



Sociedad Española  
de Reumatología -  
Colegio Mexicano  
de Reumatología

# Reumatología Clínica

www.reumatologiaclinica.org



## Editorial

### Fisiopatología de la fibromialgia

### Physiopathology of fibromyalgia

Diego Felipe García Rodríguez y Carlos Abud Mendoza\*

Unidad de Investigaciones Reumatológicas, Hospital Central Dr. Ignacio Morones Prieto, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de San Luis Potosí, San Luis Potosí, México

La fibromialgia es un padecimiento caracterizado por dolor generalizado, con respuestas aumentadas a estímulos percibidos como nociceptivos y síntomas somáticos; el dolor es crónico, asociado o no a rigidez articular, habitualmente con fatiga, trastornos del sueño, disfunción cognitiva y depresión. Cursa con anomalías bioquímicas, metabólicas, inmunorreguladoras y genéticas, carece de biomarcador y de evidencia de alteraciones de la conectividad funcional y química en el sistema de procesamiento cerebral del dolor<sup>1</sup>.

La enfermedad se reportó en 1592 en el *Liber de reumatismo*, en el que Guillaume de Baillou describió dolores musculares a los que llamó «reumatismo»; en 1815 William Balfour mencionó un «dolor especial en músculos y articulaciones» y lo llamó «fibrositis». En 1880, el psicólogo Beard describió la asociación de fatiga, dolor generalizado y trastornos psicológicos y acuñó el término «neurastenia». Para 1904, el patólogo Ralph Stockman informó sobre procesos inflamatorios en los tabiques fibrosos e intramusculares de biopsias de pacientes afectados por lo que se conocía como reumatismo crónico. Más tarde, Gowers W. mencionó estar de acuerdo con el término «fibrositis» para lo que él llama «inflamación del tejido fibroso» en su descripción de lumbago secundario a fibrositis reumática. El término «fibromialgia» lo utilizó por primera vez Hensch en 1976 debido a que no había evidencia de inflamación. Por último, en 1990, el Colegio Americano de Reumatología estableció criterios para su clasificación y diagnóstico, que han sido modificados en 2010, 2011 y 2016<sup>2</sup>.

La Asociación Internacional para el Estudio del Dolor define a este síntoma como «experiencia sensorial y emocional desagradable asociada con daño tisular real o potencial»<sup>3</sup> y la inflamación la define como proceso defensivo necesario para la vida, en la que, sin inflamación, la respuesta a ataques endógenos o exógenos y la reparación tisular no sería posible<sup>4</sup>. En la fibromialgia el «control de volumen» sensorial cursa con umbral de dolor más bajo, al igual que para otros estímulos (calor, ruido y olores fuertes), además de hipervigilancia<sup>5</sup>. Hay variabilidad de prevalencia (del 0,4 al 11%), con predominio en el género femenino (de >90% a <61%)<sup>6</sup>.

Hay algunos factores identificados relacionados con la fibromialgia: a) factores genéticos; b) ambientales, c) hormonales, d) neurales y e) inmunológicos, así como algunas infecciones como virus de Epstein-Barr, parvovirus, brucelosis y enfermedad de Lyme. En la gran mayoría de los pacientes no se identifica ninguna causa específica<sup>7</sup>.

La fibromialgia primaria y secundaria tienen un comportamiento similar<sup>8</sup>. Hay anomalías en el procesamiento del dolor, con exceso de neurotransmisores excitatorios, como la sustancia P (cuyos niveles son de 2 a 3 veces más altos en el líquido cefalorraquídeo)<sup>9</sup> y el glutamato, con niveles bajos de neurotransmisores inhibidores como serotonina y norepinefrina en las vías antinociceptivas descendentes de la médula espinal y con alteraciones de opioides endógenos en algunas regiones cerebrales que participan en la modulación del dolor y en la desregulación de la dopamina<sup>10-13</sup>. Hay niveles más altos de norepinefrina y niveles más bajos de dopamina, 5-HT, 5-HIAA y 5-HTP en mujeres con fibromialgia. Los niveles elevados de norepinefrina se asocian con peor estado de salud física y, quizás, el nivel de norepinefrina plasmático >694.69 pg/ml podría ser predictor de fibromialgia, con área bajo la curva de >0,75 (IC 95%: 0,660-0,978)<sup>14</sup>. Se sabe también que hay disminución de la unión del receptor opioide  $\mu$  en áreas del cerebro que procesan el dolor, con aumento de la actividad opioide endógena basal, que favorece la hiperalgesia inducida por opioides<sup>15</sup>.

Algunos pacientes con fibromialgia experimentan trastornos cognitivos, como dificultades de concentración, falta de memoria o problemas de planificación y toma de decisiones, atribuidos a la interferencia entre el procesamiento nociceptivo y el cognitivo: la experiencia de dolor asociada a la estimulación somatosensorial de baja intensidad está estrechamente relacionada con la atención, memoria y funciones ejecutivas en la fibromialgia comparada con las medidas tradicionales de umbral y tolerancia al dolor<sup>16</sup>.

Característicamente en la fibromialgia hay disfunción del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal, que afecta la respuesta adaptativa, con alteraciones en los niveles de la hormona liberadora de corticotropina, sobreproducción de hormona adrenocorticotrópica (ACTH) y disminución del nivel de cortisol<sup>17</sup>. Durante la noche hay menor secreción de melatonina, lo que puede contribuir a peor sueño nocturno, fatiga diurna y mayor percepción del dolor<sup>18</sup>.

\* Autor para correspondencia.  
Correo electrónico: c.abud@hotmail.com (C. Abud Mendoza).

Recientemente un metabolito urinario relacionado con la secreción de melatonina llamado 6-sulfatoximetatonina urinaria (aMT6s) se encontró en mayores niveles durante las horas diurnas en sujetos con depresión mayor y fibromialgia en comparación con sujetos sanos. Esto muestra como la interrupción de la secreción de melatonina se correlaciona positivamente con los síntomas clínicos<sup>19</sup>. La alteración del sueño es común en la fibromialgia, afecta a más del 90% de los pacientes<sup>20</sup>; en el sueño las ondas lentas están disminuidas<sup>21</sup> y se ha identificado intrusión  $\alpha$ , ritmo prominente de frecuencia  $\alpha$  (7–12 Hz) en los pacientes con fibromialgia durante el sueño NREM<sup>22</sup>. La restricción del sueño es un factor importante para el desarrollo de síntomas somáticos, mientras que el ejercicio resulta de positiva trascendencia<sup>23</sup>. Las alteraciones de sueño en la fibromialgia son prevalentes y deben valorarse de manera adecuada<sup>24</sup>.

El procesamiento nociceptivo central de las fibras C hacia la médula espinal ocasiona recuperación anormal en la neurona del asta dorsal, lo que forma parte de la sensibilización central secundaria a amplificación activa, aumenta la respuesta al dolor y recluta entradas sensoriales de bajo umbral que pueden activar el circuito del dolor<sup>25</sup>. También la inyección de sustancia P en el sistema nervioso central de ratas reduce el sueño y provoca despertares; los pacientes con fibromialgia tienen alteración de la memoria y concentración (término conocido como *fibrofog*), con mal desempeño en pruebas cognitivas<sup>26</sup>.

La neuropatía de las fibras nerviosas pequeñas se relaciona con el dolor en fibromialgia, con impacto aislado de poca magnitud en la disfunción en el sistema modulador del dolor descendente. En un estudio transversal con 41 mujeres con fibromialgia y 28 sanas, las pacientes con fibromialgia tuvieron sensibilidad y umbrales de dolor más bajos y el factor neurotrófico derivado del cerebro sérico se relacionó con el umbral de calor térmico y la capacidad de modulación del dolor condicional (CPM-Task), lo que indica que la desinhibición del sistema modulador del dolor descendente se correlaciona positivamente con disfunción de las neuronas sensoriales periféricas, y a la inversa con el factor neurotrófico derivado del cerebro sérico<sup>27</sup>. Los hallazgos histopatológicos de las fibras pequeñas no se pueden detectar en todos los pacientes que cumplen con criterios de fibromialgia<sup>25</sup>, ni con las pruebas de afectación de enfermedad de fibras pequeñas: la prevalencia de esta entidad en la fibromialgia es del 49% (IC 95%: 38–60%) con heterogeneidad moderada (I<sup>2</sup> = 68%). Al estimar la prevalencia por biopsia de piel, esta fue del 45% (IC 95%: 32–59%; I<sup>2</sup> = 70%) y para la microscopia confocal corneal del 59% (IC 95%: 40–78%; I<sup>2</sup> = 51%)<sup>28</sup>. En un estudio, los anestesiólogos Oudejans et al. reportaron que la mitad de la población con fibromialgia tenía signos de enfermedad de fibra pequeña medida mediante microscopia confocal de córnea; esto es compatible con lo que reportaron previamente Ramírez et al. al estudiar a 17 pacientes con fibromialgia y compararlas con 17 controles sanos mediante uso de microscopia confocal de córnea; las pacientes con fibromialgia tenían menor grosor del nervio estromal (5,0 ± 1,0  $\mu$ m) que los controles (6,1 ± 1,3;  $p$  = 0,01, además de menor densidad del nervio del plexo subbasal por mm<sup>2</sup> (85 ± 29) en comparación con 107 ± 26 de los controles ( $p$  = 0,02). Esta disminución del tamaño del nervio se asoció a los descriptores de dolor neuropático (prueba exacta de Fisher  $p$  = 0,007)<sup>29,30</sup>. En estudios de electromiografía y neuroconducción en pacientes con fibromialgia las características electrodiagnósticas de polineuropatía, denervación muscular y CIDP son comunes y coinciden frecuentemente con neuropatía de fibra pequeña (63%), con independencia de la asociación o no con artritis reumatoide, con presentación hasta en el 90%<sup>31</sup>.

La disfunción del sistema nervioso autónomo a nivel cardiovascular central es característica<sup>32</sup>.

Varios estudios en fibromialgia han mostrado niveles elevados de marcadores de estrés oxidativo; la acumulación de ADN

mitocondrial dañado en la célula lleva a respuesta inflamatoria innata; el contenido de ADN mitocondrial en fibromialgia correlaciona inversamente con niveles de TNF. El estrés oxidativo puede ser parte de su etiología: el grupo tiol actuó como antioxidante, según quedó demostrado en un estudio de 80 mujeres con fibromialgia que evidenció correlación entre la disminución del nivel de tiol y el aumento en el nivel de disulfuro con las puntuaciones FIQ, hecho que no ocurrió en el grupo control sano<sup>33</sup>.

En estudios con resonancia magnética funcional para evaluar la respuesta cerebral a la estimulación motora táctil, visual y auditiva de 35 mujeres con fibromialgia y 25 controles, se observó relación entre las respuestas cerebrales con la hipersensibilidad subjetiva a la estimulación sensorial diaria, dolor espontáneo y discapacidad funcional y mayor sensibilidad subjetiva (desagrado) a la estimulación multisensorial; además, hubo activación reducida en áreas auditivas y visuales primarias/secundarias y respuestas aumentadas en la ínsula y circunvolución lingual anterior. Las respuestas reducidas en áreas visuales y auditivas se correlacionaron con hipersensibilidad sensorial subjetiva y medidas de gravedad clínica<sup>34</sup>. Reconocemos una firma cerebral característica de fibromialgia a nivel neuronal, mediante el análisis de 37 pacientes con fibromialgia y 35 controles sanos al analizar las respuestas de resonancia magnética funcional a la presión dolorosa y a la estimulación multisensorial (visual-auditiva-táctil) no dolorosa<sup>35</sup>, con cambios en la excitabilidad de la corteza motora de pacientes con fibromialgia, en reposo y durante el golpeteo con los dedos lento y rápido por espectroscopia funcional infrarroja (detecta en tiempo real cambios del metabolismo cortical cerebral). Las concentraciones de oxihemoglobina fueron más bajas en los pacientes con fibromialgia durante los movimientos rápidos, lo que indica que la activación de la corteza motora es disfuncional en pacientes con fibromialgia<sup>36</sup>. Con ecografía Doppler transcranial se determinó que la velocidad del flujo sanguíneo cerebral (CBFV) bilateralmente, en arterias cerebrales anterior y media de 44 pacientes con fibromialgia y 31 sanos en período de descanso de 5 min, se observó menor variabilidad de CBFV en rangos de flujo bajo y alto en fibromialgia, lo que señala coordinación deficiente de los sistemas reguladores cerebrales, además de variabilidad del CBFV, que se asoció a mejores resultados clínicos<sup>37</sup>.

Los familiares en primer grado tienen riesgo para fibromialgia 8 veces mayor y los miembros de la familia tienen más puntos sensibles que los controles, además de mayor riesgo de tener otros trastornos funcionales<sup>38</sup>. Estudios en gemelos mostraron que los factores genéticos contribuyen casi en un 50% al riesgo de desarrollar fibromialgia<sup>39</sup>. Los polimorfismos genéticos en la región del receptor de serotonina 2A del cromosoma 13 (región reguladora del gen transportador de serotonina, catecolamina metiltransferasa, receptor dopamina D3 y receptor adrenérgico) se han relacionado con mayor riesgo de fibromialgia<sup>40</sup>. Hay genes potencialmente implicados en la fibromialgia, que destacan como posibles causantes hasta en un 50% de susceptibilidad (*SLC64A4*, *TRPV2*, *MYT1L* y *NRXN3*), con probable mayor peso a las alteraciones epigenéticas, patrón de ADN hipometilado en los genes implicados en la respuesta al estrés, reparación del ADN, respuesta del sistema autónomo y anomalías neuronales subcorticales<sup>41</sup>. En 116 familias del Estudio Familiar de Fibromialgia, se encontró vínculo sugerente de fibromialgia en todo el genoma de la región del cromosoma 17p11.2–q11.2<sup>42</sup>, al realizar la secuenciación del exoma en genes de quimiocinas y análisis funcional de SNP en la región del cromosoma 17p13.3–q25 relacionada con fibromialgia previamente en estudio de asociación familiar de genoma completo. Los SNP rs1129844 en CCL11 y rs1719152 en CCL4 se asociaron con niveles elevados de quimiocinas en el plasma de 220 pacientes con fibromialgia. En pruebas de desequilibrio de transmisión, rs1129844 se transmitió de manera desigual de padres a hijos afectados ( $p$  < 0,0074). La proteína variante de CCL4 rs1719152 exhibió agregación de

proteínas y potente regulación negativa del receptor CCR5 asociado, un receptor asociado con efectos hipotensores (probablemente relacionado con hipotensión ortostática vista en algunos pacientes con fibromialgia). Se describió también la asociación de fibromialgia con SNP en *MEFV*, que es un gen del cromosoma 16 asociado a síndromes febriles recurrentes y tuvo  $p < 0,008$  en pruebas de desequilibrio de transmisión. En general, los SNP con desequilibrios de transmisión significativos se encontraron en un 36% para CCL11 y en un 12% para *MEFV*, junto con variante de la proteína en CCL4 (41%), que afecta la regulación negativa del CCR5<sup>43</sup>. Las variaciones genéticas de la catecolamina-O-metiltransferasa (COMT), que producen niveles excesivos de catecolaminas, promueven dolor crónico por estimulación de receptores adrenérgicos. La variante *missense* val158met en el polimorfismo de un solo nucleótido (SNP) del gen de COMT causa reducción del recambio catecolaminérgico. Al estudiar retrospectivamente a 60.367 participantes de 237 clínicas de los Estados Unidos de América, 2.713 presentaron fibromialgia y tuvieron menores frecuencias alélicas de los SNP de COMT; sin embargo, los haplotipos de COMT asociados con sensibilidad al dolor no se asociaron directamente con fibromialgia (se asociaron generalmente a condiciones de dolor crónico), pero señalan el papel de COMT en la fibromialgia<sup>44</sup>.

En los pacientes con fibromialgia primaria se evidencia desequilibrio proinflamatorio y antiinflamatorio, con más citocinas proinflamatorias (TNF, IL-1, IL-6 e IL-8) y potencial neuroinflamación central, la cual se desencadena al aumentar los niveles de citocinas y factores neurotróficos observados en el líquido cefalorraquídeo, entre las que destacan la sustancia P, el factor neurotrófico derivado del cerebro, glutamato y factor de crecimiento nervioso. Las células gliales, al ser activadas, producen citocinas proinflamatorias y neuroinflamación; hay elevación de IL-6, IL-8, IL-1 $\beta$  o TNF $\alpha$  en la fibromialgia<sup>45,46</sup>; en otros estudios los resultados son contradictorios<sup>47,48</sup>. El nivel de IL-17 está elevado en pacientes con fibromialgia primaria al compararlo con pacientes sanos, con correlación con TNF, IFN, IL-2, IL-4 e IL-10<sup>49</sup>. En contraste, IL-4, IL-5 e IL-13 están suprimidas y algunos reactantes de fase aguda elevados, pero también hay evidencia que demuestra que VSG no se altera en pacientes con fibromialgia primaria, por lo que la implicación de la inflamación no está clara del todo. Hay disminución de la gravedad de la fibromialgia primaria, con niveles de IL-10 estables, con variabilidad de niveles basales de CXCL8 relacionables con dolor, rigidez y sueño<sup>50</sup>. Al análisis retrospectivo de base de datos de 630 pacientes con fibromialgia primaria, el 26,9% del total y el 19,2% de los menores de 50 años tenían niveles altos de VSG, y la elevación de PCR también se observó en la población más joven (<50 años) en el 35,8%; con anticuerpos antinucleares positivos en 185 (29,3%) y factor reumatoide en 136 (21,5%), así como ambos positivos en 6% (n=38) y del total 1,4% (n=9) tuvieron elevación de VSG, PCR, ANA y FR positivos<sup>51</sup>, lo que en ocasiones funciona como heraldo de alguna enfermedad autoinmune. Kottcher et al. reportan en un estudio retrospectivo de pacientes con fibromialgia primaria la probabilidad de desarrollo de una enfermedad del tejido conectivo a un año del 0,0027%, similar a la incidencia de LEG en la población general (0,005%) y que el tener ANA+ no predice el desarrollo de la enfermedad autoinmune<sup>52</sup>.

La disbiosis intestinal se ha descrito como consecuencia y no como causa de fibromialgia; hay sobrecrecimiento bacteriano en intestino delgado (SIBO) y, tras el tratamiento, hay mejoría clínica<sup>53</sup>. La alteración de la microbiota intestinal afecta la permeabilidad intestinal y ocasiona que haya bacterias alteradas en la fibromialgia como *Faecalibacterium*, *Roseburia*, *Dorea*, *Coprococcus*, *Clostridium*, *Ruminococcus* y *Coprobacillus*, la cual hace que demasiado triptófano forme indol y escatol, y esto lleva a la disminución del triptófano y, con ello, a menor captación en el sistema nervioso central, lo que ocasiona disminución en la síntesis de melatonina y serotonina, aunque se indica la necesidad

de estudios para definir el protagonismo de la microbiota en la fibromialgia<sup>54</sup>.

En estudios de proteómica y fibromialgia han encontrado 5 vías dominantes enriquecidas: señalización de respuesta de fase aguda, activación de LXR/RXR, activación de FXR/RXR, sistema de coagulación y sistema del complemento. Además de 6 proteínas del complemento (C1S, CFAH, CO7, CO2, C1QC, CO9) con aumento de su expresión en la fibromialgia. La haptoglobina y el fibrinógeno mostraron tener relación con la fibromialgia, hecho que podría considerarse como firma de proteínas plasmáticas<sup>55</sup>. Otros autores mediante proteómica mostraron sobreexpresión de 3 proteínas relacionadas con el estrés oxidativo:  $\alpha$ 1-antitripsina, transtirretina y retinol, proteína de unión 4 en fibromialgia<sup>56</sup>. Malatji et al. reportaron 196 metabolitos al estudiar metabolitos urinarios de 18 mujeres con fibromialgia, de estos, solo 14 metabolitos estuvieron significativamente elevados, de lo que se infiere que el uso de la energía es relevante en la fibromialgia. La microbiota puede alterar la función cerebral a través del eje intestino-cerebro y el examen de orina en fibromialgia es una vía que explorar para agregar información clínica no invasiva para su diagnóstico y tratamiento<sup>57</sup>.

Hay bases para considerar que una depresión enmascarada es de suma importancia en la fibromialgia y que es necesario «reducir la medicación excesiva de la miseria», con base en que la expresión de depresión tiene una prevalencia del 40-80%<sup>25,58</sup>. Al asociar fibromialgia y trastornos disociativos, los pacientes con fibromialgia tuvieron puntuaciones más altas, lo cual podría estar en relación con experiencias disociativas, traumas y victimización. Los anti-depresivos también pueden tener algún papel en los síntomas disociativos: aquellos bajo tratamiento antidepresivo muestran puntuaciones menores<sup>59</sup>.

## Conflicto de intereses

Ningún conflicto de interés que declarar.

## Bibliografía

- Schmidt-Wilcke T, Diers M. New insights into the pathophysiology and treatment of fibromyalgia. *Biomedicine*. 2017;5:1–11.
- De Sanctis V, Abbasciano V, Soliman AT, Soliman N, Di Maio S, Fiscina B, et al. The juvenile fibromyalgia syndrome (JFMS): A poorly defined disorder. *Acta Biomed*. 2019;90:134–48.
- Merskey H. Classification of chronic pain: Description of chronic pain syndromes and definitions of pain terms. *Pain*. 1986;3 Suppl:S217.
- Coskun Benlidayi I. Role of inflammation in the pathogenesis and treatment of fibromyalgia. *Rheumatol Int*. 2019;39:781–91.
- Clauw DJ. Fibromyalgia: More than just a musculoskeletal disease. *Am Fam Physician*. 1995;52:843–51, 853–4.
- Wolfe F, Walitt B, Perrot S, Rasker JJ, Häuser W. Fibromyalgia diagnosis and biased assessment: Sex, prevalence and bias. *PLoS One*. 2018;13:1–14.
- Häuser W, Ablin J, Fitzcharles M-A, Littlejohn G, Luciano JV, Usui C, et al. Fibromyalgia. *Nat Rev Dis Primers*. 2015;1:15022.
- Wolfe F, Walitt B, Rasker JJ, Häuser W. Primary and secondary fibromyalgia are the same: The universality of polysymptomatic distress. *J Rheumatol*. 2019;46:204–12.
- 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.
- Clauw DJ. Fibromyalgia: Update on mechanisms and management. *J Clin Rheumatol*. 2007;102–9.
- Staud R, Spaeth M. Psychophysical and neurochemical abnormalities of pain processing in fibromyalgia. *CNS Spectr*. 2008; 3 Suppl 5:12–7.
- Wood PB, Schweinhardt P, Jaeger E, Dagher A, Hakyemez H, Rabiner EA, et al. Fibromyalgia patients show an abnormal dopamine response to pain. *Eur J Neurosci*. 2007;25:3576–82.
- Sarchielli P, Di Filippo M, Nardi K, Calabresi P. Sensitization, glutamate, and the link between migraine and fibromyalgia. *Curr Pain Headache Rep*. 2007;343–51.
- Rus A, Molina F, del Moral ML, Ramírez-Expósito MJ, Martínez-Martos JM. Catecholamine and indolamine pathway: A case-control study in fibromyalgia. *Biol Res Nurs*. 2018;20:577–86.
- Watkins LR, Hutchinson MR, Rice KC, Maier SF. The «toll» of opioid-induced glial activation: Improving the clinical efficacy of opioids by targeting glia. *Trends Pharmacol Sci*. 2009;30:581–91.
- Galvez-Sánchez CM, Ladrón de Guevara CM, Montoro CI, Fernández-Serrano MJ, Duschek S, Reyes del Paso G. Cognitive deficits in fibromyalgia syndrome

- are associated with pain responses to low intensity pressure stimulation. *PLoS One*. 2018;13:1–12.
17. Griep EN, Boersma JW, de Kloet ER. Altered reactivity of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in the primary fibromyalgia syndrome. *J Rheumatol*. 1993;469–74.
  18. Wikner J, Hirsch U, Wetterberg L, Röjdmärk S. Fibromyalgia - A syndrome associated with decreased nocturnal melatonin secretion. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1998;49:179–83.
  19. Caumo W, Hidalgo MP, Souza A, Torres ILS, Antunes LC. Melatonin is a biomarker of circadian dysregulation and is correlated with major depression and fibromyalgia symptom severity. *J Pain Res*. 2019;12:545–56.
  20. Moldofsky H. The significance of the sleeping-waking brain for the understanding of widespread musculoskeletal pain and fatigue in fibromyalgia syndrome and allied syndromes. *Jt Bone Spine*. 2008;75:397–402.
  21. Tononi G. Slow wave homeostasis and synaptic plasticity. *J Clin Sleep Med*. 2009;5:2 SUPPL.
  22. Cantero JL, Atienza M, Salas RM. Human alpha oscillations in wakefulness, drowsiness period, and REM sleep: Different electroencephalographic phenomena within the alpha band. *Neurophysiol Clin*. 2002;32:54–71.
  23. Ablin JN, Clauw DJ, Lyden AK, Ambrose K, Williams DA, Gracely RH, et al. Effects of sleep restriction and exercise deprivation on somatic symptoms and mood in healthy adults. *Clin Exp Rheumatol*. 2013;31 SUPPL.79:53–9.
  24. Choy EHS. The role of sleep in pain and fibromyalgia. *Nat Rev Rheumatol [Internet]*. 2015;11:513–20.
  25. Häuser W, Fitzcharles MA. Facts and myths pertaining to fibromyalgia. *Dialogues Clin Neurosci*. 2018;20:53–62.
  26. Ceko M, Bushnell MC, Gracely RH. Neurobiology underlying fibromyalgia symptoms. *Pain Res Treat*. 2012;2012, 585419.
  27. Brietzke AP, Antunes LC, Carvalho F, Elkifury J, Gasparin A, Sanches PR, et al. Potency of descending pain modulatory system is linked with peripheral sensory dysfunction in fibromyalgia: An exploratory study. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98:e13477.
  28. Grayston R, Czanner G, Elhadd K, Goebel A, Frank B, Üçeyler N, et al. A systematic review and meta-analysis of the prevalence of small fiber pathology in fibromyalgia: Implications for a new paradigm in fibromyalgia etiopathogenesis. *Semin Arthritis Rheum [Internet]*. 2019;48:933–40.
  29. Oudejans L, He X, Niesters M, Dahan A, Brines M, van Velzen M. Cornea nerve fiber quantification and construction of phenotypes in patients with fibromyalgia. *Sci Rep*. 2016;6:1–9.
  30. Ramírez M, Martínez-Martínez LA, Hernández-Quintela E, Velazco-Casapia J, Vargas A, Martínez-Lavín M. Small fiber neuropathy in women with fibromyalgia. An in vivo assessment using corneal confocal biomicroscopy. *Semin Arthritis Rheum [Internet]*. 2015;45:214–9. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2015.03.003>.
  31. Caro XJ, Galbraith RG, Winter EF. Evidence of peripheral large nerve involvement in fibromyalgia: A retrospective review of EMG and nerve conduction findings in 55 FM subjects. *Eur J Rheumatol*. 2018;5:104–10.
  32. Reyes-Manzano CF, Lerma C, Echeverría JC, Martínez-Lavín M, Martínez-Martínez LA, Infante O, et al. Multifractal analysis reveals decreased non-linearity and stronger anticorrelations in heart period fluctuations of fibromyalgia patients. *Front Physiol*. 2018;9:1–10.
  33. Tuzcu A, Baykara RA, Alişık M, Omma A, Acet GK, Dogan E, et al. Alteration of thiol-disulfide homeostasis in fibromyalgia syndrome. *Acta Medica (Hradec Kral)* [Internet]. 2019;62:12–8. Disponible en: <https://doi.org/10.14712/18059694.2019.40>.
  34. López-Solà M, Pujol J, Wager TD, Garcia-Fontanals A, Blanco-Hinojo L, Garcia-Blanco S, et al. Altered functional magnetic resonance imaging responses to nonpainful sensory stimulation in fibromyalgia patients. *Arthritis Rheumatol*. 2014;66:3200–9.
  35. López-Solà M, Woo CW, Pujol J, Deus J, Harrison BJ, Monfort J, et al. Towards a neurophysiological signature for fibromyalgia. *Pain*. 2017;158:34–47.
  36. Gentile E, Ricci K, Delussi M, Brighina F, De Tommaso M. Motor cortex function in fibromyalgia: A study by functional near-infrared spectroscopy. *Pain Res Treat*. 2019, 2019.
  37. Reyes del Paso GA, Montoro CI, Duschek S, Schuepbach D, Gandarillas M. Cerebral blood flow variability in fibromyalgia syndrome: Relationships with emotional, clinical and functional variables. *PLoS One*. 2018;13:1–19.
  38. Arnold LM, Hudson JI, Hess EV, Ware AE, Fritz DA, Auchenbach MB, et al. Family study of fibromyalgia. *Arthritis Rheum*. 2004;50:944–52.
  39. Markkula R, Järvinen P, Leino-Arjas P, Koskenvuo M, Kalso E, Kaprio J. Clustering of symptoms associated with fibromyalgia in a Finnish twin cohort. *Eur J Pain [Internet]*. 2009;13:744–50. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ejpain.2008.09.007>.
  40. Arnold LM, Hudson JI, Hess EV, Ware AE, Fritz DA, Auchenbach MB, et al. Family study of fibromyalgia. *Arthritis Rheum*. 2004;50:944–52.
  41. D'Agnelli S, Arendt-Nielsen L, Gerra MC, Zatorri K, Boggiani L, Baciarello M, et al. Fibromyalgia: Genetics and epigenetics insights may provide the basis for the development of diagnostic biomarkers. *Molecular Pain*. 2019;15:1–40.
  42. Arnold LM, Fan J, Russell JJ, Yunus MB, Khan MA, Kushner I, et al. The fibromyalgia family study: A genome-wide linkage scan study. *Arthritis Rheum*. 2013;65:1122–8.
  43. Zhang Z, Feng J, Mao A, Le K, La Placa D, Wu X, et al. SNPs in inflammatory genes CCL11, CCL4 and MEFV in a fibromyalgia family study. *PLoS One*. 2018;13:1–16.
  44. Brenton A, Lee C, Kabaria S, Hafez M, Kantorovich S, Meshkin B. (402) Association of catechol-o-methyltransferase single nucleotide polymorphisms. Ethnicity, and sex in a large cohort of fibromyalgia patients. *J Pain*. 2017;18:S75.
  45. Mendieta D, de la Cruz-Aguilera DL, Barrera-Villalpando MI, Becerril-Villanueva E, Arreola R, Hernández-Ferreira E, et al. IL-8 and IL-6 primarily mediate the inflammatory response in fibromyalgia patients. *J Neuroimmunol [Internet]*. 2016;290:22–5. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2015.11.011>.
  46. Malhotra D, Saxena AK, Dar SA, Kumar V, Nasare N, Tripathi AK, et al. Evaluation of cytokine levels in fibromyalgia syndrome patients and its relationship to the severity of chronic pain. *J Musculoskelet Pain*. 2012;20:164–9.
  47. Ranzolin A, Duarte ALBP, Bredemeier M, da Costa Neto CA, Ascoli BM, Wollenhaupt-Aguiar B, et al. Evaluation of cytokines, oxidative stress markers and brain-derived neurotrophic factor in patients with fibromyalgia - A controlled cross-sectional study. *Cytokine [Internet]*. 2016;84:25–8. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2016.05.011>.
  48. Xiao Y, Haynes WL, Michalek JE, Russell JJ. Elevated serum high-sensitivity C-reactive protein levels in fibromyalgia syndrome patients correlate with body mass index, interleukin-6, interleukin-8, erythrocyte sedimentation rate. *Rheumatol Int*. 2013;33:1259–64.
  49. Pernambuco AP, Schetino LPL, Alvim CC, Murad CM, de Souza V, de Souza Cota Carvalho L, et al. Increased levels of il-17a in patients with fibromyalgia. *Clin Exp Rheumatol*. 2013;31 SUPPL.79:60–3.
  50. Andrés-Rodríguez L, Borràs X, Feliu-Soler A, Pérez-Aranda A, Rozadilla-Sacanell A, Montero-Marin J, et al. Immune-inflammatory pathways and clinical changes in fibromyalgia patients treated with Mindfulness-Based Stress Reduction (MBSR): A randomized, controlled clinical trial. *Brain Behav Immun [Internet]*. 2019. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2019.02.030>.
  51. Metyas S, Solyman J, Arkfeld D. Inflammatory fibromyalgia: Is it real? *Curr Rheumatol Rev*. 2015;11:15–7.
  52. Kötter I, Neuscheler D, Günaydin I, Wernet D, Klein R. Is there a predisposition for the development of autoimmune diseases in patients with fibromyalgia? Retrospective analysis with long term follow-up. *Rheumatol Int*. 2007;27:1031–9.
  53. Wallace DJ, Hallegua DS. Fibromyalgia: The gastrointestinal link. *Curr Pain Headache Rep*. 2004;8:364–8.
  54. Tomasello G, Mazzola M, Bosco V, Tomasello G, Damiani P, Sinagra E, et al. Intestinal dysbiosis and hormonal neuroendocrine secretion in the fibromyalgic patient. *Biomed Pap*. 2018;164:258–62.
  55. Ramírez-Tejero JA, Martínez-Lara E, Rus A, Camacho MV, del Moral ML, Siles E. Insight into the biological pathways underlying fibromyalgia by a proteomic approach. *J Proteomics*. 2018;186:47–55.
  56. Ruggiero V, Era B, Cacace E, Molin L, Corda M, Fais A, et al. A preliminary study on serum proteomics in fibromyalgia syndrome. *Clin Chem Lab Med*. 2014;52:e207–10.
  57. Malaťji BG, Mason S, Mienie IJ, Wevers RA, Meyer H, van Reenen M, et al. The GC-MS metabolomics signature in patients with fibromyalgia syndrome directs to dysbiosis as an aspect contributing factor of FMS pathophysiology. *Metabolomics*. 2019;15(4).
  58. Weir PT, Harlan GA, Nkoy FL, Jones SS, Hegmann KT, Gren LH, et al. The incidence of fibromyalgia and its associated comorbidities: A population-based retrospective cohort study based on international classification of diseases, 9th revision codes. *J Clin Rheumatol*. 2006;12:124–8.
  59. Duarte JM, Crow C, Antik A, Appiani F, Caride A. Fibromyalgia and dissociative symptoms. *CNS Spectr*. 2019:1–4.