

Fisiopatología del dolor en el síndrome de fibromialgia: en el umbral de su comprensión

Bonifacio Álvarez Lario^a José Luis Alonso Valdivielso^a Javier Alegre López^a

^aSección de Reumatología. Hospital General Yagüe. Burgos

The pathophysiology of pain the fibromyalgia syndrome: at the threshold of understanding

Med Clin (Barc) 1999; 112: 621-630

Luz y progreso en todas partes... pero la duda en el corazón, lágrimas cuya razón no se sabe, dolores que no se sabe qué son.

Rosalía de Castro (1837-1885)

La etiopatogenia del síndrome de fibromialgia (FM) no está suficientemente aclarada. Se han descrito alteraciones musculares^{1,2}, trastornos del sueño^{3,4}, alteraciones psicológicas^{5,6}, trastornos inmunes⁷⁻⁹, factores infecciosos¹⁰ y alteraciones neuroendocrinas¹¹⁻¹³, que no han podido explicar adecuadamente los trastornos que presentan estos pacientes.

La FM se caracteriza por la presencia de dolor musculoesquelético difuso y crónico, junto a la presencia de múltiples puntos dolorosos a la presión¹⁴. Es así una entidad caracterizada por la presencia de dolor en ausencia de grandes alteraciones anatómicas o fisiológicas que lo justifiquen. Por lo tanto, parece lógico pensar que el estudio de los mecanismos fisiológicos básicos del dolor nos aportará información de la máxima importancia en cuanto al cómo y al porqué del dolor en esta entidad y, sobre todo, nos permitirá ofrecer mejores opciones terapéuticas al numeroso grupo de pacientes afectados.

El dolor en el síndrome de fibromialgia tiene un componente nociceptivo periférico

Se denomina dolor nociceptivo a aquella forma de dolor que aparece como consecuencia de la aplicación de estímulos que producen daño o lesión de órganos somáticos o viscerales¹⁵. El dolor nociceptivo es el resultado de la activación de un sistema neurofisiológico constituido por nociceptores periféricos, vías centrales de la sensibilidad dolorosa y, finalmente, la corteza cerebral^{15,16} (fig. 1).

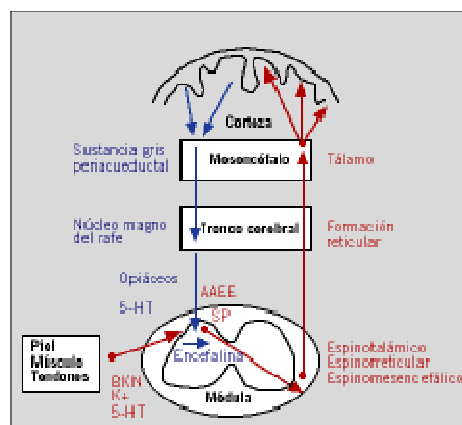


Fig. 1. Esquema de la vía aferente del dolor (en rojo), así como de la vía inhibitoria descendente e interneuronas inhibitorias del asta posterior (en azul). Se recogen las localizaciones anatómicas y funcionales fundamentales, y el sustrato neuroquímico de cada localización. AACE: aminoácidos excitadores; BKIN: bradicinina; 5-HT: 5-hidroxitriptamina; SP: sustancia P.

Los nociceptores son la terminación periférica de neuronas bipolares situadas en los ganglios raquídeos, cuya terminación central se dirige y penetra en las astas posteriores de la médula

espinal¹⁷. Estos receptores específicos para el dolor se encuentran en la piel y el tejido celular subcutáneo, en los músculos, las articulaciones y las vísceras¹⁷. Se distinguen dos tipos de nociceptores cutáneos, los mecanonociceptores A-delta y los nociceptores C polimodales. Los primeros responden específicamente a estímulos mecánicos, aunque también lo hacen a estímulos térmicos en el rango de intensidades nocivas, y son las terminaciones sensoriales de fibras miélicas de velocidad de conducción rápida (son responsables del dolor agudo). Los nociceptores C polimodales responden a estímulos mecánicos, térmicos y químicos, siendo las terminaciones nerviosas de fibras aferentes amielínicas con velocidad de conducción menor (son responsables del dolor difuso y mal localizado)^{15,18,19}. En el músculo, los nociceptores que demuestran una función más clara están asociados a fibras amielínicas C (fibras del grupo IV) y responden a estímulos químicos (como iones potasio, bradicinina o serotonina), al calor, a la presión, así como a contracciones sostenidas del músculo y a la isquemia muscular; algunos nociceptores musculares se encuentran asociados a fibras miélicas A-delta (fibras del grupo III) y responden a las presiones fuertes y distensiones¹⁵⁻¹⁷.

Los estímulos capaces de activar los nociceptores provocan en ellos dos tipos de procesos: activación y sensibilización. La activación se produce por la estimulación inmediata del nociceptor por el estímulo lesivo o por la liberación local de mediadores que actúan sobre la terminación nerviosa. Estímulos repetidos originan la sensibilización del nociceptor, consistente en una disminución del umbral de excitación (alodinia), que hace que estímulos que no tenían por qué ser dolorosos lleguen a serlo, y una respuesta aumentada a estímulos que normalmente son dolorosos (hiperalgesia)^{15,16,20}. Además, la sensibilización induce la aparición de actividad espontánea que puede producir dolor incluso en ausencia de estímulo exógeno, con un desacoplamiento entre estímulo y respuesta, originándose respuestas exageradas y finalmente reclutamiento de los llamados nociceptores silentes, que habitualmente no responden y sólo se activan en presencia de cambios tisulares mantenidos^{18,19}. Las sustancias implicadas en la activación y la sensibilización de los nociceptores aparecen recogidas en la tabla 1. El producto final es la activación de la adenilciclasa y el aumento del AMP cíclico. En los fenómenos de hiperalgesia, como se verá posteriormente, además de estos mecanismos locales (hiperalgesia primaria), se producen cambios de la excitabilidad de las neuronas de la médula espinal (hiperalgesia secundaria)²⁰. Para que se desarrolle la hiperalgesia es crítico que los impulsos iniciales desde la zona tisular lesionada alcancen el sistema nervioso central (SNC); sin embargo, una vez establecida la hiperalgesia no necesita los impulsos desde el tejido periférico alterado para mantenerse²⁰.

TABLA I
Sustancias capaces de activar y/o sensibilizar las fibras nociceptivas aferentes primarias

Activadores	Sensibilizadores directos	Sensibilizadores indirectos
Bradicinina	PGE ₁ , PGE ₂ , PGE ₃ , PGI ₂	Bradicinina
Potasio	SR, 15S- <i>cis</i> -HETE	LTB ₄
Iones H ⁺	Adenosina	IL-1, IL-6, IL-8
Histamina	Serotonina	TNF- α
Serotonina	Bradicinina	NGF-IDP
PGE ₂ , PGI ₂	Iones H ⁺	NA
		Sustancia P
		Glutamato
		Óxido nítrico

La sensibilización es un fenómeno mediado por receptor, no produciéndose con formas estereoisómeros de las sustancias. Las sustancias sensibilizadoras indirectas actúan aumentando la producción y liberación de alguna sensibilizadora directa. PG: prostaglandinas; SR, 15S-*cis*-HETE; SR, 15S anteoisómero del ácido dihidroxiácido araquidónico; LTB₄, leucotrieno B₄; IL, interleucinas; TNF- α , factor de necrosis tumoral; NGF-IDP, octaéptido aminoterminal del factor de crecimiento nervioso. Modificada de Kontinen et al.¹⁶.

Varias observaciones indican que en la FM hay sensibilización de los nociceptores. Es bien conocido que los pacientes con FM tienen un umbral para el dolor disminuido en los puntos dolorosos (*tender points*), tanto para estímulos mecánicos como térmicos^{14,21-24}. Además, la aplicación tópica de capsaicina, un estimulante de las fibras de tipo C, produce en los pacientes con FM respuestas dermatográficas exageradas en relación con los controles, y lo mismo ocurre con la aplicación de estímulos mecánicos²⁵. Se cree que estas respuestas son debidas a la liberación antidrómica de sustancia P desde las aferencias primarias. Todo ello indica una sensibilización de los nociceptores, principalmente los C polimodales, a estímulos mecánicos, térmicos y químicos.

Las fibras nociceptivas mielinizadas de tipo A-delta también parecen estar activadas en la FM, como lo demuestra el umbral más bajo en los puntos dolorosos para los estímulos electrocutáneos²² y las respuestas encefalográficas aumentadas a estímulos térmicos dolorosos con láser de CO₂ en el dorso de la mano²⁴, teniendo en cuenta que las fibras A-delta transmiten los estímulos al cerebro más rápidamente que las fibras C.

También hay datos que pueden señalar activación de los nociceptores silentes. Se ha observado que los músculos dolorosos de los pacientes con FM presentan una respuesta cualitativamente alterada a la presión, consistente en una respuesta lineal al estímulo y un desplazamiento hacia presiones más bajas en la curva estímulo/respuesta (presión/dolor)²⁶. Estos cambios cualitativos en el procesamiento de la información sensorial no es probable que sean debidos a la sensibilización de los nociceptores A-delta y/o C polimodales, que deberían originar una alteración cuantitativa, sino que más probablemente tienen su origen en la activación de nociceptores silentes, o bien en alteraciones en el comportamiento neuronal en el asta posterior de la médula espinal.

Además de la sensibilización de los nociceptores, hay varios datos que indican que el dolor que experimentan los pacientes con FM tiene un componente nociceptivo periférico. Por un lado, la infiltración con anestésico local de los *tender points* en los pacientes con FM consigue buenos resultados, como tratamiento paliativo, en alguna zona especialmente sintomática²⁷. Este planteamiento terapéutico, que no es práctico por el carácter difuso y crónico de la FM que obligaría a múltiples infiltraciones, indica, sin embargo, que el dolor en la FM se puede aliviar actuando a nivel periférico.

Por otra parte, el bloqueo epidural con opiáceos en los pacientes con FM disminuye significativamente el dolor y el número de puntos dolorosos, y la inyección epidural de lidocaína origina una desaparición completa del dolor y los puntos dolorosos²⁸. Estos datos apoyan la idea de que el dolor en la FM no se inicia en el SNC, sino que es provocado y posiblemente mantenido por impulsos aferentes desde la periferia.

Igualmente, la presencia de diversas alteraciones anatomopatológicas en estructuras periféricas apoyan un origen, o al menos un componente, periférico en la FM. En las biopsias de la piel de los pacientes con FM, se observan depósitos de inmunoglobulina G (IgG), en la dermis y en la pared vacular, así como un aumento en el número de mastocitos²⁹. Se cree que la activación de los mastocitos y la consiguiente liberación de histamina, la vasodilatación, el aumento de la permeabilidad capilar y el depósito de IgG podrían deberse a la «inflamación neurógena» producida por la liberación antidrómica de sustancia P (u otros neuropéptidos) por las aferencias primarias. Otras observaciones, como la presencia de una envoltura de colágeno rodeando las fibras nerviosas terminales³⁰, también podrían ser secundarias a la «inflamación neurógena», o bien ser manifestación de un defecto intrínseco del colágeno, pero indicando en cualquier caso la presencia de alteraciones periféricas. Finalmente, la presencia de alteraciones histológicas musculares, como las fibras *ragged red* o la morfología *rubber band*, que de otro modo serían difíciles de explicar, señala al músculo como el probable origen periférico, aunque no necesariamente el único, de los estímulos dolorosos³¹⁻³³.

Hoy por hoy, el mejor candidato para la activación de los nociceptores en los pacientes con FM es la hipoxia muscular. Algunos hallazgos histológicos, como las fibras *moth-eaten* y las fibras *ragged red*, y alteraciones mitocondriales en general, que suelen observarse en situaciones de hipoxia muscular³⁴, así como la disminución en las concentraciones de fosfatos de alta energía³⁵ y de la presión tisular de oxígeno en sus músculos dolorosos³⁶, indican la existencia de hipoxia muscular en los pacientes con FM. Por otra parte, se observa en estos pacientes un descenso aún mayor del umbral del dolor durante la contracción isométrica del músculo³⁷, lo que indica la importancia del músculo y probablemente de la isquemia muscular en el desarrollo del dolor en estos pacientes. Sin embargo, no parece que los pacientes con FM presenten un trastorno metabólico muscular generalizado importante, como indican diversos trabajos con resonancia nuclear magnética espectroscópica^{38,39}, aunque esto no excluye que haya defectos focales en aquellas áreas peor irrigadas o sometidas a unas necesidades energéticas mayores.

Diversas sustancias, liberadas en las situaciones de hipoxia o cuando hay una demanda de energía superior a la producción, tienen capacidad para activar los nociceptores. La bradicinina, que parece ser el más efectivo estimulante de los nociceptores, es liberada a partir de su molécula precursora si ocurren alteraciones de las condiciones ambientales normales (descenso del pH, isquemia, coagulación, etc.), siendo especialmente la hipoxia uno de los principales factores que promueven su liberación⁴⁰. Por otra parte, hay grandes cantidades de potasio en el sarcoplasma de cada célula muscular, por lo que la lesión estructural del sarcolema o las alteraciones en la permeabilidad de la membrana celular derivadas de la hipoxia podrían liberar al intersticio iones potasio que, igualmente, estimularían los nociceptores⁴⁰. Una observación que apoya la lesión de la membrana muscular es el hallazgo mediante resonancia magnética nuclear espectroscópica de picos fosfodiéster en la mayoría de los pacientes con FM^{39,41}. El principal compuesto que contribuye al pico fosfodiéster en el músculo es glicerol-3-fosforilcolina, lo que indica que los pacientes con FM pueden presentar una rotura de la membrana muscular, ya que este compuesto se produce por la acción de las fosfolipasas sobre los fosfolípidos^{39,41}.

Por otra parte, la hipoxia va seguida de una caída en el ATP intracelular, necesario como fuente de energía para la bomba de calcio. Si la función de la bomba resulta dañada, el calcio intracelular permanece elevado, y los filamentos de actina y miosina estarían permanentemente activados^{40,41}, lo que podría originar la presencia de los nódulos o bandas palpables en las zonas dolorosas de los pacientes con FM, así como la morfología *rubber band* descrita en algunos estudios histológicos³².

Aunque la mayoría de las investigaciones han tomado al músculo como lugar periférico de referencia, tampoco hay que descartar al tejido celular subcutáneo y otros tejidos profundos como las fascias, los tendones, los ligamentos y las articulaciones como origen del dolor en la FM⁴². La hipoxia también activa los nociceptores en estos tejidos y, además, disminuye el umbral de los nociceptores a estímulos mecánicos⁴⁰.

Además de por la hipoxia tisular, los nociceptores también podrían ser activados por estímulos mecánicos, como puede ocurrir en el síndrome de hiper movilidad articular, cuya asociación con la FM está bien establecida⁴³, e igualmente, tras lesiones repetidas en el ámbito laboral⁴⁴ o tras un accidente⁴⁵.

El asta posterior es el centro fundamental de la integración dolorosa

La activación de los nociceptores alcanza la médula espinal a través de las vías aferentes primarias. Éstas se agrupan dentro de las raíces posteriores para llegar a la médula espinal. Una vez dentro de la médula, las fibras A-delta y C se integran en el fascículo de Lissauer, donde se dividen en una rama ascendente y otra descendente, que tras recorrer unos segmentos medulares lo abandonan para penetrar en el asta posterior. La sustancia gris de la médula espinal fue dividida por Rexed en 10 capas o láminas, estando las seis primeras (I-VI) en el asta posterior. Las neuronas con mayor importancia en el procesamiento de los estímulos nociceptivos y su transmisión hacia el cerebro se encuentran en las láminas I, II y V^{15,19}. Se exceptúan las aferencias de los nociceptores de la cara y del cuello, que se agrupan en las tres ramas del trigémino, penetran en el tronco cerebral por el puente y proyectan caudalmente hacia el núcleo del trigémino¹⁹.

El asta posterior de la médula espinal tiene extraordinaria importancia porque es el centro fundamental en la integración de la información nociceptora. En primer lugar, constituye el primer eslabón de conexión dentro del SNC: recoge la información de los nociceptores periféricos y la distribuye y dirige hacia las vías ascendentes, sometiendo, además, estas aferencias a transformaciones profundas, mediante las cuales la información nociceptiva es filtrada, discriminada, integrada y codificada. En segundo lugar, el asta posterior se comporta como centro en el que se integran y elaboran importantes respuestas reflejas, tanto vegetativas como somatomotoras. Finalmente, forma el sustrato estructural y funcional del control eferente o descendente de la sensibilidad dolorosa^{17,46}.

Desde el punto de vista bioquímico, el asta posterior es también una encrucijada de diversos sistemas de transmisión en la que se produce la liberación de diversos neuromoduladores y neurotransmisores que actuarán produciendo estímulos excitatorios o inhibitorios^{17,18,47}. Las sustancias químicas candidatas a desempeñar el papel de neurotransmisores sensoriales de las aferencias primarias son fundamentalmente de tres tipos: aminoácidos excitadores (AAEE), neuropéptidos y probablemente el ATP^{17,47} (tabla 2), y se establecen entre ellos diversas sinergias y modulaciones a nivel pre y postsináptico. Así, la sustancia P, la dinorfina, la neurocinina A y el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP) aumentan la liberación de AAEE (glutamato y aspartato) en el asta posterior de la médula espinal^{20,48}; la sustancia P potencia tanto in vivo como in vitro los efectos excitadores del glutamato y el CGRP potencia el efecto de la sustancia P^{47,49}.

TABLA 2
Principales neurotransmisores en las aferencias primarias

AAEE	Neuropéptidos
Glutamato	Sustancia P
Aspartato	CGRP
Ácido glutámico	Neurocinina A
Ácido homocisteico	Somatostatina
N-acetil-aspartil-glutamato	VIP
	Calcitonina
	Otros

AAEE: aminoácidos excitadores; CGRP, péptido relacionado con el gen de la calcitonina; VIP: péptido intestinal vasoactivo.

La estimulación repetitiva de las fibras C conduce a un aumento del tamaño de los campos receptivos y de las respuestas de las neuronas nociceptivas espinales, originando un incremento en la excitabilidad de las neuronas del asta posterior, conocido como *wind-up*^{20,50}. Este fenómeno probablemente se ve favorecido si simultáneamente se produce estimulación de las fibras A-delta⁵¹. Si persiste la estimulación se pueden originar cambios más prolongados en la excitabilidad, conocidos como neuroplasticidad, que podrían ser mantenidos sin necesidad de posteriores estímulos nocivos periféricos²⁰. El fenómeno de *wind-up* está mediado por la liberación de glutamato y sustancia P por las aferencias primarias tipo C, siendo inhibido por los antagonistas del receptor NK₁, sobre el que actúa la sustancia P, y por los antagonistas del receptor N-metil-D-aspartato (NMDA), sobre el que actúa preferentemente el glutamato^{52,53}. La activación de estos receptores produciría un aumento de la entrada de Ca⁺⁺ que, junto con la activación de la proteína cinasa C (PCC), llevaría a un incremento en la expresión de ciertos protooncogenes, como el *c-fos* y el *c-jun*. Los productos proteicos de estos protooncogenes actuarían finalmente en la producción de dinorfina y encefalina, lo que originaría cambios de larga duración en las sinapsis que mantendrían la hiperexcitabilidad central^{20,49,54} (fig. 2). La importancia de los canales de Ca⁺⁺ asociados al receptor NK₁ en el desarrollo de nocicepción persistente e inducción de *c-fos* es muy inferior a la importancia de los canales de Ca⁺⁺ del receptor NMDA²⁰. En el desarrollo de estos mecanismos de hiperexcitabilidad central también intervendrían otros receptores de AAEE, como los receptores alfa-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolepropionato (AMPA)- kainato y los receptores metabotrópicos (receptores acoplados a la proteína G y que modulan segundos mensajeros intracelulares)⁵⁴ (fig. 2).

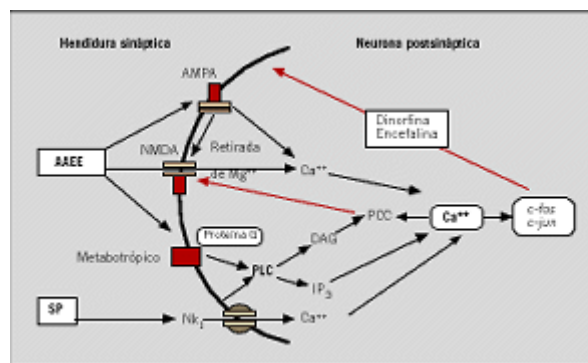


Fig. 2. Esquema que muestra los posibles mecanismos por los que la estimulación nociva o la lesión tisular llevan a la sensibilización de las neuronas del asta posterior de la médula espinal. Los estímulos de impulsos aferentes provocan la liberación de aminoácidos excitadores (AAEE) y sustancia P (SP) en el asta posterior, que al actuar sobre sus receptores originan un incremento en el Ca⁺⁺ intracelular que a su vez produce cambios de larga duración en las sinapsis y persistencia de la excitabilidad central. AMPA, alfa-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolepropionato; DAG, diacilglicerol; IP₃, inositol trifosfato; NMDA, N-metil-D-aspartato; PLC, fosfolipasa C; PCC, proteinasa C.

La sensibilización de los nociceptores no puede explicar todas las alteraciones encontradas en la FM. Estos pacientes presentan en el área de los puntos dolorosos un umbral de dolor a la presión y a otros estímulos notablemente más bajo que los controles, pero también las áreas que no son puntos dolorosos presentan un descenso del umbral del dolor, aunque no en el mismo grado que dichos puntos^{21-24,55-57}. Esto indica la presencia de un proceso central que altera el umbral del dolor y conduce a un estado de hiperalgesia generalizado. Desde el punto de vista clínico, los puntos dolorosos a la presión representarían zonas de sensibilización de nociceptores (hiperalgesia primaria), mientras que la disminución del umbral del dolor a nivel general se debería a fenómenos de hiperexcitabilidad en las neuronas del asta posterior de la médula (hiperalgesia secundaria)^{48,58-60}.

Por otra parte, los estudios controlados con antiinflamatorios no esteroides (AINE) han demostrado que éstos no son eficaces en la FM⁶¹, aunque pudieran tener cierto sinergismo asociados a terapias activas en el SNC^{62,63}. Al tener los AINE un mecanismo de acción preferentemente periférico, su falta de actividad en la FM indica que los síntomas no pueden explicarse sólo por las alteraciones periféricas. Sin embargo, pese a esta falta de eficacia observada en los estudios clínicos, muchos enfermos toman AINE y desean el alivio, no comprobado, que les pueden producir estas sustancias^{64,65}. Actualmente, se sabe que los AINE y el paracetamol también intervienen en el procesamiento nociceptivo a nivel espinal⁶⁶⁻⁶⁸.

Diversas observaciones apoyan la importancia del asta dorsal de la médula espinal en el dolor de los pacientes con FM. Aunque la aplicación tópica inicial de capsaicina es algésica, por estimular la liberación de neuropéptidos, en especial la sustancia P, aplicaciones repetidas originan desensibilización, y altas concentraciones pueden bloquear la conducción por las fibras C, dando como resultado acciones analgésicas y antiinflamatorias de larga duración. Este efecto parece ser debido al bloqueo de la liberación de glutamato y neuropéptidos (sustancia P, CGRP y neurocinina A), pues las concentraciones de éstos en las fibras nerviosas son casi normales⁶⁹. En la FM, la aplicación tópica de capsaicina sobre los puntos dolorosos, cuatro veces al día durante 4 semanas, mejoró el dolor (medido por dolorímetro) en los puntos dolorosos tratados, aunque no se observó mejoría del dolor a nivel general (medido con una escala analógica visual)⁷⁰. La aplicación de

capsaicina mejoró también el dolor a la presión en los puntos dolorosos contralaterales no tratados (epicóndilo y rodilla contralateral), lo que podría ser debido a la decusación de la vía nerviosa en la médula espinal⁷⁰.

Se ha observado que los pacientes con FM tienen una concentración de sustancia P en líquido cefalorraquídeo (LCR) tres veces mayor que los controles^{71,72}. No hay correlación entre las concentraciones de CGRP, que son comparativamente bajas, y las de sustancia P⁷³. Aunque estas sustancias son liberadas por las aferencias primarias en su terminación en el asta posterior, también son liberadas antidrómicamente, como se ha comentado previamente, originando la «inflamación neurogénica». Esta notable elevación de sustancia P podría indicar la presencia de hiperexcitabilidad neuronal en el asta posterior y que la sustancia P fuera el principal neurotransmisor implicado en el cuadro doloroso de la FM; sin embargo, sus concentraciones no se correlacionan con el dolor en estos pacientes^{72,74}, lo que indicaría que otro neurotransmisor debe ser el más directamente implicado en el dolor. En cualquier caso, la sustancia P podría intervenir en el desarrollo de la hiperexcitabilidad central (fig. 2), en alguna de las manifestaciones periféricas, como el dermatografismo y la sensibilización de los nociceptores, así como en múltiples interacciones con otros neurotransmisores.

No hay estudios concretos sobre los AAEE en el LCR de los pacientes con FM. Recientemente, se ha observado una elevación notable en las concentraciones de homocisteína en el LCR de estos pacientes⁷⁵. Los autores atribuyen esta elevación a una deficiencia de vitamina B₁₂ que actúa como cofactor en el paso de homocisteína a metionina. En cualquier caso, estos datos indican indirectamente una probable elevación de las concentraciones de ácido homocisteico, metabolito producido por la oxidación de la homocisteína. El ácido homocisteico es un aminoácido excitador (tabla 2), de estructura similar al glutamato y agonista del receptor NMDA^{76,77}.

La importancia de estos mecanismos de hiperexcitabilidad de las neuronas del asta posterior (*wind-up*) en el dolor que presentan los pacientes con FM ha sido puesta de manifiesto por Sørensen et al⁷⁸ al observar que la administración intravenosa de ketamina (antagonista del receptor NMDA usado en anestesia) mejoraba en la hora siguiente a su administración el dolor y el umbral doloroso de los pacientes con FM, y esta mejoría era muy superior a la conseguida con morfina o lidocaína. En un estudio posterior de los mismos autores⁷⁹, los resultados fueron algo menos favorables para la ketamina (usando una velocidad de infusión más lenta para minimizar los efectos secundarios), respondiendo al tratamiento el 61,5% de los pacientes; igual porcentaje respondió favorablemente con dosis más altas de morfina que en el primer estudio. Esta observación señala nuevamente sensibilización central en los pacientes con FM, debido a que en estas situaciones se produce tolerancia a los opiáceos y son necesarias dosis más altas de morfina para conseguir analgesia, siendo muy importante en el desarrollo de esta tolerancia la activación del receptor NMDA⁸⁰. Igualmente importante en este estudio⁷⁹ fue el hecho de que sólo en los pacientes tratados con ketamina se observó una mejoría en las puntuaciones del Fibromyalgia Impact Questionnaire.

Por otra parte, la activación del receptor NMDA origina una liberación de sustancia P desde las aferencias primarias⁸¹, lo que podría explicar su elevación en el LCR de los pacientes con FM^{71,72}. Finalmente, se ha observado que el umbral del dolor a la estimulación eléctrica intramuscular repetida es más bajo en los pacientes con FM⁸². Esta sumación temporal nociceptiva es, de nuevo, un signo de hiperexcitabilidad central mediada por el receptor NMDA^{50,51}. Todos estos datos indican la importancia del receptor NMDA en el dolor de los pacientes con FM y apoyan la presencia de hiperexcitabilidad de las neuronas del asta posterior, ya que los receptores NMDA están ampliamente representados en estas neuronas⁸³.

Centros supraespinales e integración cortical

Las neuronas del asta posterior de la médula dan origen a vías ascendentes que se concentran principalmente en el cuadrante anterolateral de la médula espinal, después de haber cruzado por la comisura anterior. Estas vías son el tracto espinotalámico, el tracto espinoreticular y el tracto espinomesencefálico. Otras vías, como el tracto espinocervical y la vía de la columna dorsal, son vías secundarias de la transmisión nociceptiva y su papel sólo se aprecia cuando se lesionan las principales¹⁷. La mayoría de las neuronas del tracto espinotalámico proyectan al tálamo ventromedial. Además, sus axones proyectan colaterales a diversos núcleos del tronco del encéfalo, desde el bulbo al mesencéfalo¹⁷. Las neuronas de la vía espinoreticular pueden proyectar simultáneamente a la formación reticular y al tálamo. La activación reticular puede ser importante en la instauración y mantenimiento de los fenómenos de atención, del componente afectivo-emocional, así como el desencadenante de respuestas vegetativas, e incluso en la

activación de sistemas endógenos de control del dolor¹⁷. La vía espinomesencefálica proyecta sus neuronas simultáneamente al mesencéfalo y al núcleo lateral ventral posterior del tálamo¹⁷.

La sensación del dolor comprende dos componentes distintos: el componente discriminativo-sensorial, que se encarga de la intensidad, localización, duración y calidad de la sensación dolorosa, y el componente afectivo-emocional, que incluye reacciones reflejas vegetativas, cambios hormonales, motivaciones vegetativas desagradables y la experiencia asociada al sufrimiento¹⁵. Los elementos discriminativo-sensoriales de la sensación dolorosa están mediados principalmente por el complejo ventrobasal del tálamo y por la corteza somatosensorial, en especial el área S₁¹⁵. Los componentes afectivo-emocionales están mediados por núcleos talámicos mediales, el complejo posterior, los núcleos intralaminares y submedio, así como por zonas de la corteza que incluyen las regiones prefrontales y especialmente la corteza supraorbital¹⁵.

No hay mucha información sobre los neurotransmisores que transfieren la información nociceptiva a centros superiores. Las neuronas espinales que proyectan a diversos núcleos encefálicos contienen diversos péptidos (colecistocinina, dinorfina, péptido intestinal vasoactivo [VIP], somatostatina, bombesina y sustancia P). Es muy posible, así mismo, que los AAEE desempeñen un papel importante en la transmisión nociceptiva ascendente¹⁵.

Se han realizado pocos estudios sobre la fisiopatología del dolor de la FM a estos niveles. Se ha observado en los pacientes con FM, comparados con controles sanos y sin dolor, un menor flujo sanguíneo en el tálamo, el núcleo caudado y la corteza cerebral⁸⁴. El tálamo y el núcleo caudado tienen un importante papel en la percepción e integración de las señales dolorosas, lo que podría originar una percepción dolorosa alterada en estos pacientes. No se sabe si estos hallazgos son la causa de los síntomas del paciente o una consecuencia de la propia enfermedad. Hipoperfusiones corticales semejantes se pueden observar en los pacientes con depresión⁸⁵, e hipoperfusión del tálamo se encuentra también en los cuadros dolorosos asociados al cáncer⁸⁶ y en la distrofia simpática refleja⁸⁷, lo que indica que estas alteraciones pudieran ser secundarias al estrés y al cuadro doloroso crónico. Además, los estímulos dolorosos generados en el laboratorio se acompañan de un aumento de la perfusión, no de una disminución⁸⁸.

En el síndrome de fatiga crónica, considerado un cuadro muy relacionado con la FM^{89,90}, se ha observado la presencia de hipoperfusión en el tronco cerebral, además de una perfusión disminuida difusa en todo el cerebro⁹¹. El tronco del encéfalo tiene gran importancia en las vías ascendentes de transmisión del dolor, así como en los sistemas de modulación del dolor que se verán más adelante. Por otra parte, en el tronco cerebral se encuentra la formación reticular, de gran importancia en la fisiología del sueño, y el centro respiratorio, pudiendo estas alteraciones tener importancia en la aparición de las desaturaciones nocturnas⁹² y en los trastornos del sueño que presentan estos pacientes³.

En los pacientes con FM, los potenciales evocados tras la estimulación térmica dolorosa del dorso de la mano con rayo láser de CO₂ presentan mayor amplitud y una distribución más amplia y bilateral, incluyendo áreas fuera del área cortical de la mano, en contraste con los controles, en los que los potenciales evocados están más restringidos a la zona temporal contralateral^{24,93}. Independientemente de si estas alteraciones son debidas a factores periféricos o centrales, es claro que los pacientes con FM presentan una mayor activación del SNC en respuesta a los estímulos nociceptivos. Es probable que la elevada tasa de impulsos dolorosos que llegan a nivel supraespinal, quizá generados por la hiperexcitabilidad de las neuronas del asta posterior, tenga importancia en el origen de los trastornos del sistema nervioso autónomo^{94,95}, en las alteraciones neurohormonales^{12,96-98} y en los trastornos afectivo-emocionales⁹⁹⁻¹⁰¹ que presentan los pacientes con FM.

Sistemas de modulación del dolor

Se ha podido demostrar la existencia de sistemas endógenos inhibidores del dolor. El sustrato morfológico de este tipo de analgesia se encuentra en las estructuras mediales del tronco cerebral, desde el diencefalo medial hasta la región del bulbo rostral ventromedial (BRVM). En el mesencéfalo, son particularmente activas las áreas de la sustancia gris periacueductal, que se extienden hasta el suelo del tercer ventrículo. Estas estructuras proyectan de forma descendente hacia el BRVM, que incluye el núcleo magno del rafe y la formación reticular ventral adyacente, y éstos emiten finalmente sus axones hasta el asta posterior de la médula espinal¹⁷.

Las estructuras periacueductales y periventriculares reciben fibras neuronales de la corteza, el hipotálamo y el sistema límbico, explicando probablemente la interacción de elementos cognitivos

y emocionales con la percepción e inhibición del dolor¹⁰². La estimulación de las vías procedentes de la corteza frontal y del hipotálamo a través de la sustancia gris periacueductal y el núcleo magno del rafe da lugar a analgesia y supresión de la nocicepción en la médula espinal. Esta forma de control superior de la sensación dolorosa indica que las funciones emocionales e intelectuales pueden desempeñar un papel importante en la percepción dolorosa¹⁶. Por tanto, estímulos y situaciones muy diversos pueden influir sobre la sustancia gris periacueductal y ésta, a su vez, estimular los núcleos del rafe¹⁷. Además, el sistema descendente puede ser activado por fibras colaterales nociceptivas ascendentes de la vía espinotalámica, espinoreticular y espinoesencefálica^{15,17} (fig. 1).

La naturaleza neuroquímica del sistema descendente es muy variada, incluyendo opiáceos, serotonina, noradrenalina (NA), GABA, neurotensina y AAEE⁴⁷. En los pacientes con FM, se han realizado estudios sobre opiáceos, NA y, en especial, sobre la serotonina.

Terminaciones nerviosas y/o neuronas de naturaleza opiácea, pertenecientes a los tres sistemas (betaendorfina, encefalina y dinorfina), se encuentran ampliamente representadas en la sustancia gris periacueductal, los núcleos bulbares y el asta posterior de la médula¹⁷.

Las concentraciones de betaendorfinas se han encontrado normales tanto en el suero¹⁰³ como en el plasma¹⁰⁴ en los pacientes con FM. En el LCR, no se han observado concentraciones bajas de betaendorfinas¹⁰⁵, ni tampoco de dinorfina A ni de Met-enkefalina-Arg6-Phe7, que pudieran explicar el cuadro algésico de estos pacientes¹⁰⁶. Es más, en este último estudio se encontraron elevadas las concentraciones de dinorfina y encefalina. Esta observación podría indicar un aumento en la expresión de *c-fos* y *c-jun* en los pacientes con FM, ya que estos protooncogenes están involucrados en el control transcripcional de la dinorfina y la encefalina, y su expresión, tras un estímulo nocivo, produce un incremento en la síntesis de estos opiáceos²⁰ (fig. 2). En cualquier caso, no es probable que una disminución en la secreción de endorfinas sea la base de la hiperalgesia observada en estos pacientes.

Los péptidos opiáceos son eslabones importantes en la cadena, pero no son los únicos. En gran parte, la proyección bulboespinal es de naturaleza serotoninérgica. Esto significa que el sistema serotoninérgico desempeña un papel destacado en la actividad del sistema descendente inhibitor, hasta el punto de que algunas maniobras que producen analgesia pueden utilizar el sistema serotoninérgico sin necesidad de involucrar al sistema de péptidos opiáceos, como lo demuestra el hecho de que esta analgesia no es antagonizada por la naloxona¹⁷. La mayoría de los cuerpos celulares serotoninérgicos se encuentran en los núcleos del rafe y bulbopontinos, desde donde proyectan sus axones hacia diversas estructuras corticales y diencefálicas, así como hacia la médula espinal⁴⁷.

Tanto el dolor como las alteraciones del sueño que presentan los pacientes con FM se podrían explicar por una deficiencia relativa de serotonina, ya que este neurotransmisor regula la percepción del dolor y el sueño no REM en los humanos y los animales¹⁰⁷. La importancia de la deficiencia de serotonina en la FM viene indicada por la presencia de unas bajas concentraciones séricas y plasmáticas de triptófano^{108,109}, por una baja tasa de transporte de triptófano (que probablemente es un mejor indicador de la entrada de triptófano en el cerebro que las concentraciones plasmáticas¹⁰⁹), una baja concentración sérica de serotonina^{71,110} y unas concentraciones disminuidas de 5-hidroxi-indol-acético (metabolito de la serotonina) en el LCR de los pacientes con FM¹¹¹, aunque en otros estudios las diferencias no llegan a ser significativas¹¹⁰, y en ningún caso la magnitud de las alteraciones ha sido comparable a los trastornos observados en la sustancia P. Además, la amitriptilina, el fármaco de referencia actual para el tratamiento de la FM, inhibe la recaptación de serotonina y NA, por lo que su efecto beneficioso en algunos pacientes con FM podría ser debido a sus acciones sobre estos neurotransmisores en la vía inhibitoria descendente¹¹².

Sin embargo, hay algunos datos que restan importancia a las alteraciones de la serotonina. Si la deficiencia fuera de importancia central en la fisiopatología de la FM, cabría esperar que los nuevos fármacos serotoninérgicos, como fluoxetina o citalopram, fuesen altamente eficaces en el tratamiento de este síndrome. Sin embargo, con estos tratamientos se ha obtenido una respuesta pobre y, en el mejor de los casos, parcial y limitada a un tercio de los pacientes con FM¹¹³⁻¹¹⁶. Además, la correlación existente entre las concentraciones de serotonina y el número de puntos dolorosos y el umbral del dolor en los pacientes con FM es contraria a lo esperado, es decir, a más serotonina más puntos dolorosos y viceversa¹¹⁷.

Un subgrupo de pacientes con FM mejoraron con ondansetron, un antagonista selectivo de los receptores tipo 3 de la serotonina, usado para el tratamiento de los vómitos inducidos por la

quimioterapia¹¹⁸. Sorprendentemente, no se modificaron las concentraciones séricas de serotonina en los pacientes que respondían al tratamiento y, sin embargo, se observó una notable elevación de la serotonina en los que no respondían¹¹⁸, lo que indica que su efecto beneficioso no se debe a su acción serotoninérgica, sino más bien a su capacidad para inhibir la liberación de neurotransmisores por las aferencias primarias¹¹⁹.

Aunque probablemente con una menor importancia en la modulación del dolor que las endorfinas y la serotonina, en la inhibición descendente del dolor también interviene el sistema noradrenérgico. Los cuerpos celulares de las neuronas noradrenérgicas que proyectan a la médula espinal se encuentran en núcleos pontobulbares (*locus coeruleus*). Proyectan hacia áreas espinales motoras y vegetativas e inervan densamente el asta posterior de la médula. Sus acciones espinales son preferentemente mediadas por receptores α_2 ⁴⁷. Además de hacia la médula espinal, el sistema noradrenérgico proyecta hacia el hipotálamo, el rinencéfalo, el neocórtex cerebral (en especial frontal) y el cerebelo, estando implicado en múltiples acciones tanto a nivel central como periférico.

Se han realizado diversos estudios sobre las catecolaminas en la FM. Así, se han encontrado elevaciones plasmáticas de dopamina y NA, con concentraciones normales de adrenalina (A)¹⁰⁴. La NA, además de ser un neurotransmisor en la vía analgésica descendente, también puede actuar sensibilizando los nociceptores (tabla 1) y provocando hiperalgesia en la piel lesionada¹²⁰. Sin embargo, en un estudio posterior no se encontraron diferencias entre la FM y los controles en las concentraciones de dopamina, NA y A en el plasma y la orina¹²¹, y otros autores han encontrado concentraciones inferiores de NA y A en los pacientes con FM⁹⁵. En el LCR, los resultados han sido también confusos, y se observan en un caso concentraciones bajas de 3-metoxi-4-hidroxifenetilenglicol (metabolito de NA) y de ácido homovanílico (metabolito de dopamina)¹¹⁰, y en otro caso concentraciones normales de ácido homovanílico¹¹¹. De modo igualmente confuso, unos autores han encontrado un incremento en la densidad de los receptores α_2 adrenérgicos¹²², mientras que otros han observado una disminución en la actividad del sistema adrenérgico periférico y un incremento en la actividad colinérgica¹²³. En función de estos datos, no parece probable que las catecolaminas estén directamente implicadas en el dolor de los pacientes con FM.

Además de los sistemas de inhibición descendentes, la información dolorosa sufre un proceso de modulación en el asta posterior de la médula. Esta modulación intraespinal se realiza básicamente a través de las neuronas de la lámina II que se comportan como interneuronas, sobre todo las células en tallo de Cajal (*stalk cells*) y las células isleta (*islet cells*). Las células en tallo tienen en general una actividad de tipo excitador, mientras que las células isleta tienen un carácter fundamentalmente inhibitor, siendo las encefalinas su neurotransmisor fundamental^{17,19,102}.

Consideraciones finales

Los mecanismos fisiopatológicos del dolor son complejos y muchos de ellos no son conocidos de modo adecuado. Algunas de las observaciones referidas previamente en los pacientes con FM admiten otras interpretaciones, y es posible que los mecanismos predominantes no sean los mismos en todos los pacientes^{79,118}. Sin embargo, en función de los hallazgos de los diversos estudios, es muy probable que en la FM exista una activación y sensibilización de los nociceptores, que condiciona un cuadro de hiperalgesia primaria. Entre otros muchos agentes nocivos capaces de activar los nociceptores en los pacientes con FM, la hipoxia muscular parece destacarse como el principal. Además de la sensibilización de los nociceptores, y quizá con mayor importancia en cuanto a la persistencia e intensidad de la sintomatología, probablemente se produce un cuadro de hiperexcitabilidad de las neuronas del asta posterior de la médula espinal que pudiera acabar induciendo la aparición de cambios neuroplásticos mantenidos en el SNC en respuesta a los estímulos nocivos periféricos. En esta hiperexcitabilidad, aunque pudieran estar involucrados varios neurotransmisores, la sustancia P no parece ser el fundamental, sino más bien el receptor NMDA y los AAEE. La presencia de alteraciones en las vías de transmisión del dolor a nivel supraespinal parece tener menor importancia en cuanto al dolor, aunque puede tener una notable importancia en el origen de otras manifestaciones clínicas del complejo sintomático de la FM, como en las alteraciones del sistema nervioso autónomo, en las alteraciones neurohormonales y en los trastornos afectivo-emocionales. Por último, las alteraciones en los sistemas de modulación del dolor, en especial, de la serotonina, pudieran tener cierta importancia en un subgrupo de pacientes, que serían los que responden a los fármacos serotoninérgicos.

Si este mecanismo hipotético se acerca a la realidad, podría actuarse a varios niveles en el tratamiento de los pacientes con FM. Por un lado, podemos actuar suprimiendo la activación de los nociceptores, haciendo disminuir o desaparecer la hipoxia muscular. En este sentido, son clásicos y conocidos los efectos beneficiosos del ejercicio físico aeróbico en general¹²⁴⁻¹²⁸, así como de la

fisioterapia respiratoria¹²⁸. Por otra parte, siguiendo con el mecanismo hipotético expuesto, se podría actuar en el complejo del receptor NMDA para reducir o frenar la hiperexcitabilidad de las neuronas del asta posterior de la médula espinal. Las posibilidades terapéuticas teóricas de los antagonistas del glutamato y el receptor NMDA como analgésicos son múltiples, incluyendo algunos compuestos existentes en el mercado con otros fines y otros en fase de estudio. Por un lado, podrían ser útiles sustancias antagonistas del receptor NMDA (fig. 3), como magnesio, ketamina, memantina, dextroorfano, dextrometorfano, etc. Por otro lado, estarían los fármacos que disminuyen la liberación de glutamato a nivel presináptico, como los bloqueadores de los canales del sodio (fenitoína, riluzole, sabeluzole, lamotrigina, etc.). Finalmente, se podría actuar a nivel intracelular postsináptico con agentes que disminuyan la movilización de Ca^{++} o inhibidores de la PCC¹²⁹.

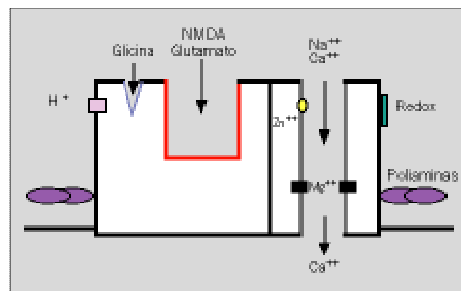


Fig. 3. Representación esquemática del receptor N-metil-D-aspartato (NMDA). El receptor NMDA es activado por NMDA o glutamato. La glicina actúa como coagonista. Hay varios lugares de modulación que pueden regular la entrada de sodio y calcio. Estos lugares de modulación incluyen la zona del canal del calcio donde se unen el magnesio y algunos fármacos como la memantina, una región del canal sensible al ácido fólico que se une al H^+ , un lugar de fijación de políaminas, un lugar de fijación de zinc y un lugar redox con uno o más grupos sulfhídricos.

Algunos antagonistas del receptor NMDA, como el MK801, el CPP y la memantina, han demostrado ser antinociceptivos en modelos animales de hiperalgesia persistente y dolor neuropático¹³⁰⁻¹³², y la ketamina ha sido eficaz en el control de diversos cuadros de dolor grave en los humanos¹³³⁻¹³⁸; sin embargo, el uso de estas sustancias como analgésicos, o en dosis cercanas a las analgésicas, presenta efectos secundarios inaceptables, como trastornos motores (ataxia) y trastornos de conducta de tipo psicoticomimético^{132,134,136}. Por ello, no parece deseable el uso de un antagonista competitivo del receptor NMDA, pues al suprimir las funciones fisiológicas del receptor se provocan importantes efectos secundarios, y parece más lógico el uso de antagonistas no competitivos que actúen en un lugar de modulación (fig. 3). La eficacia del magnesio, un bloqueador del canal del calcio del receptor NMDA, en el tratamiento de la FM no está suficientemente aclarada. Un estudio terapéutico con dosis bajas de una asociación de ácido málico y magnesio no demostró una eficacia superior al placebo¹³⁹, pero persiste la duda de si dosis más altas de magnesio solo o asociado pudieran ser beneficiosas^{139,140}. Probablemente, los posibles efectos del magnesio no sean muy notables, porque el magnesio se retira del canal tan rápidamente que no lo bloquea con eficacia cuando hay una activación importante del receptor NMDA¹²⁹.

En el futuro, la investigación y el posible desarrollo de fármacos antagonistas del receptor NMDA con actividad analgésica y pocos efectos secundarios, o bien la asociación de varios fármacos que actúen a diversos niveles del complejo del receptor NMDA, en dosis bajas, para conseguir eficacia analgésica con mínimos efectos secundarios^{50,141,142}, podrían ser una alternativa terapéutica para los pacientes con FM. Son necesarios nuevos estudios para aclarar las zonas oscuras en la fisiopatología del dolor y poder ofrecer un tratamiento más satisfactorio al numeroso grupo de pacientes que sufren dolores por esta causa.

Agradecimiento

Queremos agradecer al Dr. Jesús Macarrón Vicente sus ideas y ayuda en la elaboración de este trabajo.

Referencias Bibliográficas:

1. Muscle function and origin of pain in fibromyalgia. *Muscle function and origin of pain in fibromyalgia*. Baillieres Clin Rheumatol 1994; 8: 721-746 [Medline]
2. Is there muscle pathology in fibromyalgia syndrome? *Rheum Dis Clin North Am* 1996; 22: 245-266
3. Musculoskeletal symptoms and non-REM sleep disturbance in patients with «fibrositis

- syndrome» and healthy subjects. Musculoskeletal symptoms and non-REM sleep disturbance in patients with «fibrositis syndrome» and healthy subjects. *Psychosom Med* 1975; 37: 341-351 [[Medline](#)]
4. The effects of delta wave sleep interruption on pain thresholds and fibromyalgia-like symptoms in healthy subjects; correlations with insulin-like growth factor I. The effects of delta wave sleep interruption on pain thresholds and fibromyalgia-like symptoms in healthy subjects; correlations with insulin-like growth factor I. *J Rheumatol* 1998; 25: 1.180-1.186 [[Medline](#)]
 5. Psychiatric status of patients with primary fibromyalgia, patients with rheumatoid arthritis and subjects without pain: a blind comparison of DSM-III diagnoses. Psychiatric status of patients with primary fibromyalgia, patients with rheumatoid arthritis and subjects without pain: a blind comparison of DSM-III diagnoses. *Am J Psychiatry* 1991; 148: 1.721-1.726 [[Medline](#)]
 6. Fibromyalgia and psychopathology: is fibromyalgia a form of affective spectrum disorder? *J Rheumatol* 1989; (Supl 19) 16: 15-22
 7. Altered interleukin-2 secretion in patients with primary fibromyalgia syndrome. Altered interleukin-2 secretion in patients with primary fibromyalgia syndrome. *Arthritis Rheum* 1991; 34: 866-872 [[Medline](#)]
 8. Lymphocyte subpopulations in patients with primary fibromyalgia. Lymphocyte subpopulations in patients with primary fibromyalgia. *J Rheumatol* 1994; 21: 2.122-2.124 [[Medline](#)]
 9. Clinical relevance of antibodies against serotonin and gangliosides in patients with primary fibromyalgia syndrome. Clinical relevance of antibodies against serotonin and gangliosides in patients with primary fibromyalgia syndrome. *Psychoneuroendocrinology* 1992; 17: 593-598 [[Medline](#)]
 10. Do infections trigger fibromyalgia? *Arthritis Rheum* 1993; 36: 1.489-1.492
 11. Low levels of somatomedin C in patients with fibromyalgia syndrome: a possible link between sleep and muscle pain. Low levels of somatomedin C in patients with fibromyalgia syndrome: a possible link between sleep and muscle pain. *Arthritis Rheum* 1992; 35: 1.113-1.116 [[Medline](#)]
 12. Altered reactivity of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in the primary fibromyalgia syndrome. Altered reactivity of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in the primary fibromyalgia syndrome. *J Rheumatol* 1993; 20: 469-474 [[Medline](#)]
 13. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis perturbations in patients with fibromyalgia. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis perturbations in patients with fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 1994; 37: 1.583-1.592 [[Medline](#)]
 14. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of fibromyalgia. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 1990; 33: 160-172 [[Medline](#)]
 15. Fisiología del dolor. En: Aliaga L, Baños JE, De Barutell C, Molet J, Rodríguez de la Serna A, editores. *Tratamiento del dolor. Teoría y práctica*. Barcelona: Editorial MCR, 1995; 9-25
 16. Mecanismos básicos del dolor. *Hospital Practice* (ed. Mecanismos básicos del dolor. *Hospital Practice* (ed. esp.) 1993; 8: 7-15 [[Medline](#)]
 17. El dolor: vías y mecanismos de transmisión y de control. En: Flórez J, Reig E, editores. *Terapéutica farmacológica del dolor*. Pamplona: Eunsa, 1993; 19-39
 18. Via dolorosa: from the first to the second station. Via dolorosa: from the first to the second station. *J Rheumatol* 1994; 21: 783-787 [[Medline](#)]
 19. Aspectos actuales de la transmisión nociceptiva: mecanismos periféricos y modulación espinal. Aspectos actuales de la transmisión nociceptiva: mecanismos periféricos y modulación espinal. *Rev Neurol (Barc)* 1996; 24: 769-778 [[Medline](#)]
 20. Contribution of central neuroplasticity to pathological pain: review of clinical and experimental evidence. Contribution of central neuroplasticity to pathological pain: review of clinical and experimental evidence. *Pain* 1993; 52: 259-285 [[Medline](#)]
 21. Sensory dysfunction in fibromyalgia patients with implications for pathogenic mechanism. Sensory dysfunction in fibromyalgia patients with implications for pathogenic mechanism. *Pain* 1996; 68: 375-383 [[Medline](#)]
 22. Multi-method assessment of experimental and clinical pain in patients with fibromyalgia. Multi-method assessment of experimental and clinical pain in patients with fibromyalgia. *Pain* 1994; 59: 45-53 [[Medline](#)]
 23. Pressure pain threshold in pain-free subjects, in patients with chronic regional pain syndromes, and in patients with fibromyalgia syndrome. Pressure pain threshold in pain-free subjects, in patients with chronic regional pain syndromes, and in patients with fibromyalgia syndrome. *Arthritis Rheum* 1993; 36: 642-646 [[Medline](#)]
 24. Altered heat pain thresholds and cerebral event-related potentials following CO2 laser stimulation in subjects with fibromyalgia syndrome. Altered heat pain thresholds and cerebral event-related potentials following CO2 laser stimulation in subjects with fibromyalgia syndrome. *Pain* 1994; 58: 185-193 [[Medline](#)]
 25. Increased neurogenic inflammation in fibrositis syndrome. Increased neurogenic inflammation in fibrositis syndrome. *J Rheumatol* 1987; 14: 1.022-1.025 [[Medline](#)]
 26. Evidence of qualitatively altered nociception in patients with fibromyalgia. Evidence of qualitatively altered nociception in patients with fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 98-102

[Medline]

27. Soft tissue rheumatic pain. Recognition, management and prevention (3.a ed.). Baltimore: William & Willkins, 1996: 275-305
28. Diagnostic epidural opioid blockade in primary fibromyalgia at rest and during exercise. Diagnostic epidural opioid blockade in primary fibromyalgia at rest and during exercise. Pain 1989; 39: 171-180 [Medline]
29. Dermal IgG deposits and increase of mast cells in patients with fibromyalgia relevant findings or epiphenomena? Scand J Rheumatol 1997; 26: 308-313
30. Collagen crosslink in fibromyalgia. Collagen crosslink in fibromyalgia. Arthritis Rheum 1997; 40: 1.450-1.454 [Medline]
31. Muscle biopsy in primary fibromyalgia. Muscle biopsy in primary fibromyalgia. Scand J Rheumatol 1986; 15: 1-6 [Medline]
32. Single cell morphology of muscle in patients with chronic muscle pain. Single cell morphology of muscle in patients with chronic muscle pain. Scand J Rheumatol 1991; 20: 336-343 [Medline]
33. The origin of myopain: an integrated hypothesis of focal muscle changes and sleep disturbance in patients with the fibromyalgia syndrome. The origin of myopain: an integrated hypothesis of focal muscle changes and sleep disturbance in patients with the fibromyalgia syndrome. J Musculoskeletal Pain 1993; 1: 95-112 [Medline]
34. The muscle in fibromyalgia. A review of swedish studies. The muscle in fibromyalgia. A review of swedish studies. J Rheumatol 1989; 16 (Supl 19): 144-149 [Medline]
35. Reduced high-energy phosphate levels in the painful muscles of patients with primary fibromyalgia. Reduced high-energy phosphate levels in the painful muscles of patients with primary fibromyalgia. Arthritis Rheum 1986; 29: 817-821 [Medline]
36. Muscle tissue oxygen pressure in primary fibromyalgia. Muscle tissue oxygen pressure in primary fibromyalgia. Scand J Rheumatol 1986; 15: 165-173 [Medline]
37. Modulation of pressure pain thresholds during and following isometric contraction in patients with fibromyalgia and in healthy controls. Modulation of pressure pain thresholds during and following isometric contraction in patients with fibromyalgia and in healthy controls. Pain 1996; 64: 415-423 [Medline]
38. Lack of association between fibromyalgia syndrome and abnormalities in muscle energy metabolism. Lack of association between fibromyalgia syndrome and abnormalities in muscle energy metabolism. Arthritis Rheum 1994; 37: 794-800 [Medline]
39. Increased incidence of a resonance in the phosphodiester region of 31P nuclear magnetic resonance spectra in the skeletal muscle of fibromyalgia patients. Increased incidence of a resonance in the phosphodiester region of 31P nuclear magnetic resonance spectra in the skeletal muscle of fibromyalgia patients. Arthritis Rheum 1994; 37: 801-807 [Medline]
40. Nociception from skeletal muscle in relation to clinical muscle pain. Nociception from skeletal muscle in relation to clinical muscle pain. Pain 1993; 54: 241-289 [Medline]
41. Use of P-31 magnetic resonance spectroscopy to detect metabolic abnormalities in muscles of patients with fibromyalgia. Use of P-31 magnetic resonance spectroscopy to detect metabolic abnormalities in muscles of patients with fibromyalgia. Arthritis Rheum 1998; 41: 406-413 [Medline]
42. Increased pressure pain sensibility in fibromyalgia patients is located deep to the skin but not restricted to muscle tissue. Increased pressure pain sensibility in fibromyalgia patients is located deep to the skin but not restricted to muscle tissue. Pain 1995; 63: 335-339 [Medline]
43. Diagnostic associations with hypermobility in rheumatology patients. Diagnostic associations with hypermobility in rheumatology patients. Br J Rheumatol 1995; 34: 1.157-1.161 [Medline]
44. Chronic regional muscular pain in women with precise manipulation work. A study of pain characteristics, muscle function, and impact on daily activities. Chronic regional muscular pain in women with precise manipulation work. A study of pain characteristics, muscle function, and impact on daily activities. Scand J Rheumatol 1996; 25: 213-223 [Medline]
45. Reactive fibromyalgia syndrome. Reactive fibromyalgia syndrome. Arthritis Rheum 1992; 35: 678-681 [Medline]
46. The dorsal horn. En: Wall PD, Melzack R, editores. Textbook of pain (2.a ed.). Edimburgo: Churchill-Livingstone, 1989; 102-111
47. Neuroquímica funcional del dolor. En: Aliaga L, Baños JE, De Barutell C, Molet J, Rodríguez de la Serna A, editores. Tratamiento del dolor. Teoría y práctica. Barcelona: Editorial MCR, 1995: 27-40
48. The neuroscience and endocrinology of fibromyalgia. The neuroscience and endocrinology of fibromyalgia. Arthritis Rheum 1997; 40: 1.928-1.939 [Medline]
49. Contribución del sistema nervioso central a la fisiopatología del dolor neuropático. Contribución del sistema nervioso central a la fisiopatología del dolor neuropático. Med Clin (Barc) 1993; 101: 591-595 [Medline]
50. Wind-up and the NMDA receptor: from animals studies to humans. Wind-up and the NMDA receptor: from animals studies to humans. Pain 1994; 59: 157-158 [Medline]
51. Evidence for central summation of C and A* nociceptive activity in man. Evidence for central summation of C and A* nociceptive activity in man. Pain 1994; 59: 273-280 [Medline]

52. Novel pharmacological strategies for analgesia. Novel pharmacological strategies for analgesia. *Ann Rheum Dis* 1996; 55: 715-72 [[Medline](#)]
53. Modulation of spinal excitability: cooperation between neurokinin and excitatory amino acid neurotransmitters. Modulation of spinal excitability: cooperation between neurokinin and excitatory amino acid neurotransmitters. *Trends Neurosci* 1994; 17: 432-438 [[Medline](#)]
54. Excitatory neurotransmitters and pain. En: Bond MR, Charlton JE, Woolf CJ, editores. Pain research and clinical management (Vol. 4). Proc VIth World congress on pain. Amsterdam: Elsevier, 1991; 97-117
55. Pain perception and personality measures as discriminators in the classification of fibrositis. Pain perception and personality measures as discriminators in the classification of fibrositis. *J Rheumatol* 1987; 14: 563-569 [[Medline](#)]
56. Tender points in fibromyalgia. Tender points in fibromyalgia. *Pain* 1988; 34: 11-19 [[Medline](#)]
57. Fibromyalgia: generalised pain intolerance and manifold symptom reporting. Fibromyalgia: generalised pain intolerance and manifold symptom reporting. *J Rheumatol* 1988; 15: 1.264-1.270 [[Medline](#)]
58. Síndromes dolorosos crónicos. En el umbral de la comprensión. En: Asensi E, Barceló P, editores. *Reumatología hoy*. Barcelona: Ed. Mayo S.A., 1994; 207-224
59. Pathogenesis of fibromyalgia. Pathogenesis of fibromyalgia. *J Musculoskeletal Pain* 1993; 1: 3-16 [[Medline](#)]
60. Fibromyalgia syndrome, a problem of tautology. Fibromyalgia syndrome, a problem of tautology. *Lancet* 1993; 342: 906-909 [[Medline](#)]
61. Fibromyalgia: treatment programs. Fibromyalgia: treatment programs. *J Musculoskeletal Pain* 1993; 1: 71-81 [[Medline](#)]
62. A randomized, controlled trial of amitriptyline and naproxen in the treatment of patients with fibromyalgia. A randomized, controlled trial of amitriptyline and naproxen in the treatment of patients with fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 1986; 29: 1.371-1.377 [[Medline](#)]
63. Treatment of primary fibrositis/fibromyalgia syndrome with ibuprofen and alprazolam a double-blind, placebo-controlled study. Treatment of primary fibrositis/fibromyalgia syndrome with ibuprofen and alprazolam a double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum* 1991; 34: 552-560 [[Medline](#)]
64. Fibromyalgia: whither treatment? *J Rheumatol* 1988; 15: 1.047-1.049
65. Socioeconomic impact of fibrositis: a study of 81 patients with primary fibrositis. Socioeconomic impact of fibrositis: a study of 81 patients with primary fibrositis. *Am J Med* 1986; 81 (Supl 3A): 78-84 [[Medline](#)]
66. Acetaminophen blocks spinal hyperalgesia induced by NMDA and substance P. Acetaminophen blocks spinal hyperalgesia induced by NMDA and substance P. *Pain* 1994; 57: 259-264 [[Medline](#)]
67. Chronic treatments with aspirin or acetaminophen reduce both the development of polyarthritis and Fos-like immunoreactivity in rat lumbar spinal cord. Chronic treatments with aspirin or acetaminophen reduce both the development of polyarthritis and Fos-like immunoreactivity in rat lumbar spinal cord. *Pain* 1994; 57: 45-54 [[Medline](#)]
68. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and spinal nociceptive processing. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and spinal nociceptive processing. *Pain* 1994; 59: 9-43 [[Medline](#)]
69. Capsaicin and pain mechanisms. Capsaicin and pain mechanisms. *B J Anaesth* 1995; 75: 157-168 [[Medline](#)]
70. Treatment of pain due to fibromyalgia with topical capsaicin: a pilot study. Treatment of pain due to fibromyalgia with topical capsaicin: a pilot study. *Semin Arthritis Rheum* 1994; 23 (Supl 3): 41-47 [[Medline](#)]
71. Elevated CSF levels of substance P and high incidence of Raynaud's phenomenon in patients with fibromyalgia: new features for diagnosis. Elevated CSF levels of substance P and high incidence of Raynaud's phenomenon in patients with fibromyalgia: new features for diagnosis. *Pain* 1988; 32: 21-26 [[Medline](#)]
72. Elevated cerebrospinal fluid levels of substance P in patients with the fibromyalgia syndrome. Elevated cerebrospinal fluid levels of substance P in patients with the fibromyalgia syndrome. *Arthritis Rheum* 1994; 37: 1.593-1.601 [[Medline](#)]
73. Modulation of pain in fibromyalgia (fibrositis syndrome): cerebrospinal fluid (CSF) investigation of pain related neuropeptides with special reference to calcitonin gene related peptide (CGRP). Modulation of pain in fibromyalgia (fibrositis syndrome): cerebrospinal fluid (CSF) investigation of pain related neuropeptides with special reference to calcitonin gene related peptide (CGRP). *J Rheumatol* 1989; 16 (Supl 19): 94-97 [[Medline](#)]
74. Serotonin (5-HT) in serum and platelets (PLT) from fibromyalgia patients (FS) and normal controls (NC). Serotonin (5-HT) in serum and platelets (PLT) from fibromyalgia patients (FS) and normal controls (NC). *Arthritis Rheum* 1994; 37 (Supl): 214 [[Medline](#)]
75. Increased concentrations of homocysteine in the cerebrospinal fluid in patients with fibromyalgia and chronic fatigue syndrome. Increased concentrations of homocysteine in the cerebrospinal fluid in patients with fibromyalgia and chronic fatigue syndrome. *Scand J Rheumatol* 1997; 26: 301-307 [[Medline](#)]
76. Are neuropsychiatric manifestations of folate, cobalamin and pyridoxine deficiency mediated

through imbalances in excitatory sulfur amino acids? *Med Hypotheses* 1994; 43: 239-244

77. The neurotransmitter candidature of sulphur-containing excitatory amino acids in mammalian central nervous system. The neurotransmitter candidature of sulphur-containing excitatory amino acids in mammalian central nervous system. *Pharmacol Ther* 1996; 72: 25-36 [[Medline](#)]

78. Pain analysis in patients with fibromyalgia. Effects of intravenous morphine, lidocaine and ketamine. Pain analysis in patients with fibromyalgia. Effects of intravenous morphine, lidocaine and ketamine. *Scand J Rheumatol* 1995; 24: 360-365 [[Medline](#)]

79. Ekselius L, Bengtsson M. Fibromyalgia are there different mechanisms in the processing of pain? A double blind crossover comparison of analgesic drugs. Ekselius L, Bengtsson M. Fibromyalgia are there different mechanisms in the processing of pain? A double blind crossover comparison of analgesic drugs. *J Rheumatol* 1997; 24: 1.615-1.621 [[Medline](#)]

80. Mechanism of hyperalgesia and morphine tolerance: a current view of their possible interactions. Mechanism of hyperalgesia and morphine tolerance: a current view of their possible interactions. *Pain* 1995; 62: 259-274 [[Medline](#)]

81. NMDA-receptor regulation of substance P release from primary afferent nociceptors. NMDA-receptor regulation of substance P release from primary afferent nociceptors. *Nature (Lond)* 1997; 386: 721-724 [[Medline](#)]

82. Hyperexcitability in fibromyalgia. Hyperexcitability in fibromyalgia. *J Rheumatol* 1998; 25: 152-155 [[Medline](#)]

83. The differential expression of 16 NMDA and non-NMDA receptor subunits in the rat spinal cord and in periaqueductal gray. The differential expression of 16 NMDA and non-NMDA receptor subunits in the rat spinal cord and in periaqueductal gray. *J Neurosci* 1993; 13: 5.009-5.028 [[Medline](#)]

84. Fibromyalgia in women. Abnormalities of regional cerebral blood flow in the thalamus and the caudate nucleus are associated with low pain threshold levels. Fibromyalgia in women. Abnormalities of regional cerebral blood flow in the thalamus and the caudate nucleus are associated with low pain threshold levels. *Arthritis Rheum* 1995; 38: 926-938 [[Medline](#)]

85. SPECT imaging of the brain: comparison of findings in patients with chronic fatigue syndrome, AIDS dementia complex, and major unipolar depression. SPECT imaging of the brain: comparison of findings in patients with chronic fatigue syndrome, AIDS dementia complex, and major unipolar depression. *Am J Roentgenol* 1994; 162: 943-951 [[Medline](#)]

86. Chronic pain: a PET study of the central effects of percutaneous high cervical cordotomy. Chronic pain: a PET study of the central effects of percutaneous high cervical cordotomy. *Pain* 1991; 46: 9-12 [[Medline](#)]

87. Positron emission tomography studies of pain and allodynia in normals and patients with chronic neurophatic pain [resumen]. Positron emission tomography studies of pain and allodynia in normals and patients with chronic neurophatic pain [resumen]. *Neurosci Abs* 1993; 19: 1.074 [[Medline](#)]

88. Human brain measures of clinical pain: a review, II: tomographic imaging. Human brain measures of clinical pain: a review, II: tomographic imaging. *Pain* 1993; 54: 133-144 [[Medline](#)]

89. High frequency of fibromyalgia in patients with chronic fatigue seen in a primary care practice. High frequency of fibromyalgia in patients with chronic fatigue seen in a primary care practice. *Arthritis Rheum* 1990; 33: 381-387 [[Medline](#)]

90. Comparison of patients with chronic fatigue syndrome, fibromyalgia and multiple chemical sensitivities. Comparison of patients with chronic fatigue syndrome, fibromyalgia and multiple chemical sensitivities. *Arch Intern Med* 1994; 154: 2.049-2.053 [[Medline](#)]

91. Brainstem perfusion is impaired in chronic fatigue syndrome. Brainstem perfusion is impaired in chronic fatigue syndrome. *Q J Med* 1995; 88: 767-773 [[Medline](#)]

92. Fibromyalgia syndrome: overnight falls in arterial oxygen saturation. Fibromyalgia syndrome: overnight falls in arterial oxygen saturation. *Am J Med* 1996; 101: 54-60 [[Medline](#)]

93. Middle and long latency somatosensory evoked potentials after painful laser stimulation in patients with fibromyalgia syndrome. Middle and long latency somatosensory evoked potentials after painful laser stimulation in patients with fibromyalgia syndrome. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1996; 100: 165-168 [[Medline](#)]

94. Altered sympathetic nervous system response in patients with fibromyalgia (fibrositis syndrome). Altered sympathetic nervous system response in patients with fibromyalgia (fibrositis syndrome). *J Rheumatol* 1989; 16: 1.460-1.465 [[Medline](#)]

95. Physiological effects of exhaustive physical exercise in primary fibromyalgia syndrome (PFS): is PFS a disorder of neuroendocrine

97. Somatomedin C (insulin-like growth factor 1) levels decrease during acute changes of stress related hormones. Relevance for fibromyalgia. Somatomedin C (insulin-like growth factor 1) levels decrease during acute changes of stress related hormones. Relevance for fibromyalgia. *J Rheumatol* 1994; 21: 1.332-1.334 [[Medline](#)]

98. Pituitary release of growth hormone and prolactin in the primary fibromyalgia syndrome. Pituitary release of growth hormone and prolactin in the primary fibromyalgia syndrome. *J Rheumatol* 1994; 21: 2.125-2.130 [[Medline](#)]

99. DSM-III diagnoses of patients with myofascial pain syndrome (fibrositis). DSM-III diagnoses of

patients with myofascial pain syndrome (fibrositis). *Arch Phys Med Rehabil* 1989; 70: 433-438.

[[Medline](#)]

100. Toward an integrated understanding of fibromyalgia syndrome, II: Psychological and phenomenological aspects. Toward an integrated understanding of fibromyalgia syndrome, II: Psychological and phenomenological aspects. *Pain* 1991; 45: 239-248. [[Medline](#)]

101. Psychiatric diagnoses in patients with fibromyalgia are related to health care-seeking behavior rather than to illness. Psychiatric diagnoses in patients with fibromyalgia are related to health care-seeking behavior rather than to illness. *Arthritis Rheum* 1996; 39: 436-445. [[Medline](#)]

102. Towards a model of pathophysiology of fibromyalgia: aberrant central pain mechanism with peripheral modulation. Towards a model of pathophysiology of fibromyalgia: aberrant central pain mechanism with peripheral modulation. *J Rheumatol* 1992; 19: 846-850. [[Medline](#)]

103. Serum beta-endorphin in primary fibromyalgia syndrome: a controlled study. Serum beta-endorphin in primary fibromyalgia syndrome: a controlled study. *J Rheumatol* 1986; 13: 183-189. [[Medline](#)]

104. The plasma endorphin, prostaglandin and catecholamine profile of patients with fibrositis treated with cyclobenzaprine and placebo: a 5-months study. The plasma endorphin, prostaglandin and catecholamine profile of patients with fibrositis treated with cyclobenzaprine and placebo: a 5-months study. *J Rheumatol* 1989; 16: (Supl 19): 164-168. [[Medline](#)]

105. Cerebrospinal fluid levels of beta-endorphin in patients with fibromyalgia (fibrositis syndrome). Cerebrospinal fluid levels of beta-endorphin in patients with fibromyalgia (fibrositis syndrome). *J Rheumatol* 1988; 15: 1.804-1.806. [[Medline](#)]

106. No evidence for endorphin deficiency in fibromyalgia following investigation of cerebrospinal fluid (CSF) dynorphin A and Met-enkephalin-Arg-Phe. No evidence for endorphin deficiency in fibromyalgia following investigation of cerebrospinal fluid (CSF) dynorphin A and Met-enkephalin-Arg-Phe. *Pain* 1991; 46: 139-143. [[Medline](#)]

107. Sleep-Wake mechanisms in fibrositis. Sleep-Wake mechanisms in fibrositis. *J Rheumatol* 1989; 16 (Supl 19): 47-48. [[Medline](#)]

108. Serum amino acids in fibrositis/fibromyalgia syndrome. Serum amino acids in fibrositis/fibromyalgia syndrome. *J Rheumatol* 1989; 16 (Supl 19): 158-163. [[Medline](#)]

109. Plasma tryptophan and other amino-acids in primary fibromyalgia: a controlled study. Plasma tryptophan and other amino-acids in primary fibromyalgia: a controlled study. *J Rheumatol* 1992; 19: 90-94. [[Medline](#)]

110. Cerebrospinal fluid biogenic amine metabolites in fibromyalgia/fibrositis syndrome and rheumatoid arthritis. Cerebrospinal fluid biogenic amine metabolites in fibromyalgia/fibrositis syndrome and rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1992; 35: 550-556. [[Medline](#)]

111. Monoamines du liquide céphalo-rachidien dans la fibromyalgie primitive. Monoamines du liquide céphalo-rachidien dans la fibromyalgie primitive. *Rev Rhum Mal Ostéoartic* 1990; 57: 21-23. [[Medline](#)]

112. Treatment of «resistant» fibromyalgia. Treatment of «resistant» fibromyalgia. *Rheum Dis Clin North Am* 1995; 21: 247-260. [[Medline](#)]

113. Evaluation de l'efficacité d'un traitement sérotoninergique (chlorhydrate de fluoxétine au cours de la fibromyalgie) *Rev Rhum Mal Ostéoartic* 1992; 59: 497-500.

114. A randomized, double-blind crossover trial of fluoxetine and amitriptyline in the treatment of fibromyalgia. A randomized, double-blind crossover trial of fluoxetine and amitriptyline in the treatment of fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 1996; 39: 1.852-1.859. [[Medline](#)]

115. A double-blind placebo controlled trial of fluoxetine in patients with fibromyalgia. A double-blind placebo controlled trial of fluoxetine in patients with fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 1993; 36 (Supl): 220. [[Medline](#)]

116. A randomized controlled trial of citalopram in the treatment of fibromyalgia. A randomized controlled trial of citalopram in the treatment of fibromyalgia. *Pain* 1995; 61: 445-449. [[Medline](#)]

117. Serotonin levels, pain threshold, and fibromyalgia symptoms in the general population. Serotonin levels, pain threshold, and fibromyalgia symptoms in the general population. *J Rheumatol* 1997; 24: 555-559. [[Medline](#)]

118. Pathogenetic aspects of responsiveness to ondansetron (5-hydroxytryptamine type 3 receptor antagonist) in patients with primary fibromyalgia syndrome a preliminary study. 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: 1.418-1.423. [[Medline](#)]

119. 5-HT₃ receptor antagonists inhibit sensory neuropeptide release from the rat spinal cord. 5-HT₃ receptor antagonists inhibit sensory neuropeptide release from the rat spinal cord. *Neuroreport* 1990; 1: 104-106. [[Medline](#)]

120. Sympathetic facilitation of sustained discharges of polymodal nociceptors. Sympathetic facilitation of sustained discharges of polymodal nociceptors. *Pain* 1989; 38: 85-90. [[Medline](#)]

121. Plasma and urinary catecholamines in primary fibromyalgia: a controlled study. Plasma and urinary catecholamines in primary fibromyalgia: a controlled study. *J Rheumatol* 1992; 19: 95-97. [[Medline](#)]

122. Symptoms of Raynaud's syndrome in patients with fibromyalgia: a study utilizing the Nielsen

test, digital photoplethysmography, and measurements of platelet alpha-2 adrenergic receptors. Symptoms of Raynaud's syndrome in patients with fibromyalgia: a study utilizing the Nielsen test, digital photoplethysmography, and measurements of platelet alpha-2 adrenergic receptors. *Arthritis Rheum* 1991; 34: 264-269. [\[Medline\]](#)

123. Electrodermal and microcirculatory activity in patients with fibromyalgia during baseline, acoustic stimulation and cold pressor tests. Electrodermal and microcirculatory activity in patients with fibromyalgia during baseline, acoustic stimulation and cold pressor tests. *J Rheumatol* 1991; 18: 1.383-1.389. [\[Medline\]](#)

124. A controlled study of the effects of a supervised cardiovascular fitness training program on the manifestations of primary fibromyalgia. A controlled study of the effects of a supervised cardiovascular fitness training program on the manifestations of primary fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 1988; 31: 1.135-1.141. [\[Medline\]](#)

125. A randomized, controlled clinical trial of education and physical training for women with fibromyalgia. A randomized, controlled clinical trial of education and physical training for women with fibromyalgia. *J Rheumatol* 1994; 21: 714-720. [\[Medline\]](#)

126. Fibromyalgia syndrome: assessment of severity of the condition 2 years after diagnosis. Fibromyalgia syndrome: assessment of severity of the condition 2 years after diagnosis. *J Rheumatol* 1994; 21: 523-529. [\[Medline\]](#)

127. Effects of aerobic exercise versus stress management treatment in fibromyalgia. A 4.5 years prospective study. Effects of aerobic exercise versus stress management treatment in fibromyalgia. A 4.5 years prospective study. *Scand J Rheumatol* 1996; 25: 77-86. [\[Medline\]](#)

128. Primary fibromyalgia: effect of aerobic and breathing exercise on pulmonary ventilatory function. Primary fibromyalgia: effect of aerobic and breathing exercise on pulmonary ventilatory function. *B J Rheumatol* 1996; 35 (Supl 2): 33. [\[Medline\]](#)

129. Excitatory amino acids as a final common pathway for neurologic disorders. Excitatory amino acids as a final common pathway for neurologic disorders. *N Engl J Med* 1994; 330: 613-622. [\[Medline\]](#)

130. The effects of a noncompetitive NMDA receptor antagonist, MK-801, on behavioral hyperalgesia and dorsal horn neuronal activity in rats with unilateral inflammation. The effects of a noncompetitive NMDA receptor antagonist, MK-801, on behavioral hyperalgesia and dorsal horn neuronal activity in rats with unilateral inflammation. *Pain* 1992; 50: 331-344. [\[Medline\]](#)

131. The NMDA antagonists memantine blocks pain behavior in a rat model of formalin-induced facial pain. The NMDA antagonists memantine blocks pain behavior in a rat model of formalin-induced facial pain. *Pain* 1993; 54: 301-307. [\[Medline\]](#)

132. The NMDA antagonist 3-(2carboxypiperazin-4yl) proyl-1-phosphonic acid (CPP) has antinociceptive effect after intrathecal injection in the rat. The NMDA antagonist 3-(2carboxypiperazin-4yl) proyl-1-phosphonic acid (CPP) has antinociceptive effect after intrathecal injection in the rat. *Pain* 1994; 56: 59-67. [\[Medline\]](#)

133. The effect of ketamine on phantom pain: a central neuropathic disorder maintained by peripheral input. The effect of ketamine on phantom pain: a central neuropathic disorder maintained by peripheral input. *Pain* 1996; 67: 69-77. [\[Medline\]](#)

134. Ketamine hydrochloride in the treatment of phantom limb pain. Ketamine hydrochloride in the treatment of phantom limb pain. *Pain* 1993; 54: 227-230. [\[Medline\]](#)

135. Response of chronic neuropathic pain syndromes to ketamine: a preliminary study. Response of chronic neuropathic pain syndromes to ketamine: a preliminary study. *Pain* 1994; 56: 51-57. [\[Medline\]](#)

136. The NMDA-receptor antagonist CPP abolishes neurogenic «wind-up pain» after intrathecal administration in humans. The NMDA-receptor antagonist CPP abolishes neurogenic «wind-up pain» after intrathecal administration in humans. *Pain* 1990; 51: 249-253. [\[Medline\]](#)

137. Effective treatment of severe cancer pain of the head using low-dose ketamine in a opioid-tolerant patient. Effective treatment of severe cancer pain of the head using low-dose ketamine in a opioid-tolerant patient. *J Pain Symp Manage* 1995; 10: 310-314. [\[Medline\]](#)

138. Ketamine analgesia in vasculitic pain. Ketamine analgesia in vasculitic pain. *Br J Rheumatol* 1998; 37: 702-703. [\[Medline\]](#)

139. Treatment of fibromyalgia syndrome with Super Malic: a randomized, double blind, placebo controlled, crossover pilot study. Treatment of fibromyalgia syndrome with Super Malic: a randomized, double blind, placebo controlled, crossover pilot study. *J Rheumatol* 1995; 22: 953-958. [\[Medline\]](#)

140. Management of fibromyalgia: rationale for the use of magnesium and malic acid. Management of fibromyalgia: rationale for the use of magnesium and malic acid. *J Nutrit Med* 1992; 3: 49-59. [\[Medline\]](#)

141. The utility of excitatory amino acid (EAA) antagonists as analgesic agents, I: comparison of the antinociceptive activity of various classes of EAA antagonists in mechanical, thermal and chemical nociceptive tests. The utility of excitatory amino acid (EAA) antagonists as analgesic agents, I: comparison of the antinociceptive activity of various classes of EAA antagonists in mechanical, thermal and chemical nociceptive tests. *Pain* 1994; 59: 345-352. [\[Medline\]](#)

142. The utility of excitatory amino acid (EAA) antagonists as analgesic agents; II: assessment of the antinociceptive activity of combinations of competitive and non-competitive NMDA antagonists with agents acting at allosteric-glycine and polyamine receptor sites. The utility of excitatory amino acid (EAA) antagonists as analgesic agents; II: assessment of the antinociceptive activity of combinations of competitive and non-competitive NMDA antagonists with agents acting at allosteric-glycine and polyamine receptor sites. Pain 1994; 59: 353-359 [[Medline](#)]