisis paramétrico de imágenes médicas (*SPM8; Wellcome Institute, London, UK*) para el procesamiento de las imágenes y la resolución de los modelos estadísticos. En primer lugar, se crearon plantillas propias para cada uno de los tejidos cerebrales a estudiar, para minimizar el sesgo asociado con el uso de plantillas predefinidas²⁸. Las imágenes originales fueron normalizadas según el modelo estándar del Instituto Neurológico de Montreal (MNI), utilizando transformaciones afines. Las imágenes resultantes incluyendo el cerebro completo y los diferentes mapas de tejidos cerebrales, fueron entonces segmentadas y suavizadas utilizando un filtro Gaussiano con un FWHM (*Full Width at Half Maximum*) de 8 mm.

Para el procesamiento morfométrico de todos los volúmenes se utilizó la última versión del método morfometría basada en voxel (VBM8). Cada imagen original potenciada en T1 fue normalizada utilizando una estrategia de normalización DARTEL (*Diffeomorphic Anatomical Registration Through Exponentiated Lie Algebra*) de alta dimensionalidad. Para ello se consideraron las plantillas propias creadas en el paso previo.

Tras esta normalización inicial, los mapas de sustancia blanca y gris fueron nuevamente alineados y utilizados para definir nuevas plantillas tisulares. Tras seis iteraciones, utilizando el registro DARTEL, se obtuvieron los diferentes mapas paramétricos para sustancia blanca y sustancia gris.

Durante este proceso, las diferentes imágenes fueron normalizándose a las plantillas mediante transformaciones suaves (campos de flujo) que codifican las deformaciones espaciales. Las imágenes normalizadas se ajustaron a un tamaño de voxel de 1.5 x 1.5 x 1.5 mm. Posteriormente, se aplicó una modulación jacobina, contabilizando punto por punto las contracciones y expansiones para preservar el volumen total de tejido en las imágenes normalizadas.

Los mapas obtenidos fueron finalmente suavizados utilizando un núcleo gaussiano FWHM de 10 mm, obteniendo para cada participante los mapas de sustancia gris, sustancia blanca y líquido cefalorraquídeo (CSF).

Análisis estadístico

Los modelos estadísticos fueron diseñados y estimados de acuerdo con el marco del Modelo Lineal General²⁹ (GLM). El modelo incluye mapas de sustancia gris para cada sujeto

y tres covariables de confusión (edad, sexo y volumen intracraneal total (TIV). Adicionalmente, y únicamente para el grupo de meditadores, se incluyó el número de meses de práctica de la meditación de cada sujeto para estudiar su efecto en el modelo estadístico.

Los parámetros de estimación se obtuvieron mediante el cálculo independiente de pruebas T de Student en los mapas de sustancia gris, utilizando un contraste bilateral SPM para detectar tanto incremento como disminución del volumen del tejido entre los grupos.

El umbral significativo se fijó en $p < 0.05$ con corrección para múltiples comparaciones a nivel de voxel basada en estrategias *Family-wise error rate* (FWE). Adicionalmente, se aplicó un filtro de agrupación para eliminar resultados espurios, considerando únicamente los clusters con un tamaño mínimo de $k=65$ voxels (cantidad esperada de voxels por cluster, proporcionada por el software SPM).

Los resultados se etiquetaron con un software de creación propia adaptado de la herramienta *Automated Anatomical Labeling* (AAL) para SPM³⁰. Las áreas identificadas en las coordenadas se localizaron mediante el máximo valor de la T de Student en el área cerebral correspondiente.

RESULTADOS

No se encontraron diferencias significativas en la edad entre los tres grupos de sujetos ($p=0.067$). Los perfiles psicológicos mostraron las características psicológicas habituales en pacientes de fibromialgia: puntuaciones altas en ansiedad (media 6.2; SD=2.8) y depresión (media 5.9; SD=3.8), evaluadas con HADS. Las tasas de ansiedad y depresión medidas con HADS fueron significativamente más bajas en el grupo de meditadores: (HADS-Anx: 0.30; SD=0.48 vs 1.70; SD=0.94 en el grupo control de sujetos sanos, $p=0.001$) y (HADS-Dep: 0.30; SD=0.48 vs 1.60; SD=0.51 en el grupo control de sujetos sanos, $p=0.001$). Las puntuaciones MMSE sugirieron síntomas de disfunción cognitiva en fibromialgia (media 30.6; SD=3.3 vs 35; SD=0 en meditadores y sujetos control, $p=0.001$) (Tabla 1).

Se observó una disminución estadísticamente significativa en el volumen de sustancia gris en el área 20 de Brodmann en el grupo de meditadores en comparación con el grupo control y el grupo de pacientes con fibromialgia. Por otra parte, se observó también un aumento significativo en el volumen de sustancia gris en el grupo de pacientes con fibromialgia en comparación con el grupo control y el grupo de meditadores, para el giro temporal derecho ($p=0.03$, $t=6.85$) e izquierdo ($p=0.04$, $t=6.31$). (Figuras 1 y 2) (Tabla 2).

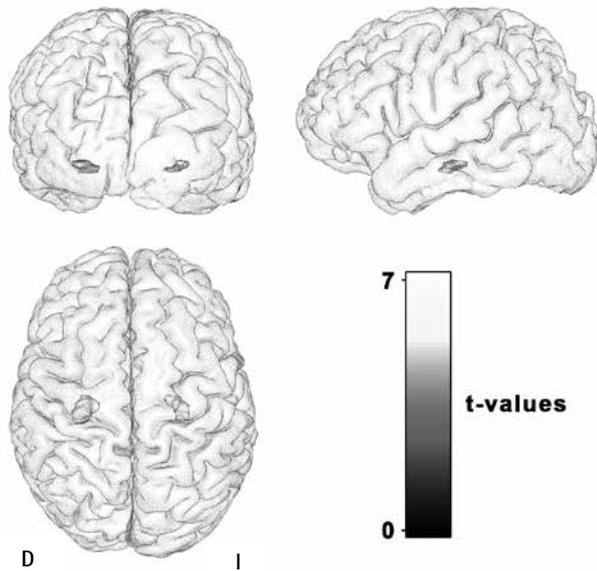


Figura 1 Áreas de incremento de volumen de material gris en el grupo de fibromialgia frente al de meditadores ($p < 0.05$ FWE corregido, $k = 65$)

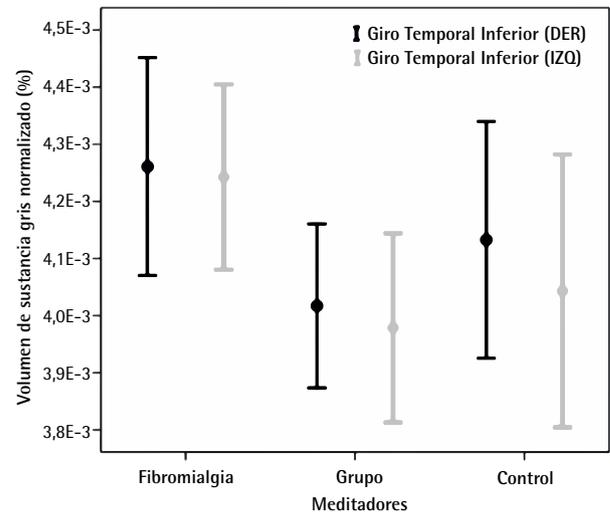


Figura 2 Gráficos de medias mostrando las diferencias en el volumen normalizado del giro temporal inferior (bilateral) entre pacientes con fibromialgia y meditadores

Área	valor p^* (corregido)	t-valor	coordenadas	Área de Brodmann	extensión (cm ³)
Hipocampo derecho	$p = 0.03$	6.85 (21)	(23, -17, -17)	20	3.29
Hipocampo izquierdo	$p = 0.04$	6.31 (21)	(-27, -20, -15)	20	2.95

Los valores p corregidos son mostrados a nivel voxel.

No se apreciaron diferencias significativas (en términos de incremento o disminución del volumen de tejido) en ninguna otra área para el resto de comparaciones entre grupos.

El número de meses de meditación no correlacionó con cambios significativos del volumen de sustancia gris en el grupo de meditadores.

DISCUSIÓN

Según nuestros conocimientos, este es el primer estudio que compara la morfometría cerebral en pacientes con fibromialgia y meditadores. Esta investigación ha revelado más cantidad de sustancia gris en pacientes con fibromialgia que en sujetos del grupo control y meditadores en el área 20 de Brodmann. El área 20 de Brodmann es parte del córtex temporal del cerebro humano. La región engloba la mayor

parte del córtex temporal ventral, pudiendo jugar un papel relevante en el procesamiento visual de alto nivel y en la memoria de reconocimiento.

En humanos, esta se corresponde aproximadamente con el giro temporal inferior. El giro temporal inferior se asocia con la representación de características complejas de los objetos, como la forma global. Puede influir también en la percepción facial³¹ y el reconocimiento de los números³². Se asocia frecuentemente con otras formas de reconocimiento deteriorado, como lugar, o reconocimiento emocional³³ e integración sensorial multimodal³⁴.

Una parte del cerebro que es particularmente importante para la discriminación de los colores es el giro temporal inferior³⁵. Estudios previos de neuroimagen han demostrado que sujetos sanos han incrementado la activación

del giro temporal inferior durante el procesamiento de la activación de objetos, mientras que individuos diagnosticados con trastorno de espectro autista tienden a utilizar más el giro temporal inferior durante el procesamiento facial, en comparación con el grupo control. Este hecho muestra que estos procesan las caras como si fueran objetos³⁶. En relación con los sujetos sanos, los pacientes con esquizofrenia crónica mostraron disminuciones en el volumen de sustancia gris en el giro temporal inferior bilateral (10% de deferencia en ambos hemisferios)³⁷.

Síntomas o síndromes médicamente carentes de explicación, tales como la fibromialgia (FM), pueden ser parcialmente causados o sustentados por un mecanismo de procesamiento emocional restringido (REP) y la consecuente atribución de la estimulación emocional a causas somáticas o síndromes. Tanto a nivel de rasgo como de estado, la fibromialgia ha mostrado un procesamiento emocional restringido³⁸. El descubrimiento de diferencias cerebrales entre pacientes con fibromialgia y sujetos control sanos en estructuras neurales como el hipocampo y la amígdala es compatible con un posible procesamiento emocional aumentado en pacientes con fibromialgia, en línea con el procesamiento aumentado del dolor defendido por diversos autores³⁹. Los practicantes de meditación parecen tener una mayor tolerancia al dolor. Una revisión reciente⁴⁰ describió hasta 17 investigaciones en las cuales se analiza el potencial terapéutico del mindfulness en relación al dolor. Otro estudio⁴¹, muestra cómo los meditadores Zen muestran umbrales de sensibilidad al dolor mayores que los sujetos que no practican la meditación. Es en este punto en el cual la regulación se revela como una de las características básicas de la meditación⁴².

En el presente estudio, las tasas de ansiedad y depresión fueron significativamente altas en los pacientes con fibromialgia y bajas en los practicantes de meditación, en comparación con el grupo control, siendo estos resultados consistentes con otros estudios^{24,43}.

Con respecto a las correlaciones clínicas, los pacientes con disminución de ansiedad y depresión (sujetos meditadores) presentaban un volumen significativamente menor en el giro inferior temporal izquierdo y derecho, en comparación con los pacientes que mostraron un incremento (sujetos con fibromialgia). Un estudio de morfometría en adolescentes y adultos jóvenes muestra un giro temporal inferior aumentado de volumen en pacientes con depresión, en comparación con el grupo de control, formado por sujetos sanos⁴⁴.

En relación con la lateralidad del lóbulo temporal, el volumen de sustancia gris es mayor en el giro temporal inferior derecho que en el izquierdo en meditadores, pacientes de fibromialgia y controles sanos, posiblemente porque todos eran diestros.

A pesar de que existe una diversidad de estudios en los cuales el mindfulness y la meditación son utilizados para

tratar casos como recaídas psiquiátricas en depresión, diferentes formas de ansiedad o prevención de recaídas en sustancia de adicción⁴⁰, son pocos los estudios que, hasta la fecha, han incluido también análisis del sustrato cerebral. Uno de estos estudios⁴⁵ consistió en la evaluación de cómo la práctica de mindfulness puede prevenir la depresión; y, utilizando imágenes por resonancia magnética funcional, mostró cómo en situaciones de estrés la práctica de Mindfulness puede ser un factor protector y permitir mejores respuestas ante estímulos emocionales negativos.

Factores como el estrés, el exceso de glucocorticoides, expresiones genéticas alteradas de factores neurotróficos y transportadores gliales, así como cambios en los niveles extracelulares de neurotransmisores liberados por las neuronas, podrían modificar el número de células gliales, afectando a la neurofisiología de la depresión⁴⁶.

La reducción del estrés ha sido asociada con la evaluación emocional de estímulos externos y, por tanto, podría esperarse que aquellos que practican mindfulness tuvieran la capacidad de reducir la ansiedad. Una investigación recientemente publicada⁴⁷, en la cual los participantes eran entrenados en la práctica de mindfulness, muestra cómo estos vieron reducido su nivel de ansiedad en cada sesión de meditación.

Otro trastorno a abordar desde la meditación es el trastorno bipolar, en el cual los pacientes muestran altos niveles de ansiedad y una pobre regulación emocional. En el primer estudio realizado con pacientes con trastorno bipolar utilizando imágenes obtenidas por resonancia magnética funcional⁴⁸, estos, junto con sujetos sanos, fueron entrenados en las prácticas de mindfulness. Los resultados mostraron cómo los participantes experimentaron una reducción en la actividad del córtex prefrontal medial, junto con mejores resultados en la respuesta a la ansiedad y en la regulación emocional.

Son muchos los estudios que han demostrado el impacto positivo de los programas de mindfulness en los síntomas de ansiedad y la depresión^{45,49-51}. Los cambios morfológicos aquí citados pueden suponer una contribución a algunos de estos hallazgos.

En cuanto al deterioro cognitivo, se ha demostrado recientemente que el uso de benzodiazepinas está asociado con un mayor riesgo de padecer Alzheimer. La fuerte asociación observada en los casos de exposición a largo plazo refuerza la sospecha de una posible asociación directa, e incluso el uso de benzodiazepinas podría ser también un indicador temprano de condiciones asociadas con un aumento de riesgo de padecer demencia⁵². Dado su consumo frecuente en pacientes con fibromialgia, esta podría ser una conexión directa con el leve deterioro cognitivo observado en dichos pacientes.

Parece que un efecto de la menor activación de determinadas áreas es la reducción de la conectividad entre ellas. En la última década, los estudios basados en resonancia magnética funcional (fMRI) han avanzado desde la mera observación de cambios en la activación de determinadas áreas hasta la investigación de las relaciones funcionales entre ellas^{42,53}. La conectividad ha sido asociada con funciones complejas que tienen lugar en múltiples estructuras mentales combinadas⁵⁴. El estudio previamente mencionado muestra una menor activación de áreas normalmente asociadas con el dolor, como la ínsula, el tálamo, el CCA, o el córtex prefrontal^{55,56}. Los estudios sobre conectividad, sin embargo, muestran que la meditación reduce la conectividad entre estas áreas, relacionadas con la regulación del dolor. La idea de que una práctica mayormente está respaldada por diversos estudios que muestran diferencias estructurales tras un entrenamiento mental de corta duración de la memoria funcional⁵⁷ y las habilidades de razonamiento⁵⁸.

El sistema nervioso de una persona adulta tiene capacidad para la plasticidad, y la estructura de la mente puede cambiar de ser entrenada para ello^{59,60}. Asimismo, el hecho de que el incremento de la sustancia gris es el resultado de la activación repetida de la región del cerebro⁶¹, está generalmente aceptado. Sin embargo, los mecanismos celulares subyacentes a la plasticidad neuroanatómica inducida por el entrenamiento están aún por comprender.

Un estudio reciente de resonancia magnética funcional (fMRI) muestra una menor activación y conectividad funcional en las regiones de la red de estado por defecto (DMN) en meditadores consolidados⁶². Para los pacientes de fibromialgia, la división espectral permitió identificar una subred diferente con conexiones cerebelosas con el lóbulo medial prefrontal, temporal e inferior parietal derecho, cuyo volumen de sustancia gris se asocia con la severidad de la depresión en estos pacientes.

El volumen de una subred englobando el córtex orbitofrontal, frontal inferior, post-central, un temporal lateral e insular correlacionó con la sensibilidad al dolor evocado⁶³.

En un estudio de resonancia funcional magnética y datos electrocardiográficos en pacientes con fibromialgia y sujetos control sanos durante el reposo (la fase de reposo) y durante dolor mecánico constante inducido por presión en la parte baja de la pierna (fase de dolor), mostró cómo, en comparación con la fase de reposo, la fase de dolor producía un aumento en la conectividad entre en el córtex somatosensorial primario (S1) (pierna) y la ínsula bilateral anterior en los pacientes con fibromialgia, pero no en los sujetos del grupo control. Además, en los pacientes con fibromialgia, la conectividad del dolor mantenido-modificado S1 (pierna) en la ínsula anterior correlacionó con medidas clínicas/conductuales del dolor y las respuestas automáticas⁶⁴.

Este estudio cuenta con diversas limitaciones. En primer lugar, no puede dar respuesta al interrogante sobre si el incremen-

to del volumen en pacientes con fibromialgia fue progresivo en el curso peri- o post- establecido del trastorno. En segundo lugar, el presente estudio no nos permite excluir el efecto del tratamiento crónico con analgésicos y antidepresivos en las anomalías en la sustancia gris en el giro temporal inferior (aunque ninguna medida de volumen correlacionó con las dosis de analgésicos y antidepresivos), ni demostrar la especificidad de la fibromialgia. Será por tanto esencial investigar sobre si las anomalías en el giro temporal inferior están o no presentes en pacientes con fibromialgia en sus primeras visitas, teniendo en dicho momento antecedentes de medicamentos mínimos o inexistentes. En tercer lugar, como se ha comentado con anterioridad, el tamaño de la muestra del presente estudio es su mayor inconveniente, y podría afectar directamente a los resultados. En cuarto lugar, la media de edad del grupo control es 7 años menor que la del grupo de pacientes con fibromialgia y el grupo de meditadores. Este hecho podría afectar a los resultados incluso habiendo aplicado un control de la edad. En quinto lugar, la mayoría de pacientes con fibromialgia toman medicamentos psiquiátricos y analgésicos que podrían alterar su morfometría cerebral. Un período de lavado de una semana podría no ser suficiente para asegurar que estos no son la causa de las diferencias en sustancia gris.

Luder et al. mostró en su investigación un mayor volumen en el giro temporal inferior izquierdo en el grupo de meditadores consolidados, en comparación con el grupo control. Los resultados del presente estudio han sido totalmente diferentes a los del estudio de Luder. Considerando la intensidad del campo (1.5 T), no podemos excluir la posibilidad de que la falta de homogeneidad del campo magnético o los denominados efectos de susceptibilidad hayan podido afectar a la precisión morfológica, especialmente en las regiones de alrededor de la base del cráneo.

CONCLUSIONES

En conclusión, las escalas de ansiedad y depresión se asocian significativamente con el volumen del giro temporal inferior. Además, los análisis morfométricos exploratorios en los pacientes con fibromialgia y el grupo de meditadores pueden revelar una disminución estructural en importantes regiones cerebrales de los practicantes de meditación. Los cambios morfológicos pueden suponer una predisposición a una mayor vulnerabilidad de desarrollar un estado de dolor crónico y, por tanto, dichas disminuciones estructurales podrían potencialmente indicar beneficios funcionales. Serán necesarios estudios futuros para evaluar si estos resultados pueden ampliarse a sujetos no estresados, así como a sujetos que padecen trastornos mentales. Finalmente, el presente estudio constó de una muestra pequeña y es necesaria su replicación.

APROBACIÓN ÉTICA Y CONSENTIMIENTO DEL PARTICIPANTE

El protocolo del presente estudio fue aprobado por el comité de ética local, Comité Ético de Aragón (PI13/00131) y

todos los participantes firmaron el consentimiento informado, indicando su voluntad de participar. Fueron informados sobre el propósito del estudio, y se les informó de que los resultados serían tratados de forma confidencial.

DISPONIBILIDAD DE DATOS Y MATERIALES

Los datos que fundamentan las conclusiones están incluidos en el artículo.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores no tienen intereses encontrados en relación con este informe.

APORTACIONES DE LOS AUTORES

NF y JGC diseñaron el proyecto. GGM y RSR recogieron los datos. LMB realizó el análisis estadístico. Todos los autores participaron de la interpretación de resultados, redactaron el manuscrito inicial, y leyeron y aprobaron el manuscrito final.

AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen a *Zen Masters Dokusho Villalba* y *Denko Mesa*, y a la comunidad española budista Soto Zen por su ayuda durante el desarrollo de este estudio. Este proyecto ha sido financiado por el Instituto de Salud Carlos III del Ministerio de Economía y Competitividad (España) a través de la Red de Prevención y Promoción de la Atención Primaria (rediAPP, RD12/0005) y co-financiado por los fondos FEDER de la Unión Europea.

BIBLIOGRAFÍA

- Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB, Bennett RM, Bombardier C, Goldenberg DL, et al. The American College of Rheumatology 1990 Criteria for the classification of fibromyalgia. Report of the Multicenter Criteria Committee. *Arthritis Rheum.* 1990;33:160-72.
- Giesecke T, Williams DA, Harris RE, Cupps TR, Tian X, Tian TX, et al. Subgrouping of fibromyalgia patients on the basis of pressure-pain threshold and psychological factors. *Arthritis Rheum.* 2003;48:2906-22.
- Schmidt-Wilcke T. Variations in brain volume and regional morphology associated with chronic pain. *Curr Rheumatol Rep.* 2008;10:467-74.
- Wood PB. Variations in brain gray matter associated with chronic pain. *Curr Rheumatol Rep.* 2010;12:462-9.
- Valet M, Gündel H, Sprenger T, Sorg C, Mühlau M, Zimmer C, et al. Patients with pain disorder show gray-matter loss in pain-processing structures: a voxel-based morphometric study. *Psychosom Med.* 2009;71:49-56.
- 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.
- Lutz J, Jäger L, de Quervain D, Krauseneck T, Padberg F, Wichnialek M, et al. White and gray matter abnormalities in the brain of patients with fibromyalgia: a diffusion-tensor and volumetric imaging study. *Arthritis Rheum.* 2008;58:3960-9.
- Kabat-Zinn J. *Full catastrophe living.* New York, NY: Delta Publishing; 1990.
- Baer RA. Mindfulness training as a clinical intervention: A conceptual and empirical review. *Clinical Psychology: Science and Practice.* 2003;10:125-43.
- Grossman P, Niemann L, Schmidt S, Walach H. Mindfulness-based stress reduction and health benefits. A metaanalysis. *J Psychosom Res.* 2004;57:35-43.
- Lauche R, Langhorst J, Paul A, Dobos G, Cramer H. Self-reported health and satisfaction of patients with chronic diseases who meditate: a case-control study. *Qual Life Res.* 2014;23:2639-44.
- Fox KC, Nijeboer S, Dixon ML, Floman JL, Ellamil M, Rumak SP, et al. Is meditation associated with altered brain structure? A systematic review and meta-analysis of morphometric neuroimaging in meditation practitioners. *Neurosci Biobehav Rev.* 2014;43C:48-73.
- Fayed N, del Hoyo YL, Andres E, Serrano-Blanco A, Bellón J, Aguilar K, et al. Brain changes in long-term Zen meditators using proton magnetic resonance spectroscopy and diffusion tensor imaging: A controlled study. *PLoS ONE.* 2013;8(3):e58476.
- Kang DH, Jo HJ, Jung WH, Kim SH, Jung YH, Choi CH, et al. The effect of meditation on brain structure: cortical thickness mapping and diffusion tensor imaging. *Soc Cogn Affect Neurosci.* 2013;8:27-33.
- Tang YY, Lu Q, Fan M, Yang Y, Posner MI. Mechanisms of white matter changes induced by meditation. *Proceedings of the National Academy of Sciences.* 2012;109:10570-4.
- Hölzel BK, Ott U, Gard T, Hempel H, Weygandt M, Morgen K, Vaitl D. Investigation of mindfulness meditation practitioners with voxel-based morphometry. *Soc Cogn Affect Neurosci.* 2008;3:55-61.
- Luders E, Toga AW, Lepore N, Gaser C. The underlying anatomical correlates of long-term meditation: larger hippocampal and frontal volumes of gray matter. *Neuroimage.* 2009;45:672-8.
- Luders E, Clark K, Narr KL, Toga AW. Enhanced brain connectivity in long-term meditation practitioners. *Neuroimage.* 2011;57:1308-16.
- Luders E, Thompson PM, Kurth F, Hong JY, Phillips OR, Wang Y, et al. Global and regional alterations of hippocampal anatomy in long-term meditation practitioners. *Hum Brain Mapp.* 2013;34:3369-75.
- Murakami H, Nakao T, Matsunaga M, Kasuya Y, Shinoda J, Yamada J, et al. The structure of mindful brain. *PLoS ONE.* 2012;7:e46377.
- Leung MK, Chan CC, Yin J, Lee CF, So KF, Lee TM. Increased gray matter volume in the right angular and posterior parahippocampal gyri in loving-kindness meditators. *Soc Cogn Affect Neurosci.* 2013;8:34-9.
- Hölzel BK, Ott U, Hempel H, Hackl A, Wolf K, Stark R, et al. Differential engagement of anterior cingulate and adjacent medial frontal cortex in adept meditators and non-meditators. *Neurosci Lett.* 2007;421:16-21.
- Engström M, Pihlgård J, Lundberg P, Söderfeldt B. Functional magnetic resonance imaging of hippocampal activation during silent mantra meditation. *J Altern Complement Med.* 2010;16:1253-8.
- Fayed N, Andres E, Rojas G, Moreno S, Serrano-Blanco A, Roca M, et al. Brain dysfunction in fibromyalgia and somatization disorder using proton magnetic resonance spectroscopy: a controlled study. *Acta Psychiatr Scand.* 2012;126:115-25.
- Zigmond AS, Snaith RP. The Hospital Anxiety and Depression Scale. *Acta Psychiatr Scand.* 1983;67:361-70.
- Tejero A, Guimerà EM, Farré JM, Peri JM. Uso clínico del HAD (Hospital Anxiety and Depression Scale) en población psiquiátrica: un estudio de su sensibilidad, fiabilidad y validez. *Rev Dep Psiquiatr Fac Med Barc.* 1986;3:233-8.

27. Lobo A, Saz P, Marcos G, Día JL, De La Cámara C, Ventura T, et al. Revalidation and standardization of the cognition mini-exam (first Spanish version of the Mini-Mental Status Examination) in the general geriatric population. *Med Clin Barc.* 1999;112:767-74.
28. Shen S, Szameitat AJ, Sterr A. VBM lesion detection depends on the normalization template: a study using simulated atrophy. *Magn Reson Imaging.* 2007;25:1385-96.
29. Friston KJ, Holmes AP, Worsley KJ, Poline JP, Frith CD, Frackowiak RS. Statistical parametric maps in functional imaging: A general linear approach. *Hum Brain Mapp.* 1994;2:189-210.
30. Tzourio-Mazoyer N, Landeau B, Papathanassiou D, Crivello F, Etard O, Delcroix N, et al. Automated Anatomical Labeling of activations in SPM using a Macroscopic Anatomical Parcellation of the MNI MRI single-subject brain. *Neuroimage.* 2002;15:273-89.
31. Haxby JV, Hoffman EA, Gobbini MI. The distributed human neural system for face perception. *Trends in Cognitive Sciences.* 2000;4:223-33.
32. Goldman B. Scientists pinpoint brain's area for numeral recognition. *Stanford School of Medicine.* 2013; Retrieved 04-30.
33. Purves D, Augustine F, et al (eds). *Lesions in the Temporal Association Cortex: Deficits in Recognition.* Neuroscience 2nd Edition. 2001; Retrieved 11 November 2013.
34. Mesulam MM. From sensation to cognition. *Brain* 1998;121:1013-52.
35. Heywood CA, Gaffan D, Cowey A. Cerebral Achromatopsia in Monkeys. *European Journal of Neuroscience.* 1995;7:1064-73.
36. Schultz RT, Gauthier I, Klin A, Fulbright RK, Anderson AW, Volkmar F, et al. Abnormal ventral temporal cortical activity during face discrimination among individuals with autism and Asperger Syndrome. *Arch Gen Psychiatry.* 2000;57:331-40.
37. Onitsuka T, Shenton ME, Salisbury DF, Dickey CC, Kasai K, Toner SK, et al. Middle and Inferior Temporal Gyrus Gray Matter Volume Abnormalities in Chronic Schizophrenia: An MRI Study *Am J Psychiatry.* 2004;161:1603-11.
38. Brosschot JF, Aarssen HR. Restricted emotional processing and somatic attribution in fibromyalgia. *Int J Psychiatry Med.* 2001; 31:127-46.
39. 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.
40. Khoury B, Lecomte T, Fortin G, et al. Mindfulness-Based Therapy: A Comprehensive Meta-Analysis. *Clinical Psychology Review.* 2013;33:763-71.
41. Grant JA, Courtemanche J, Rainville P. A non-elaborative mental stance and decoupling of executive and pain-related cortices predicts low pain sensitivity in Zen meditators. *Pain.* 2011;152:150-6.
42. Hölzel BK, Lazar SW, Gard T, Schuman-Olivier Z, Vago DR, Ott U. How does mindfulness meditation work? Proposing mechanisms of action from a conceptual and neural perspective. *Perpective Psychol Sci.* 2011;6:537-59.
43. Fayed N, García-Campayo J, Magallon R, Andrés-Bergareche H, Luciano JV, Andres E, et al. Localised 1H NMR spectroscopy in patients with fibromyalgia: a controlled study of changes in cerebral glutamate/glutamine, inositol, choline and N-acetylaspartate. *Arthritis Res Ther.* 2010;12(4):R134.
44. Ramezani M, Johnsrude I, Rasouljan A, Bosma R, Tong R, Hollenstein T, et al. Temporal-lobe morphology differs between healthy adolescents and those with early-onset of depression. *Neuroimage.* 2014;6:145-55.
45. Paul NA, Stanton SJ, Greeson JM, Smoski MJ, Wang L. Psychological and neural mechanisms of trait mindfulness in reducing depression vulnerability. *Social Cognitive and Affective Neuroscience.* 2013;8:56-64.
46. Rajkowska G, Miguel-Hidalgo JJ. Gliogenesis and glial pathology in depression. *CNS Neurol Disord Drug Targets.* 2007;6:219-33.
47. Zeidan F, Martucci KT, Kraft RA, McHaffie JG, Coghill RC. Neural correlates of mindfulness meditation-related anxiety relief. *Social Cognitive and Affective Neuroscience.* 2014;9:751-9.
48. Ives-Deliperi VL, Howells F, Stein DJ, Meintjes EM, Horn N. The effects of mindfulness-based cognitive therapy in patients with bipolar disorder: A controlled functional MRI investigation. *Journal of Affective Disorders.* 2013;150:1152-7.
49. Baer RA. Mindfulness training as a clinical intervention: a conceptual and empirical review. *Clinical Psychology: Science & Practice.* 2003;10:125-43.
50. Kuyken W, Byford S, Taylor RS, Watkins E, Holden E, White K, et al. Mindfulness-based cognitive therapy to prevent relapse in recurrent depression. *Journal of Consulting and Clinical Psychology.* 2008;76:966-78.
51. Roemer L, Orsillo SM, Salters-Pedneault K. Efficacy of an acceptance-based behavior therapy for generalized anxiety disorder: evaluation in a randomized controlled trial. *Journal of Consulting and Clinical Psychology.* 2008;76:1083-9.
52. Billioti de Gage S, Moride Y, Ducruet T, Kurth T, Verdoux H, Tournier M, et al. Benzodiazepine use and risk of Alzheimer's disease: case-control study. *BMJ.* 2014;349:g5205.
53. Sporns O, Tononi G, Edelman GM. Connectivity and complexity: the relationship between neuroanatomy and brain dynamics. *Neural Netw.* 2000;13:909-22.
54. Grant JA, Courtemanche J, Duerden EG, Duncan GH, Rainville P. Cortical thickness and pain sensitivity in zen meditators. *Emotion.* 2010;10:43-53.
55. 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.
56. Price DD. Psychological and neural mechanisms of the affective dimension of pain. *Science.* 2000;288:1769-72.
57. Takeuchi H, Taki Y, Sassa Y, Hashizume H, Sekiguchi A, Fukushima A, et al. Working Memory Training Using Mental Calculation Impacts Regional Grey Matter of the Frontal and Parietal Regions. *PLoS ONE.* 2011;6:e23175.
58. Mackey AP, Whitaker KJ, Bunge SA. Experience-dependent plasticity in white matter microstructure: reasoning training alters structural connectivity. *Frontiers Neuroanat.* 2012;6:1-9.
59. Gage FH. Neurogenesis in the adult brain. *Journal of Neuroscience.* 2002;22:612-3.
60. Driemeyer J, Boyke J, Gaser C, Büchel C, May A. Changes in gray matter induced by learning - revisited. *PLoS ONE.* 2008;3:e2669.
61. May A, Hajak G, Gänssbauer S, Steffens T, Langguth B, Kleinjung T, et al. Structural brain alterations following 5 days of intervention: dynamic aspects of neuroplasticity. *Cerebral Cortex.* 2007;17:205-10.
62. Brewer JA, Worhunsky PD, Gray JR, Tang YY, Weber J, Kober H. Meditation experience is associated with differences in default mode network activity and connectivity. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2011;108:20254-9.
63. Kim H, Kim J, Loggia ML, Cahalan C, Garcia RG, Vangel MG, et al. Fibromyalgia is characterized by altered frontal and cerebellar structural covariance brain networks. *Neuroimage Clin.* 2015;7:667-77.
64. Kim J, Loggia ML, Cahalan CM, Harris RE, Beissner F, Garcia RG, et al. The somatosensory link in fibromyalgia: functional connectivity of the primary somatosensory cortex is altered by sustained pain and is associated with clinical/autonomic dysfunction. *Arthritis Rheumatol.* 2015;67:1395-405.