

Problemática en el tratamiento de la fibromialgia y en el síndrome de la fatiga crónica. Observación clínica en el tratamiento de la fatiga en estos pacientes

JUAN GUITART BOIXADER¹ Y FREDERIC MÁRMOL CARRERA²

RESUMEN

La fibromialgia (FM) es un síndrome de dolor crónico generalizado, acompañado de otros síntomas como fatiga y cansancio anormal. El síndrome de fatiga crónica (SFC) se caracteriza por una inexplicable fatiga y malestar, que empeoran después del esfuerzo, y otros síntomas como artralgias y mialgias. Ambas enfermedades están relacionadas y, a menudo, se solapan. La patogenia es mal conocida y los tratamientos, poco satisfactorios. En ambos casos se han invocado diversos factores causales, principalmente centrales y periféricos. En cuanto al síntoma de la fatiga, en la práctica clínico-asistencial, se han estudiado 79 pacientes (73 mujeres y 6 varones), con una edad media de 51,1 años, 65 de los cuales tenían criterios de FM (Wolfe, 1994) y 14, por lo menos los criterios 1 y 2 de Fakuda (1994) sobre SFC. Por incorporación sucesiva se formaron cuatro grupos: A (n = 11): tratamiento básico con flupentixol y melitraceno. B (n = 26): tratamiento básico con nucleótidos. C (n = 20): conjunción de los tratamientos anteriores. D (n = 22): administración de un suplemento alimenticio con nutrientes del aparato locomotor y antioxidantes. Se pidió una autoevaluación con escala numérico-analógica al inicio del tratamiento y al final, a los dos meses, así como una autoevaluación global del cambio. La significación de los cambios en los puntajes se evaluó con la prueba de rangos señalados y pares igualados de Wilcoxon. Los cambios fueron significativos en los grupos B, C y D. Con las limitaciones de los estudios observacionales prospectivos, los resultados sugieren una importante participación periférica en estas enfermedades.

Palabras clave: Fibromialgia. Síndrome de fatiga crónica. Problemas patogénicos. Tratamiento.

ABSTRACT

Fibromyalgia (FM) is a generalized chronic pain syndrome, accompanied by other symptoms such as abnormal tiredness and fatigue. Chronic fatigue syndrome (CFS) is characterized by unexplicable fatigue and discomfort, which worsen after exertion, and other symptoms such as arthralgias and myalgias. Both diseases are related and often overlap. The pathogenesis is poorly known and the treatments are not very satisfactory. In both cases various causal factors have been developed, mainly central and peripheral. Regarding the symptom of fatigue, in clinical-care practice, 79 patients (73 women and 6 men) have been studied, with an average age of 51.1 years, 65 of whom have FM criteria (Wolfe, 1994) and 14, at least criteria 1 and 2 of Fakuda (1994) on CFS. By successive incorporation, four groups were formed: a) (n = 11): basic treatment with flupentixol and melitracene; b) (n = 26): basic treatment with nucleotides; c) C (n = 20): conjunction of the previous treatments and d) (n = 22): administration of a nutritional supplement with nutrients from the locomotor system and antioxidants. A self-assessment with analogical numerical scale was requested at the beginning and at the end of the treatment, as well as a global self-assessment of the change. The significance of the changes in the scores was evaluated with the Wilcoxon's test of indicated ranges and matched pairs. The changes were significant in groups B, C and D. With the limitations of prospective observational studies, the results suggest an important peripheral participation in these diseases. (DOLOR. 2019;34:27-34)

Key words: Fibromyalgia. Chronic fatigue syndrome. Pathogenic problems. Treatment.

Corresponding author: Juan Guitart Boixader, j.guitart.boixader@gmail.com

¹Centro Reumatológico San Gervasio

²Departament de Fonaments Clínics
Facultat de Medicina, Universitat de Barcelona
Barcelona

Dirección para correspondencia:

Juan Guitart Boixader

E-mail: j.guitart.boixader@gmail.com

OBJETIVO

El objetivo del presente artículo es llevar a cabo una revisión de las diferentes ideas sobre la patogenia y tratamiento de la fibromialgia (FM) y del síndrome de la fatiga crónica (SFC). También se aporta un estudio observacional sobre el tratamiento de la fatiga, incómodo, limitante y a veces incapacitante síntoma común en estos pacientes.

SOBRE LA PATOGENIA DE LA FIBROMIALGIA Y EL SÍNDROME DE LA FATIGA CRÓNICA

La FM es un síndrome de dolor crónico generalizado, acompañado de otros varios síntomas, entre ellos la fatiga¹.

El SFC o encefalomiелitis miálgica está caracterizado por una inexplicable fatiga y malestar que empeora después del esfuerzo, disfunción cognitiva, sueño no reparador, dolor (artralgias, mialgias) y disfunción autonómica².

La FM y el SFC son trastornos relacionados y a menudo solapados³.

La fatiga es un componente importante de la FM y sobre todo del SFC, del que es un criterio fundamental. Ambas patologías adolecen de una etiopatogenia mal conocida, que interpela a la sociedad médica y científica⁴⁻⁶. En parte debido a ello no se dispone de buenos tratamientos ni para la FM^{7,8} ni para el SFC^{2,9,10}.

Ambos trastornos tienen una prevalencia relativamente importante. El SFC, considerado en sentido amplio, alcanza un 2,4%¹¹, aunque en una evaluación en EE.UU., con diagnóstico estricto, se halló una prevalencia en la población del 0,255%¹².

En el caso de la FM, según diversos trabajos, se hallan porcentajes del 2,3-2,4%¹³ y del 0,5-5%¹⁴. En ambos trastornos hay un predominio del sexo femenino; en la FM, la proporción es de 20:1¹ y en el SFC, de 2:3¹⁰ en un estudio y de 3:1 en otro¹⁵. En cuanto a la etiopatogenia, como ya hemos indicado, a pesar de los avances, sigue siendo mal comprendida e incluso enigmática.

Ambos trastornos se consideran multicausales y multisistémicos^{16,17}.

En la patogenia se han invocado múltiples factores o alteraciones (Tabla 1), pero los distintos estudios y propuestas no alcanzan un valor concluyente, por varias razones. En general se puede apreciar poca especificidad, constancia y generalización, y en muchos casos queda la duda de si son causa o consecuencia de la enfermedad.

En el caso del SFC, después de una extensa revisión de 25 años se consideró que ninguno de los factores propuestos se ha mostrado consistente con un nivel de evidencia reproducible⁹. Tampoco disponemos de un biomarcador objetivo en estos trastornos^{18,19}.

El claro predominio en el sexo femenino, sobre todo en el caso de la FM, sugiere algún tipo de condicionante relacionado con el perfil endocrino de la mujer.

El factor más constante y común es el antecedente de estrés psíquico prolongado^{12,20-22}. Este factor, especialmente cuando concurre un factor terreno, puede explicar otros desequilibrios típicos en estos síndromes²³⁻²⁶.

IDEAS Y EXPERIENCIA EN EL TRATAMIENTO DE ESTAS PATOLOGÍAS

En cuanto al tratamiento de la fatiga, un síntoma clave en ambos casos, como ya se ha indicado, aún no se dispone de tratamientos específicos y operativos, en gran parte por el desconocimiento de los mecanismos etiopatogénicos. Se han utilizado una gran variedad de propuestas terapéuticas, a menudo con resultados contradictorios o poco claros (Tabla 2).

En el SFC hay cierto consenso sobre el beneficio de los programas graduales de ejercicio y de la terapia cognitivoconductista.

Hace un tiempo se depositó cierta esperanza en un fármaco que se presentó como específico, el rintatolimob (comercializado como Ampligen®). Esta sustancia es un polímero biocompensado (de ARN), un agonista de los receptores tipo *toll-like receptor 3*. Pero a pesar de unos resultados iniciales interesantes, aún no está aprobado por la FDA, permaneciendo como fármaco experimental⁷⁸.

Hay varios fármacos que pueden aportar beneficios para ciertos subgrupos o para determinados aspectos de estos trastornos (Tabla 2).

En cuanto a la FM, los tratamientos más reconocidos son los antidepresivos tricíclicos (amitriptilina), los

Tabla 1. Relación de factores y alteraciones invocadas en la patogenia del síndrome de la fatiga crónica y en la fibromialgia

	Síndrome fatiga crónica	Fibromialgia
Agentes infecciosos, virus, cándida, patógenos en general	Xu, et al., 2015 ²⁷ ; Evengard, et al., 2007 ²⁸ ; Scheibenbogen, et al., 2014 ²⁹	Bennet, et al., 1990 ³⁰ ; Simms, et al., 1993 ³¹
Componente genético (SNIPS*, etc.)	Marshall-Gradinsnik, et al., 2016 ³² ; Maes, et al., 2014 ³³ ; Rajeevan, et al., 2015 ³⁴	García Fructuoso, et al., 2006 ³⁵ ; De Luca, et al., 2015 ³⁶
Alteraciones en el SNC (RNMf, etc.)	Saury, et al., 2016 ¹⁸ ; Mizuno, et al., 2015 ³⁷	Pujol, et al., 2009 ³⁹ ; Krauzler, et al., 2002 ⁴⁰
Cambios en el SN autónomo	Sulheim, et al., 2014 ³⁸	Martinez Lavin, et al., 2014 ⁴¹
Citocinas, cambios cuantitativos	Marshall-Gradinsnik, et al., 2016 ³² ; Khaiboullina, et al., 2015 ⁴² ; Srtrunger, et al., 2013 ⁴³	Blanco, et al., 2005 ⁴⁴
Estrés oxidativo	Logan, et al., 2001 ⁴⁶ ; Richards, et al., 2007 ⁴⁷	Cordero, 2011 ⁴⁵ ; Nifhof, et al., 2014 ⁵¹
Alteración hormonal (eje HPA, corticoides, etc.)	Ozgocmen, et al., 2006 ⁵⁰ ; Nifhof, et al., 2014 ⁵¹	Ogawa, et al., 2013 ²⁴ ; Adler, et al., 2005 ⁴⁸ ; Rao, et al., 2002 ⁴⁹
Alteración mitocondrial	Amstrong, et al., 2014 ⁵²	Glasford, et al., 2017 ⁵³
Alteración de neurotransmisores	Prochalska, et al., 2014 ¹⁵ ; Fakuda, et al., 2013 ⁵⁴	Rusell, et al., 1994 ⁵⁵ ; Samborki, et al., 1996 ⁵⁶
Alteraciones inmunitarias	Nishikay, et al., 2007 ⁵⁷ ; Mensah, et al., 2017 ⁵⁸	Bellato, et al., 2012 ⁴
Alteraciones (cuantitativas, cualitativas) de células del sistema inmunitario	Nguyen, et al., 2017 ⁷ ; Patarca, et al., 2001 ⁵⁹	
Alteración medio intestinal (infecciones, intolerancias, disbiosis, etc.)	Frémont, et al., 2013 ⁶⁰ ; Morris, et al., 2016 ⁶¹	
Antecedentes de estrés intenso, prolongado	Reyes, et al., 2003 ¹² ; Van Houdenhove, et al., 2013 ²⁰	Littlejohn, et al., 1987 ⁶² ; González Ramírez, et al., 2011 ⁶³
Causas, factores periféricos (alteración/daño muscular, fibras SNP, alteraciones raquídeas, hiperlaxitud, etc.)	Glasford, et al., 2017 ⁶ ; Talotta, et al., 2015 ¹⁶ ; Rave, et al., 2013 ⁶⁴ ; Cook, et al., 2017 ⁶⁵	Chinn, et al., 2016 ²³ ; Yunus, et al., 1993 ⁶⁶ ; Lund, et al., 1986 ⁶⁷ ; Muller, et al., 1997 ⁶⁸
Causas ambientales (agentes tóxicos químicos, etc.)	Nogue, et al., 2007 ⁶⁹ ; Fernández Solà, et al., 2004 ⁷⁰	

*SNIP $\geq$ 1%. Alteración hereditaria.

HPA: eje hipofiso-adrenal; RNMf: resonancia nuclear magnética funcional; SNIP: polimorfismo de nucleótido aislado; SNP: sistema nervioso periférico.

duales (duloxetina) y la pregabalina a nivel sintomático.

Hay un trabajo, de tipo observacional prospectivo, sobre el empleo en la FM del preparado referido, a base de flupentixol-melitraceno. Los resultados, que se establecieron por autovaloración global, fueron favorables en el 66,9% en el grupo de FM grado I/II y en el 50% en el grupo de FM definida (III)⁸⁴.

El tratamiento a base de nucleótidos también fue ensayado en la FM, con un diseño parecido.

Los resultados fueron favorables en el 62,9% en el grupo con FM grado II/III y en el 58,82% en el grupo III⁸⁵.

Cabe mencionar que en un metaanálisis que analizó el posible beneficio de los suplementos alimenticios en la FM, estos no mostraron ser eficaces⁸⁶.

En cuanto al tratamiento de la fatiga crónica con nutrientes del aparato locomotor (colágeno, ácido hialurónico, gelatina), no nos consta que se hayan realizado todavía ensayos clínicos controlados.

Tabla 2. Relación de tratamientos empleados en el síndrome de la fatiga crónica y en la fibromialgia

Síndrome de la fatiga crónica	Fibromialgia
Antidepresivos ¹⁵	Q 10 ⁷⁴
Cambios de dieta ⁴⁶	
Programa de ejercicios ^{2,9,71,73,74}	Programa de ejercicios ⁷⁵
Terapia cognitivo/conductista ^{2,76,82}	Terapia cognitivoconductista ⁷⁷
Antivirales, anti-TNF- α , biológicos, estimulantes centrales y otros ⁶¹ Q10 ⁷² Modafinilo ⁶¹ Rintulimab ⁷⁸ Clonidina ³⁸ Melatonina ⁷⁹ Nootrópicos ⁸⁰ Antioxidantes ⁴⁶ Glucocorticoides ⁸¹ Terapias alternativas, acupuntura, yoga, tai-chi, qui gong, descanso, relajación, actividad mental ⁸²	Tratamiento farmacológico (compilación y evaluación) ⁸² Antidepresivos – Tricíclicos – Inhibidores de la recaptación de la serotonina – Ídem + norepinefrina – Otros Relajantes musculares Anticonvulsivantes Agonista, antagonistas de receptores de neurotransmisores Benzodiacepinas Otros: S-adenil metionina, 5 hidroxi- triptófano, oxibato sódico Tratamiento hormonal (GH)
Consenso efectividad moderada: Ejercicios, terapia cognitivoconductista y asociación de ambas ^{9,71,76,83}	Evidencia fuerte-mediana con ⁸² : – Antidepresivos tricíclicos – Ciclobenzaprina – Pregabalina – Tramadol

Respecto a los antioxidantes, dado el reconocido estrés oxidativo hallado en pacientes de estas patologías (FM, SFC), se hallan algunas referencias sobre su posible interés en el tratamiento de estos pacientes. Así, tenemos información, de momento empírica, sobre su empleo en el tratamiento del SFC⁸⁷. Con la suplementación de un amplio cóctel de antioxidantes (glutación, *N*-acetilcisteína, ácido alfa lipoico, proantocianidinas oligoméricas, ginkgo biloba, *Vaccinium myrtillus*) se obtuvieron resultados inicialmente prometedores⁴⁶, aunque hacen falta buenos estudios clínicos para demostrar su eficacia en el SFC.

El preparado a base nucleótidos está clásicamente indicado en las neuropatías de origen osteoarticular, metabólicas, infecciosas y a *frigore*.

Los nucleótidos, a través de los receptores purinérgicos, tienen una acción trófica en el desarrollo y regeneración del tejido nervioso⁸⁸.

Resulta oportuno referir que en el caso del SFC se ha escrito sobre afectación y daños en las fibras nerviosas periféricas¹⁶.

La acción de los nutrientes del aparato locomotor empleados se dirige a restaurar y vitalizar las estruc-

turas osteo-músculo-ligamentosas. Ello concordaría sobre factores causales periféricos en la FM y SFC. Así, se han referido alteraciones musculares⁶⁶, déficit oxidativo muscular⁶⁷, alteraciones raquídeas⁶⁸ e hiperlaxitud⁶⁶ en la patogenia de la FM.

En la oscura etiopatogenia del SFC se ha invocado afectación de las vías nerviosas periféricas¹⁶, complicaciones neuromusculares de distensiones musculares⁶⁴, déficit funcional muscular⁶⁴, compresión/estiramiento o daño osteovertebral y afectación de tejidos neuromusculares⁶.

En cuanto a los antioxidantes, al neutralizar o prevenir el efecto de las especies reactivas sobre los tejidos, cabe pensar en una acción vitalizadora general, central y periférica.

OBSERVACIONES CLÍNICAS

Fruto del seguimiento y control de la evolución de la fatiga en pacientes con FM y con SFC, con diversos pautas terapéuticas y en la práctica asistencial, se ha elaborado un estudio observacional que vamos a exponer y comentar a continuación.

Pacientes y métodos

En una clínica reumatológica, y por incorporación sucesiva, se formaron cuatro grupos de tratamiento. En total terminaron los protocolos 79 pacientes, 73 mujeres y 6 varones (edad media de 51,7 años). De ellos, 65 corresponden a los grados de FM probable o definida, según los criterios de Wolfe (1994)⁸⁹. Los otros eran adscritos de SFC, del que cumplían como mínimo los criterios I y II de Fakuda (1994)⁹⁰.

En los pacientes con fatiga crónica los cuatro grupos de tratamiento fueron:

- Grupo A (n = 11). Se trataron todos ellos con un preparado a base de flupentixol (un antagonista dopaminérgico D2) 0,5 mg y melitraceno (un antidepresivo tricíclico) a dosis bajas, 10 mg por cápsula (dosis de 2 cap./día). En tres casos se administró además un polimineral, polivitamínico, y en otro zoplicona 7,5 mg/día.
- Grupo B (n = 26). Se trata de un preparado comercial de nucleótidos, la composición por cápsula es: CMP, sal disódica 5 mg; UTP, sal prosódica; UDP, sal disódica; UMP, sal disódica, 3 mg en total. Dosis: 2 cap./día. En seis casos se asoció un preparado comercial a base de sulpirida 50 mg, diazepam 5 mg y piridoxina 5 mg por gragea (1 al día); en otro caso zoplicona y en otro duloxetina 60 mg y melatonina 2 mg.
- Grupo C (n = 20). Se asociaron los preparados de flupentixol-melitraceno y el de nucleótidos. En dos casos se prescribió además un complemento polimineral/polivitamínico y en otro un preparado a base de condroprotectores, *Harpagophytum* y magnesio.
- Grupo D (n = 22 casos). El tratamiento consiste en un complemento alimenticio base de colágeno, gelatina, ácido hialurónico y antioxidantes (vitamina C, quercetina, licopeno). Nueve pacientes, además, tomaron un preparado a base de diazepam 5 mg, sulpirida 50 mg y piridoxina 5 mg por cápsula, una al día.

El resultado de los tratamientos se evaluó a los 2-3 meses, de dos maneras. Una mediante una autoevaluación global comparativa de la fatiga, según esta escala: 1, mejor; 2, algo mejor; 3, igual; 4, peor.

El otro sistema se basó en aplicar una escala numérica analógica del 0 al 10, al inicio y al final del tratamiento.

La comparación estadística de las puntuaciones al inicio y al final del tratamiento se hizo aplicando las

pruebas, rangos señalados y pares igualados de Wilcoxon.

En la escala por autoevaluación global, se consideraron evolución favorable las respuestas 1 (mejor) y 2 (algo mejor).

Con esta base se contabilizaron los resultados favorables y sus porcentajes en los cuatro grupos, lo que facilitó una comparación descriptiva.

RESULTADOS

Los resultados se muestran de forma descriptiva en la tabla 3. Las variaciones y significación de las puntuaciones sobre la percepción global de la fatiga al inicio y al final del tratamiento se muestran en la tabla 4.

Las evoluciones favorables fueron: 36,6% (grupo A), 53,84% (grupo B), 60% (grupo C) y 63,63% (grupo D). Los cambios resultaron significativos en los grupos B, C y D.

Efectos secundarios: en el grupo A se dieron dos casos de somnolencia, uno de ganancia ponderal y otro de migraña y empeoramiento clínico; en el grupo B, hubo un caso de tendencia a repetir una palabra y otro de leve paresia y parestesia reversible.

En los subgrupos de pacientes con adiciones medicamentosas no se observó ninguna desviación respecto a los resultados globales del grupo.

DISCUSIÓN

Los resultados del presente trabajo sugieren que los fármacos de acción central son menos efectivos que los que implican acciones periféricas. Entre estos tenemos los nucleótidos, solos o asociados con un fármaco a base de flupentixol-melitraceno, y los nutrientes del aparato locomotor con algunos antioxidantes.

Estos resultados también apoyan indirectamente un cierto componente periférico en la patogenia de estos trastornos, entre el laberinto de proposiciones patogénicas dispares que se han formulado (Tabla 1).

Las limitaciones de este tipo de trabajos son las habituales por tratarse de un estudio observacional prospectivo: no permite obtener conclusiones causales.

Tabla 3. Resultados de la autoevaluación global después de dos meses de tratamiento

Grupo	N.º de casos	Resultados Ø				Evolución favorable (A+B)
		A	B	C	D	
Flupentixol-melitraceno solo o con otras asociaciones*	11	3	1	5	2	36,36%
Nucleótidos solos o con otras asociaciones†	26	3	11	8	4	53,84%
Flupentixol-melitraceno‡ + nucleótidos‡**	20	8	4	7	1	60%
Nutrientes aparato locomotor (colágeno, ácido hialurónico, gelatina) + antioxidantes§	22	8	6	6	2	63,63%

Ø: A = mejor; B = algo mejor; C = igual; D = peor.

*Complejos vitamínicos, 3 casos; zopiclona, 7,5 mg/día, 1 caso.

†En 6 casos, un preparado comercial, por cápsula: sulpirida 50 mg, diazepam 5 mg, piridoxina 5 mg; en 1 caso, duloxetina 60 mg; + melatonina 2 mg, 1 caso.

‡En 2 casos un complemento polimineral/polivitamínico y en otro un preparado a base de condroprotectores, minerales y *Harpagophytum*.

§En 9 casos un preparado a base de sulpirida 50 mg, piridoxina 5 mg, diazepam 5 mg.

¶Preparado comercial, por gragea: flupentixol 0,5 mg, melitraceno 10 mg.

**Preparado comercial, por cápsula: CMP sal disódica 5 mg; UTP sal trisódica, + UDP sal disódica, + UMP sal disódica, 3 mg en total.

Tabla 4. Cambios después de dos meses de tratamiento en las puntuaciones por autoevaluación con escala numérica analógica de la fatiga en los distintos grupos de tratamiento

Grupo*	N.º de casos	Media inicial	Media final	Significación prueba de Wilcoxon (bilateral)
Flupentixol-melitraceno solo o con asociaciones	11	7,5	6,61	NS
Nucleótidos solos o con otras asociaciones	26	7,5	6,69	p < 0,05
Nucleótidos + flupentixol/melitraceno	20	7,32	6,35	p = 0,02
Nutrientes aparato locomotor (colágeno, ácido hialurónico, gelatina) + antioxidantes	22	7,95	6,81	p < 0,05

*Descripción de los tratamientos en cada grupo, ver pie de tabla 3.

Por otro lado, es evidente que al faltar biomarcadores objetivos, la medición de resultados por el método de autoevaluación global tiene una carga subjetiva.

También conviene comentar que en algunos pacientes de todos los grupos el tratamiento general se ha completado con polivitamínicos, benzodiacepinas, etc. Ello podría haber distorsionado los resultados. Pero en una revisión posdata hemos observado que en los subgrupos con adiciones no se aprecia ninguna desviación de resultados respecto a los de los grupos sin ellas.

Por otra parte, el diseño empleado, con evaluación previa y posterior (considerado preexperimental), permite sugerir hipótesis y practicar cálculos de estadística no paramétrica.

Dadas las dificultades en el avance sobre la comprensión y tratamiento de estos trastornos, parece sabia la propuesta de Clark (2016). Clark preconiza la necesidad de actuar según un plan que comprenda un acercamiento clínico y experimental, integrando hallazgos obtenidos mediante múltiples sistemas y sus partes constituyentes, a la vez que considerar los múltiples factores ambientales⁹¹.

BIBLIOGRAFÍA

- Rivera J, Alegre C, Ballina FJ, Carbonell J, Carmona L, Castel B, et al. Documento de consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre la Fibromialgia. *Reumatol Clin*. 2006;2:S1-S6.
- Sinisa V. Chronic fatigue syndrome. *Eesti Arst*. 2016;95(50):645-9.
- Dell'osso L, Bazzichi L, Baroni S, Falaschi V, Conversano C, Carmassi C, et al. The inflammatory hypothesis of the mood spectrum broad-

- ened to fibromyalgia and chronic fatigue syndrome. *Clin Exp Rheumatol*. 2015;33:S109-16.
4. Bellato E, Marini E, Castoldi F, Barbasetti N, Mattei L, Bonasia DE, et al. Fibromyalgia syndrome: etiology, pathogenesis, diagnosis and treatment. *Pain Res Treat*. 2012;426130.
 5. Marshall-Gradesnik S, Jonston S, Chacko A, Nguyen T, Smith P, Staines D. Single nucleotide polymorphisms and genotypes of transient receptor potential channel and acetylcholine receptor genes from isolated B lymphocytes in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome patients. *J International Med Res*. 2016;44(6):1381-94.
 6. Glasford JA. The neuroinflammatory etiopathology of myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS). *Frontiers Physiol*. 2017;8:88.
 7. Nguyen CB, Alsøe L, Lindvall JM, Sulheim D, Fagermoen E, Winger A, et al. Whole blood gene expression in adolescent chronic fatigue syndrome: an exploratory cross-sectional study suggesting altered B cell differentiation and survival. *J Translation Med*. 2017;15(1):102.
 8. Moyano A, Cano García FJ, Rodríguez Franco L, Ariza Ariza R, Navarro Sarabia F. Un acercamiento bibliográfico a la investigación en fibromialgia. *Reumatol Clin*. 2007;3(2):55-62.
 9. Rimboaut S, van Gutter C, Vander Bosche L. Chronic fatigue syndrome-An update. *Acta Clin Belgica*. 2016;71(5):273-80.
 10. Prinns JB, van der Meer JW, Bleijenberg G. Chronic fatigue syndrome. *Lancet*. 2006;367:346-55.
 11. Reeves WC, Jones JF, Maloney E, Heim C, Hoaglin DC, Boneva RS, et al. Prevalence of chronic fatigue syndrome in metropolitan, urban and rural Georgia. *Popul Health Metro*. 2007;5:5.
 12. Reyes M, Nisenbaum R, Hoaglin DC, Vager ER, Emmmmdes C, Randall B, et al. Prevalence and incidence of chronic fatigue syndrome in Wichita, Kansas. *Arch Intern Med*. 2003;163:1530-6.
 13. García DA, Martínez N, Salurno PJ. Abordaje clínico de la fibromialgia: síntesis de recomendaciones basadas en la evidencia. Una revisión sistemática. *Reumatol Clin*. 2016;12(2):65-71.
 14. Garg N, Deodhar A. New and modified fibromyalgia criteria. Antiquity, uncertainty and difficulties complicate diagnosis and management. *J Musculoskel Med*. 2012;29:1-5.
 15. Prochalska C, Gressier F, Corruble E. Chronic fatigue syndrome: an independent disease? *Ann Med Psychol*. 2014;172(6):474-8.
 16. Talotta R, Atzeni F, Bazzichi L, Giacomelli C, Di Franco M, Salaf F, et al. Algo-disfunctional syndrome: a critical digest of the recent literature. *Clin and Exper Rheumatol*. 2015;33:102-8.
 17. Cleare AJ. The neuroendocrinology of chronic fatigue syndrome. *Endocr Rev*. 2003;24(2):236-52.
 18. Saury JM. The role of hippocampus in the pathogenesis of myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS). *Medical Hypoth*. 2016(86):30-8.
 19. González J, del Teso M, Waliño C, Criado J, Sánchez J. Tratamiento sintomático del dolor mediante el abordaje multidisciplinaria desde atención primaria. *Reumatol Clin*. 2015;11:22-6.
 20. Van Houdenhove B, Luyten P, Kempke S. The "stress adaptation model" of chronic fatigue syndrome/fibromyalgia: an update. *Tydschrift voor Geneeskunde*. 2013;69(19):905-11.
 21. Vaeroy H, Eilertsen B, Mengshoel AM. Fibromyalgia. A relationship between psyche and some? Abstract. *Teidskr noi Laegenforen*. 1993; 113(22):2795-98.
 22. Stahler J, Skoludn, Rohleder N, Nater UM. Disregulated stress signal sensitivity and inflammatory desinhibition as a pathophysiological mechanisms of stress-related chronic fatigue. *Neurosci Biobehav Rew*. 2016;68:298-318.
 23. Chinn S, Caldwell W, Grtsenko K. Fibromyalgia pathogenesis and treatment options update. *Curr Pain Headache Rep*. 2016;20(4):25.
 24. Ogawa T, Konishi H, Kiyama H. Dysfunction in the hypothalamo-hypophyseal system under chronic stress and fatigue. *Advan Neuroimmun Biol*. 2013;4(4):219-28.
 25. Goldenberg DL. Fibromyalgia, chronic fatigue syndrome and myofascial pain. *Curr Opin Rheumatol*. 1996;8:113-23.
 26. Ferraccioli G, Cavalieri F, Salaffi F, Fontana S, Scita F, Nollì M, et al. Neuroendocrinologic findings in primary fibromyalgia (solf tissue chronic pain syndrome) and other rheumatic conditions (rheumatoid arthritis, low back pain). *J Rheumatol*. 1990;17:869-73.
 27. Xu C, Wang TW, Mo ML, Duan MX. Clinical features of chronic fatigue syndrome. Cases with pathogens infection: a systematic review. *Chin J Evidence Based Med*. 2015;15(10):1214-23.
 28. Evengard B, Graus Graus H, Wahlung E, Nord CE. Increase number of candida albicans in the faecal microflora of chronic fatigue syndrome patients during the acute phase of illness. *Swcand J Gastroenterol*. 2007; 42:1514-5.
 29. Scheibenbogen C, Volk HD, Grabowski P, Wittke K, Gannini C, Hoffmeister B, et al. Chronic fatigue syndrome. Current concepts in pathogenesis, diagnostic approaches and treatment. *Internische Praxis*. 2014;54(2):335-42.
 30. Bennet RM, Smythe HA, Wolfe F. Identificación de la fibromialgia. Patient care (edición española). 1990;4:30-43.
 31. Simms RW, Zerbini CA, Ferrante N, Anthony J, Felson DT, Craven DE. Fibromyalgia syndrome in patients infected with human immunodeficiency virus. The Boston City Hospital Clinical AIDS Team. *Am J Med*. 1992;92:368-74.
 32. Marshall-Gradesnik S, Hut T, Chacko A, Johnston S, Smith P, Staines D. Natural killer cells and single nucleotide polymorphisms of specific ion channels and receptor genes in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. *Aplicat Clinical Genetics*. 2016;9:39-47.
 33. Maes M, Leunis JC. The attenuation of autoimmune response to oxidative specific epitopes but not nitrosoadducts, is associated with a better clinical outcome in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. *Neuroendocrinol letters*. 2014;35(7):577-8.
 34. Rajeevan MS, Dimeilescu T, Murray J, Faekenberg VR, Unger ER. Pathway-focused genetic evaluation of immune and inflammation related genes with chronic fatigue syndrome. *Human Immunol*. 2015; 76(8):555-60.
 35. García Fructuoso FJ, Lao-Villadoniga JJ, Beyer K, Santos C. Relación entre genotipos del gen catecol O-metiltransferasa y la gravedad de la fibromialgia. *Reumatol Clin*. 2006;2(4):168-72.
 36. De Luca C, Gugliandolo A, Calabrò C, Currò M, Lentile R, Raskovic D, et al. Role of polymorphisms of inducible nitric oxide synthetase and endothelial nitric oxide in idiopathic environmental intolerances. *Mediators Inflamm*. 2015(7); 245308.
 37. Mizuno K, Tanaka M, Tanabe HC, Joudoi T, Kawatani J, Shigihara Y, et al. Less efficient and costly processes of frontal cortex in childhood chronic fatigue syndrome. *Neuroimage Clin*. 2015(9):355-68.
 38. Sulheim D, Fagermoen E, Winger A, Andersen AM, Godang K, Müller F, et al. Disease mechanisms and clonidine treatment in adolescent chronic fatigue syndrome. A combined cross-sectional and randomized clinical trial. *JAMA Pediatr*. 2014;168(4):351-60.
 39. Pujol J, López-Solà M, Ortiz H, Vilanova JC, Harriston BJ, Muret J, et al. Mapping brain responses to pain in fibromyalgia patients. Temporal analysis of fRNM. *PlosOne*. 2009;4(4):e5224.
 40. Kranzler JD, Gendreau JF, Rao SG. The psychopharmacology of fibromyalgia; a drug development perspective. *Psychopharmacol Bull*. 2002;36:165-213.
 41. Martinez Lavin M. Fibromyalgia as a sympathetically maintained pain syndrome. *Cutr Pain Headache Rep*. 2004;8:385-9.
 42. Khaiboullina SF, DeMairleer KL, Rawat S, Berk GS, Gaynor-Berk RS, Mijatovic T, et al. Cytokine expression provides clues to the pathophysiology of Gulf War illness and myalgic encephalomyelitis. 2015; 72(1):1-8.
 43. Strunger EA, Baker HS, Carroll IR, Montoya JG, Chu L, Maecker HT, et al. Daily cytokine fluctuations, driven by leptin, are associated with fatigue severity in chronic fatigue syndrome: evidence of inflammatory pathology. *J Translation Med*. 2013;11:93.
 44. Blanco LE, de Serres FJ, Fernández-Bustillo E, Kassam DA, Arbesu D, Rodríguez C, et al. Alpha 1-antitrypsin and fibromyalgia: new data in favour of the inflammatory hypothesis of fibromyalgia. *Med Hypothesis*. 2005;64:759-69.
 45. Cordero M. Estrés oxidativo en la fibromialgia: fisiopatología e implicaciones clínicas. *Reumatol Clin*. 2011;7:281-83.
 46. Logan AC, Wong C. Chronic fatigue syndrome: oxidative stress and dietary modifications. *Altern Med Rev*. 2001;6(5):450-9.
 47. Richards RS, Wang L, Jelinek H. Eritocyte oxidative damage in chronic fatigue syndrome. *Arch Med Res*. 2007;38(1):94-8.
 48. Adler GK, Greenman R. Hypothalamic-pituitary-adrenal and autonomic nervous system functioning in fibromyalgia. *Rheum Dis Clin N Am*. 2005;31:187-202.
 49. Rao SG. The neuropharmacology of cerebrally acting analgesic medications in Fibromyalgia. *Rheum Dis Clin N Am*. 2002;28:235-59.
 50. Ozgocmen S, Ozyurt H, Sogut S, Akyl O, Ardıcoglu O, Yildizhan H. Antioxidant status, lipid peroxidation and nitric oxide in fibromyalgia. Aetiologic and therapeutic concerns. *Reumatol Int*. 2006;598-603.
 51. Nihoff SL, Rutten JM, Uiterwaal CS, Bleijenberg G, Kimpfen JL, Putte EM. The role of hypocortisolism in chronic fatigue syndrome. *Psychoneuroendocrinology*. 2014;42:199-206.
 52. Armstrong CW, McGregor NR, Butt HL, Gooley PR. Metabolism in chronic fatigue syndrome. *Advances in clinical chemistry*. 2014;66: 121-72.
 53. Glasford JA. The neuroinflammatory etiopathology of encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS). *Frontiers Physiol*. 2017;8:88.
 54. Fukuda S, Horiguchi M, Yamaguti K, Nakatomi Y, Karatsune H, Ichinose H, et al. Association of monoamine-synthesizing genes with depression tendency and personality in chronic fatigue syndrome. *Life Sci*. 2013;92(3):183-6.
 55. Russell YJ, Vipraio GA. Serotonin (5HT) and serum and platelets (PTL) from fibromyalgia patients (FS) and normal controls. *Arthritis Rheum*. 1994;39:S214.

56. Samborki W, Stratz T, Schochat T, Mennet P, Müller W. Biochemical changes in fibromyalgia syndrome. *Zeitschrift für Rheumatologie*. 1996;55(3):168-73.
57. Nishikay M. Antinuclear antibodies in patients with chronic fatigue syndrome. *Nippon Rinsha*. 2007;65(6):1667-70.
58. Mensah TKF, Bansal AS, Ford B, Cambridge G. Chronic fatigue syndrome and the immune system: Were are now? *Neurophysiol Clin*. 2017;47(2):131-8.
59. Patarca R. Cytocines and chronic fatigue syndrome. *Ann NY Acad Sci*. 2001;933:185-200.
60. Frémont M, Coomans D, Massart S, De Meirleir K. High-throughput 16S rRNA genes sequencing reveals alterations of intestinal microbiota in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome patients. *Anaerobe*. 2013;22:55-6.
61. Morris G, Berk M, Carvalho AF, Caso JR, Sanz Y, Maes M. The role of microbiota and intestinal permeability in the pathophysiology of autoimmune and neuroimmune processes with emphasis on inflammatory bowel disease type 1 diabetes and chronic fatigue syndrome. *Curr Pharmaceutical Design*. 2016;22(40):6058-75.
62. Littlejohn GO, Weinstein G, Helme RD. Increased neurogenic inflammation in a fibrositis syndrome. *J Rheumatol*. 1987;14:1022-5.
63. González Ramírez MT, García Compayo J, Landero Hernández R. El papel de la teoría transaccional del estrés en el desarrollo de la fibromialgia: un modelo de ecuaciones estructurales. *Actas Esp Psiquiatr*. 2011;39(2):81-7.
64. Rowe PC, Fontaine KR, Vieland RL. Neuromuscular strain as a contributor to cognitive and other symptoms in chronic fatigue syndrome. Hypothesis and conceptual model. *Frontiers Physiol*. 2013;16:4:115.
65. Cook DB, Light AR, Light KC, Broderick G, Shields MR, Dougherty RJ, et al. Neural consequence of post exertion malaise in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. *Brain Behav Immun*. 2017;62:87-99.
66. Yunus MB, Masi AT. Fibromyalgia, restless legs syndrome, periodic limb movement disorder and psicogenic pain. En: DJ McCarty, WJ Koopman. *Arthritis and allied conditions*. Philadelphia: Lea Febiger; 1993.
67. Lund N, Beigtsson A, Thorborg AP. Muscle tissue oxygen pressure in primary fibromyalgia. *Scand J Rheumatol*. 1986;15:165-73.
68. Muller W. Spinal deformities in fibromyalgia syndrome. Bad Nauheim, Alemania. *Fibromyalgia syndrome. International Conference, Center for Psychobiology and Behavioral Medicine*. Justus Liebig University of Giesen. 23-25 oct 1997.
69. Nogué S, Fernández-Solà J, Rovira E, Montori E, Fernández-Huerta JM. Multiple chemical sensitivity: Study of 52 cases. *Med Clin(Bar)*. 2007;129(3):96-8.
70. Fernández Solà J. Sobrevivir al cansancio. Una aproximación al síndrome de la fatiga crónica. Barcelona: Viena-Axis; 2004.
71. Castro Marrero J, Saez-Francás N, Santillo D, Alegre J. Treatment and management of chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis: all roads lead to Rome. *British J Pharmacol*. 2017;174(5):345-69.
72. Mizuno K, Tanaka M, Nozaki S, Mizuma H, Ataka S, Tahara T, et al. Antifatigue effects of coenzima Q10 during physical fatigue. *Nutrition*. 2008;24:293-9.
73. Twomey R, Aboodarda SJ, Kruger R, Culos-Reed SN, Temesi J, Millet GY. Neuromuscular findings during exercise. Methodological considerations, etiology and potential role in chronic fatigue. *Neurophysiol Clin*. 2017;17(2):95-110.
74. Perry SE, Santhouse AM. Chronic fatigue syndrome. *Medicine (UK)*. 2016;44(12):711-32.
75. McFarlane GJ, Kronisch C, Dean LE, Atzeni F, Häuser W, Fluss E, et al. Eular revised recommendations for the management of fibromyalgia. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(2):318-28.
76. Werker CL, Nijhof SL, van der Putte EM. Clinical practice. Chronic fatigue syndrome. *Europ J Pediatrics*. 2013;172(10):1293-8.
77. Kölner V, Bernardy K, Greiner W, Krumbein L, Lucius H, Offenbächer M, et al. Psychotherapy and psychological procedures for fibromyalgia syndrome; updated guidelines 2017 and overview of systematic review articles. *Schmerz*. 2017;31(3):266-73.
78. Mitchell WM. Efficacy of rintatoulimod in the treatment of chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis (CFS/ME). *Expert Rev Clinical Pharmacol*. 2016;9(6):755-78.
79. Datieva UK, Rosinkaia AV, Levin OS. The use of melatonin in the treatment of chronic fatigue syndrome and circadian rhythm disorders in Parkinson's disease. *V Serossiikoe Obshchestvo Psikiatrov* 2013 (7):77-821.
80. Kir'akov VA, Saaarkoppel' LM, Krylova IV, Sukhova AV. Chronic fatigue syndrome in patients with vibration disease. *Meditzina truda i promyshch Kolog*. 2013;(2):28-32.
81. Holtorf K. Diagnosis and treatment of hypothalamic pituitary adrenal axis dysfunction in patients with chronic fatigue syndrome. *J Chronic Fatigue Syndr*. 2007;14(3):59-88.
82. Rivera Redondo, J. Tratamiento farmacológico de la Fibromialgia. *Inf Ter Sist Nac Salud*, 2008;32:107-15.
83. Jansey JR, Thomas SM. Chronic fatigue syndrome: diagnosis and treatment. *Am Fam Physician*. 2012;86(8):741-46.
84. Guitart J, Mármol F. Papel de los antagonistas dopaminérgicos en el tratamiento de la fibromialgia. Ensayo clínico con un preparado a base de flupentixol y melitraceno. *Dolor*. 2012;77(1):33-41.
85. Guitart J, Mármol F. Acción de los nucleótidos en el tratamiento de la fibromialgia. *Dolor*. 2014;29:155-66.
86. De Silva V, Elmetwally A, Erns E, Lewit G, Macfarlane GJ. Evidence for efficacy of complementary and alternative medicines in the management of fibromyalgia: a systematic review. *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49:1063-68.
87. Spence VA, Kennedy G, Belchi JJ, Hill A, Khan F. Low grade inflammation and arterial wave reflection in patients with chronic fatigue syndrome. *Clin Sci (Lond)*. 2008;114(8):561-6.
88. Chorna ME, Santiago Pérez LI, Erb I, Seye CI, Neary JT, Sun GY, et al. P24 receptors activate neuroprotective mechanisms in astrocytic cells. *J Neurochem*. 2004;9(1):119-32.
89. Wolfe: When to diagnose fibromyalgia? *Rheum Dis Clin Noth Am*. 1994;2(82):485-501.
90. Fakuda K, Strauss SE, Hickie Sharp CM, Doffins JG, Komaroff AL. The chronic fatigue syndrome: a comprehensive approach to its definition and study. *Ann Intern Med*. 1994;121:953-9.
91. Clarck JE, Fai VgW, Watson S, Newton JR. The etiopathogenesis of fatigue: unpredictable, complex and persistent. *Br Med Bull*. 2016;117(1):139-42.