Fibromialgia: un reto también para la neurociencia

J.C. Leza

FIBROMYALGIA: A CHALLENGE FOR NEUROSCIENCE

Summary. Aims. *In this survey we present the most recent findings regarding the physiopathology and therapeutic guidelines of a disease we still know very little about: fibromyalgia. This disorder is characterized by a chronic process of generalized musculoskeletal pain accompanied by chronic fatigue, sleep disorders and, on many occasions, neuroendocrine disorders.* Development. *Most research on the physiopathology of fibromyalgia points towards some kind of pain transmission disorder in the dorsal horn of the spinal cord. In chronic pain processes, a 'resonance' effect is produced in the synapse of the dorsal horn and this gives rise to allodynia and hyperalgesia. From a biochemical point of view, glutamate and substance P receptors, as well as the main systems involved in the transmission of pain, serotonin and noradrenaline, seem to play a fundamental role. Patients with fibromyalgia have generally been seen to have lowered 5HT activity and an increase in substance P. In addition to these alterations in the perception of pain, serotonin could also be responsible for the frequently occurring sleep, hormone and neuropsychiatric disorders observed in these patients.* Conclusions. *Nowadays fibromyalgia is still a challenge for modern medicine. Indeed, the neuroscientific community must design a basic scientific approach carried out at the patient's bedside in order to find pharmacological tools with which to relieve these symptoms. Of the extensive therapeutic arsenal that has been tested in these patients to date, classical antidepressants and serotonin and noradrenaline reuptake inhibitors, used in sub-antidepressant doses, seem to be the most effective. [REV NEUROL 2003; 36: 1165-75]*

Key words. *Chronic fatigue. Chronic pain. Fibromyalgia. Neuropathic pain.*

INTRODUCCIÓN

La fibromialgia (FM) es una enfermedad rara, crónica y compleja que provoca dolores generalizados, acompañados de fatiga y debilidad que pueden llegar a ser invalidantes. Afecta a la esfera biológica, psicológica y social de los pacientes, que sufren de alodinia (percepción de dolor incluso tras estímulos no dolorosos, como un ligero contacto) e hiperalgesia (aumento en el procesamiento del dolor por el que un estímulo doloroso es magnificado). En este sentido, a este trastorno se le relaciona con otros tipos de dolor neuropático, como la neuropatía diabética, la neuralgia del trigémino o el síndrome de dolor miofascial, más localizado que la FM [1].

Recibido: 21.03.03. Aceptado tras revisión externa sin modificaciones: 12.05.03.

Departamento de Farmacología. Facultad de Medicina. Universidad Complutense. Madrid, España.

Correspondencia: Prof. J.C. Leza-Cerro. Departamento de Farmacología. Facultad de Medicina. Universidad Complutense. Ciudad Universitaria. E-28040 Madrid. E-mail: jcleza@med.ucm.es

Agradecimientos. A Carmen Muro, por la ayuda en la elaboración de esta revisión.

© 2003, *REVISTA DE NEUROLOGÍA*

Es ésta una enfermedad enigmática cuya etiología y fisiopatología se desconocen en la actualidad. Probablemente sea un conjunto de desajustes lo que, finalmente, lleve a que los pacientes con FM sufran dolor crónico intenso y fatiga. Por la clínica, se presume que el trastorno subyacente debe pertenecer a la esfera reumatológica, pero también a la neurológica y a la endocrinológica. Pero es precisamente eso, que los únicos datos que se tienen son los que aporta el paciente, sin ningún signo o prueba de laboratorio diagnóstica, lo que hace que la FM sea una enfermedad de características especiales.

Se trata de un cuadro que suele reconocerse en la medicina primaria y posteriormente se deriva a reumatología. Sin embargo, como veremos, la mayoría de los pacientes se ven obligados a visitar a numerosos especialistas, como neurólogos, endocrinólogos y psiquiatras.

Mientras los editoriales de algunas de las más prestigiosas revistas de reumatología ponen en duda la existencia de una entidad como tal, otras le dedican números enteros y volúmenes especiales. Uno de los ejemplos más esclarecedores son los dos editoriales de *Clinical Rheumatology* del mes de febrero de

2003 [2,3]. Mientras que uno de los editorialistas invitados basa su argumento en el desconocimiento de criterios fiables de diagnóstico, pone el énfasis en las cuestiones medicolegales de esta enfermedad, y concluye que se trata de una enfermedad virtual [3], otro, desde un punto de vista más amplio, la define como un proceso definitivamente real, una enfermedad de la que es más lo que se desconoce que lo que se sabe, un estado de 'mala salud' que constituye todo un reto para la medicina moderna [2].

En pocas palabras, los reumatólogos se debaten, por una parte, entre su responsabilidad como médicos ante el paciente para evitarle sufrimientos dolorosos, el rosario interminable de visitas a especialistas, el que tenga que oír un sinfín de veces 'lo suyo no es nada, salga más y, cuando pueda, vuelva al trabajo', sin que los fármacos le curen (de hecho, los síntomas de esta enfermedad persisten durante años, independientemente del tratamiento que se aplique [4]. Por otra parte, los especialistas se ven responsables ante los sistemas públicos o privados de salud, para no diagnosticar una enfermedad que sería la causa de bajas laborales prolongadas o definitivas sólo porque el enfermo dice que tiene fibromialgia. Se ha llegado a decir que 'la fibromialgia no existe, existen pacientes que dicen tener fibromialgia' [5].

Para los especialistas en reumatología, la comunidad médica en general y los científicos en particular, se trata, sin duda, de un nuevo reto. Un reto que abarca a la neurociencia, ya que, como se verá, las alteraciones en la neurotransmisión del dolor son muy frecuentes. Un ejemplo es esta revisión, en la que, como puede verse, la gran mayoría de las citas son de los últimos dos años. A pesar de que la producción científica sigue un curso exponencial en la última década (Fig. 1), es todavía más lo que se desconoce que lo que se sabe de esta enfermedad.

EPIDEMIOLOGÍA Y ETIOLOGÍA

La FM se diagnostica unas cuatro veces más en mujeres que en hombres. La prevalencia en la población española, según los criterios del American College of Rheumatology(ACR), es de un 4,2% para mujeres y un 0,2% para varones; en total, un 2,73% [6]. En otros países varía desde el 2% al 10,5% en mujeres [7]. En países de nuestro entorno la incidencia anual se estima que es de alrededor del 0,6% en mujeres previamente libres de dolor entre 26 y 55 años [8].

La etiología sigue siendo desconocida. La agregación familiar sugiere que puede existir algún componente genético [9-11]; especialmente, hay un mayor grado de anomalías alélicas en genes que codifican receptores de serotonina [12]. También se ha sugerido la posibilidad de microtraumatismos musculares, que habrían producido alteraciones de la microcirculación muscular o alteraciones en la modulación y conducción dolorosa [7]. Por último, recientemente, se ha sugerido que las mujeres con ruptura de implantes mamarios de silicona presentan un mayor riesgo de FM [13] o de síndromes dolorosos[14].

La asociación con trastornos depresivos ha dirigido numerosos esfuerzos al estudio de posibles causas psiquiátricas. En Israel, por ejemplo, la FM se ha observado asociada al trastorno por estrés postraumático (PTSD) en un 57%, y la prevalencia de PTSD en pacientes con FM es mucho mayor que en el resto de la población [15]. También se ha encontrado que los pacientes con FM y otros trastornos del dolor presentan mayor frecuencia de problemas durante la infancia (maltrato, separación de los padres, alcoholismo de los progenitores, etc.) [16].

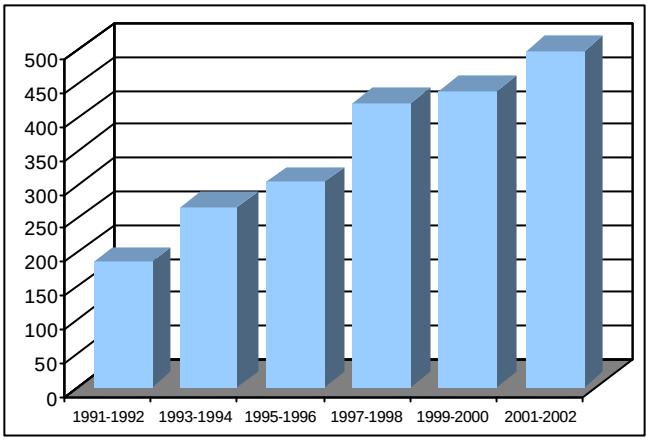

Figura 1. Producción científica sobre fibromialgia ('fibromialgia' en el título o en el resumen, en revistas médicas de la base www.ncbi.nlm.nih.gov/PubMed).

DIAGNÓSTICO

No existe un método diagnóstico definitivo: se tata de una de las denominadas enfermedades o síndromes funcionales-somáticos que se caracterizan más por los síntomas que por los signos o pruebas complementarias. Los criterios diagnósticos más aceptados son los del ACR [17]. Los dos aspectos clave son:

- Historia de dolor generalizado en los cuatro cuadrantes del cuerpo, derecho, izquierdo y por encima y por debajo de la cintura. Además, debe haber dolor en el esqueleto axial (columna y pared torácica anterior).
- Dolor a la presión en al menos 11 de los 18 puntos gatillo (nueve pares) que corresponden a los puntos más sensibles (occipucio, cervical, trapecio, supraespinoso, segunda costilla, epicóndilo, glúteo, trocánter mayor y rodillas). Debe aparecer a la presión digital de unos 4 kg (que suele corresponder con el cambio de coloración de la zona subungueal del explorador). Este tipo de diagnóstico, evidentemente, presenta muchas dificultades, pero se estima que, bien realizado, muestra una sensibilidad del 88,4% y una especificidad del 81,1%. Estos puntos no tienen que aparecer inflamados y no debe haber reducción de la movilidad articular.

Estos criterios han de confirmarse de forma rigurosa. De hecho, incluso los reumatólogos tienen dificultades. En un estudio canadiense, sólo el 34% de los pacientes que se diagnosticaron de FM en la primera visita al reumatólogo resultaron serlo tras seis meses [18]. Otro problema es que el diagnóstico debe probarse con independencia de otros diagnósticos asociados que, como veremos más adelante, suelen presentar estos pacientes.

No existen pruebas de laboratorio específicas; es más, la normalidad analítica, según el grupo de trabajo de FM en Cataluña [6], debe considerarse a favor del diagnóstico de FM. Por la frecuencia en que suelen aparecer alteraciones se recomienda una batería amplia que incluya determinaciones hormonales (TSH). En un segundo nivel estarían las pruebas para descartar otras enfermedades autoinmunes o reumáticas, con marcadores más específicos. Son relativamente frecuentes las alteraciones inespecíficas, como anemia, alteraciones tiroideas, perfiles de inmunoglobulinas alterados, ANA positivos, etc. [19].

La falta de herramientas diagnósticas fiables ha forzado a utilizar escalas subjetivas para la valoración del grado de dolor y de fatiga; se han presentado muchas: RPS (*regional pain scale*),

Tabla I. Frecuencia (porcentaje) de síntomas en pacientes con FM en el momento del diagnóstico [29].

Dolor muscular	100
Fatiga	96
Insomnio	86
Dolor articular	72
Dolor de cabeza	60
Piernas inquietas	56
Parestesias	52
Fallos de memoria	46
Espasmos o contracturas musculares	42
Dificultad de concentración	41
Nerviosismo	32

Otros: sensación de quemazón e hinchazón en plantas y palmas, acúfenos, inestabilidad cardiovascular –mareos frecuentes–, piel marmórea y clínica compatible con intestino irritable, astenia, ansiedad o cuadros depresivos.

FIQ (*FM impact questionnaire*), HAQ (*health assessment questionaire*), ASES (*artritis self efficacy scale*), PVAQ (*pain vigilance and awareness questionnaire*) y otras [17,20,21]. El FIQ, introducido en 1991 [22], es la herramienta que más se utiliza para medir la eficacia de los nuevos métodos farmacológicos. Consta de 10 apartados en los que se pregunta por el estado físico, situación laboral, depresión/ansiedad, dolor, sueño, rigidez, fatiga y bienestar general.

En Cataluña se ha constituido un grupo de trabajo multidisciplinar para redactar protocolos de diagnóstico, tratamiento y seguimiento válidos que emplean escalas visuales de dolor, depresión y dificultad laboral [6].

CUADRO CLÍNICO

En la tabla I aparecen los síntomas más frecuentes de los pacientes con FM. El dolor suele ser continuo con exacerbaciones, sobre todo ante mínimos esfuerzos, y especialmente en la caja torácica y los hombros. El dolor intenso y persistente es el rasgo más importante, si bien las alteraciones del sueño también se presentan muy frecuentemente en estos pacientes. Todavía no se ha podido establecer cuál es la secuencia temporal de esta alteración, ya que si bien los estímulos dolorosos interfieren con el sueño normal, las alteraciones en el sueño pueden provocar una alteración en la interpretación del dolor [23]: estímulos dolorosos aplicados en el músculo durante el sueño disminuyen las ondas δ y σ y aumentan las ondas β y α. Igualmente, la interrupción con ruidos de la fase de sueño de ondas lentas en sujetos sanos provoca dolor musculoesquelético, hipersensibilidad y fatigabilidad. En pacientes con FM aparecen ondas α (fásicas y tónicas), así como complejos K en períodos cíclicos. Es en estos períodos cuando suele aparecer con mayor frecuencia el llamado síndrome de piernas inquietas, que resulta ser muy frecuente en la FM. Otros estudios, sin embargo, no han demostrado esta clara relación entre las alteraciones α en el electroencefalograma (EEG): en una serie de 1.000 pacientes, menos del 40% de los pacientes con alteraciones α tenían dolor crónico; el 60% restante no presentaba problemas médicos o psiquiátricos [24]. En cualquier caso, estas alteraciones en la arquitectura del sueño hacen que éste no sea reparador. Con el tiempo, estos trastornos producen el síndrome de fatiga crónica, que es otro dato clínico muy frecuente [25].

La calidad de vida del paciente está claramente afectada, especialmente en áreas de la función física, la actividad intelectual y el estado emocional, lo que influye de manera determinante sobre la capacidad para trabajar, así como para la vida social [6]. Muchos pacientes refieren que tienen la sensación de que no controlan la energía de su cuerpo, y que en un período de escasos minutos pasan de estar activos a agotados, 'como si les hubieran desenchufado'. La obligación de rebajar el horario laboral, o incluso dejar de trabajar, llega a ser entre el 25 y el 50% en países de nuestro entorno [26].

FISIOPATOLOGÍA

La mayor parte de nuestros conocimientos sobre la función de los sistemas neurotransmisores en el sistema nervioso central (SNC) en los cuadros de dolor crónico viene de estudios en animales, pero, de hecho, no existe aún ningún modelo experimental válido para el estudio de la FM, por lo que no podemos asegurar que las cosas sean absolutamente iguales en el humano con FM. Sí se están presentando una serie de características neuroquímicas y neurohormonales comunes que deben hacer plantear futuras estrategias farmacológicas y que se presentan a continuación.

Aunque durante varios años la idea general fue que la FM podría representar una cierta forma de somatización, las evidencias que se presentan cada día en las publicaciones científicas apuntan hacia procesos que provocan una hipersensibilidad a los estímulos dolorosos [27,28]; por ello, la mayoría de los esfuerzos se están dirigiendo hacia una mejor comprensión de los mecanismos neuroquímicos de la transmisión dolorosa.

Las vías de procesamiento de la sensación dolorosa se han expuesto claramente en las revisiones de Kranzler et al [29] y Rao [30]: la nociceptión no es un proceso unidireccional, sino bidireccional, ascendente-descendente. En el esquema adjunto (Fig. 2) se observa cómo la sensación nociceptiva va por las fibras aferentes periféricas al asta dorsal de la médula, que lleva la información a los centros superiores. En el asta dorsal, el principal neurotransmisor es el glutamato, que actúa especialmente sobre los receptores de N-metil-D-aspartato (NMDA). Además, existen otros transmisores que se localizan en esa zona: sustancia P (SP), péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP) y neurocinina A (NKA). También existen receptores opioides μ (MOR), de serotonina (5HT) y de noradrenalina (NA) en esas mismas terminales.

Las dos vías descendentes más importantes emplean los neurotransmisores 5HT y NA. Se originan principalmente en la médula rostral ventromedial y en los grupos celulares noradrenérgicos pontinos dorsolaterales, respectivamente. Las vías que comanda la NA tienen efectos proanalgésicos y antianalgésicos en la médula rostral ventromedial; en las terminales aferentes periféricas, la NA, actuando sobre autorreceptores α_2, inhibe su actividad y reduce la transmisión de GLU y SP. Las vías serotoninérgicas son principalmente antinociceptivas (la 5HT y los receptores α_2 en esas vías tienen efecto antinociceptivo). Estas dos vías están interconectadas.

En los procesos de dolor crónico se ha observado que se produce un efecto de 'resonancia' (*wind-up*) en la sinapsis del asta dorsal, al mediar la sensibilización responsable de la alodinia y la

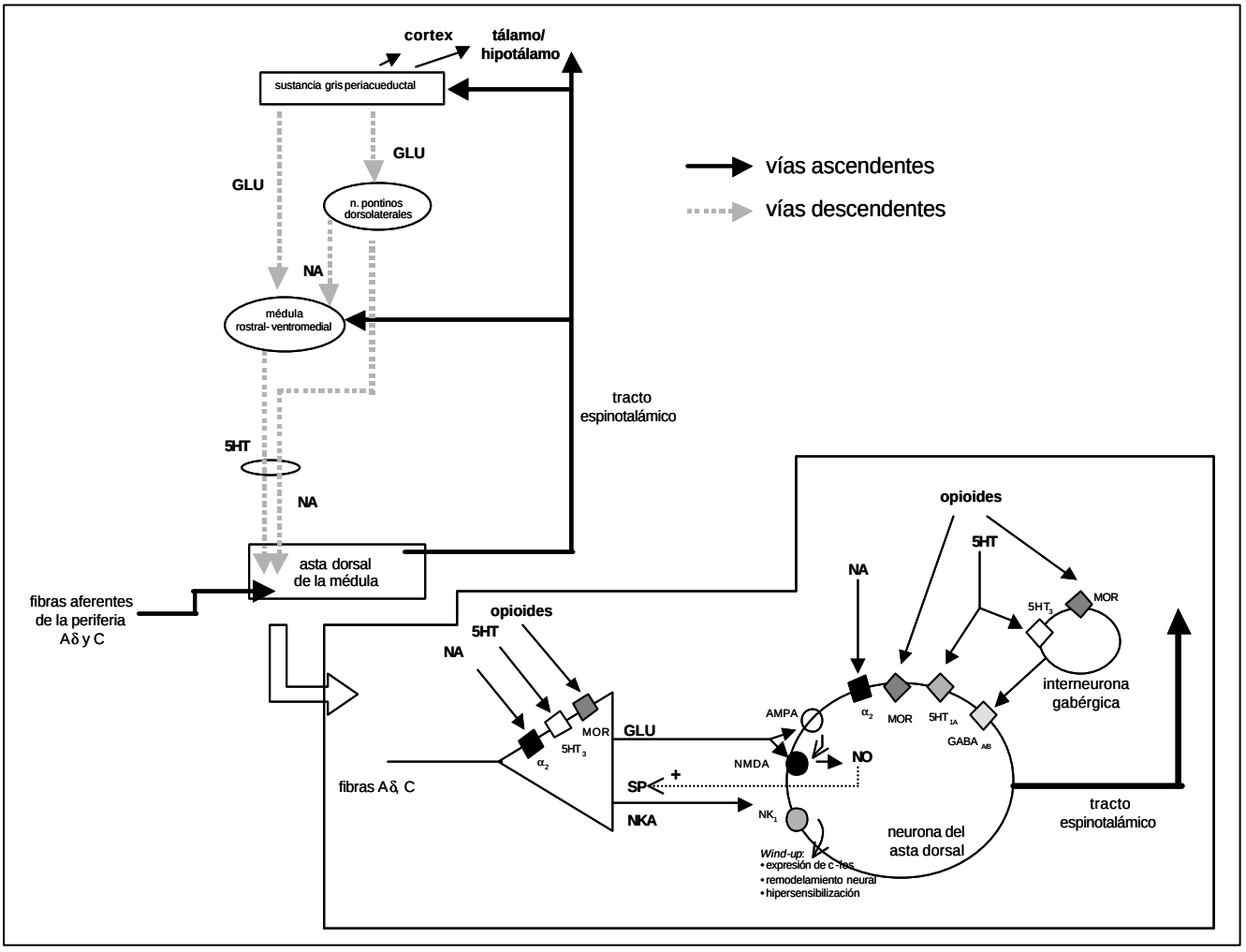

Figura 2. Diagrama de las vías del dolor. Además de opioides, las principales vías descendentes contienen 5HT y NA. Actúan modulando las terminales de las fibras aferentes (Aδ y C) que penetran en la médula a través de receptores MOR, $5HT_3$ y α_2 respectivamente. En el asta dorsal (zona dentro del recuadro), dichas fibras liberan glutamato (GLU), sustancia P (SP) y neurocininas (NKA), neurotransmisores que actúan sobre las neuronas del asta dorsal. Sobre éstas también pueden actuar las fibras descendentes, 5HT, NA y opioides (sobre receptores $5HT_{1A}$, α_2 y MOR). Las vías descendentes serotoninérgicas y opioides pueden, además, actuar sobre las interneuronas gabérgicas (sobre receptores $5HT_3$ y MOR), las cuales modulan las neuronas del asta dorsal, que contienen receptores GABA. En los procesos de dolor crónico –y probablemente en la fibromialgia– se produce el fenómeno de resonancia o *wind up*, en el que el GLU y la SP desempeñan un papel muy importante: tras la apertura del canal NMDA se activa la sintasa de óxido nítrico (NO) neuronal, el cual puede retrodifundir y provocar una potenciación de la liberación de SP. La SP se acopla con receptores NK_1 en la membrana de la neurona del asta dorsal, estimula la expresión de genes *c-fos* y promueve fenómenos de remodelado neural e hipersensibilización, que son responsables de la alodinia e hiperalgesia característica de los estados de dolor crónico [29,30].

hiperalgesia [31-33]. Desde el punto de vista bioquímico, se ha descrito un papel esencial de los receptores NMDA y de neurocininas NK-1 [34]: tanto la administración local de antagonistas NMDA en los núcleos 5HT [35,36] como la administración de antagonistas de receptores de colecistoquinina B (CCKB) en los mismos núcleos serotoninérgicos [37] revierten la hiperalgesia. Igualmente, en estos procesos de resonancia sináptica participan las vías descendentes: si se lesionan los núcleos serotoninérgicos, se revierte la hiperalgesia en modelos animales de dolor crónico [38], y si se bloquea la vía descendente noradrenérgica, se produce hiperalgesia en los animales [29]. Se ha demostrado hiperactividad de los receptores NMDA de glutamato y el subsiguiente aumento de la síntesis de óxido nítrico (NO), el cual podría estimular la liberación de SP [39]. El acoplamiento de esta última con sus receptores de forma crónica produciría una reorganización bioquímica (neuroplasticidad) en las sinapsis del asta dorsal, con cambios persistentes que provocarían un aumento de la actividad sensorial en los tractos espinotalámicos [40,41], que conducirían finalmente a la alodinia y a la hipersensibilidad (Fig. 2).

Alteraciones en los neurotransmisores en la FM

En general, en estos pacientes hay una disminución de la actividad serotoninérgica. Probablemente, esta alteración es el dato más importante, ya que la 5HT no sólo tiene un papel en la alteración de la percepción dolorosa, sino también en las alteraciones neuroendocrinas –en el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal (HHA)– y del sueño [42,43]. Incluso la frecuencia de comorbilidad psiquiátrica depresiva podría estar también relacionada con las alteraciones en la 5HT.

Aunque en el SNC sólo existe entre el 1 y 2% de toda la 5HT del organismo (el resto está en plaquetas, mastocitos y células enterocromafines), en el líquido cefalorraquídeo (LCR) de los pacientes con FM se ha observado una disminución de su principal metabolito 5HIAA [44,45]. Las determinaciones en plasma,

por lo general, también muestran una disminución de 5HT, aunque los resultados son contradictorios [29], y se ha sugerido que algunos pacientes con FM presentan unos niveles elevados de 5HT plasmáticos probablemente debidos a una liberación plaquetaria [46]. En el músculo, sin embargo, se ha observado un incremento de 5HT, y su administración intramuscular produce dolor [47].

También se ha encontrado una disminución de hasta el 40% del metabolismo del triptófano, precursor de la 5HT, en pacientes con FM; sin embargo, no se sabe si es causa o consecuencia de la alteración de la 5HT, o si esto podría explicar la activación del metabolismo de 5HT, con el aumento de su producto final 5HIAA [48].

Otro neurotransmisor implicado es la sustancia P, un neuropéptido que se encuentra en las terminales de las fibras Aδ mielínicas y en las C no mielínicas en el asta dorsal. Actuando sobre receptores NK1, sensibiliza las neuronas al efecto de los neurotransmisores excitadores y provoca hiperalgesia. Los cambios que se han observado en la sustancia P son muy congruentes [49-51]: aparece elevada (de dos a cuatro veces respecto a los controles) en el LCR de pacientes con FM; esta elevación es importante, ya que la SP es capaz, por una parte, de aumentar la liberación de glutamato, y por otra, de estimular receptores NK1 y provocar cambios plásticos perdurables (Fig. 2).

Los niveles de β-endorfina aparecen disminuidos en pacientes con síndrome de fatiga crónica y FM en células sanguíneas [52].

También se han observado niveles elevados de NGF en pacientes con FM [53]. El hecho de que este factor regule el *sprouting* de los axones neuronales en territorios denervados indica que puede tener un efecto potenciador de la conducción de la sensibilidad dolorosa.

Finalmente, se han hallado cambios en la expresión de canales de K^+, que aparecen disminuidos en ciertos modelos animales de dolor neuropático [54]. Esos cambios se han asociado a la aparición de hipersensibilidad, parestesias y dolor. En los humanos se ha demostrado una disminución de del número de canales de K^+ en el síndrome de fatiga crónica [55] y autoanticuerpos contra canales Kv en neuromiotonías adquiridas (síndrome de Isaac y Morvan) [56]. El posible papel de los canales de K^+ es una vía a explorar, más si consideramos que la amitriptilina, el fármaco que más se emplea en el tratamiento de la FM, potencia la función de estos canales [57]. Asimismo, se ha sugerido una disminución de la función de los receptores β-adrenérgicos en las células sanguíneas de estos pacientes [58].

Alteraciones neuroendocrinas en la FM

El eje HHA está programado como regulador de la respuesta general del organismo ante cualquier estímulo estresante. Por ello, las hormonas que regulan primaria o secundariamente este eje podrían estar alteradas en una situación de sufrimiento crónico como la FM (en la que se produce una hiperreactividad del eje HHA) [59]. De hecho, en los pacientes con FM se han evidenciado niveles alterados –por lo general, ligeramente reducidos– de ACTH y cortisol [60,61], así como una disminución de GH, IGF-1 [62], hormonas reguladoras del tiroides [63] y estrógenos [64]. Además, es frecuente un estado de desregulación autonómica con gran variabilidad en la presión arterial y la frecuencia cardíaca con los cambios posturales [65].

De todos estos datos, el que aparece con más frecuencia en los pacientes con FM es la deficiencia en GH, alrededor de un 30%. Para algunos autores, esto podría ser un reflejo del estrés crónico: se produce una desregulación del eje HHA, que incrementa la somatostatina hipotalámica. Ésta actuaría inhibiendo la secreción de GH, especialmente la que se libera por el ejercicio [66].

El estado de hipotiroidismo (clínico o subclínico) que se observa en estos pacientes, así como cierto grado de insuficiencia adrenal o de GH, podría explicar ciertos síntomas, como fatiga, dolor muscular, intolerancia al frío y disminución de la capacidad de ejercicio [67].

Alteraciones en el sueño

Ya se ha dicho que las alteraciones del sueño podrían ser causa o consecuencia de los cambios serotonérgicos en estos pacientes. Igualmente podrían ser causa o consecuencia del dolor. El caso es que el sueño no reparador es un problema muy común en estos enfermos (en un 86%) [68-70], pero el significado fisiopatológico de las alteraciones del sueño (aumento del número de despertares, reducción de sueño de onda lenta, incremento de sueño α [70,71], síndrome de las piernas inquietas y apnea del sueño [72,73] todavía permanece desconocido.

Alteraciones psicopatológicas

Desde el inicio de la descripción de esta enfermedad se ha prestado especial interés a este aspecto, ya que en un porcentaje cercano al 30% se presentan alteraciones psiquiátricas, como trastornos por angustia y cuadros depresivos. Algunos psiquiatras incluyen la FM y los síndromes de dolor crónico dentro de un grupo denominado enfermedades del espectro afectivo (*affective spectrum disorder*, ASD), junto con depresión mayor, déficit de atención con hiperactividad, bulimia nerviosa, distimia, trastorno de ansiedad generalizada, síndrome de colon irritable, migraña, trastorno obsesivo-compulsivo, reacciones de pánico, trastorno por estrés postraumático, trastorno premenstrual y fobia social, todas ellas entidades que responden –en distintos grados– a tratamientos antidepresivos [74]. Sin embargo, como se verá a continuación, no existe una explicación válida a este rasgo común, ya que los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina no son analgésicos, y los fármacos que mejor resultado clínico tienen en la FM son los compuestos antidepresivos no específicos, pero en dosis subantidepresivas.

Aunque en algunas series se indica que existen ciertos trastornos cognitivos, estudios específicamente dirigidos a discriminar posibles alteraciones de la atención en estos pacientes no han demostrado variaciones significativas ni en la FM ni en otros trastornos reumatológicos crónicos [75]. En un intento de explicar estas posibles alteraciones se ha estudiado por tomografía por emisión de fotón único (SPECT) el flujo vascular en ciertas áreas del cerebro de mujeres con FM: las pacientes tienen más flujo en el caudado, pero menos en la corteza parietal, giro recto y puente. Estos hallazgos, además, aparecen más claramente significativos en pacientes con FM sin depresión que en pacientes con FM y depresión [76].

Fenómenos inflamatorios locales

Se ha observado cierto grado de inflamación local en las zonas en las que el dolor es más localizado: biopsias dérmicas en mujeres con FM indican una presencia de IL-1β (38%), IL-6 (27%) y TNF-α (32%) en comparación con los controles (0%). También se han encontrado concentraciones más elevadas de IL-8 e IL-2r en el suero de pacientes con FM [76]. Todo ello sugiere la presencia de focos inflamatorios (inflamación neurogénica) que provocarían dolor [77]. Igualmente, se ha observado una elevación del contenido intramuscular de PGE_2 [78].

EVOLUCIÓN

La mayoría de los estudios indican que la remisión completa o sostenida es muy rara en la FM [7], aunque sí se ha establecido que, con el paso del tiempo, los criterios iniciales de diagnóstico suelen dejar de cumplirse en los pacientes previamente diagnosticados con la escala ACR [79,80]. Estudios a tres años del diagnóstico indican que un 47% de enfermos expresan que su estado general es mejor [81]. Parece ser que una edad más temprana (46 frente a 51 años) y el que existan menos alteraciones del sueño son mejores predictores a largo plazo (seguimiento a los tres años).

PLANTEAMIENTO TERAPÉUTICO

Todos los expertos opinan que un primer paso imprescindible en el tratamiento de la FM es la información. Cuando, por fin, se ha diagnosticado al paciente, éste ha pasado por un sinfín de profesionales y de pruebas. De hecho, el propio diagnóstico suele ser una liberación para el paciente [2], aunque se recomienda hacerle entender las limitaciones sobre el conocimiento de la enfermedad. Por otra parte, se recomienda evitar la angustia explicando que no se trata de una de las enfermedades más graves o degenerativas, así como que en este momento no hay una cura conocida, pero existen fármacos que le pueden ayudar. Las expectativas del paciente deben adecuarse en el tiempo según su nivel de afectación [7].

Siguiendo las recomendaciones del documento de consenso sobre la FM en Cataluña [6], el tratamiento debe basarse en medidas rehabilitadoras para corregir la hipertonía muscular y conseguir una relajación que alivie el dolor miotendinoso, soporte psicológico, programas educacionales dirigidos a técnicas de afrontamiento de la enfermedad crónica y fármacos. Son muchísimas las publicaciones que hacen referencia a la importancia del ejercicio aeróbico individualizado para estos pacientes [82,83]. Por último, se están evaluando programas de estimulación nerviosa eléctrica transcutánea (TENS) y acupuntura como medidas analgésicas [7].

FARMACOTERAPIA

Antidepresivos tricíclicos clásicos (amitriptilina, clomipramina y doxepina)

Son la piedra angular actual en la FM. Bloquean la recaptación de 5HT y de NA. Otros mecanismos de acción secundarios son la inhibición de la recaptación de DA, el bloqueo competitivo de receptores NMDA [84] y de los canales iónicos de Na^+ y Ca^{2+} asociados. A estos conocidos efectos hay que añadir el incremento en la función de los canales de K^+ en las células del asta dorsal. Sus reacciones adversas proceden precisamente de su inespecificidad de acción: efecto anticolinérgico, antihistamínico y bloqueador α-adrenérgico.

Dos metaanálisis sobre estos fármacos, siempre utilizados en dosis subantidepresivas [85,86], indican que producen un efecto moderadamente beneficioso en la FM, especialmente sobre el dolor, el bienestar general y la calidad del sueño. En este momento, el fármaco de elección es la amitriptilina en dosis únicas entre 10 y 50 mg antes de acostarse [7,87-89]. Sin embargo, muchos pacientes no responden y en los casos en los que se produce una mejoría, ésta suele ser transitoria.

Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), fluoxetina, paroxetina o citalopram

Los cocientes de selectividad 5HT/NA son: fluoxetina, 54:1; paroxetina, 280:1; citalopram, 3.400:1. Por sí mismos, no han demostrado tener efectos analgésicos [90,91] cuando se administran en dosis de 20-40 mg/día, aunque suelen mejorar el estado depresivo en pacientes con FM y este perfil (el citalopram mejora los resultados en el test FIQ).

Administrados conjuntamente con antidepresivos clásicos potencian sus efectos y mejoran sensiblemente las escalas del FIQ, sueño y dolor (fluoxetina y amitriptilina, por ejemplo) [7,92]. Una posible explicación a este efecto puede deberse al aumento de los niveles de amitriptilina inducido por el efecto de la fluoxetina sobre el citocromo P450.

Otros antidepresivos

Los nuevos antidepresivos duales (actúan sobre la 5HT y sobre la NA) podrían suponer un abordaje más potente, ya que estimularían doblemente el sistema espinal descendente inhibitorio. Con venlafaxina se han obtenido resultados prometedores en un estudio preliminar [93] en pacientes con FM, especialmente en aquellos con sintomatología depresiva o trastorno por angustia, aunque la reacción adversa más importante fue el insomnio, por lo que es necesario agregar un hipnótico. Otros antidepresivos duales son duloxetina (aunque más potente inhibidor de recaptación de 5HT) y milnacipram, más potente inhibidor de la recaptación de NA [94], además de inhibidor NMDA.

Otros actúan selectivamente sobre la NA: la reboxetina o también la nefazodona, antagonista $5HT_{2A}$, que se ha utilizado en trastornos por somatización [95]. La mirtazapina se comporta como un antagonista del autorreceptor α_2, así como antagonista $5HT_2$ y $5HT_3$, pero no hay todavía estudios específicos en pacientes con FM.

Los inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAO) reversibles no específicos –fenelcina y tranilcipromina– no han demostrado ser eficaces en pacientes con FM. La moclobemida es un IMAO-A selectivo: los resultados son contradictorios en la FM [96,97].

Ansiolíticos e hipnóticos

En general, las benzodiacepinas, que presentan efectos relajantes musculares y cierto efecto analgésico en los modelos animales de dolor [98], tienen una eficacia analgésica muy escasa en pacientes con FM.

Con frecuencia se emplea zopiclona (3-5 mg) y zolpidem (5-10 mg), dos hipnóticos que, sin tener efecto analgésico, mejoran las alteraciones del sueño que se presentan en la FM [99-101]. Puede decirse que las benzodiacepinas provocan un sueño que difiere del fisiológico, ya que suprimen las etapas 3 y 4, mientras que zopiclona y zolpidem tienden a respetar en mayor medida la arquitectura fisiológica del mismo.

En pacientes con ansiedad manifiesta o trastorno de angustia puede ser útil asociar alprazolam como ansiolítico-sedante (0,25-0,50 mg cada 8 h) [102].

Opiáceos

Reducen la transmisión en el asta dorsal y la liberación de neurotransmisores en esa zona. El más interesante es el tramadol, que ha demostrado eficacia en la FM [103]; combina el efecto opiáceo con la inhibición de la recaptación de monoaminas (5HT y NA), cierta actividad agonista del receptor $5HT_{1A}$ y estimulante de la liberación de 5HT, por lo que sería un analgésico en las vías ascendentes y descendentes. Parece ser el más eficaz, en dosis entre 100 y 400 mg/día [103]. Otros opiáceos no han demostrado ser efectivos en la FM. Están en estudio la buprenorfina y el fentanilo en parches.

AINE

Su uso aislado no suele ser eficaz en la FM. Se han empleado dosis elevadas de paracetamol (1g cada 8 h), ibuprofeno, naproxeno y tenoxicam sin resultados positivos.

Relajantes musculares

La ciclobenzaprina es un fármaco estructuralmente similar a los antidepresivos tricíclicos con efecto relajante muscular. En un estudio preliminar demostró utilidad en la FM [104], pero otros posteriores no han demostrado que este fármaco administrado solo tenga efectos beneficiosos [7], aunque sí produce algún beneficio cuando se asocia con alprazolam e ibuprofeno.

Anestésicos locales

Se ha intentado anestesiar los puntos gatillo con lidocaína en casos en los que estaban muy bien localizados [105]; el efecto anestésico persiste durante dos semanas. Este método tiene unas claras limitaciones, ya que la mayoría de los pacientes con FM poseen, por definición, múltiples puntos gatillo. También se han utilizado infusiones intravenosas de lidocaína, aunque sus reacciones adversas pueden ser fatales [106].

Toxina botulínica A y B

La inyección local ha demostrado ser eficaz y de acción duradera en ciertas formas de distonía y en el síndrome de dolor miofascial. Además de bloquear las terminaciones motoras en los músculos en los que se aplica, la toxina botulínica parece capaz de bloquear la liberación de glutamato y de sustancia P [107]. Se están llevando a cabo estudios para concretar mejor las dosis y la técnica de inyección más apropiada a cada caso [107].

Pramiprexol

Se trata de un agonista de los receptores de dopamina, especialmente sobre el receptor D_3, que se ha utilizado como antiparkinsoniano, con menos efectos adversos que otros (pergolida). Produce cierto alivio del dolor en estos pacientes, y hay algún estudio en marcha en pacientes con FM [108].

Capsaicina

Se trata de una sustancia que disminuye la concentración de sustancia P y desensibiliza la membrana neuronal, al inhibir la síntesis y liberación de la SP. Mathias et al [109] han evaluado la crema de capsaicina al 0,025% en pacientes con FM . A pesar de la sensación de picor y quemazón tras la administración local, algunos pacientes notan una ligera mejoría de la sensibilidad, aunque las escalas dolorosas que se han comprobado a más largo plazo no muestran resultados positivos.

Antagonistas de receptores 5HT$_3$: ondansetrón, granisetrón

Son antagonistas de receptores en las neuronas en el SNC, en los plexos entérico y en el SN periférico, con semivida corta, de 3-4 h, o larga, de 7-10 h, como tropisetrón o dolasetrón. Además de su acción antiemética, son también analgésicos [110]. Los primeros estudios evidenciaron cierta mejoría con granisetrón en la mitad de los pacientes con FM [111]. La inyección intramuscular de granisetrón en el masetero reduce el dolor que induce la 5HT en los sujetos sanos; sin embargo, en un grupo de 18 mujeres con FM, según criterios ACR, 1 mg en 1 mL de granisetrón en el masetero no se ha podido probar que sea analgésico [47]. El tropisetrón se ha utilizado en dosis de 5-15 mg/día vía oral [112,113] o bien en inyecciones intravenosas de 2 mg/kg/día [114]. Las dosis orales muestran una curva de dosis-efecto acampanada (la dosis más eficaz resultó ser la de 5 mg/kg). En el protocolo de dosis intravenosas de cinco días se han obtenido resultados esperanzadores. Las reacciones adversas más comunes de este grupo de fármacos son estreñimiento y cefaleas.

Antiepilépticos

Algunas similitudes entre los cuadros de dolor neuropático y las epilepsias llevaron a la investigación con estos agentes (carbamacepina, lamotrigina, fenitoína y gabapentina), que se han evaluado en el dolor neuropático [115]. La mayoría de estos agentes bloquean canales de Na^+ o Ca^{2+} en las células excitables, lo que eleva su potencial de disparo. Además, algunos agentes mimetizan las acciones del neurotransmisor inhibidor GABA, el cual se opondría a los efectos de los aminoácidos excitadores (benzodiacepinas, tiagabina, ácido valproico, topiramato).

Desde hace tiempo se conoce el potencial analgésico adyuvante de ciertos antiepilépticos (el ejemplo más conocido es la carbamacepina). Aunque hasta el momento no se ha publicado ningún estudio en pacientes con FM, el nuevo antiepiléptico gabapentina parece tener el potencial más elevado en cuanto al manejo de dolores crónicos [116]. Se trata de un fármaco que bloquea canales de Ca^{2+} y la liberación de glutamato Ca^{2+} dependiente. Un agente parecido, todavía en fase de desarrollo clínico, es la pregabalina [117].

Calcitonina

Además de su efecto sobre la mineralización ósea, la calcitonina, a través del CGRP –que está presente en las terminaciones aferentes en el asta dorsal– posee efectos analgésicos. Algunos estudios en pacientes con FM no han aportado datos positivos [118].

S-adenosil-metionina (admetionina)

Se trata de un fármaco antiinflamatorio y antidepresivo. Hay dos estudios que muestran una ligerísima y no significativa mejoría en pacientes con FM tratados con 800 mg/día vía oral durante seis semanas [119] o 600 mg vía intravenosa [120].

g-hidroxibutirato (GHB)

Se ha llevado a cabo un estudio con este metabolito del GABA (que se ha utilizado también como droga). Parece tener cierto efecto en la fatiga y el dolor [121], además de cierta mejoría en los trastornos del sueño.

Antiespásticos: tizanidina

Un agonista α_2-adrenérgico central, reduce la espasticidad muscular para aumentar la inhibición presináptica de las motoneuronas, y es analgésico en modelos animales de dolor [122]. La clonidina, un conocido antihipertensivo, estimulante de autorreceptores α_2, reduce la activación de las terminales aferentes en el asta dorsal y reduce la liberación de glutamato y sustancia P; además, los α_2 estimulantes pueden activar las vías serotonérgicas descendentes, lo que produce antinocicepción [29].

El baclofeno es un agonista $GABA_B$ antiespástico: no hay estudios que evalúen su eficacia en la FM. Otros relajantes musculares menos potentes, como el carisoprodol, también se han probado [123], con escasos resultados.

Corticoides

En algunas fases del tratamiento, sobre todo en pacientes con clínica pseudoartrítica o con marcadores inmunológicos alte-

rados, se incluyen los corticoides. Algunos estudios demuestran que la administración de prednisolona en los pacientes con FM no sólo no mejora los síntomas, sino que hace a estos pacientes más susceptibles a las reacciones adversas [124]. Este estudio es de especial importancia, ya que demuestra que, si el paciente responde a corticoides, el diagnóstico debe reconsiderarse [7].

Hormona del crecimiento (GH)

La eficacia de la administración de GH en pacientes con FM y déficit de IGF-1 se ha demostrado tras nueve meses en el FIQ y otras escalas de dolor [125]. Sin embargo, no se recomiendan sustitutos hormonales a no ser que exista una franca deficiencia [126].

Antagonistas de NGF (factor de crecimiento neural)

McMahon et al [127] comprobaron la eficacia de anti-NGF en cultivos neuronales; asimismo, se comprobó su efecto analgésico en animales (en modelos de dolor por estímulos térmicos y químicos). No se han realizado estudios en humanos.

5-OH-triptófano

Es el metabolito del aminoácido esencial L-triptófano, precursor de la 5HT en la síntesis de serotonina. Hay algunos estudios con resultados prometedores, tras la administración de este precursor en dosis de 300 mg/día vía oral [128,129].

Melatonina

Se trata de una hormona que sintetiza y libera la glándula pineal a partir de triptófano y serotonina. Se emplea en las alteraciones del sueño. Existen estudios no controlados con esta sustancia en FM, en la que parece ofrecer posibles beneficios en el sueño y en el número de puntos sensibles, pero sin efectos en la fatiga o el bienestar general del paciente [130].

Antagonistas del receptor NMDA de glutamato

Como se ha explicado, un probable mecanismo patogénico de la FM es la sensibilización y el *wind up*, una forma de potenciación sináptica perdurable (LTP) en el SNC mediada en parte por aminoácidos excitadores (AAE) y NO. Muchos antagonistas NMDA han demostrado ser analgésicos, pero sus reacciones adversas limitan su uso [131]. Los fármacos que poseen estos efectos, aunque probablemente no sean su principal mecanismo de acción, son los opiáceos dextrometorfano, metadona, dextroptopoxifeno y cetobemidona, y otros como ketamina, memantina y amantadina. Probablemente la administración con opiáceos pueda, como ocurre en los animales, potenciar su acción analgésica. La ketamina, en pacientes con FM, en dosis de 0,3 mg/kg, sí tiene efectos analgésicos claros [132], pero sus efectos adversos desaconsejan, en principio, su uso. Los estudios en humanos con estos compuestos han arrojado resultados diversos [7]. El propio tramadol comparte ciertos efectos en este ámbito, así como algunos antiepilépticos.

Tabla II. Estrategias terapéuticas actuales en la FM según el grado de afectación [6].

Afección vital leve (mínima interferencia con la función)
Educación
Estrategias de autoayuda
Ejercicio físico no supervisado
Higiene del sueño
Amitriptilina (10-50 mg/día), paracetamol (1 g/8 h) o ibuprofeno (400 mg/8 h)
Afección vital moderada (moderada interferencia con la función)
Educación
Estrategias de autoayuda
Intervención familiar
Ejercicio físico supervisado
Para los trastornos del sueño: zolpidem (10 mg/día)
Amitriptilina (10-50 mg/día)
Si hay trastornos depresivos o ansiedad: fluoxetina, paroxetina o citalopram (20-40 mg/día)
Si hay trastornos de ansiedad: alprazolam (0,75-1,5 mg/día)
Ciclobenzaprina (10-40 mg/día)
Paracetamol (1 g/8 h), ibuprofeno (400 mg/8 h) o tramadol (50-400 mg/día)
Afección vital grave (marcada interferencia con la función)
Programa de tratamiento multidisciplinario: médico + rehabilitador + psicológico + ocupacional

En curso

Muchos otros mecanismos de acción de fármacos se están evaluando: agonistas α_2-adrenérgicos, antagonistas CCKB e inhibidores de la SP [133], antagonistas de la sintasa de óxido nítrico para evitar el fenómeno de *wind up*, litio, anabolizantes, interferón α, selenio y complementos vitamínicos (se puede observar una disminución de los niveles plasmáticos de selenio y magnesio, así como de tiamina, en pacientes con FM, pero la sustitución no logra mejorar la clínica [134]).

Como conclusión, en la tabla II aparecen las estrategias terapéuticas actuales, según el grupo de trabajo sobre FM en Cataluña [6].

BIBLIOGRAFÍA

1. Woolf CJ, Mannion RJ. Neuropathic pain: aetiology, symptoms, mechanisms and management. Lancet 1999; 353: 1959-64.
2. Van Houdenhove B. Fibromyalgia: a challenge for modern medicine. Clin Rheumatol 2003; 22: 1-5.
3. Ehrlich GE. Fibromyalgia, a virtual disease. Clin Rheumatol 2003; 22: 8-11.
4. Sprott H. What can rehabilitation interventions achieve in patients with primary fibromyalgia? Curr Opin Rheumatol 2003; 15: 145-50.
5. Wolfe F. Pain extent and diagnosis: development and validation of the regional pain scale in 12,799 patients with rheumatic disease. J Rheumatol. 2003; 30: 369-78.
6. Collado A, Alijotas J, Benito P, Alegre A, Romera M, Sañudo I, et al. Documento de consenso sobre el diagnóstico de la fibromialgia en Cataluña. Med Clin (Barc) 2002; 118: 745-9.
7. Forseth KØ, Gran JT. Management of fibromyalgia. What are the best treatment choices? Drugs 2002; 62: 577-92.
8. Forseth KØ, Gran JT, Husby G. A population study of the incidence of fibromyalgia among women aged 26-55 yr. Br J Rheumatol 1997; 36: 1318-23.
9. Pellegrino M, Waylonis G, Sommer A. Familial occurrence of primary fibromyalgia. Arch Phys Med Rehabil 1989; 70: 61-3.
10. Buskila D, Neumann L, Hazanov I, Carmi R. Familial aggregation in the fibromyalgia syndrome. Semin Arthritis Rheum 1996; 26: 605-11.

11. Hudson JI, Mangweth B, Pope HG Jr, De Col C, Hausmann A, Gutweniger S, et al. Family study of affective spectrum disorder. Arch Gen Psychiatry 2003; 60: 170-777.
12. Bondy B, Spaeth M, Offenbaecher M, Glatzeder K, Stratz T, Schwarz M, et al. The T102C polymorphism of the 5-HT_{2A}-receptor gene in fibromyalgia. Neurobiol Dis 1999; 6: 433-9.
13. Brown SL, Duggirala HJ, Pennello G. An association of silicone-gel breast implant rupture and fibromyalgia. Curr Rheumatol Rep 2002; 4: 293-8.
14. Holmich LR, Kjoller K, Fryzek JP, Hoier-Madsen M, Vejborg I, Conrad C, et al. Self-reported diseases and symptoms by rupture status among unselected Danish women with cosmetic silicone breast implants. Plast Reconstr Surg. 2003; 111: 723-32.
15. Cohen H, Neumann L, Haiman Y, Matar MA, Press J, Buskila D. Prevalence of post-traumatic stress disorder in fibromyalgia patients: overlapping syndromes or post-traumatic fibromyalgia syndrome? Semin Arthrit Rheum 2002; 32: 38-50.
16. Imbierowicz K, Egle UT. Childhood adversities in patients with fibromyalgia and somatoform pain disorder. Eur J Pain 2003; 7: 113-9.
17. 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.
18. Fitzcharles MA, Boulos P. Inaccuracy in the diagnosis of fibromyalgia syndrome: analysis of referrals. Rheumatology (Oxf) 2003; 42: 263-7.
19. Al-Allaf AW, Ottewell L, Pullar T. The prevalence and significance of positive antinuclear antibodies in patients with fibromyalgia syndrome: 2-4 years' follow-up. Clin Rheumatol 2002; 21: 472-27.
20. Roelofs J, Peters ML, McCracken L, Vlaeyen JW. The pain vigilance and awareness questionnaire (PVAQ): further psychometric evaluation in fibromyalgia and other chronic pain syndromes. Pain 2003; 101: 299-306.
21. Mueller A, Hartmann M, Mueller K, Eich W. Validation of the arthritis self-efficacy short-form scale in German fibromyalgia patients. Eur J Pain 2003; 7: 163-71.
22. Buckhardt CS, Clark SR, Bennet RM. The fibromyalgia impact questionnaire: development and validation. J Rheumatol 1991; 18: 728-33.
23. Moldofsky H. Sleep and pain. Sleep Med Rev 2001; 5: 385-96.
24. Rains JC, Penzien DB. Sleep and chronic pain. Challenges to the alpha-EEG sleep pattern as a pain specific sleep anomaly. J Psychosom Res 2003; 54: 77-83
25. Nicassio PM, Moxham EG, Schuman CE, Gevirtz RN. The contribution of pain, reported sleep quality, and depressive symptoms to fatigue in fibromyalgia. Pain 2002; 100: 271-9.
26. White KP, Speecheley M, Hart H, Ostbye T. Comparing self reporting funcion and work disability in 100 community cases of fibromyalgia syndrome versus controls in London, Ontario: the London fibromyalgia epidemiology study. Arthritis Rheum 1999; 42: 76-83.
27. Yunus MB. Towards a model of pathophysiology of fibromyalgia: aberrant central pain mechanisms with peripheral modulation. J Rheumatol 1992; 19: 846-50.
28. Clauw DJ, Chorusos GP. Chronic pain and fatigue syndromes: overlapping clinical and neuroendocrine features and potential pathogenic mechanisms. Neuroinm 1997; 4: 134-53.
29. Kranzler JD, Gendreau JF, Rao SG. The psychopharmacology of fibromyalgia: a drug development perspective. Psychopharmacol Bull 2002; 36: 165-213.
30. Rao SG. The neuropharmacology of centrally-acting analgesic medications in fibromyalgia. Rheum Dis Clin N Am 2002; 28: 235-59.
31. Woolf CJ. Evidence for a central component of post-injury pain hypersensitivity. Nature 1983; 306: 686-8.
32. Herrero JF, Laird JM, López-García JA. Wind-up of spinal cord neurons pain and pain sensation: much ado about something? Prog Neurobiol 2000; 61: 169-203.
33. Eide PK. Wind-up and the NMDA receptor complex from a clinical perspective. Eur J Pain 2000; 4: 5-15.
34. Dickenson AH. A cure for wind up: NMDA receptor antagonists as potential analgesics. Trends Pharmacol Sci 1990; 11: 307-9.
35. Coutinho SV, Urban MO, Gebhart GF. Role of glutamate receptors and nitric oxide in the rostral ventromedial medulla in visceral hyperalgesia. Pain 1998; 78: 59-69.
36. Urban MO, Gebhart GF. The glutamate synapse: a target in the pharmacological management of hyperalgesic pain states. Prog Brain Res 1998; 116: 407-20.
37. Kovelowski CJ, Ossipov MH, Sun H, Lai J, Malan TP, Porreca F. Supraspinal cholecystokinin may drive tonic descending facilitation mechanisms to maintain neuropathic pain in the rat. Pain 2000; 87: 265-73.
38. Urban MO, Gebhart GF. Supraspinal contributions to hyperalgesia. Proc Natl Acad Sci U S A 1999; 96: 7687-92.
39. Larson AA, Giovengo SL, Russell IJ, Michalek JE. Changes in the concentrations of amino acids in the cerebrospinal fluid that correlate with pain in patients with fibromyalgia: implications for nitric oxide pathways. Pain 2000; 87: 201-11.
40. Dickenson AH. Spinal cord pharmacology of pain. Br J Anaesth 1995; 75: 193-200.
41. Mannion RJ, Woolf CJ. Pain mechanisms and management: a central perspective. Clin J Pain 2000; 16: S144-56.
42. Moldofsky H. Rheumatic pain modulation syndrome: the interrelationships between sleep, central nervous system serotonin and pain. Adv Neurol 1982; 33: 51-7.
43. Fuller RW. The involvement of serotonin in regulation of pituitary.adrenocortical function. Front Neuroendocrinol 1992; 13: 250-70.
44. Houvenagel E, Forzy G, Leloire O, Gallois P, Hary S, Hautecoeur P, et al. Cerebrospinal fluid monoamines in primary fibromyalgia. Rev Rheum Mal Ostreoartric 1990; 57: 21-3.
45. Russell IJ, Vacroy H, Javors M, Nyberg F. Cerebrospinal fuid biogenic amine metabolites in fibromyalgia/fibrositis syndrome and rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 1992; 35: 550-6.
46. Ernberg M, Voog U, Alstergree P, Lundeberg T, Koop S. Plasma and serum serotonin levels and their relationship to orofacial pain and anxiety in fibromyalgia. J Orofac Pain 2000; 14: 37-46.
47. Ernberg M, Lunderberg T, Kopp S. Effects on muscle pain by intramuscular injection of granisetron in patients with fibromyalgia. Pain 2003; 101: 275-82.
48. Schwartz MJ, Offenbaecher M, Neumeister A, Ewert T, Willeit M, Prasschark-Rieder N, et al. Evidence for an altered tryptophan metabolism in fibromyalgia. Neurobiol Dis 2002; 11: 434-42.
49. Russell IJ, Orr MD, Littman B, Vipraio GA, Alboukrek D, Michalek JE, et al. Elevated cerebrospinal fluid levels of substance P in patients with the fibromyalgia syndrome. Arthritis Rheum 1994; 37: 1593-601.
50. Welin M, Bragee B, Nyberg F, Kristiansson M. Elevated substance P levels are contrasted by a decrease in met-enkephalin-arg-phe levels in CSF from fibromyalgia patients. J Musculoskeletal Pain 1995; 3: 4.
51. Hornfeldt CS, Sun X, Larson AA. The NH_2-terminus of substance P modulates NMDA-induced activity in the mouse spinal cord. J Neurosci 1994; 15: 3364-9.
52. Panerai AE, Vecchiet J, Panzeri P, Meroni P, Scarone S, Pizzigallo E, et al. Peripheral blood mononuclear cell beta-endorphin concentration is decreased in chronic fatigue syndrome and fibromyalgia but not in depression: preliminary report. Clin J Pain 2002;18: 270-3.
53. Giovengo SL, Russell IJ, Larson AA. Increased concentrations of nerve growth factor in cerebrospinal fluid of patients with fibromyalgia. J Rheumatol 1999; 26: 1564-9.
54. Rasband MN, Park EW, Vanderah TW, Lai J, Porreca F, Trimmer JS. Distinct potassium channels on pain-sensing neurons. Proc Natl Acad Sci U S A 2001; 98: 13373-8.
55. Chaudhuri A, Watson WS, Pearn J, Bethan PO. The symptoms of chronic fatigue syndrome are related to abnormal ion channel function. Med Hypotheses 2000; 54: 59-63.
56. Nagado T, Arimura K, Sanoda Y. Potassium currents suspension in patients with peripheral nerve hyperexcitability. Brain 1999; 122: 2057-66.
57. Lawson K. Tricyclic antidepressants and fibromyalgia: what is the mechanism of action? Expert Opin Investig Drugs 2002; 11: 1-9.
58. Maekawa K, Twe C, Lotaif A, Chiappelli F, Clark GT. Function of beta-adrenergic receptors on mononuclear cells in female patients with fibromyalgia. J Rheumatol 2003;30: 364-8.
59. Neeck G, Crofford JL. Neuroendocrine perturbations in fibromyalgia and chronic fatigue syndrome. Rheum Dis Clin North Am 2000; 26: 989-1002.
60. McCain GA, Tilbe KS. Diurnal hormone variation in fibromyalgia syndrome: a comparison with rheumatoid arthritis. J Rheumatol Suppl 1989; 19: 154-7.
61. Crofford LJ, Pillemer SR, Kalogeras KT, Cash JM, Michelson D, Kling MA, et al. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis perturbations in patients with fibromyalgia. Arthritis Rheum 1994; 37: 1583-92.
62. Bennett RM, Cook DM, Clark SR, Buckherdt CS, Campbell SM. Hypothalamic-pituitary-insulin-like growth factor-I-axis dysfunction in patients with fibromyalgia. J Rheumatol 1997; 24: 1384-9.
63. Neeck G, Riedel W. Thyroid function in patients with fibromyalgia syndrome. J Rheumatol 1992; 19: 1120-2.
64. Neeck G. Neuroendocrine and hormonal perturbations and relations to the serotonergic system in fibromyalgia patients. Scand J Rheumatol 2000; 113: 8-12.
65. Cohen H, Neumann L, Shore M, Amir M, Cassuto Y, Buskila D. Autonomic dysfunction in patients with fibromyalgia: application of power spectral analysis of heart rate variability. Semin Arthritis Rheum 2000; 29: 217-27.

66. Bennett RM, Clark SC, Walczyk J. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of growth hormone in the treatment of fibromyalgia. Am J Med 1998; 104: 227-31.
67. Paiva ES, Deodhar A, Jones KD, Bennett R. Impaired growth hormone secretion in fibromyalgia patients: evidence for augmented hypothalamic somatostatin tone. Arthritis Rheum. 2002; 46: 1344-50.
68. Smythe HA, Moldofsky H. Two contributions to understanding of the 'fibrositis' syndrome. Bull Rheum Dis 1977; 28: 929-31.
69. Yunus M, Masi AT, Calabro JJ, Miller KA, Feigenbaum SL. Primary fibromyalgia (fibrositis): clinical study of 50 patients with matched normal controls. Semin Arthritis Rheum 1981; 11: 151-71.
70. Roizenblatt S, Moldofsky H, Benedito-Silva AA, Tufik S. Alpha sleep characteristics in fibromyalgia. Arthritis Rheum 2001; 14: 222-30.
71. Branco J, Atalaia A, Paiva T. Sleep cycles and alpha-delta sleep in fibromyalgia syndrome. J Rheumatol 1994; 21: 1113-7.
72. Wittig RM, Zorick FJ, Blumer D, Heilbronn M, Roth T. Disturbed sleep in patients complaining of chronic pain. J Nerv Ment Dis 1982; 170: 429-31.
73. Tayag-Kier CE, Keenan GF, Scalzi LV, Schultz B, Elliott J, Zhao RH, et al. Sleep and periodic limb movement in sleep in juvenile fibromyalgia. Pediatrics 2000; 106: E70.
74. Hudson JI, Mangweth B, Pope HG, De Col C, Hausmann A, Gutweniger SMA, et al. Family study of affective spectrum disorder. Arch Gen Psychiatry 2003; 60: 170-7.
75. Dick B, Eccleston C, Crombez G. Attentional functioning in fibromyalgia, rheumatoid arthritis, and musculoskeletal pain patients. Arthritis Rheum 2002; 47: 639-44.
76. Gur A, Karakoc M, Erdogan S, Nas K, Cevik R, Sarac AJ. Regional cerebral blood flow and cytokines in young females with fibromyalgia. Clin Exp Rheumatol 2002; 20: 753-60.
77. Salemi S, Rethage J, Wollina U, Michel BA, Gay RE, Gay S, et al. Detection of interleukin 1beta (IL-1beta), IL-6, and tumor necrosis factor-alpha in skin of patients with fibromyalgia. J Rheumatol 2003; 30: 146-50.
78. Hedenberg-Magnusson B, Ernberg M, Alstergren P, Kopp S. Effect on prostaglandin E_2 and leukotriene B4 levels by local administration of glucocorticoid in human masseter muscle myalgia. Acta Odontol Scand 2002; 60: 29-36.
79. Granges G, Ziko P, Littlejohn G. Fibromyalgia syndrome: assessment of the severity of the condition 2 years after diagnosis. J Rheumatol 1994; 21: 523-9.
80. Forseth KO, Forre O, Gran JT. A 5.5 years prospective study of self-reported musculoskeletal pain and of fibromyalgia in a female population: significance and natural history. Clin Rhematol. 1999; 18: 114-21.
81. Fitzcharles MA, Costa DD, Poyhia R. A study of standard care in fibromyalgia syndrome: a favourable outcome. J Rheumatol 2003; 30: 154-9.
82. Mannerkorpi K, Ahlmen M, Ekdahl C. Six- and 24-month follow-up of pool exercise therapy and education for patients with fibromyalgia. Scand J Rheumatol 2002; 31: 306-10.
83. Oliver K, Cronan T. Predictors of exercise behaviors among fibromyalgia patients. Prev Med 2002; 35: 383-9.
84. Kiefer G, Fisher W, Feuerstein TJ. Effects of amitriptyline, amitriptylinoxide, doxepine and clozapine on N-methyl-D-aspartate evoked release of [3H] acetylcholine in rat caudateputamen. Azn Forschung Drug Res 1999; 49: 820-3.
85. Arnold LM, Keck PE, Welge JA. Antidepressant treatment of fibromyalgia. A meta-analysis and review. Psychosomatics 2000; 41: 104-13.
86. O'Malley PG, Balden E, Tomkins G, Santoro J, Kroenke K, Jackson JL. Treatment of fibromyalgia with antidepressants: a meta-analysis. J Gen Intern Med 2000; 15: 659-66.
87. Carette S, McCain GA, Bell DA, Fam AG. Evaluation of amitriptyline in primary fibrositis: a double blind, placebo controlled study. Arthritis Rheum 1986; 29: 655-9.
88. Scudds R, McCain R, Rollman G, Harth M. Improvements in pain responsiveness in patients with fibrositis after successful treatment with amitriptyline. J Rheumatol 1989; 16: 98-103.
89. Jaeschke R, Adachi J, Guyatt G, Keller J, Wong B. Clinical usefulness of amitriptyline in fibromyalgia: the results of 23 N-of 1 randomized controlled trials. J Rheumatol 1991; 18: 447-51.
90. Wolfe F, Cathey MA Hawley DJ. A double-blind placebo controlled trial of fluoxetine in fibromyalgia. Scand J Rheumatol 1994; 23: 255-9.
91. Anderberg UM, Marteinsdottir I, Von Knorring L. Citalopram in patients with fibromyalgia: a randomized, double blind, placebo controlled study. Eur J Pain 2000; 4: 27-35.
92. Goldenberg D, Mayskly M, Mossey C, Ruthazer R, Schmid C. A randomized, double blind crossover trial of fluoxetine and amitriptyline in the treatment of fibromyalgia. Arthritis Rheum 1996; 39: 1852-9.
93. Dwight MM, Arnold LM, O'Brien H, Metzger R, Morris-Park E, Keck PE. An open trial of venlafaxine treatment of fibromyalgia. Psychosomatics 1998; 39: 14-7.
94. Palmier C, Puozzo C, Lenehan T, Briley M. Monoamine uptake inhibition by plasma from healthy volunteers after single oral doses of the antidepressant milnacipram. Eur J Clin Pharmacol 1989; 37: 235-8.
95. Menza M, Lauritano M, Allen L, Warman M, Ostella F, Hamer RM, et al. Treatment of somatization disorder with nefazodone: a prospective, open-label study. Ann Clin Psychiatry 2001; 13: 153-8.
96. Ginsberg F, Joos E, Geczy J, Bruhwyler J, Vandekerckhove K, Farnaey JP. A pilot randomized placebo-controlled study of prinlindole in the treatment of primary fibromyalgia. J Musculoskeletal Pain 1998; 6: 5-17.
97. Hannonen P, Malminiemi K, Yli-Kerttula U, Isomeri R, Roponen P. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of moclobemide and amitriptyline in the treatment of fibromyalgia in females without psychiatric disorder. Br J Rheumatol 1998; 37: 1279-86.
98. Sawynok J. GABAergic mechanisms of analgesia: an update. Pharmacol Biochem Behav 1987; 26: 463-74.
99. Gronblad M, Nykanen J, Konttinen Y, Jarvinen E, Helve T. Effects of zopiclone in sleep quality, morning stiffness, widespread tenderness and pain and general discomfort in primary fibromyalgia patients. A double-blind randomized trial. Clin Rheumatol 1993; 12: 186-91.
100. Drewes AM, Andreasen A, Jennum P, Nielsen KD. Zopiclone in the treatment of sleep abnormalities in fibromyalgia. Scand J Rheumatol 1991; 20: 288-93.
101. Moldofsky H, Lue FA, Mously C, Roth-Schechter B, Reynolds WJ. The effect of zolpidem in patients with fibromyalgia: a dose ranging, double blind, placebo controlled modified crossover study. J Rheumatol 1996; 23: 529-33.
102. Russell IJ, Fletcher EM, Michalek JE, McBroom PC, Hester GG. Treatment of primary fibrositis/fibromyalgia syndrome with ibuprofen and alprazolam. A double-blind, placebo-controlled study. Arthritis Rheum 1991; 34: 552-60.
103. Russell IJ, Kamin M, Bennett Rschinchtzer T, Green J, Katz W. Efficacy of tramadol in treatment of pain in fibromyalgia. Clin Rheumatol 2000; 6: 250-7.
104. Bennett RM, Gatter RA, Campbell SM, Andrews RP, Clark SR, Scarola JA. A comparison of cyclobenzaprine and placebo in the management of fibrositis. A double-blind controlled study. Arthritis Rheum 1988; 31: 1535-42.
105. Hong CZ, Hsueh TC. Difference in pain relief after trigger point injections in myofascial pain patients with and without fibromyalgia. Arch Phys Med Rehabil 1996; 77: 1161-6.
106. Raphael JH, Southall JL, Kitas GD. Adverse effects of intravenous linocaine therapy in fibromyalgia syndrome. Rheumatology (Oxford) 2003; 42: 185-6.
107. Smith HS, Audette J, Royal MA. Botulinum toxin in pain management of soft tissue syndromes. Clin J Pain 2002; 18: S14-54.
108. Navan P, Findley LJ, Jeffs JA, Pearce RK, Bain PG. Double-blind, single-dose, cross-over study of the effects of pramipexole, pergolide, and placebo on rest tremor and UPDRS part III in Parkinson's disease. Mov Disord 2003; 18: 176-80.
109. Mathias BJ, Dillingham TR, Zeigler DN, Chang AS, Belandres PV. Topical capsaicin for chronic neck pain. A pilot study. Am J Phys Med Rehabil 1995; 74: 39-44.
110. Wolf H. Preclinical and clinical pharmacology of the 5HT receptor antagonists. Scand J Rheumatol Suppl 2000; 113: 37-45.
111. Hrycaj P, Stratz T, Mennet P, Muller W. Pathogenetic aspects of responsiveness to ondansetron (5-hydroxytryptamine type 3 receptor antagonist) in patients with primary fibromyalgia syndrome –a preliminary study. J Rheumatol 1996; 23: 1418-23.
112. Färber L, Stratz T, Bruckle W, Spath M, Pongratz D, Lautenschlager J, et al. Efficacy and tolerability of tropisetron in primary fibromyalgia – a highly selective and competitive 5-HT3 receptor antagonist. German Fibromyalgia Study Group. Scand J Rheumatol 2000; 113: 49-54.
113. Haus U, Varga B, Stratz T, Spath M, Muller W. Oral treatment of fibromyalgia with tropisetron given over 28 days: influence on functional and vegetative symptoms, psychometric parameters and pain. Scand J Rheumatol 2000; 113: 55-8.
114. Müller W, Stratz T. Results of the intravenous administration of tropisetron in fibromyalgia patients. Scand J Rheumatol 2000; 113: 59-62.
115. Tremont-Lukats IW, Megell C, Backonja MM. Anticonvulsivants for neuropathic pain syndromes: mechanisms of action and place in therapy. Drugs 2000; 60: 1029-52.
116. Werner MU, Perkins FM, Holte K, Pedersen JL, Kehlet H. Effects of gabapentin in acute inflammatory pain in humans. Reg Anesth Pain Med 2001; 26: 322-8.
117. Bryans JS, Wustrow DJ. Substituted GABA analogs with central nervous system activity: a review. Med Res Rev 1999; 19: 149-77.

118. Bessette L, Carette S, Fossel AH, Lew RA. A randomized, double-blind, placebo controlled crossover trial of subcutaneous salmon calcitonin in the treatment of patients with fibromyalgia. Scand J Rheumatol 1998; 27: 112-26.
119. Jacobsen S, Dannerkiod-Samsoe B, Bach Andersen R. Oral S-adenosyl-L-methionine in primary fibromyalgia: double blind clinical evaluation. Scand J Rheumatol 1991; 20: 294-302.
120. Volkmann H, Noregaard J, Jacobsen S, Danneskiold-Samsoe B, Knoke G, Nehrdich D. Double blind, placebo-controlled cross-over study of intravenous S-adenosyl-L-methionine in patients with fibromyalgia. Scand J Rheumatol 1997; 26: 206-11.
121. Scharf M, Hauck M, Stover R, McDannold M, Berkowitz D. Effects of gamma-hydroxybutyrate on pain, fatigue and the alpha sleep anomaly in patients with fibromyalgia: preliminary report. J Rheumatol 1998; 25: 1986-90.
122. Nabeshima T, Matsuno K, Sugimoto A, Kameyama T. Antinociceptive activity induced by tizanidine and alpha2-adrenoreceptors. Neuropharmacology 1987; 26: 1453-5.
123. Vaeroy H, Abrahamsen A, Forre O, Kass E. Treatment of fibromyalgia (fibrositis syndrome): a parallel double blind trial with carisoprodol, paracetamol and caffeine (Somadril comp) versus placebo. Clin Rheumatol 1989; 8: 245-50.
124. Clark S, Tindall E, Bennett R. A double crossover trial of prednisone versus placebo in the treatment of fibrositis. J Rheumatol 1985; 12: 980-3.
125. Bennett RM, Clark SC, Walezyk J. A randomized, double-blind placebo-controlled study of growth hormone in the treatment of patients with fibromyalgia. Am J Med 1998; 104: 227-31.
126. Geenen R, Jacobs JW, Bijlsma JW. Evaluation and management of endocrine dysfunction in fibromyalgia. Rheum Dis Clin North Am 2002; 28: 389-404.
127. McMahon SB, Bennett DL, Priestley JV, Shelton DL. The biological effects of endogenous nerve growth factor in adult sensory neurons revealed by trk-A-IgG fusion molecule. Nat Med 1995; 1: 774-80.
128. Caruso I, Sarzi Puttini P, Cazzola M, Azzolini V. Double-blind study of 5-hydroxytryptophan versus placebo in the treatment of primary fibromyalgia syndrome. J Int Med Res 1990; 18: 201-9.
129. Puttini PS, Caruso I. Primary fibromyalgia syndrome and 5-hydroxy-L-trypthophan: a 90-day open study. J Int Med Res 1992; 20: 182-9.
130. Citera G, Arias MA, Maldonado-Cocco JA, Lazaro MA, Rosemffet MG, Brusco LI, et al. The effect of melatonin in patients with fibromyalgia: a pilot study. Clin Rheumatol 2000; 19: 9-13.
131. Henriksson KG, Sorensen J. The promise of N-methyl-D-aspartate receptor antagonists in fibromyalgia. Rheum Dis Clin North Am 2002; 28: 343-51.
132. Graven-Nielsen T, Aspegren KS, Henriksson KG. Ketamine produces muscle pain, temporal summation and referred pain in fibromyalgia patients. Pain 2000; 85: 483-91.
133. Russell IJ. The promise of substance P inhibitors in fibromyalgia. Rheum Dis Clin North Am 2002; 28: 329-42.
134. Eisinger J, Plantamura A, Marie PA, Ayavou T. Selenium and magnesium status in fibromyalgia. Magnes Res 1994; 7: 285-8.

FIBROMIALGIA: UN RETO TAMBIÉN PARA LA NEUROCIENCIA

Resumen. Objetivo. *En esta revisión se exponen los aspectos más actuales de la fisiopatología y las bases terapéuticas de una enfermedad de la que todavía es más lo que se desconoce que lo que se sabe: la fibromialgia. Se trata de un proceso crónico de dolor musculoesquelético generalizado, acompañado de fatiga crónica, alteraciones del sueño y, frecuentemente, alteraciones neuroendocrinas.* Desarrollo. *La mayoría de las investigaciones sobre la fisiopatología de la fibromialgia apuntan a algún tipo de alteración de la transmisión dolorosa en el asta dorsal de la médula. En los procesos de dolor crónico se produce un efecto de 'resonancia' en la sinapsis del asta dorsal, lo que produce alodinia e hiperalgesia. Desde el punto de vista bioquímico, parece ser que tienen una función esencial los receptores de glutamato y de sustancia P, así como de los principales neurotransmisores del dolor: serotonina y noradrenalina. En los pacientes con fibromialgia se observa, por lo general, una disminución de la actividad de la serotonina y un aumento de la sustancia P. Además de estas alteraciones en la percepción del dolor, la serotonina podría ser responsable de las frecuentes alteraciones del sueño, hormonales y neuropsiquiátricas en estos pacientes.* Conclusiones. *La fibromialgia es, hoy por hoy, un reto para la medicina moderna. De hecho, la comunidad neurocientífica debe plantearse un abordaje desde la ciencia básica a la cabecera del enfermo para encontrar herramientas farmacológicas que alivien este cuadro. Del extenso arsenal terapéutico que se ha probado hasta el momento en estos pacientes, los antidepresivos clásicos, inhibidores de recaptación de serotonina y de noradrenalina, empleados en dosis subantidepresivas, parecen ser los más eficaces. [REV NEUROL 2003; 36: 1165-75]*

Palabras clave. *Dolor crónico. Dolor neuropático. Fatiga crónica. Fibromialgia.*

FIBROMIALGIA: UM DESAFIO TAMBÉM PARA A NEUROCIÊNCIA

Resumo. Objectivo. *Nesta revisão expõem-se os aspectos mais actuais da fisiopatologia e das bases terapêuticas de uma doença, dá qual, contudo, é mais o que se desconhece do que o que se conhece: a fibromialgia. Trata-se de um processo crónico de dor músculo-esquelética generalizada, acompanhada de fadiga crónica, alterações do sono e frequentemente alterações neuroendócrinas.* Desenvolvimento. *A maioria das investigações sobre a fisiopatologia da fibromialgia aponta para algum tipo de alteração da transmissão dolorosa no eixo dorsal da medula. Nos processos de dor crónica produz-se um efeito de 'ressonância' na sinapse do eixo dorsal, produzindo alodinia e hiperalgesia. Sob o ponto de vista bioquímico, parece existir um papel essencial dos receptores do glutamato e da substância P, assim como dos principais sistemas neurotransmissores da dor: serotonina e noradrenalina. Nos doentes com fibromialgia observa-se, em geral, uma diminuição da actividade da serotonina e um aumento da substância P. Para além destas alterações na percepção da dor, a serotonina poderá ser responsável pelas frequentes alterações do sono, hormonais e neuropsiquiátricas nestes doentes.* Conclusões. *A fibromialgia constitui hoje um desafio para a medicina moderna. De facto, a comunidade neurocientífica deve considerar uma abordagem desde a ciência básica até à cabeceira do doente para encontrar ferramentas farmacológicas que aliviem este quadro. Do vasto arsenal terapêutico que se experimentou até à data nestes doentes, os antidepressivos clássico, inibidores de recaptação da serotonina e da noradrenalina, utilizados em doses subantidepressivas, parecem ser os mais eficazes. [REV NEUROL 2003; 36: 1165-75]*

Palavras chave. *Dor crónica. Dor neuropática. Fadiga crónica. Fibromialgia.*