

NEUROFEEDBACK COMO TRATAMIENTO PARA LA FIBROMIALGIA: REVISIÓN DE LAS EVIDENCIAS EXPERIMENTALES Y CLÍNICAS.

Corominas-Roso M^{1,2}, Alegre C^{3,4}.

- 1 Unitat de Neurofeedback, NeuroConsult, Barcelona.
- 2 Servei de Psiquiatria, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona.
- 3 Unitat de Fibromialgia, Reumatologia, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona.
- 4 Servei de Reumatologia, Hospital Universitari Dexeus, Barcelona.

Correspondencia. Margarita Corominas-Roso. mcoromin@vhebron.net

RESUMEN

El dolor crónico en la Fibromialgia (FM) tiene importantes implicaciones clínicas y consecuencias relevantes en la vida de los pacientes. Sin embargo no existe ningún tratamiento suficientemente eficaz para este trastorno, por lo que el tratamiento del dolor sigue siendo un problema de salud no completamente resuelto por los tratamientos farmacológicos tradicionales.

El objetivo de este artículo es aportar una revisión de las evidencias empíricas sobre la eficacia del tratamiento con Neurofeedback basado en el electroencefalograma (EEG-NF), para el tratamiento del dolor y otros síntomas asociados en la FM. Para ello: Se introducen elementos metodológicos esenciales del tratamiento con EEG-NF.

Se analizan también las evidencias que provienen de las técnicas de neuroimagen funcional sobre los cambios funcionales maladaptativos inducidos por el dolor crónico en los circuitos cerebrales. Finalmente, se discuten las evidencias clínico-experimentales sobre la eficacia de EEG-NF para el tratamiento de la FM.

PALABRAS CLAVE:

Fibromialgia, Dolor, Neurofeedback, EEG, Potenciales evocados de latencia larga.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de fibromialgia (FM) es un trastorno sistémico de etiología incierta, caracterizado por dolor muscular generalizado, y un aumento de la sensibilidad a los estímulos nociceptivos y no nociceptivos. Se caracteriza también por una serie de síntomas asociados al dolor como son la fatiga, problemas del sueño, ansiedad, depresión, dificultades cognitivas ^{1,2}. A pesar de las importantes consecuencias que este trastorno tiene en la vida de los pacientes, no existe ningún tratamiento suficientemente eficaz para este trastorno. Actualmente, tanto el dolor como el resto de síntomas siguen siendo un problema no completamente resuelto por los tratamientos farmacológicos tradicionales ³⁻⁵.

En la actualidad disponemos de evidencias experimentales aportadas por técnicas de neuroimagen que muestran que los síntomas de la FM se relacionan con alteraciones funcionales en los circuitos cerebrales. El dolor crónico parece inducir cambios en las redes neuronales que procesan la información algica, y estos cambios contribuirían a su vez a acrecentar los síntomas disminuyendo en gran medida la calidad de vida de los pacientes ⁶. Los hallazgos aportados por la neuroimagen dan pie a investigar métodos de actuación a nivel cerebral que puedan ayudar a mejorar los síntomas de los pacientes. Una de estas técnicas es el neurofeedback (NF) o biofeedback cerebral que se ha desarrollado de manera importante durante los últimos años gracias a los avances de la neurociencia y de las tecnologías de procesamiento de la información.

El NF es un proceso de condicionamiento (aprendizaje) cuyo objetivo es mejorar la capacidad del cerebro de autorregulación de manera que sea capaz de adaptarse con eficacia a las demandas y desafíos, tanto internos como externos. Esta capacidad de autorregulación es fundamental y su disfunción puede ser responsable de algunos de los síntomas y manifestaciones conductuales que afligen a los pacientes y que dependen de la integridad funcional de los circuitos cerebrales. El NF es una técnica asequible en la práctica clínica diaria y las evidencias de que disponemos en la actualidad muestran que es una técnica útil en la mejoría de síntomas clínicos de la FM, como el dolor ^{7,8} y otros síntomas asociados como la depresión ⁷ o las disfunciones cognitivas ⁹.

El objetivo de esta revisión es analizar las evidencias experimentales y clínicas publicadas, sobre la posible eficacia del NF como tratamiento para el dolor crónico y otras disfunciones asociadas en la FM. Se exploran también algunos de los correlatos neurales del dolor con el objetivo de aportar datos acerca de las redes neuronales implicadas y su susceptibilidad a ser tratadas mediante una intervención con NF.

RELACIONES NEURALES DEL DOLOR.

La investigación realizada durante las últimas décadas ha confirmado que el cerebro no es un receptor pasivo de información nociceptiva sino que modula la percepción de dolor y, a su vez, se ve influenciado o puede experimentar modificaciones debidas a la actividad de los circuitos que procesan la información álgica, amplificando o cronificando la sensación de dolor.

En pacientes con FM, las técnicas de neuroimagen funcional han puesto de manifiesto que el dolor crónico produce alteraciones en los equilibrios funcionales de las redes neuronales que procesan la nocicepción. Estas alteraciones se desarrollan debido a mecanismos de neuroplasticidad^{10,11} cuya funcionalidad pueden tener, en determinadas condiciones adversas, consecuencias negativas sobre las redes neuronales. Esto es lo que sucede por ejemplo bajo el efecto del consumo crónico de drogas de abuso^{12,13} o como consecuencia de traumatismos cerebrales¹⁴ o accidentes vasculares¹⁵. En el dolor no sólo están implicadas las regiones sensoriales primarias y secundarias sino también otras áreas cerebrales de asociación como la corteza prefrontal¹⁶ y las regiones que codifican los aspectos emocionales del dolor¹⁷, que tienen un rol esencial. En estos pacientes, se ha observado un aumento de la potencia de las conexiones neuronales entre el cíngulo anterior y la corteza de la ínsula y los ganglios basales, y entre la corteza prefrontal medial y el cíngulo posterior. De forma paralela se ha evidenciado una disminución de la fuerza de las conexiones neuronales entre el cíngulo anterior, la amígdala y la sustancia gris periacueductal^{16,18}.

Recientemente, Fox y Raichle¹⁹ han puesto de manifiesto que el dolor crónico induce alteraciones en el equilibrio funcional de una de las redes neuronales implicadas en el estado de reposo del cerebro, el “default mode network (DMN)”, ello explicaría el impacto generalizado que el dolor crónico produce en diversas funciones cerebrales.

El DMN está constituido por una serie de territorios cerebrales interconectados entre sí que están activos en estado de reposo, cuando el cerebro no está involucrado en ninguna tarea concreta. En cambio, las regiones de DMN disminuyen su actividad cuando el cerebro está realizando una tarea específica²⁰.

Otros autores coinciden también en la observación de una reorganización disfuncional del DMN ²¹⁻²³ en pacientes con FM, siendo importante destacar que esta disfuncionalidad parece responder bien cuando se instaura el tratamiento adecuado ²⁴.

Algunos estudios aportan datos que revelan alteraciones estructurales en la FM ^{16,25} habiéndose descrito una relación lineal entre la actividad en determinadas regiones cerebrales y la duración ²⁵ o la intensidad ²¹ del dolor. Todo ello sugiere que la exposición al dolor crónico puede provocar lesiones centrales a largo plazo, entre las que podemos mencionar la disminución de la sustancia gris en regiones prefrontales ¹⁶. Estos estudios han sido recogidos en una reciente revisión realizada por Cagnie y colaboradores ⁶ en la que se proponen también los mecanismos de neurosensibilización que podrían estar en la base de las alteraciones neurofuncionales que caracterizan la FM.

NEUROFEEDBACK A BASE DE EEG.

Los datos acerca de la implicación progresiva de diversas regiones cerebrales en el dolor crónico, llevó a pensar que herramientas como el NF que inciden sobre la actividad cerebral y la modifican, podrían ser útiles en el tratamiento de la FM.

El NF es biofeedback de la función cerebral y tiene como base el electroencefalograma (EEG-NF) siendo fácilmente asequible en la práctica clínica diaria. Históricamente, el neurofeedback se ha llevado a cabo de acuerdo con un paradigma de condicionamiento operante ²⁶.

A través del NF el cerebro aprende a mantener la regulación homeostática oscilando de manera flexible entre estados de activación mayores y menores. El NF puede mejorar por tanto la capacidad de autorregulación cerebral. Una buena regulación significa que el cerebro es capaz de mantener estados de activación que sean apropiados a las demandas inmediatas, ya sean internas o del ambiente. El cerebro debe ser capaz de regresar a los estados de reposo bien organizados cuando no está siendo desafiado. Una buena organización del estado de reposo parece ser una clave de la capacidad del cerebro para responder de manera eficiente a los desafíos ²⁷.

Las redes neuronales organizan su comunicación en términos de frecuencia, esta característica es evidente en la inspección de cualquier EEG. Las disfunciones cerebrales tienden a caracterizarse por

desviaciones de las características básicas de frecuencia consideradas como normales, por ello, la frecuencia se convierte en el objetivo natural de la terapia de NF.

Los primeros estudios basados en la intervención sobre las bandas de frecuencia del EEG fueron llevados a cabo por M. Barry Stermán²⁸ y las primeras aportaciones clínicas llegaron para el tratamiento de la epilepsia^{29,30}. Posteriormente, se empezó a utilizar el NF para el tratamiento de la hiperactividad³¹.

Con el tiempo, se establecieron bases de datos normativas de EEG para apoyar este proceso, con el fin de obviar la gran variabilidad de los datos del EEG en la población sana. Una limitación de la intervención tomando como patrón de referencia los registros EEG es que las desviaciones de amplitud de banda de frecuencia no se pueden asociar de forma fiable con determinados síntomas clínicos o características de comportamiento³². Además existe la dificultad de que algunas de las desviaciones del EEG podrían ser tipo compensatorio (neuroadaptativo), la respuesta del cerebro con el objetivo de hacer frente a las demandas que se le hacen.

Un enfoque muy diferente del NF arraigó en Europa unos pocos años después de que el método se iniciara en los Estados Unidos. Este enfoque de NF se basa en los potenciales corticales lentos (“slow cortical potentials”, SCP), que comenzaron a ser utilizados para inducir cambios en la activación cortical. Cambios negativos en SCP se atribuyen a la despolarización (aumento de la actividad) de dendritas apicales de las células piramidales corticales, mientras que los SCPs positivos indican una disminución de la activación cortical local³³.

Birbaumer y colaboradores han estado trabajando en este procedimiento durante muchos años utilizando los resultados en este campo para diseñar interfases de comunicación entre el ordenador y el cerebro (“brain computer interfaces”), orientadas al tratamiento de la epilepsia, daño cerebral provocado por traumatismos, o del trastorno por déficit de atención e hiperactividad³³⁻³⁷.

En los últimos años, las modernas tecnologías informáticas han permitido el desarrollo de nuevas herramientas para ser utilizadas en los protocolos del NF, dando lugar a la aparición de protocolos específicos para diferentes propósitos así como un refinamiento de los enfoques estándar. En este sentido, el Método Othmer es una combinación de los protocolos clásicos de banda de frecuencia (0 Hz a 40 Hz) y los protocolos basados en SCP (frecuencia inferior a 0.1 Hz). Es importante destacar que el Método Othmer se ha desarrollado tomando los resultados clínicos como guía de la evolución de los pacientes²⁷.

Para el proceso de tratamiento con NF, los electrodos se colocan sobre el cuero cabelludo de acuerdo con el sistema internacional 10/20. Se utiliza un procedimiento bipolar (dos electrodos) ya que los estudios empíricos han demostrado claramente que la retroalimentación informando al cerebro sobre cómo una región está trabajando con respecto a otra, es más significativo y por tanto más eficaz que la retroalimentación a partir de una sola región del cerebro con respecto a una referencia neutra³⁸. En el caso de la fibromialgia, la colocación de los electrodos en T3-T4 (lóbulos temporales izquierdo y derecho, de acuerdo con el sistema 10/20) es la configuración de partida típica para el tratamiento.

El primer objetivo clínico es la optimización de la respuesta clínica por medio de ajuste de la frecuencia “target” o diana, situada en la banda de SCP inferior a 0.1Hz. A medida que el tratamiento avanza, se seleccionan posiciones adicionales de los electrodos de acuerdo con las características de respuesta del paciente. Las posiciones T4-P4 suelen ser las siguientes en los criterios de elección y las posiciones prefrontales son también importantes.

Los criterios de toma de decisiones están cubiertos en la Guía de Protocolo de Susan Othmer³⁸.

Por tanto, este método el tratamiento específico ya no está determinado por las características del EEG, sino que se basa totalmente en la respuesta del paciente. Del mismo modo, la intervención basada en la inhibición de las amplitudes inapropiadas del EEG no se basa en unas frecuencias predeterminadas sino que es totalmente sensible a la dinámica en tiempo real del EEG en todo el espectro (0 Hz a 40 Hz)^{38,39}.

La tarea para los pacientes en cada sesión de NF es observar un programa de vídeo computarizado (canal visual y auditiva) cuyo contenido es impulsado por la actividad electroencefalográfica en tiempo real a la frecuencia que se ha seleccionado como frecuencia diana. El vídeo-juego progresa por tanto a un ritmo determinado por el nivel de la señal instantánea del SCP. Al mismo tiempo, el cerebro del sujeto recibe retroalimentación con respecto a cualquier instancia en que los umbrales de inhibición, regulados dinámicamente, se exceden en las diez bandas de inhibición. Los elementos visuales y auditivos de los videojuegos pueden ser seleccionados para que sean más adecuados y cómodos a las características de cada uno. Los pacientes con fibromialgia tienen un sistema nervioso muy reactivo, y esto debe tenerse en cuenta en cada uno de los pasos clínicos realizados durante el proceso de tratamiento con NF.

EEG-NEUROFEEDBACK Y TRATAMIENTO DEL DOLOR CRÓNICO EN LA FIBROMIALGIA.

El NF es una tecnología que ha empezado a ser utilizada para el tratamiento del dolor crónico en los últimos años, sobre todo a partir de que las técnicas de neuroimagen han permitido poner de manifiesto que el dolor crónico produce alteraciones en los circuitos cerebrales y que estas alteraciones pueden ser revertidas con el tratamiento adecuado.

Uno de los autores que más se ha implicado en el estudio de la eficacia de EEG-NF en el tratamiento del dolor es Jensen. Este autor y sus colaboradores llevaron a cabo un estudio en pacientes con dolor espinal crónico, en el que se incluyeron 13 pacientes de los cuales 10 completaron el tratamiento. Los resultados sugirieron que el aumento de la actividad alfa y reducción de beta en las regiones T3T4 y C3C4 se asociaba a una mejoría significativa de los efectos más adversos del dolor y el malestar psicológico asociado al mismo. Los efectos del tratamiento se mantuvieron durante al menos 3 meses⁴⁰.

Dentro del ámbito de la FM, el primer estudio clínico con EEG-NF fue el realizado por Kayiran y colaboradores en 2010. Estos autores llevaron a cabo un estudio en el que incluyeron pacientes que cumplían los criterios “American College of Rheumatology” (ACR) de 1990 para la FM y utilizaron también el Manual de Diagnóstico Estadístico de los Trastornos Mentales-III (DSM-III) para la clasificación de posibles trastornos psiquiátricos asociados. La evaluación clínica incluyó medidas de dolor, fatiga, depresión y ansiedad. Los pacientes fueron randomizados en dos grupos de tratamiento, 18 recibieron EEG-NF y otros 18 recibieron tratamiento con escitalopram. El grupo tratado con NF recibió 20 sesiones para reforzar una determinada banda de frecuencias (se reforzaron las frecuencia en las bandas de 12-15 Hz). Ambos grupos de pacientes experimentaron cierta mejoría clínica, aunque los pacientes que recibieron el tratamiento con NF fueron los que experimentaron una mayor reducción de los síntomas de dolor, fatiga, depresión, ansiedad. No se observaron cambios significativos de la amplitud en ninguna de las frecuencias del EEG aunque se observó una reducción significativa del ratio teta/SMR hacia la cuarta semana de tratamiento. Los resultados de este estudio sugieren que NF es un tratamiento que puede ser útil para aliviar el dolor y mejorar la calidad de vida en pacientes con FM⁷.

Posteriormente en 2011, Caro y Winter publicaron los resultados de otro ensayo clínico en el que evaluaron la respuesta al tratamiento con NF en 15 pacientes con FM, diagnosticados de acuerdo con los criterios de la ACR, para los que habían fracasado los tratamientos estándar. Como controles, se incluyeron 63 pacientes que recibieron el tratamiento farmacológico habitual ⁸.

En los pacientes tratados con NF, los niveles de dolor, fatiga, malestar psicológico mejoraron de manera significativa, también mejoró la capacidad de atención. Los pacientes del grupo control que habían recibido el tratamiento farmacológico estándar no experimentaron mejoría clínica significativa en ninguna de las medidas anteriores ⁸.

Desde la perspectiva neurobiológica, existen evidencias que el tratamiento con NF podría facilitar mecanismos talámicos inhibitorios ⁴¹, facilitando la reorganización de las vías neurales implicadas en la amplificación de la percepción de dolor en los pacientes con FM. En este sentido, un estudio realizado con potenciales evocados de latencia larga (P300) puso de manifiesto que el entrenamiento con NF producía un aumento de la amplitud y un retraso en la latencia de P300, indicando una facilitación de los mecanismos inhibitorios talamocorticales ⁴². Además, existen evidencias que sugieren que el NF basado en SCP como el utilizado por el método Othmer ²⁷, puede ayudar a restablecer la actividad funcional de las redes que integran el DMN, impactando de manera positiva sobre los síntomas de la FM. En este contexto, y bajo el seguimiento de la evolución de los síntomas clínicos ³⁸, los mecanismos de neuroplasticidad ¹¹ permiten la reorganización funcional de los circuitos neuronales en la dirección de la recuperación de la salud.

A modo de resumen, estos datos sugieren que el NF tiene la capacidad de incidir sobre el proceso de percepción nociceptiva a través de modificar la actividad eléctrica cerebral de los centros de procesamiento del dolor tanto a nivel cortical como subcortical, implicando también las áreas de memoria del dolor y los aspectos emocionales del mismo. Los datos de estos estudios son alentadores, sin embargo, no podemos generalizar las conclusiones debido al pequeño número de pacientes incluidos en los distintos estudios.

EEG-NEUROFEEDBACK Y DISFUNCIONES ASOCIADAS EN LA FIBROMIALGIA.

La FM se caracteriza esencialmente por dolor asociándose una serie de síntomas como la fatiga, problemas del sueño, ansiedad, depresión, o dificultades cognitivas ^{1,43}.

Los estudios de EEG-NF realizados en pacientes con FM muestran que después del tratamiento no solo mejora la percepción de dolor sino también los síntomas de fatiga, depresión, ansiedad y en general, la calidad de vida percibida por el paciente ^{7,8}. Estos resultados clínicos se explicarían por el impacto que le proceso de NF tiene en distintas regiones cerebrales incluyendo el DMN ²⁷.

Además, NF en sí mismo es una herramienta útil también para el tratamiento de la depresión, la ansiedad, los trastornos del sueño o las disfunciones cognitivas. Uno de los campos en los que disponemos de más datos acerca de la efectividad del NF es en el tratamiento de los trastornos depresivos. A modo de ejemplo podemos mencionar que el tratamiento con EEG-NF dirigido a reducir la asimetría electroencefalográfica en las regiones frontales tiene efectos positivos sobre los síntomas de la depresión ⁴⁴ y sobre el procesamiento de las emociones ⁴⁵.

Dentro del ámbito de los déficits cognitivos, un estudio realizado en un grupo de pacientes que estaban en la fase de recuperación después de haberse sometido a un tratamiento contra el cáncer, puso de manifiesto que el NF puede beneficiar las dificultades de atención, concentración y otros déficits cognitivos asociadas, que resultan como consecuencia de todo el proceso de la enfermedad. Además, también mejoraron el estado emocional, la fatiga y los patrones de sueño ⁹. En la esfera de las disfunciones cognitivas, existen evidencias que el tratamiento con NF puede producir una mejoría en la atención, la memoria de trabajo y otras capacidades cognitivas en pacientes con TDAH ^{46,47}.

El NF también ha demostrado ser una herramienta útil en la reducción de los síntomas de ansiedad ⁴⁸.

REGULACIÓN DE LOS CIRCUITOS DEL DOLOR.

En los últimos años, el desarrollo de la resonancia magnética funcional en tiempo real (rtfMRI) ha permitido visualizar que, con la ayuda de instrumentos de NF, es posible actuar modificando la funcionalidad de los circuitos neuronales responsables del procesamiento del dolor, incluso en casos de dolor crónico.

El primer estudio realizado en este campo fue llevado a cabo por deCharms y cols. en 2005, quienes entrenaron a un grupo de sujetos sanos y a un grupo de pacientes con dolor crónico, refractarios a diversos tipos de tratamientos farmacológicos. El objetivo era controlar la activación del cíngulo anterior (CA), un área cerebral superior de procesamiento del dolor.

Los sujetos sanos recibieron un estímulo nociceptivo térmico que sirvió como patrón para evaluar la capacidad individual de regulación de la percepción algica. Los sujetos sanos se distribuyeron en 5 grupos distintos, el grupo experimental al que se entrenó a controlar la activación del CA y 4 grupos control, independientes y entrenados con procedimientos similares a excepción del control sobre la activación del CA. El entrenamiento se realizó mediante rtfMRI mostrando a los sujetos la activación del CA (grupo experimental) u otras áreas cerebrales o ninguna (grupos control). Después del entrenamiento, los sujetos sanos del grupo experimental aprendieron a ejercer un control sobre la percepción de dolor, mientras que los sujetos sanos incluidos en los distintos grupos control, a los que no se había administrado retroalimentación respecto de la activación o desactivación del CA, no pudieron tener control sobre la percepción del estímulo doloroso que recibieron. Además, los pacientes con dolor crónico, que habían sido entrenados con el mismo procedimiento que el grupo experimental sano, informaron sobre una disminución del 64% del nivel de dolor ⁴⁹.

Posteriormente, otros trabajos realizados con rtfMRI, han confirmado la eficacia del entrenamiento de regulación de la actividad de las regiones cerebrales que procesan la sensación de dolor, para el control de la intensidad de la percepción nociceptiva. Además, estos estudios han mostrado que no solo es eficaz el entrenamiento del CA anterior sino también la corteza insular ⁵⁰, otra de las regiones cerebrales de integración de la percepción del dolor.

En conjunto, los datos aportados por estos estudios indican que el dolor crónico en la FM tiene un importante componente central por lo que es posible conseguir control voluntario de la activación en regiones cerebrales específicas implicadas en el procesamiento del dolor.

Podemos hipotetizar que los cambios neuroplásticos^{10,11} producidos por el dolor crónico en los circuitos cerebrales, se asociarían a las alteraciones que padecen los pacientes con fibromialgia, por lo que la modificación de la actividad de esos circuitos neuronales mediante técnicas de NF podría ser beneficiosa para el tratamiento sintomático de estos pacientes.

En la actualidad, la aplicación clínica de la rtfMRI para el control del dolor no es factible tanto por las dificultades técnicas que su aplicación conlleva como por los costes asociados. En cambio, el NF basado en el EEG puede ser útil y fácilmente accesible para el tratamiento del dolor crónico en la FM.

Podemos decir, a la luz de los trabajos publicados, que con la intervención adecuada, se puede recuperar la funcionalidad de las redes neuronales implicadas en el procesamiento del dolor. Esta recuperación funcional nos llevaría a una mejoría de los síntomas en los pacientes afectados.

CONCLUSIONES.

La FM tiene un componente central importante que implica tanto el dolor como otros síntomas asociados.

El dolor crónico en pacientes con FM induce cambios neuroplásticos maladaptativos en diversos circuitos neuronales cerebrales. Técnicas de neuroimagen como la fMRI han puesto de manifiesto que es posible modificar la actividad de las regiones cerebrales implicadas en el procesamiento del dolor, mediante el uso de neurofeedback. Esta estrategia ha demostrado ser útil en el tratamiento del dolor crónico.

El EEG-NF es una herramienta de biofeedback cerebral no invasiva que puede ser aplicada, de manera fácil, agradable y adecuada a las características de los pacientes, en la práctica clínica diaria. Existen evidencias de la eficacia de EEG-NF en la resolución de síntomas clínicos de la FM.

EEG-NF puede ser una herramienta útil para el tratamiento del dolor crónico y otros síntomas asociados en la FM.

AGRADECIMIENTOS.

Agradecemos a Siegfried Othmer director científico del Instituto de Neurofeedback EEGInfo (California, USA) y a Meike Wiedemann directora científica del Instituto EEGInfo en Europa, por su revisión de los aspectos metodológicos correspondientes al método Othmer.

BIBLIOGRAFÍA

1. Mercado F, González JL, 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; 8:182–92.
2. C. Alegre, M. Lopez, S. Campos, M. Brat. Abordaje de la fibromialgia en la práctica clínica. *C. M. Psicobioquímica.* 2014; 3:27–37.
3. Spaeth M, Alegre C, Perrot S, Wang Y, Guinta DR, Alvarez-Horine S, Russell I. Long-term tolerability and maintenance of therapeutic response to sodium oxybate in an open-label extension study in patients with fibromyalgia. *Arthritis Res Ther* 2013; R185. doi: 10.1186/ar4375.
4. Langhorst J, Häuser W, Lauche R, Perrot S, Alegre C, Sarzi Puttini PC. Complementary and alternative medicine for the treatment of fibromyalgia. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2014; 2014:408436.
5. Cuatrecasas G, Alegre C, Casanueva FF. GH/IGF1 axis disturbances in the fibromyalgia syndrome: is there a rationale for GH treatment?. *Pituitary.* 2014;17:277-83.
6. Cagnie B, Coppieters I, Denecker S, Six J, Danneels L, Meeus M. Central sensitization in fibromyalgia? A systematic review on structural and functional brain MRI. *Semin Arthritis Rheum.* 2014; 44:68–75.
7. Kayiran S, Dursun E, Dursun N, Ermutlu N, Karamürsel S. Neurofeedback intervention in fibromyalgia syndrome; a randomized, controlled, rater blind clinical trial. *Appl Psychophysiol Biofeedback.* 2010; 35:293–302.
8. Caro XJ, Winter EF. EEG biofeedback treatment improves certain attention and somatic symptoms in fibromyalgia: a pilot study. *Appl Psychophysiol Biofeedback.* 2011; 36:193–200.
9. Alvarez J, Meyer FL, Granoff DL, Lundy A. The effect of EEG biofeedback on reducing postcancer cognitive impairment. *Integr Cancer Ther.* 2013; 12:475–87.
10. Corominas M, Roncero C, Casas M. Corticotropin releasing factor and neuroplasticity in cocaine addiction. *Life Sci.* 2010; 86: 1-9.
11. Corominas M, Roncero C, Ribases M, Castells X, Casas M. Brain-derived neurotrophic factor and its intracellular signaling pathways in cocaine addiction. *Neuropsychobiology.* 2007 ;55: 2-13.
12. Corominas-Roso M, Roncero C, Daigre C, Grau-Lopez L, Ros-Cucurull E, Rodríguez-Cintas L, Sanchez-Mora C, Lopez MV, Ribases M, Casas M. Changes in brain-derived neurotrophic factor (BDNF) during abstinence could be associated with relapse in cocaine-dependent patients. *Psychiatry Res.* 2015; 225: 309-14.
13. Corominas-Roso M, Roncero C, Eiroa-Orosa FJ, Ribasés M, Barral C, Daigre C, Martínez-Luna N, Sánchez-Mora C, Ramos-Quiroga JA, Casas M. Serum brain-derived neurotrophic factor levels and cocaine-induced transient psychotic symptoms. *Neuropsychobiology.* 2013; 68: 146-55.
14. Tremblay S, Vernet M, Bashir S, Pascual-Leone A, Théoret H. Theta burst stimulation to characterize changes in brain plasticity following mild traumatic brain injury: A proof-of-principle study. *Restor Neurol Neurosci.* 2015 Mar 3. [Epub ahead of print]
15. Liu J, Qin W, Zhang J, Zhang X, Yu C. Enhanced Interhemispheric Functional Connectivity Compensates for Anatomical Connection Damages in Subcortical Stroke. *Stroke.* 2015 Feb 26. pii: STROKEAHA.114.007044. [Epub ahead of print]

16. Apkarian AV. Cortical pathophysiology of chronic pain. *Novartis Found Symp.* 2004; 261:239–45.
17. Rainville P, Duncan GH, Price DD, Carrier B, Bushnell MC. Pain affect encoded in human anterior cingulate but not somatosensory cortex. *Science.* 1997; 277:968–71.
18. Cifre I, Sitges C, Fraiman D, Muñoz MÁ, Balenzuela P, González-Roldán A, et al. Disrupted functional connectivity of the pain network in fibromyalgia. *Psychosom Med.* 2012; 74:55–62.
19. Fox MD, Raichle ME. Spontaneous fluctuations in brain activity observed with functional magnetic resonance imaging. *Nat Rev Neurosci.* 2007; 8:700–11.
20. Raichle ME, MacLeod AM, Snyder AZ, Powers WJ, Gusnard DA, Shulman GL. A default mode of brain function. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2001; 98:676–82.
21. Baliki MN, Geha PY, Apkarian AV, Chialvo DR. Beyond feeling: chronic pain hurts the brain, disrupting the default-mode network dynamics. *J Neurosci.* 2008; 28:1398–403.
22. Napadow V, LaCount L, Park K, As-Sanie S, Clauw DJ, Harris RE. Intrinsic brain connectivity in fibromyalgia is associated with chronic pain intensity. *Arthritis Rheum.* 2010; 62:2545–55.
23. Ichesco E, Schmidt-Wilcke T, Bhavsar R, Clauw DJ, Peltier SJ, Kim J, et al. Altered resting state connectivity of the insular cortex in individuals with fibromyalgia. *J Pain.* 2014; 15:815–26.
24. Schmidt-Wilcke T, Ichesco E, Hampson JP, Kairys A, Peltier S, Harte S, et al. Resting state connectivity correlates with drug and placebo response in fibromyalgia patients. *NeuroImage Clin.* 2014; 6:252–61.
25. Kuchinad A, Schweinhardt P, Seminowicz DA, Wood PB, Chizh BA, Bushnell MC. Accelerated brain gray matter loss in fibromyalgia patients: premature aging of the brain? *J Neurosci.* 2007; 27:4004–7.
26. LH. Sherlin, M. Arns, J. Lubar, H. Heinrich, C. Kerson, U. Strehl MS. Neurofeedback and Basic Learning Theory: Implications for Research and Practice. *J Neurother.* 2011;15:292–304.
27. Othmer S, Othmer SF, Kaiser DA, Putman J. Endogenous neuromodulation at infralow frequencies. *Semin Pediatr Neurol.* 2013; 20:246–57.
28. Sterman MB, Friar L. Suppression of seizures in an epileptic following sensorimotor EEG feedback training. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1972; 33:89–95.
29. Sterman MB, Macdonald LR, Stone RK. Biofeedback training of the sensorimotor electroencephalogram rhythm in man: effects on epilepsy. *Epilepsia.* 1974; 15:395–416.
30. Sterman MB. Biofeedback in the treatment of epilepsy. *Cleve Clin J Med.* 2010; 77 Suppl 3:S60–7.
31. Lubar JF, Swartwood MO, Swartwood JN, O'Donnell PH. Evaluation of the effectiveness of EEG neurofeedback training for ADHD in a clinical setting as measured by changes in T.O.V.A. scores, behavioral ratings, and WISC-R performance. *Biofeedback Self Regul.* 1995; 20:83–99.
32. Hammond DC. The need for individualization in neurofeedback: heterogeneity in QEEG patterns associated with diagnoses and symptoms. *Appl Psychophysiol Biofeedback.* 2010; 35:31–6.
33. Birbaumer N, Elbert T, Canavan AG, Rockstroh B. Slow potentials of the cerebral cortex and behavior. *Physiol Rev.* 1990; 70:1–41.
34. Lutzenberger W, Birbaumer N, Elbert T, Rockstroh B, Bippus W, Breidt R. Self-regulation of slow cortical potentials in normal subjects and patients with frontal lobe lesions. *Prog Brain Res.* 1980; 54:427–30.
35. Kotchoubey B, Schneider D, Schleicher H, Strehl U, Uhlmann C, Blankenhorn V, et al. Self-regulation of slow cortical potentials in epilepsy: a retrieval with analysis of influencing factors. *Epilepsy Res.* 1996; 25:269–76.

36. Schneider F, Elbert T, Heimann H, Welker A, Stetter F, Mattes R, et al. Self-regulation of slow cortical potentials in psychiatric patients: alcohol dependency. *Biofeedback Self Regul.* 1993; 18:23–32.
37. Strehl U, Leins U, Goth G, Klinger C, Hinterberger T, Birbaumer N. Self-regulation of slow cortical potentials: a new treatment for children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics.* 2006; 118:e1530–40.
38. Othmer S. Guía de Protocolo para Neurofeedback médicos: Optimización de la evaluación clínica y tratamiento con frecuencia Infra-low y alfa-theta. 4ª ed. EEG Info Institute. Woodland Hills, CA, USA; 2012.
39. Legarda SB, McMahon D, Othmer S, Othmer S. Clinical neurofeedback: case studies, proposed mechanism, and implications for pediatric neurology practice. *J Child Neurol.* 2011; 26:1045–51.
40. Jensen MP, Gertz KJ, Kupper AE, Braden AL, Howe JD, Hakimian S, et al. Steps toward developing an EEG biofeedback treatment for chronic pain. *Appl Psychophysiol Biofeedback.* 2013; 38:101–8.
41. Serman MB. Basic concepts and clinical findings in the treatment of seizure disorders with EEG operant conditioning. *Clin Electroencephalogr.* 2000; 31:45–55.
42. Egnér T, Gruzeliér JH. Learned self-regulation of EEG frequency components affects attention and event-related brain potentials in humans. *Neuroreport.* 2001; 12:4155–9.
43. C-oté KA, Moldofsky H. Sleep, daytime symptoms, and cognitive performance in patients with fibromyalgia. *J Rheumatol.* 1997;24:2014–23.
44. Peeters F, Oehlen M, Ronner J, van Os J, Lousberg R. Neurofeedback as a treatment for major depressive disorder--a pilot study. *PLoS One.* 2014; 9:e91837.
45. Unterrainer HF, Chen MJ-L, Gruzeliér JH. EEG-neurofeedback and psychodynamic psychotherapy in a case of adolescent anhedonia with substance misuse: mood/theta relations. *Int J Psychophysiol.* 2014; 93:84–95.
46. Monastra VJ, Monastra DM, George S. The effects of stimulant therapy, EEG biofeedback, and parenting style on the primary symptoms of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Appl Psychophysiol Biofeedback.* 2002; 27:231–49.
47. Monastra VJ. Quantitative electroencephalography and attention-deficit/hyperactivity disorder: implications for clinical practice. *Curr Psychiatry Rep.* 2008; 10:432–8.
48. Rice KM, Blanchard EB, Purcell M. Biofeedback treatments of generalized anxiety disorder: preliminary results. *Biofeedback Self Regul.* 1993; 18:93–105.
49. deCharms RC, Maeda F, Glover GH, Ludlow D, Pauly JM, Soneji D, et al. Control over brain activation and pain learned by using real-time functional MRI. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2005; 102:18626–31.
50. Emmert K, Breimhorst M, Bauermann T, Birklein F, Van De Ville D, Haller S. Comparison of anterior cingulate vs. insular cortex as targets for real-time fMRI regulation during pain stimulation. *Front Behav Neurosci.* 2014; 8:350.