

# Estudio polisomnográfico en pacientes con fibromialgía primaria

Ma. Adriana Hernández-Balderas, Jaime Ramos-Peek

## RESUMEN

La fibromialgía es un padecimiento de etiología desconocida que afecta con mayor frecuencia a las mujeres y se puede presentar en cualquier edad aunque es más frecuente entre el tercero y sexto decenio de la vida. Los pacientes tienen un nivel de melatonina disminuido durante la noche por lo que tienen alteraciones del sueño pero existen pocos estudios de este problema. Se estudiaron 10 pacientes con este diagnóstico y se realizó poligrafía del sueño encontrándose alteraciones con su mente de la fase I y II a expensas de los lentes mayor número de despertares y sueño no reparador y fatiga duración, así como aumento de la sintomatología dolorosa.

**Palabra clave:** fibromalgía, alteraciones del sueño, fatiga diurna, poligrafía.

## SLEEP ALTERATIONS IN FIBROMIALGÍA ABSTRACT

Fibromalgia is disease of unknown etiology that present more frequently in young women even that at night appears at any age. The patients have a decrease of melatonin during the night their sleep pattern is changed. We studied ten patients with fibromalgia with poligraphic studies during sleep and found alterations of phases I and II with many awakening episodes and terrors at the moment of arousal with increase of painful symptoms.

**Key words:** fibromialgía, sleep disturbance, symptoms, increased study of 10 patients.

Recibido: 30 septiembre 2004 Aceptado: 5 noviembre 2005

Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía. Correspondencia:  
Ma. Adriana Hernández Balderas. Insurgentes Sur # 3877, Col. La Fama, 14269 México, D.F.

**E**l síndrome de fibromialgía (SFM) fue descrito por primera vez por William Balfour, en 1816, ha recibido diferentes denominaciones. Dicha condición se había pensado era de origen psicológico. La fibromialgía, término sugerido por Hench en 1976, quien mencionó que "el músculo, así como los ligamentos y el tejido conjuntivo fibroso, por lo regular son afectados de manera subjetiva; por lo tanto, el término fibromialgía parece más apropiado", ha sustituido al previo de "fibrositis" esta es una forma de reumatismo no articular caracterizado por dolor musculoesquelético crónico y difuso en ausencia de alteraciones estructurales del aparato musculoesquelético, acompañado de otras manifestaciones como fatiga, trastornos del sueño y del estado de ánimo. En 1987, la Asociación Médica Americana (AMA), reconoció al SFM como una verdadera enfermedad con importante causa de incapacidad; sin embargo, todavía en la actualidad deja de ser diagnosticada y tratada adecuadamente.

Algunos sinónimos con los que se ha descrito al SFM son: fibrositis, síndrome de fibrositis, fibromiositis, miofibrositis intersticial, miofascitis, reumatismo muscular, rematismo tensional, mialgia tensional generalizada, fibrositis intramuscular, síndrome de sueño no restaurador, reumatismo no articular generalizado, síndrome de amplificación del dolor, restiramiento, o reumatismo generalizado de tejidos blandos. Debe señalarse que en el estado actual del conocimiento, la fibromialgía no puede considerarse como sinónimo de reumatismo psicógeno, trastorno que tiene sus características propias. Así mismo, tampoco es adecuado considerar al síndrome de dolor miofacial como sinónimo de fibromialgía. Por último, la "mialgia tensional", definida en forma extensa por Thompson, seguramente corresponde al síndrome de fibromialgía.

La fibromialgía es un padecimiento de etiología desconocida que afecta con mayor frecuencia a las

mujeres en proporción de 9 a 1, y aunque se puede observar a cualquier edad, es más frecuente entre el tercero y sexto decenios de la vida. La prevalencia informada de fibromialgia ha sido variable en virtud de haber identificado a los pacientes con parámetros diferentes; por lo tanto, al emplear los criterios actuales para la clasificación del American College of Rheumatology (CAR), encontró el padecimiento en 3.4 % de las mujeres y en 0.5 % de los varones de la población general de Wichita, Estados Unidos de Norteamérica. En otro estudio se informó que la fibromialgia estuvo presente en 2 a 5 % de la población y en 5 a 20% de los pacientes que había solicitado atención médica. En otro tipo de enfoque se puede señalar que la fibromialgia constituye del 20 al 25% de los casos nuevos referidos a los reumatólogos, y ocupa el segundo lugar después de la osteoartrosis como motivo de interconsulta al reumatólogo en la Unión Americana.

La etiología de la fibromialgia aun se desconoce, y sin haberse demostrado un efecto causal, hasta 50% de los enfermos asocian el inicio de sus síntomas con traumatismos (físicos o emocionales) o infecciones, en particular virales.

### **Patofisiología**

En relación al mecanismo patogénico dos líneas de pensamiento han sido desarrolladas. Algunos autores consideran que existe una alteración en los mecanismos del dolor, mientras que, los trastornos del sueño y las alteraciones endocrinas son un epifenomeno secundario. Esta disfunción se debe a una hiperexcitabilidad neuronal del sistema nervioso central y de las neuronas nociceptivas de las astas anteriores de la medula espinal que conduce a incremento de la actividad de centros cerebrales más altos. Esta hiperexcitabilidad es mediada por aminoácidos excitatorios y sus efectos son reforzados por neuropéptidos como la sustancia P. Proyecciones descendentes del tallo cerebral amortiguan este incremento de la excitabilidad. Existen algunos indicadores en los que los procesos neurosensoriales de pacientes con FM difieren de personas sanas:

**1.** La sustancia P se encuentra elevada en el líquido cefalorraquídeo (LCR); sin embargo, este nivel esta asociado con aumento en la concentración del factor de crecimiento neuronal (FCN). Por otro lado, el estrés puede potenciar el efecto nociceptivo de la sustancia P liberada debido a que estimula el FCN y este a su vez inhibe el efecto antinociceptivo de los metabolitos de la sustancia P.

**2.** Niveles de péptidos medidores antinocicepti-

vos son anormales en el LCR de pacientes con FM.

**3.** Aunque algunos autores han sugerido que existe una evidencia indirecta de disminución en la disponibilidad de serotonina para regular el mecanismo nociceptivo, un estudio reciente no encontró evidencia de niveles de serotonina alterados, por lo que esto aun permanece cuestionable.

**4.** Disminución en los niveles de flujo sanguíneo regiones (FSR), indicando disminución de la actividad funcional en el núcleo caudado y el tálamo.

Otros autores han propuesto que puede ser útil considerar la FM dentro del espectro de lo que podría ser el término considerado como "enfermedades relacionadas al estrés", en virtud del mayor número de síntomas asociados con estrés emocional y físico y por su aparente asociación con enfermedades psiquiátricas. La activación del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal es importante para la regulación de la respuesta al estrés. Hallazgos neuroendocrinos en pacientes con FM muestran un moderado hipocortisolismo basal. Recientemente la atención ha sido puesta en cambios de la hormona de crecimiento y del factor I de crecimiento semejante a la insulina (FCI-I). Otro estudio reporta disminución de FCI-I en pacientes con FM como parte de un epifenomeno secundario a disfunción del eje hipotálamo-hipófisis-hormona de crecimiento. La formulación de conclusiones a este respecto debe ser hecha con reservas debido a la complejidad de los sistemas de respuesta al estrés que no han sido explicados por completo en personas sanas.

Los pacientes con FM tienen el nivel de secreción de melatonina disminuido durante la noche, en comparación con sujetos sanos, lo cual puede contribuir al deterioro del sueño durante la noche, la fatiga durante el día y las alteraciones en la percepción del dolor. También se ha visto que la percepción aberrante del dolor (hiperalgesia) y los síntomas de depresión están relacionados con disminución en los niveles séricos de peptidasas (proliliendopeptidasa -PEP- y dipeptidil peptidasa -DDP IV-) dando lugar a una disminución en la inactivación de los péptidos relacionados a depresión y algesia.

No obstante, su identificación y tratamiento oportuno con diversas modalidades terapéuticas por lo general puede mejorar el pronóstico de los pacientes de manera sustancial.

El sueño también juega un papel importante, los pacientes frecuentemente tienen alteraciones del sueño alfa-delta, tan pronto como se alcanza el sueño profundo de ondas delta, existe intrusión de ondas alfa que generan despertares o cambios a fases de sueño superficial.

Wolfe y Potter ampliaron recientemente la definición de fibromialgía y consideraron tres categorías:

**Fibromialgía I:** contenido. La fibromialgía es un síndrome caracterizado por dolor generalizado, disminución del umbral del dolor, trastornos del sueño, fatiga y con frecuencia trastornos psicológicos o angustia. A menudo se asocia a datos clínicos como cefalea, síndrome de colon irritable y síndrome vesical, rigidez matutina, aumento de volumen subjetivo y parestesias.

**Fibromialgía II:** localización. La fibromialgía es una invención clínica. Su descripción y criterios proceden de la clínica y sólo en ésta se ha medido la confiabilidad y validez del síndrome y su contenido.

**Fibromialgía III:** propósito. La fibromialgía es una conceptualización que permite a los médicos y a otras personas describir y comunicar una definición de un tipo de síndrome doloroso crónico. Cuando es apropiado, sirve igualmente para establecer una buena comunicación entre el médico y el paciente.

### Clasificación

La fibromialgía ha sido clasificada en varios grupos por diversos autores; a saber: fibromialgía primaria, o simplemente fibromialgía como se prefiere denominarla actualmente, consiste en la presencia del síndrome en ausencia de otra patología de fondo.

**Fibromialgía secundaria:** se refiere a las manifestaciones del síndrome relacionadas de manera causal con una patología de fondo; por ejemplo, artritis reumatoide, polimialgia reumática, vasculitis sistémica, lupus eritematoso generalizado, hipotiroidismo, etcétera.

**Fibromialgía concomitante:** se caracteriza por la presencia de las manifestaciones del síndrome de fibromialgía de manera concomitante, pero no relacionada en forma causal con otro padecimiento que posiblemente solo causa dolor; por ejemplo enfermedad articular degenerativa, traumatismo, etc. Situaciones que al presentarse de manera simultánea en el mismo enfermo no explican la totalidad del dolor.

**Fibromialgía localizada o regional:** incluye a los pacientes con dolor en una a tres regiones y que por lo general se relaciona de manera causal con traumatismo, estrés físico, o ambos; por ejemplo, dolor de cuello posterior a accidente automovilístico; este tipo de fibromialgía con frecuencia se denomina en la literatura como dolor miofacial, y los pacientes así afectados no reúnen los criterios de fibromialgía, aunque pueden tener una forma variada del síndrome.

**Fibromialgía de la senectud:** es semejante a la fibromialgía primaria, a la secundaria o ambas, y se

recomienda ser particularmente cuidadoso de excluir padecimientos de pronóstico reservado, como polimialgia reumática y arteritis de células gigantes, síndrome orgánico cerebral, enfermedad de Parkinson, procesos degenerativos desmielinizantes, entre otros.

**Fibromialgía juvenil:** se refiere al mismo cuadro clínico en personas menores de 15 años, situación que por cierto hace poco se relacionó con hiperextensibilidad articular preexistente.

### Criterios diagnósticos

Diversos autores, algunos en más de una ocasión, han duplicado varias series de criterios para la clasificación de la fibromialgía, el diagnóstico, o ambos aspectos, desde Smythe en 1972, hasta la serie de criterios de 1990 del *American College of Rheumatology*, publicada por Wolfe et al.

### Historia de dolor generalizado

**Definición:** el dolor se considera generalizado cuando están presentes los siguientes aspectos:

dolor en el lado izquierdo del cuerpo, dolor en el lado derecho del cuerpo, dolor arriba de la cintura y dolor debajo de la cintura. Además, debe haber dolor del esqueleto axial (columna cervical o tórax anterior, o columna dorsal o lumbalgia).

En esta definición el dolor de hombro y el dolor en los gluteos se consideran como dolor para cada lado afectado. El dolor de la lumbalgia se clasifica como dolor por "debajo de la cintura".

- Dolor en 11 de 18 puntos dolorosos a la palpación digital.

**Definición:** debe haber dolor a la palpación digital al menos en 11 de los 18 puntos dolorosos siguientes:

**Occipucio:** bilateral, en la inserción muscular suboccipital

**Cervical bajo:** bilateral, en la cara anterior de los espacios intertransversos de C5-C7

**Trapecio:** bilateral, en la parte media del borde superior

**Supraespinoso:** bilateral, en el origen, arriba de la espina escapular, cerca del borde media.

**Segunda costilla:** bilateral, en la segunda unión costocondral, justo lateral a la unión sobre la superficie superior.

**Epicóndilo lateral:** bilateral, a 2 cm de distancia de los epicóndilos

**Glúteo:** bilateral, en el cuadrante superoexterno de la nalga en el pliegue anterior del músculo

Trocanter mayor: bilateral, posterior a la eminencia trocantérea.

Rodilla: bilateral, en la cara lateral interna de la rodilla, proximal a la línea articular.

La palpación digital debe hacerse con una fuerza aproximada de 4 kg.

Para considerar un punto doloroso como "positivo", el paciente debe afirmar que la palpación fue dolorosa. La sensación de dolor no debe considerarse sinónimo de "doloroso".

Para propósitos diagnósticos se puede decir que un paciente tiene fibromialgia cuando presenta ambos criterios. El dolor generalizado debe haber estado presente al menos durante tres meses. La presencia de otro padecimiento excluye el diagnóstico de fibromialgia. Los criterios tienen sensibilidad de 88.4% y especificidad de 81.1 %, con exactitud de 84.9%. Debido a que la fibromialgia primaria y la secundaria concomitantes fueron indistinguibles de las variables utilizadas y los criterios se desempeñaron de la misma manera en ambos casos, los autores sugieren omitir la diferenciación entre ellas en el diagnóstico.

La sensibilidad encontrada sugiere que los criterios pueden utilizarse tanto para el diagnóstico como para la clasificación de la enfermedad, y ser de utilidad para investigaciones clínicas y epidemiológicas de la fibromialgia. Debe mencionarse que en esta serie de criterios la fibromialgia se definió como síndrome asociado a dolor generalizado y múltiples regiones dolorosas, en particular en el esqueleto axial. Es esencial la presencia de múltiples puntos dolorosos cuando se emplea el criterio de dolor a la presión suave o mayor como punto final.

### Registro polisomnográfico

La polisomnografía (PSG) o registro de sueño se realiza por medio de un oscilógrafo de inscripción con tinta o digital, también conocido como polígrafo. Para realizar un registro polisomnográfico es necesario un mínimo de cuatro canales, uno para la actividad EEG, otro para la actividad EMG, y dos para la actividad EOG, con el fin de obtener el hipnograma que permite valorar la arquitectura del sueño. En la actualidad, se utilizan polígrafos de 8, 12, 16 y hasta 24 canales, con lo cual es posible el registro de otras respuestas electrofisiológicas. La forma de la gráfica que da el polígrafo, depende de la velocidad a la que se desplaza el papel de registro y del nivel de la sensibilidad a la que se ha ajustado. En el registro del sueño se capturan señales fisiológicas relativamente lentas, como actividad electroencefalográfica y señales rápi-

das como la actividad muscular, por lo que resulta necesario determinar una velocidad de desplazamiento del papel que permita visualizar el registro gráfico de las distintas variables. Esta es una limitación importante del trazo en papel que ha sido superada por los sistemas computarizados.

### MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó estudio de poligrafía de sueño incluyendo múltiples variables fisiológicas bajo procedimientos estándares de registro (EEG, EOG, EMG de mentón o de extremidades, EKG, esfuerzo torácico, flujo nasobucal, ronquido, pulsioximetría), con registro durante toda la noche, previa noche de habituación a las condiciones de registro (8 hs) a cada paciente del protocolo.

Se estudiaron 10 pacientes con diagnóstico de fibromialgia primaria según los criterios de la Asociación Americana de Reumatología, que ingresaron a la consulta externa de medicina interna del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía.

El diagnóstico clínico fué establecido por un médico especialista en reumatología.

Se realizó estudio polisomnográfico a 10 sujetos controles sanos apareados por edad y sexo para fines comparativos.

Se dividió la muestra en 2 grupos de pacientes:  
*Grupo 1: pacientes con fibromialgia primaria*  
*Grupo 2: sujetos controles sanos*

Se realizó análisis de cada estudio por separado incluyendo las siguientes variables fisiológicas:  
La arquitectura del sueño:  
porcentaje y distribución de cada una de las fases:

- latencia de sueño
- latencia sueño REM
- número de despertares
- Tiempo total de sueño (TTS)
- Tiempo total de registro (TTR)
- Índice de eficiencia del sueño (IES)
- Índice de alteraciones respiratorias inducidas por el sueño (IAR) índice de movimientos periódicos de las extremidades (IMPE)

• Los registros de sueño se iniciaron a las 21:00 hs y concluyeron a las 7:00 hs. del día siguiente, con un TTR aproximado de 9 horas.

• Los estudios se analizaron visual y digitalmente de acuerdo a los criterios ya establecidos del Manual Estandarizado de Rechtschaffen y Kales.

• Para fines estadísticos se compararon los resultados de los 2 grupos entre sí por medio del análisis no paramétrico *t de student* para muestras indepen-

dientes para conocer con precisión las condiciones bajo las cuales ocurrieron las diferencias con significancia estadística.

## RESULTADOS

Se realizó registro poligráfico nocturno a diez pacientes con fibromialgía primaria obteniéndose los siguientes valores en porcentajes de la arquitectura de sueño:

Paciente	Vigilia	Fase I	Fase II	Fase III	Fase IV	Fase MOR
1	11.7	18.5	66.1	3.2	0.2	12.0
2	1.0	15.1	58.9	0.0	0.0	25.0
3	19.5	17.5	60.8	0.4	0.0	21.3
4	10.9	29.1	63.1	0.2	0.0	7.6
5	14.5	13.3	62.3	7.5	2.6	14.4
6	15.7	23.2	54.3	5.0	2.2	15.3
7	17.2	10.1	43.8	8.3	11.7	26.1
8	11.0	19.2	65.6	3.7	1.2	11.0
9	19.1	17.9	56.8	4.4	2.0	19.3
10	15.2	23.7	52.3	7.0	4.2	13.3

Controles	Vigilia	Fase I	Fase II	Fase III	Fase IV	Fase MOR
1	5.5	9.2	58.4	5.4	7.2	19.8
2	5.6	8.8	52.3	6.8	10.4	21.7
3	7.2	10.6	47.3	8.2	11.6	22.3
4	7.3	9.8	44.8	10.8	11.4	23.2
5	8.2	10.3	53.6	8.6	6.3	21.2
6	8.6	11.2	51.2	9.2	5.8	22.6
7	8.5	8.1	51.6	7.3	12.6	20.4
8	6.6	7.8	50.3	8.8	11.4	20.7
9	7.5	9.6	40.8	14.8	10.4	22.2
10	8.0	10.5	52.6	9.6	6.0	21.5

Para los parámetros fisiológicos restantes se obtuvieron el número de despertares, el tiempo total de registro (TTR), el tiempo total de sueño (TTS), el índice de eficiencia de sueño (IES), el índice de Apnea-hipopnea de sueño (IAHS) y el índice de movimientos periódicos de las extremidades (IMPE), con los siguientes valores:

Paciente	TTR min	TT5 min	IES%	No. de Despertares/Hr	IAH5	IMPE
1	535	474	89	39	92	0
2	464	182	39	13	15.7	0
3	555	451.2	81	51	8.4	0
4	481	428	89	43	3.4	0.14
5	543	469	86	28	02.4	0
6	543.5	461	85	50	21.1	0
7	456	377.5	82	12	0.2	0
8	540	430	88	26	16.2	0
9	430	410	89	12	5.3	0
10	542	468	86	17	4	0

Controles	TTR min	TT5 min	IES%	No. De Despertares/Hr	IAH5	IMPE
1	495	468	94.5	8	6.2	0
2	485	458	94.4	4	3.8	2.6
3	487	452	92.8	6	4.1	3.2
4	484	448.5	92.7	3	2.6	1.8
5	496	455.5	91.8	6	4.6	3.8
6	525	480.5	91.4	4	3.4	2.8
7	530	485	91.5	3	1.8	0
8	500.2	472	95.4	5	3.2	0
9	490	462	95	6	4	0
10	485	445	93.5	7	5	5

Para fines estadísticos se compararon los resultados de los dos grupos entre sí apareados por edad

y sexo por medio de la prueba t de student para muestras independientes obteniéndose los siguientes resultados (figuras 1, 2, 3 y 4) y conocer las condiciones bajo las cuales ocurrieron las diferencias.

## DISCUSIÓN

Los presentes hallazgos correlacionan con los resultados de las series reportadas de Harvey y Moldosfsky (Toronto) y de Hemmeter (Suiza) con nuestra serie de pacientes mexicanos, quienes también presentaron incremento en el porcentaje de sueño ligero con alteraciones en la continuidad y mantenimiento del mismo. Estos hallazgos sugieren estar en relación con incremento de la sintomatología dolorosa con la que cursan estos pacientes.

Por otro lado, creemos que la disminución del SOL puede estar en relación a alteraciones en los mecanismos neuroquímicos que regulan las diferentes fases del sueño y en este caso con disminución en la actividad de las neuronas serotoninérgicas que se encuentran activas durante estas fases, siendo esto uno de los posibles mecanismos electrofisiológicos involucrados en la etiopatogenia de la FM.

## CONCLUSIONES

Los pacientes con FM presentan alteraciones en la arquitectura del sueño aumentando el porcentaje del sueño ligero SL (fases I y II) a expensas de disminución en el porcentaje de sueño de ondas lentas SOL (fases III y IV).

Los pacientes con FM tienen disminución del TTS sin modificar el TTR. Por lo tanto, se observa aumento en la vigilia durante el registro, dando lugar a disminución en IES<80 en relación al grupo control >90.

En relación a los índices de continuidad del sueño, los pacientes con FM presentan mayor número de despertares y mayor IAHS que traduce en insomnio de continuidad con sueño no reparador.

Todas estas variables repercuten en el paciente con FM dando lugar a un sueño no restaurador, con fatiga diurna, disminución en el rendimiento de las actividades cotidianas, cambios en el estado de ánimo (irritabilidad y depresión), así como incremento en la sintomatología dolorosa.

## BIBLIOGRAFÍA CONSULTADA

1. Alvarez-BG, Oe-Miguel-CA. Clinical and technical signs in the diagnosis of fibromyalgia. *Dolor* 1998;13:82-7.
2. American Sleep Disorders Association (ASOA) and Research

- Society. An American Sleep Disorders Association report. The use of polysomnography in the evaluation of insomnia. *Sleep* 1995;18:1:58-70.
3. Bennett RM. The origin of myopain. An integrated hypothesis of focal muscle changes and sleep disturbance in patients with the fibromyalgia syndrome. *J Musculoskelet Pain* 1993; 1:3-4:95-122.
  4. Branco J, Atalaia A, Paiva T. Sleep cycles and alpha-delta sleep in fibromyalgia syndrome. *J Rheumatol* 1994; 21:6:1113-7.
  5. Carette S, Oakson G, Guimont C, Steriade M. Sleep electroencephalography and the clinical response to amitriptyline in patients with fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 1995;38:9:1211-7.
  6. Cote KA, Moldofsky H. Sleep, daytime symptoms, and cognitive performance in patients with fibromyalgia. *J Rheumatol* 1997;24:10:2014-23.
  7. Doherty M, Smith J. Elusive alpha-delta sleep in fibromyalgia and osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 1993;52:3:245.
  8. Drewes AM, Gade J, Nielsen KD, Bjerregard K, Taagholt SJ, Svendsen L. Clustering of Sleep electroencephalographic patterns in patients with the fibromyalgia syndrome. *Br J Rheumatol* 1995;34:12:1151-6.
  9. Drewes AM, Nielsen KD, Taagholt SJ, Bjerregard L, Svendsen L, Gade J. Sleep intensity in fibromyalgia: Focus on the microstructure of the sleep process. *Br J Rheumatol* 1995; 34:7:629-35.
  10. Harding SM. Sleep in Fibromyalgia patients: Subjetive and objetive findings. *AM-J-MED-SCI* 1998;315:6: 367-76.
  11. Jenum P, Drewes AM, Andreasen A, Nielsen KD. Sleep and other symptoms in primary fibromyalgia and in healthy controls. *H. Rheumatol* 1993;20:10:1756-9.
  12. Johnson-M, Paananen-M-L, Rahinantti-P, Hannonen-P. Depressed fibromyalgia patients are equipped with emphatic competence dependent self-esteem. *Clin Rheumatol* 1997; 16: 578-84.
  13. Maes-M, Libbrecht-I, Van-Hunsel-Flower Serum activity of prolyl endopeptidase in fibromyalgia es related to severity of depressive symptoms and pressure hyperalgesia. *Psychological-Medicine* 1998; 28:957-65.
  14. Neerincks B, Van Houdenhove R, Lysens, H Vertommen. What Happens to the Fibromyalgia Concept? *Clin Rheumatol* 2000;19:1-5.
  15. Older-SA, Battafarano-DF, Danning-CL, Ward-JA. The effects of delta wave sleep interruption on pain thresholds anf fibromyalgia-like symptoms in healthy subjects: correlations with insulin-like growth factor 1. *Rheumatology* 1998;25:1180-6.
  16. Plantamura A, Steinbauer J, Eisinger J. Sleep apnea and fibromyalgia are correlated and not in favor of an exclusive central pathogenic hypothesis. *Rev Med Interne* 1995; 16:9; 662-5.
  17. Rechtschaffen A, Kales A. eds. A manual of standarized terminology, techniques, and scoring system for sleep stages of human subjects. Los Angeles: Brain Information Service/ Brain Research Institute. University of California at Los Angeles.
  18. Smythe HA. Studies of sleep in fibromyalgia: tecchniques, clinical significance and future directions. *Br J Rheumatol* 1995; 34:10:897-9.
  19. Valencia M, Salin R, Pérez R. Trastornos del Dormir. McGraw-Hill Interamericana, Mexico, 2000.
  20. Velázquez-Moctezuma J. Medicina del Sueño: aspectos básicos y clínicos. Sociedad Mexicana del sueño. Universidad Autónoma Metropolitana. México,1997.
  21. Weigent-DA; Bradley-LA; Blalock-JE; Alarcon-GS. Current concepts in the pathophysiology of abnormal pain perception in fibromyalgia. *Am J Medi Scienc* 1998; 315:405-12.
  22. Winker-J, Hirsch-U, Wetterberg-L, Rojdmark-S. Fibromyalgia-A syndrome associated with decreased nocturnal melatonin secretion. *Clinical endocrinology* 1998;49:179-83.
  23. Wolfe-F, Smythe HA, Yunus MG. The Amerian college of Rheumatology 1990 criteria for the classification of fibromyalgia: Report of the Multicenter Criteria Committtee. *Arthritis Rheuma*1990;33:160-72.
  24. Wolfe F. The fibromyalgia syndrome: A consensus report on fibromyalgia and dissability. *J Rheumatol* 1996;23:534-9.