

Ernesto Barceló-Martínez<sup>1</sup>  
Melissa Gelves-Ospina<sup>2</sup>  
Edgar Navarro Lechuga<sup>3</sup>  
Ricardo F. Allegrí<sup>4</sup>  
Erick Orozco-Acosta<sup>5</sup>  
Juan C. Benítez-Agudelo<sup>6</sup>  
Alexandra León-Jacobus<sup>7</sup>  
Néstor F. Román<sup>8</sup>

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

<sup>1</sup> MD. PHD. Neurólogo, Neuropsicólogo. Docente Investigador, Universidad de la Costa CUC (Colombia), Instituto Colombiano de Neuropeología, ICN (Colombia). Líder de investigación Grupo GIINCO

<sup>2</sup> Psicóloga. PHD. Esp. Trastornos Cognitivos y del aprendizaje. Docente Investigador, Universidad de la Costa CUC (Colombia), Instituto Colombiano de Neuropeología, ICN (Colombia). Investigador Grupo GIINCO

<sup>3</sup> MD. Magister en epidemiología. Docente, Departamento de Salud Pública, Universidad del Norte. (Colombia)

<sup>4</sup> MD. PHD. Neurólogo, Psiquiatra. Docente Investigador, Universidad de la Costa CUC (Colombia), Investigador Grupo GIINCO

<sup>5</sup> Magister en Estadística Aplicada, Ingeniero Industrial, Docente investigador, Facultad de Ingeniería, Universidad Simón Bolívar, (Colombia)

<sup>6</sup> Psicólogo, Coordinador Dto. Investigación y desarrollo, Instituto Colombiano de Neuropeología, ICN, Investigador Grupo GIINCO (Colombia)

<sup>7</sup> Psicóloga. PHD. Esp. Trastornos Cognitivos y del aprendizaje, Docente Investigador, Universidad de la Costa CUC (Colombia), Investigador Grupo GIINCO

<sup>8</sup> MD. PHD. Psiquiatra. Docente Investigador, Universidad de la Costa CUC (Colombia), Investigador Grupo GIINCO

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

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

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

**Conclusiones.** Los hallazgos demuestran que, en pacientes con FM, existen alteraciones neuropsicológicas, principalmente en funcionamiento ejecutivo (flexibilidad cognitiva) y memoria episódica (evocación y almacenamiento). Igualmente, la disfunción ejecutiva está relacionada con el estrés fisiológico de manera recíproca y a su vez son con-

dicionadas por alteraciones emocionales como síntomas de depresión, lo cual soporta el modelo neurofisiológico que compromete el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal y la corteza pre-frontal, rica en receptores de córticoesteroides.

Palabras Clave: Dolor, Fibromialgia, Cortisol, Alteraciones Neuropsicológicas

Actas Esp Psiquiatr 2018;46(1):1-11

## Serum cortisol levels and neuropsychological impairments in patients diagnosed with Fibromyalgia

**Objective.** To describe the relationship between neuropsychological variables and serum cortisol levels as a measure of physiological stress in patients with fibromyalgia.

**Methodology.** A sample of 60 women was intentionally selected: 30 with Fibromyalgia diagnosis and 30 with normal controls. Cortisol levels were determined using two blood samples (AM and PM) and a neuropsychological and emotional battery was applied with a standardized protocol in Colombian population to evaluate different cognitive domains. Comparative and correlational non-parametric analyzes were performed, a multiple regression analysis to determine influences between variables.

**Results.** Significant differences between the study groups in the neuropsychological variables (attention, memory, language, visual-constructive praxis and executive functions (EF), ( $p < 0.05$ ) were found, obtaining better scores in the control group. Significant correlations between the cortisol profile, with false acknowledgments of Rey auditory-verbal learning test, and with perseverative errors of the Wisconsin test were found. Multiple regression analysis pre-

Correspondencia:

Melissa Gelves Ospina

Facultad de Psicología, Universidad de la Costa, Calle 58 # 55 - 66. Barranquilla (Colombia)

Tel. (+57) (+5) 336 22 00 Ext. 270

Correo electrónico: mgelves1@cuc.edu.co

dicts the influence of memory and EF variables on the cortisol profile in an 88.7%.

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

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

## INTRODUCCIÓN

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

La FM tiene una prevalencia entre el 2,1% y 2,9% en población general, siendo más frecuente en mujeres (2,4%) que en hombres (1,8%), mostrando incrementos con la edad: <40 años (0,8%), 40-59,9 años (2,5%) y <60 (3,0%); y la presencia de síntomas somáticos, ansiedad y depresión en la manifestación de la enfermedad<sup>3-5</sup>. En Latinoamérica, se reportó un incremento de los casos del 2009 al 2011, probablemente debido a un mayor reconocimiento del síndrome por parte de la comunidad médica<sup>6</sup>.

Uno de los aspectos que hace más difícil su abordaje son los síntomas afectivos-conductuales asociados. Se ha encontrado que la coexistencia del dolor generalizado con cuadros psiquiátricos lleva a un detrimento en la calidad de vida de las personas con FM<sup>7</sup>. En una muestra de 5.501 pacientes que asistían a una unidad médica en Madrid, se encontró que el 58% presentó enfermedad psiquiátrica (trastorno depresivo no severo, distimias, trastornos de ansiedad, fobias, trastornos de la personalidad y trastornos adaptativos)<sup>8</sup>. Asimismo, se considera que la FM puede formar parte de un conjunto de síndromes que cursan con procesos de sensibilización e hipersensibilidad central, que explica la presencia del dolor y sus síntomas asociados<sup>9</sup>.

La presencia reiterada de dolor se ha asociado, además, con un deterioro significativo de las funciones cognitivas, lo cual puede verse afectado por la concurrencia de los

síntomas afectivos como ansiedad y depresión asociadas<sup>10</sup>. Diversas investigaciones han evidenciado que los pacientes con FM muestran mayores déficits en atención, memoria de trabajo, memoria episódica y funciones ejecutivas (control inhibitorio, velocidad de procesamiento de información y toma de decisiones), lo que también ha sido denominado en la literatura como "Fibrofog", entendiéndose como una variedad de quejas cognitivas que incluyen precisamente dificultades en memoria, concentración y confusión mental<sup>11-13</sup>. Otros investigadores han encontrado dificultades en la respuesta de inhibición y control atencional medido por potenciales evocados durante la ejecución de una tarea de stroop emocional<sup>14</sup>.

Las bases neurobiológicas de esta patología aún no se han definido con certeza, algunos estudios revelan que la existencia de una hiperactividad simpática de las neuronas encargadas de la liberación de corticotropina en el eje Hipotalámico-hipofisario-adrenal (HPA), podría explicar los síntomas de la enfermedad y específicamente el déficit a nivel cognitivo<sup>15</sup>. Se ha demostrado que el cortisol como hormona esteroide liberada por la corteza adrenal tiene efectos sobre la memoria, el envejecimiento cerebral y la respuesta endocrina al estrés<sup>16</sup>, así como en las fluctuaciones de dolor percibido<sup>17</sup>. La respuesta exacerbada de dolor, provoca además cambios en la neuroplasticidad, que hacen perpetuar sus síntomas en el tiempo<sup>18</sup>.

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

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

## MATERIAL Y MÉTODOS

### Diseño

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

## Pacientes

La muestra de sujetos con FM fue tomada de la población de pacientes que asistían al Instituto Colombiano de Neuropeagogía (Barranquilla, Colombia). El cálculo del tamaño de muestra arrojó 30 sujetos en cada grupo de estudio, teniendo como parámetros un nivel de confianza del 95% y un poder de prueba del 80%, nivel promedio de cortisol en la mañana de  $8,0 \pm 0,2$  (microgramos/dl) en el grupo control<sup>19</sup> y una diferencia promedio estandarizada mínima con respecto las pacientes de la fibromialgia 0.73 (microgramos/dl). El cálculo de tamaño de muestra se realizó mediante el programa desarrollado por el Servicio de Información sobre *Saúde Pública de la Dirección Xeral de Saúde Pública de la Consellería de Sanidade (Xunta de Galicia)*, (Dirección General de Salud Pública del Departamento de Salud, Galicia), en colaboración con el Área de Análisis de Salud y Sistemas de Información de Salud de la Organización Panamericana de la Salud (OPS-OMS).

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

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

## INSTRUMENTOS

Para la evaluación de variables neuropsicológicas, se seleccionó un protocolo de evaluación validado en población colombiana<sup>20</sup> que incluye los siguientes instrumentos:

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

lúa la capacidad de formación de conceptos abstractos y flexibilidad cognitiva.

**13. Control Mental–Subprueba de la Escala de Memoria de Wechsler:** Utilizada para medir control atencional y velocidad de procesamiento de información.

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

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

### Análisis estadístico

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

### Consideraciones éticas

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

## RESULTADOS

En la presente investigación fueron evaluados dos grupos definidos anteriormente: grupo de casos con diagnóstico de FM (30 sujetos) y grupo control sin algún tipo de patología (30 sujetos). Para el grupo con FM la edad promedio fue de 52 años (DE=8,9), con escolaridad entre 5 y 12 años de escolaridad (M=10,2 DE=2,7) pertenecientes a un nivel socio-económico medio, que en una escala de 1 a 6 es correspondiente a un nivel socio-económico 3 y 4 (M=3,9 DE=1,0). Con respecto al tiempo de evolución de la enfermedad, 9 mujeres tenían <1 año desde el diagnóstico, 10 entre 2 y 5 años, 8 entre 6 y 10 años, y 3 más de 10 años. La intensidad de dolor fue evaluada mediante la Escala Visual Analógica del Inventario de Dolor de McGill<sup>21</sup>, encontrando que en una escala del 1 al 10, los pacientes reportaron un nivel de dolor que oscilaba entre 6 y 10 puntos (ME=7,9, DT=1,86). Las pacientes incluidas en el estudio no se encontraban en tratamiento farmacológico con medicamentos de acción sobre el sistema nervioso central.

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

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

El análisis correlacional de variables para muestras no paramétricas de Spearman, indica correlaciones estadísticamente significativas en el grupo con FM (Tabla 2): se en-

Tabla 1		Descriptivos y prueba de comparación entre los grupos de estudio						
		Grupo control			Grupo con fibromialgia			P-Valor*
		Media	Desv. típ.	Mediana	Media	Desv. típ.	Mediana	
Estrés fisiológico	CORTISOL AM	9,23	5,91	8,50	10,31	4,70	10,00	0,134
	CORTISOL PM	4,10	1,42	4,00	5,87	3,76	5,00	0,092
	PERFIL AM-PM	5,06	5,10	4,00	4,53	3,81	4,00	0,790
Estado mental y atención	MMSE	29,73	0,69	30,00	29,29	1,42	30,00	0,206
	TMT - A	41,03	14,62	40,00	57,48	26,46	49,00	0,007
	STR PAL	107,20	16,93	100,00	85,32	25,16	94,00	0,001
	STR COL	71,20	12,55	70,00	60,19	16,04	60,00	0,009
	DS. ESC	46,53	9,36	48,00	36,71	11,24	35,00	0,000
	DS. ORAL	52,97	11,46	54,50	41,71	11,71	40,00	0,000
	EJEC AUD	15,90	0,31	16,00	14,68	2,30	16,00	0,001
TRVB	6,87	1,48	7,00	6,52	4,65	6,00	0,018	
Lenguaje	BOSTON	49,70	4,87	50,00	43,61	7,87	44,00	0,001
	FSEM	35,13	5,34	37,00	29,61	6,34	29,00	0,001
	FFON	42,20	12,24	42,00	30,61	10,75	31,00	0,001
	TOKEN	34,27	1,55	35,00	29,71	6,60	32,00	0,000
Memoria	TAVR A1	5,40	1,30	5,00	4,35	0,84	4,00	0,001
	TAVR A5	12,77	1,36	13,00	10,39	2,26	10,00	0,000
	TAVR A7	10,90	2,38	11,00	8,06	2,95	8,00	0,000
	TAVR REC	14,53	0,68	15,00	12,19	3,35	13,00	0,000
	TAVR FREC	14,43	0,68	15,00	14,10	1,40	15,00	0,495
	FIG REY COP	19,73	4,52	19,50	15,61	7,69	15,00	0,005
Praxis Viso-constructiva	FIG REY EV	35,23	1,33	36,00	32,42	5,08	35,00	0,016
Función ejecutiva	STR PAL-COL	40,87	9,25	40,00	29,94	14,07	30,00	0,000
	WCST CAT	5,30	1,18	6,00	3,45	1,95	4,00	0,000
	WCST ERROR P	16,47	11,10	13,00	34,26	23,47	29,00	0,000
	TMT- B	98,97	40,37	83,00	130,61	64,71	119,00	0,052
	CONTROL MEN	6,70	1,60	7,00	5,03	2,46	6,00	0,006

\* Prueba U de Mann-Whitney con significancia de 0.05

MMSE: Minimental State Examination; TMT-A: Trail Making Test A; TMT-B: Trail Making Test B; DS. ESC: Dígito Símbolo Escrito; DS. ORAL: Dígito Símbolo Oral; EJEC AUD: Test de ejecución auditiva continua; TRVB: Test de retención visual de Benton; Test de denominación de Boston; F SEM: Fluidez semántica; F FON: Fluidez fonológica (Test de asociación controlada de palabras); TOKEN: Token test; TAVR: Test Auditivo Verbal de Rey (A1 Ensayo 1, A5 Ensayo 5, A7 Ensayo7); REC Reconocimiento; FREC Falso reconocimiento; FIG REY EV: Test de la Figura Compleja de Rey Evocación; FIG REY COP: Test de la Figura Compleja de Rey Copia; QUEJAS MEM: Escala de quejas subjetivas de memoria; STR PAL Stroop Palabra; STR COL Stroop Color; STR PAL COL Stroop Palabra Color; WSCN CAT: Test de Wisconsin Categorías; WSCN ERR: Test de Wisconsin Errores perseverativos; CONTROL MEN: Subescala de Weschler de Control Mental.

contró una correlación negativa moderada entre el perfil de cortisol (Diferencia AM-PM) con Falsos reconocimientos del test de aprendizaje auditivo verbal de Rey y errores perseverativos del test de Wisconsin. No se encontró correlación entre las variables neuropsicológicas y las medidas indepen-

dientes de cortisol AM y PM. Con respecto al grupo control, se hallaron correlaciones significativas ( $p < 0,05$ ) entre Cortisol AM con Wisconsin Categorías (correlación negativa), y Cortisol FM con Fluidez verbal fonológica, y con Wisconsin Errores perseverativos (correlaciones positivas) (Tabla 3).

Tabla 2		Correlación de Spearman entre niveles de cortisol y variables neuropsicológicas en el grupo de casos		
	Pruebas neuropsicológicas	Cortisol AM	Cortisol PM	Diferencia AM-PM
MMSE	Coefficiente de correlación	0,061	0,294	-0,030
TMT A	Coefficiente de correlación	0,090	-0,129	0,228
TMT B	Coefficiente de correlación	0,129	-0,141	0,333
DS ESC	Coefficiente de correlación	-0,251	-0,091	-0,279
DS ORAL	Coefficiente de correlación	-0,144	0,016	-0,285
EJEC AUD	Coefficiente de correlación	-0,094	0,262	-0,316
TRVB	Coefficiente de correlación	-0,270	0,004	-0,314
BOSTON	Coefficiente de correlación	-0,064	0,087	-0,068
FSEM	Coefficiente de correlación	-0,126	0,217	-0,311
FFON	Coefficiente de correlación	-0,138	0,091	-0,239
TOKEN	Coefficiente de correlación	-0,203	0,018	-0,149
TAVR A1	Coefficiente de correlación	0,060	-0,051	0,208
TAVR A5	Coefficiente de correlación	0,252	0,321	0,060
TAVR A7	Coefficiente de correlación	0,202	0,302	-0,054
TAVR REC	Coefficiente de correlación	-0,177	0,013	-0,257
TAVR FREC	Coefficiente de correlación	-0,204	0,069	-0,428*
FIG REY EV	Coefficiente de correlación	-0,354	-0,126	-0,351
FIG REY COP	Coefficiente de correlación	0,202	0,239	0,057
STR PAL	Coefficiente de correlación	-0,134	0,175	-0,295
STR COL	Coefficiente de correlación	-0,004	0,226	-0,200
STR PAL-COL	Coefficiente de correlación	-0,001	0,242	-0,240
WCST CAT	Coefficiente de correlación	0,279	0,120	0,283
WCST ERROR P	Coefficiente de correlación	-0,162	0,095	-0,369*
CONTROL MEN	Coefficiente de correlación	-0,049	0,316	-0,229

\*Correlación significativa al 95% \*\* Correlación significativa el 99%.

MMSE: Minimal State Examination; TMT-A: Trail Making Test A; TMT-B: Trail Making Test B; DS ESC: Dígito Símbolo Escrito; DS ORAL: Dígito Símbolo Oral; EJEC AUD: Test de ejecución auditiva continua; TRVB: Test de retención visual de Benton; BOSTON: Test de denominación de Boston; FSEM: Fluidez semántica; FFON: Fluidez fonológica (Test de asociación controlada de palabras); TOKEN: Token test; TAVR Test Auditivo Verbal de Rey (A1 Ensayo 1, A5 Ensayo 5, A7 Ensayo 7); REC Reconocimiento; FREC Falso reconocimiento; FIG REY EV: Test de la Figura Compleja de Rey-Osterrieth Evocación; FIG REY COP: Test de la Figura Compleja de Rey-Osterrieth Copia; STR PAL: Stroop Palabra; STR COL: Stroop Color; STR PAL COL: Stroop Palabra Color; WSCN CAT: Test de Wisconsin Categorías; WSCN ERROR P: Test de Wisconsin Errores perseverativos; CONTROL MEN: Subescala de Wechsler de Control Mental.

Tabla 3 Correlación de Spearman entre niveles de cortisol y variables neuropsicológicas en el grupo control

Pruebas neuropsicológicas		Cortisol AM	Cortisol PM	Diferencia AM-PM
MMSE	Coeficiente de correlación	0,064	-0,072	0,067
TMT A	Coeficiente de correlación	0,094	-0,072	0,117
TMT B	Coeficiente de correlación	0,022	-0,112	-0,002
DS ESC	Coeficiente de correlación	-0,190	0,009	-0,134
DS ORAL	Coeficiente de correlación	-0,205	0,085	-0,172
EJEC AUD	Coeficiente de correlación	-0,045	-0,188	0,162
TRVB	Coeficiente de correlación	-0,082	0,012	-0,061
BOSTON	Coeficiente de correlación	-0,257	-0,271	-0,274
FSEM	Coeficiente de correlación	-0,218	-0,133	-0,070
FFON	Coeficiente de correlación	0,025	-0,390*	0,160
TOKEN	Coeficiente de correlación	-0,319	-0,147	-0,265
TAVR A1	Coeficiente de correlación	0,344	0,063	0,290
TAVR A5	Coeficiente de correlación	-0,232	-0,286	-0,184
TAVR A7	Coeficiente de correlación	-0,162	-0,253	-0,133
TAVR REC	Coeficiente de correlación	-0,014	0,153	-0,068
TAVR FREC	Coeficiente de correlación	-0,120	-0,253	-0,092
FIG REY EV	Coeficiente de correlación	-0,216	0,012	-0,270
FIG REY COP	Coeficiente de correlación	0,021	0,061	-0,016
STR PAL	Coeficiente de correlación	0,005	0,003	0,031
STR COL	Coeficiente de correlación	-0,207	-0,186	-0,061
STR PAL-COL	Coeficiente de correlación	-0,264	0,009	-0,226
WCST CAT	Coeficiente de correlación	-0,430*	-0,244	-0,321
WCST ERROR P	Coeficiente de correlación	0,326	0,414*	0,224
CONTROL MEN	Coeficiente de correlación	0,049	-0,105	0,102

\*Correlación significativa al 95%\*\* Correlación significativa el 99%.

MMSE: Minimal State Examination; TMT-A: Trail Making Test A; TMT-B: Trail Making Test B; DS ESC: Dígito Símbolo Escrito; DS ORAL: Dígito Símbolo Oral; EJEC AUD: Test de ejecución auditiva continua; TRVB: Test de retención visual de Benton; BOSTON: Test de denominación de Boston; FSEM: Fluidez semántica; FFON: Fluidez fonológica (Test de asociación controlada de palabras); TOKEN: Token test; TAVR Test Auditivo Verbal de Rey (A1 Ensayo 1, A5 Ensayo 5, A7 Ensayo 7); REC Reconocimiento; FREC Falso reconocimiento; FIG REY EV: Test de la Figura Compleja de Rey-Osterrieth Evocación; FIG REY COP: Test de la Figura Compleja de Rey-Osterrieth Copia; STR PAL: Stroop Palabra; STR COL: Stroop Color; STR PAL COL: Stroop Palabra Color; WSCN CAT: Test de Wisconsin Categorías; WSCN ERROR P: Test de Wisconsin Errores perseverativos; CONTROL MEN: Subescala de Wechsler de Control Mental.

Seguidamente, para estimar cuál es la variable que mejor predice el comportamiento del perfil de cortisol, se realizó un análisis de regresión múltiple. Se toma como variable dependiente el perfil del cortisol, y las variables neuropsicológicas,

ansiedad (Escala de Hamilton) y depresión (Inventario de Beck), como independientes. Este modelo, explica en un 88,7% (R<sup>2</sup>) la variabilidad del perfil de cortisol (R<sup>2</sup> corregido=77,4%), influyendo de forma conjunta y lineal sobre este (p-valor=0,000).

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

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

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

## CONCLUSIONES

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

Estudios previos demuestran que las funciones de atención selectiva y memoria de trabajo son más susceptibles a presentar déficit frente a la presencia de dolor<sup>22</sup>. Asimismo, los pacientes con FM tienen peores rendimientos en las prue-

bas de stroop palabra-color y dígito símbolo como medida de atención/función ejecutiva y velocidad de procesamiento, respectivamente<sup>23</sup>, así como en la capacidad de acceder de manera eficaz a información verbal almacenada en memoria<sup>24</sup>. Estas dificultades evidentes en el rendimiento cognitivo disminuido, sugieren alteraciones en los mecanismos cerebrales subyacentes, en especial aquellos relacionados con los sistemas de recompensa/castigo y dolor (actividad dopaminérgica disminuida en el área tectal ventral y sustancia gris disminuida en regiones de la corteza cinglada, prefrontal medial, giro parahipocampal, corteza fusiforme y áreas del cerebelo), evidenciadas en imágenes de resonancia magnética funcional (RMf)<sup>25,26</sup>.

Por otra parte, al medir la variable de estrés fisiológico mediante la prueba de cortisol AM-PM, y analizar la diferencia de ambas medidas (perfil de cortisol), se encontró que no existen diferencias significativas entre los pacientes con FM y el grupo control. En contraposición de lo encontrado en revisiones anteriores<sup>15</sup>. Sin embargo, los hallazgos muestran que, en el grupo con FM, hay correlaciones significativas entre el perfil de cortisol con la capacidad de almacenamiento en memoria y la capacidad de ser flexible y cambiar de estrategia frente a las demandas del medio. Al ser negativa esta correlación indica que a mayor estrés menor rendimiento en actividades de memoria y de flexibilidad cognitiva, lo cual sugiere que el estrés fisiológico, puede considerarse un factor que interviene en las alteraciones neuropsicológicas de estos pacientes, especialmente en tareas de memoria de trabajo y vigilancia, las cuales se relacionan con medidas de cortisol en saliva, de acuerdo a lo reportado en estudios anteriores<sup>27</sup>. Asimismo, en el grupo control, se encontraron correlaciones similares; lo que podría sugerir que el estrés en sujetos sin patología, puede influir en el rendimiento cognitivo específicamente en tareas atencionales, de memoria o funciones ejecutivas, aun cuando estas dificultades no sean clínicamente significativas<sup>28</sup>.

En este mismo orden de ideas, los resultados del análisis de regresión múltiple, indican que parte de las alteraciones neuropsicológicas encontradas principalmente en memoria y funciones ejecutivas, así como los síntomas de depresión, se relacionan y predicen la variabilidad en los niveles de cortisol, esto debido a la relación existente y documentada de los procesos cognitivos y el sistema neuroendocrino: el estrés asociado con la activación de glucocorticoides que hace declinar la memoria declarativa<sup>29</sup>, la pobre capacidad de autorregulación e inhibición de respuestas de las funciones ejecutivas que mantiene la condición de dolor crónico<sup>30</sup> y los síntomas de ansiedad y depresión se relacionan con alteraciones en el sistema endocrino, que sostenido en el tiempo afecta los procesos cognitivos<sup>31</sup>. Por otro lado, se ha demostrado que existe relación entre niveles de cortisol y las funciones cognitivas, probablemente mediadas por la activación y retroalimentación del sistema hipotálamo-hi-

Tabla 4	Estimaciones del modelo de regresión lineal múltiple para el grupo control y Fibromialgia												
	Grupo Control						Grupo de Fibromialgia						
	Modelo*	Coeficientes no estandarizados		Coeficientes tipificados		P-valor	Coeficientes no estandarizados		Coeficientes tipificados		T	P-valor	Estadísticos de colinealidad
	B	Error tip.	Beta			B	Error tip.	Beta				Tolerancia	FIV
Estado mental y atención	Constante	-137,642	160,705		-0,856	0,406	10,011	15,114		0,662	0,518		
	MMSE	0,512	2,44	0,069	0,21	0,837	1,322	0,514	0,492	2,57	0,021	0,206	4,864
	EJEC AUD	4,379	7,069	0,262	0,619	0,546	0,764	0,303	0,461	2,523	0,023	0,226	4,43
Lenguaje	FSEM	0,25	0,425	0,261	0,588	0,566	-0,299	0,112	-0,496	-2,673	0,017	0,219	4,576
	FFON	-0,05	0,137	-0,12	-0,366	0,72	0,245	0,071	0,691	3,428	0,004	0,186	5,386
Memoria	TAVR A1	1,811	1,038	0,462	1,744	0,103	1,451	0,495	0,319	2,932	0,01	0,636	1,572
	TAVR A5	-1,654	1,218	-0,44	-1,359	0,196	0,622	0,197	0,369	3,155	0,007	0,552	1,813
	TAVR REC	1,7	2,185	0,227	0,778	0,45	-1,36	0,215	-1,196	-6,335	0,000	0,212	4,728
	TAVR FREC	1,333	3,135	0,177	0,425	0,677	-1,794	0,305	-0,658	-5,876	0,000	0,6	1,666
	FIG REY EV	-0,303	0,36	-0,268	-0,843	0,413	-0,297	0,061	-0,599	-4,893	0,000	0,502	1,99
Funciones ejecutivas	CONTROL MEN	0,663	0,927	0,208	0,715	0,486	-1,053	0,34	-0,679	-3,099	0,007	0,157	6,365
	WCST CAT	2,687	2,297	0,621	1,17	0,262	-1,962	0,506	-1,002	-3,877	0,001	0,113	8,859
	WCST ERROR P	0,226	0,237	0,492	0,952	0,357	-0,185	0,04	-1,138	-4,639	0,000	0,125	7,977
	TMT B	-0,001	0,045	-0,008	-0,023	0,982	-0,038	0,011	-0,648	-3,434	0,004	0,212	4,719
Depresión	DEP BECK	0,316	0,257	0,429	1,231	0,238	0,136	0,048	0,387	2,865	0,012	0,414	2,417
Ansiedad	ANS HAM	0,067	0,263	0,111	0,253	0,804	0,02	0,052	0,064	0,386	0,705	0,27	3,7

\*Grupo control y Fibromialgia, con variable dependiente: Perfil de Cortisol.  
MMSE: Minimal State Examination; TMT-B: Trail Making Test B; EJEC AUD: Test de ejecución auditiva continua; Fluidex semántica; FFON: Fluidex fonológica (Test de asociación controlada de palabras); TAVR Test Auditivo Verbal de Rey (A1 Ensayo 1, A5 Ensayo 5); REC Reconocimiento; FREC Falso reconocimiento; FIG REY EV: Test de la Figura Compleja de Rey-Osterrieth Evocación; WSCN CAT: Test de Wisconsin Categorías; WSCN ERROR P: Test de Wisconsin Errores perseverativos; CONTROL MEN: Subescala de Wechsler de Control Mental; DEP BECK: Escala de depresión de Beck; ANS HAM: Escala de ansiedad de Hamilton.

pósis-adrenal, con la corteza prefrontal, la cual tiene altas concentraciones de receptores para córtico-esteroides y se encargan de la regulación del afecto, las reacciones autonómicas a estímulos nocivos, el aprendizaje y la memoria<sup>32</sup>.

Los hallazgos encontrados en este estudio, además de confirmar las alteraciones en dominios cognoscitivos específicos en los pacientes con FM y demostrar la relación probablemente bidireccional entre estrés fisiológico, variables neuropsicológicas y depresión, sugieren la presencia de mecanismo más complejos subyacentes a los síntomas propios de la enfermedad, que implican la participación de diferentes sistemas funcionales cerebrales. Por otra parte, se ha demostrado que los sistemas cognitivos y afectivos están implicados en los trastornos relacionados con percepción de dolor; específicamente, la corteza prefrontal ventromedial y el núcleo accumbens, que forman un sistema que evalúa la relevancia y el valor afectivo del estímulo controlando el flujo de información a través de vías descendentes<sup>33</sup>.

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

#### FUENTE DE FINANCIACIÓN

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

#### AGRADECIMIENTOS

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

#### CONFLICTO DE INTERESES

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

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB, Bennett RM, Bombardier C, Goldenberg DL, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of fibromyalgia. Report of the Multicenter Criteria Committee. *Arthritis Rheum.* 1990;33(2):160-72.
2. Wolfe F, Clauw D, Fitzcharles M, Goldenberg D, Katz R, Mease P, et al. The American College of Rheumatology Preliminary Diagnostic Criteria for Fibromyalgia and Measurement of Symptom Severity. *Arthritis Care Res.* 2010;62(5):600-10.
3. Wolfe F, Brähler E, Hinz A, Häuser W. Fibromyalgia Prevalence, Somatic Symptom Reporting, and the Dimensionality of Polysymptomatic Distress: Results From a Survey of the General Population. *Arthritis Care Res.* 2013;65:777-85.
4. Branco JC, Bannwarth B, Failde I, Abello J, Blotman F, Spaeth M, et al. Prevalence of fibromyalgia: a survey in five European countries. *Semin Arthritis Rheum.* 2010;39(6):448-53.
5. Mur Martí T, Llordés Llordés M, Custal Jordà M, López Juan G, Martínez Pardo S. Perfil de pacientes con fibromialgia que acuden a los centros de atención primaria en Terrassa. *Reumatol clín.* 2016. Available in: <http://dx.doi.org/10.1016/j.reuma.2016.05.008>.
6. Quevedo H. Incremento en la prevalencia de fibromialgia en un centro médico: un estudio observacional comparando los años 2009 y 2011. *Interciencia.* 2012;3(4):5-9. Available in: [http://www.clinicainternacional.com.pe/pdf/revista-interciencia/8/articulo\\_original.pdf](http://www.clinicainternacional.com.pe/pdf/revista-interciencia/8/articulo_original.pdf)
7. González E, Elorza J, Failde I. Comorbilidad psiquiátrica y fibromialgia. Su efecto sobre la calidad de vida de los pacientes. *Actas Esp Psiquiatr.* 2010;38(5):295-300.
8. Regal RJ. Características epidemiológicas de los pacientes evaluados por fibromialgia en la Unidad Médica de Valoración de Incapacidades de Madrid. *Semergen.* 2017;43(1):28-33.
9. Dougados M, Perrot S. Fibromyalgia and Central Sensitization in Chronic Inflammatory Joint Disease. *Joint Bone Spine.* 2017. Available in: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jbspin.2017.03.001>
10. Ojeda B, Salazar A, Dueñas M, Failde I. El deterioro cognitivo: un factor a tener en cuenta en la evaluación e intervención de pacientes con dolor crónico. *Rev Soc Esp Dolor.* 2011;18(5):291-6.
11. Bar-On Kalfon T, Gal G, Shorer R, Ablin JN. Cognitive functioning in fibromyalgia: The central role of effort. *J Psychosom Res.* 2016;87:3036.
12. Gelonch O, Garolera M, Valls J, Rosselló L, Pifarré J. Executive function in fibromyalgia: Comparing subjective and objective measures. *Compr Psychiatry.* 2016;66:113-22.
13. Gelonch O, Garolera M, Rosselló L, Pifarré J. Cognitive dysfunction in fibromyalgia. *Rev Neurol.* 2013;56(11):573-88.
14. Mercado F, González J, Barjola P, Fernández-Sánchez M, López-López A, Alonso M, et al. Brain correlates of cognitive inhibition in fibromyalgia: Emotional intrusion of symptom-related words. *Int J Psychophysiol.* 2013;88(2):182-92.
15. Tak LM, Cleare AJ, Ormel J, Manoharan A, Kok IC, Wessely S, et al. Meta-analysis and meta-regression of hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity in functional somatic disorders. *Biol Psychol.* 2011;87(2):183-94.
16. Martínez SS, Almela ZM, Carrasco PC, González BE, Moya AL, Redolat IR, et al. Hormonas, Estado de ánimo y función cognitiva. Ed. Delta. Madrid: España; 2011. p. 215-22.
17. Fischer S, Doerr J, Strahler J, Mewes R, Thieme K, Nater UM. Stress exacerbates pain in the everyday lives of women with fibromyalgia syndrome - The role of cortisol and alpha-amylase. *Psychoneuroendocrinology.* 2016;63:68-77.
18. Purić MB, Demarin V. Neuroplasticity mechanisms in the

- pathophysiology of chronic pain. *Acta Clin Croat.* 2012; 51(3):425-9.
19. Lechin F, Van Der Dijs B, Benaim M. Stress versus depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 1996;20:999-50. Available in: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0278584696000759>
  20. Zapata M, Herrera J, Puerta I, Romero M, Arango C, Barceló E, et al. Estandarización de pruebas neurocognitivas en sujetos normales colombianos. Trabajo de Investigación, convocatoria interna. Medellín: Universidad San Buenaventura; 2007.
  21. Melzack R. The Mc Gill Pain Questionnaire: major properties and scoring methods. *Pain.* 1975;1:277-99.
  22. Coppieters, I, Ickmans K, Cagnie B, Nijs J, De Pauw R, Noten S, Meeus M. Cognitive Performance Is Related to Central Sensitization and Health-related Quality of Life in Patients with Chronic Whiplash-Associated Disorders and Fibromyalgia. *Pain Physician.* 2015;18:389-401.
  23. Cherry B, Zettel-Watson L, Shimizu R, Roberson I, Rutledge D, Jones C. Cognitive Performance in Women Aged 50 Years and Older With and Without Fibromyalgia. *J Gerontol B Psychol Sci Soc.* 2014;69(2):199-208.
  24. Leavitt F, Katz R. Cognitive dysfunction in fibromyalgia: slow access to the mental lexicon. *Psychol Rep.* 2014;115(3):828-39.
  25. Loggia ML, Berna C, Kim J, Cahalan CM, Gollub RL, Wasan AD, et al. Disrupted brain circuitry for pain-related reward/punishment in fibromyalgia. *Arthritis Rheum.* 2013;66(1):203-12.
  26. Shi H, Yuan C, Dai Z, Ma H, Sheng L. Gray matter abnormalities associated with fibromyalgia: A meta-analysis of voxel-based morphometric studies. *Semin Arthritis Rheum.* 2016;43(3):330-7.
  27. Meeus M, Van Oosterwijck J, Ickmans K, Baert I, Coppieters I, Roussel N, et al. Interrelationships between pain processing, cortisol and cognitive performance in chronic whiplash-associated disorders. *Clin Rheumatol.* 2015;34(3):545-53.
  28. Ruiz-Sánchez JM, Pedrero-Pérez EJ, Lozoya-Delgado P. Neuropsychological characterization of memory complaints in the general population: Relationship to prefrontal symptoms and perceived stress. *Anales de Psicología.* 2014;30(2):676-83.
  29. Atsak P, Guenzel FM, Kantar-Gok D, Zalachoras I, Yargicoglu P, Meijer OC, et al. Glucocorticoids mediate stress-induced impairment of retrieval of stimulus-response memory. *Psychoneuroendocrinology.* 2016;67:207-15.
  30. Glass JM, Williams DA, Fernandez-Sanchez ML, Kairys A, Barjola P, Heitzeg MM, et al. Executive Function in Chronic Pain Patients and Healthy Controls: Different Cortical Activation During Response Inhibition in Fibromyalgia. *J Pain.* 2011; 12(12):1219-29.
  31. Steudte-Schmiedgen S, Wichmann S, Stalder T, Hilbert K, Muehlhan M, Lueken U, et al. Hair cortisol concentrations and cortisol stress reactivity in generalized anxiety disorder, major depression and their comorbidity. *J Psychiatr Res.* 2017;84:184-90.
  32. Salvat-Pujol N, Labad J, Urretavizcaya M, de Arriba-Arnau A, Segalàs C, Real E, et al. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity and cognition in major depression: The role of remission status. *Psychoneuroendocrinology.* 2017;76:38-48.
  33. Rauschecker JP, May ES, Maudoux A, Ploner M. Frontostriatal Gating of Tinnitus and Chronic Pain. *Trends Cogn Sci.* 2015; 19(10):567-78.