

Trastornos respiratorios del sueño en el síndrome de fibromialgia

B. Álvarez Lario y J.L. Viejo Bañuelos*

Secciones de Reumatología y *Neumología. Hospital General Yagüe. Burgos.

El síndrome de fibromialgia (FM) o fibrositis se puede definir como un cuadro caracterizado por dolor musculoesquelético difuso y crónico, junto con la presencia de múltiples puntos dolorosos a la presión^{1,2}. Los pacientes con FM presentan, además, diversos síntomas clínicos asociados, fundamentalmente cansancio, trastornos del sueño, rigidez matinal, parestesias, ansiedad, cefalea, síndrome de intestino irritable, síndrome seco y fenómeno de Raynaud¹⁻⁴. Los pacientes con FM no presentan anomalías en las pruebas de laboratorio y los estudios radiológicos no muestran alteraciones que justifiquen sus dolores^{5,6}. A pesar del creciente conocimiento sobre las características clínicas, epidemiológicas y evolutivas de la FM, su fisiopatología dista mucho de estar clara^{7,8}. Se han involucrado en la etiopatogenia de la enfermedad factores psicológicos^{9,10}, alteraciones en los mecanismos de regulación del dolor¹¹, alteraciones neuroendocrinas^{12,13}, alteraciones inmunitarias¹⁴⁻¹⁶, lesiones musculares^{17,18} y trastornos del sueño¹⁹, sin resultados concluyentes en todos los casos.

La mayoría de pacientes con FM refieren diversas alteraciones del sueño (tabla I), como dormir mal, dificultad para conciliar el sueño, múltiples despertares, sueño no reparador y rigidez matinal¹⁻⁴. En los últimos años, varios trabajos han estudiado estas alteraciones del sueño y su posible papel en la etiopatogenia de la FM.

Anomalía alfa-delta del sueño no REM

La observación clínica de que la mayoría de pacientes con FM referían alteraciones del sueño llevó a Moldofsky et al a la realización de estudios polisomnográficos en estos pacientes, pensando que quizá los trastornos del sueño podrían alterar o modular la percepción del dolor¹⁹. De este modo, se observó la primera anomalía "objetiva" encontrada en estos pacientes, consistente en la observación de un patrón anormal en el EEG de sueño, llamado sueño alfa-delta y caracterizado por una intromisión de ondas alfa (propias de la

vigilia y sueño REM), en un sueño predominantemente de ondas deltas (sueño de ondas lentas, fases 3 y 4 de sueño no-REM).

En el curso de sus investigaciones observaron que la intromisión del patrón alfa no era exclusiva del sueño delta, sino que también ocurría en otras fases del sueño²⁰, por lo que sería más correcta su denominación como anomalía EEG-alfa. Desde 1975, este patrón de arquitectura del sueño ha sido encontrado en más de 100 pacientes por el grupo de Moldofsky y estos hallazgos han sido confirmados igualmente por otros autores²¹⁻²⁴.

En su estudio de 1975, Moldofsky et al¹⁹ también observaron que cuando a 4 voluntarios sanos se les provocaba, mediante estímulos auditivos, la intromisión de ondas alfa durante el sueño no REM, comenzaban a experimentar cansancio muscular y dolor a la presión sobre los puntos fibromiálgicos, sugiriendo así la potencial importancia de las alteraciones del sueño en el comienzo de los síntomas de la FM.

Aunque el sueño alfa-delta se asocia comúnmente con la FM, no es un hallazgo específico. La descripción original se hizo en pacientes con alteraciones psicológicas²⁵. También se ha descrito en un 15% de personas sanas, como un rasgo familiar²⁶, lo cual podría sugerir que este patrón alfa de sueño no REM pudiera ser una peculiaridad determinada genéticamente que predisponga a algunos individuos a la FM bajo unas condiciones adversas especiales²⁷. También se ha observado este patrón como respuesta al estrés emocional después de un

TABLA I
Alteraciones del sueño en el síndrome de fibromialgia

Clínicas
Dormir mal
Sueño no reparador
Rigidez matinal
Sensación de piernas inquietas/calambres nocturnos
Polisomnográficas
Intromisión de ondas alfa en fases III y IV no REM (sueño alfa-delta)
Múltiples <i>arousals</i>
Disminución de fases III y IV de sueño no REM
Elevada prevalencia de SAS en varones con FM

FM: fibromialgia.

Correspondencia: Dr. B. Álvarez Lario.
Sección de Reumatología. Hospital General Yagüe.
Avda. del Cid Campeador, 96.
09005 Burgos.

Recibido: 9-10-96; aceptado para su publicación: 15-10-96.

Arch Bronconeumol 1997; 33: 143-147

traumatismo²⁸, en pacientes con síndrome de apnea del sueño (SAS)²⁹, en la artritis reumatoide³⁰, en la artrosis³¹, en el síndrome de Sjögren³², en asociación con mioclonías nocturnas³³ y bruxismo³⁴ y también cuadros febriles^{35,36}. Es interesante destacar que la FM ha sido asociada con la mayoría de estas causas de sueño alfa-delta. Los pacientes con FM presentarían esta intromisión de ondas alfa en aproximadamente el 60% del sueño no REM, en contraste con los controles normales, pacientes con insomnio y distímicos, que tendrían una intromisión alfa de un 25%^{28,37}.

Algunos estudios recientes han cuestionado la presencia de intromisión de actividad alfa en el sueño no REM de los pacientes con FM. En un estudio no se encontraron diferencias en la intromisión de ondas alfa entre los pacientes con FM y los controles sanos, aunque los pacientes con FM tenían más presencia de actividad frontal alfa³⁸. En otro trabajo se observaron frecuentes interrupciones del sueño, *arousals*, pero no detectaron intromisión alfa en sueño no REM, aunque sí encontraron con frecuencia ondas alfa en relación con el sueño ligero y con los *arousals*³⁹. Finalmente, un tercer estudio observó que la intromisión alfa no REM sólo se encontraba en una pequeña proporción de pacientes con FM (aproximadamente en un tercio), y que ésta no se correlacionaba con la severidad de los síntomas⁴⁰.

Las discrepancias entre estos estudios pudiera deberse a la existencia de dos tipos de sueño alfa-delta. Según Scheuler⁴¹, en uno de los tipos la actividad alfa es más o menos continua, teniendo la máxima intensidad en las regiones frontales y predominando durante las fases 3 y 4 de sueño no REM; en este caso, la actividad delta regular y continua de estas fases no estaría interrumpida. El segundo tipo seguiría a los *arousals*, y en este caso la actividad alfa está precedida de otros signos poligráficos de actividad y muestra un carácter cíclico; este patrón se relacionaría con el sueño fragmentado que se ve en los pacientes con SAS y movimientos periódicos de piernas. Por otra parte, diversos autores han destacado la dificultad para cuantificar visualmente la actividad alfa que podría llevar a diferencias individuales de interpretación^{39,42}.

Disminución del sueño profundo

Además de la alteración cualitativa del sueño en la FM descrita previamente, se ha observado también una disminución en el tiempo teórico de sueño profundo en estos pacientes^{19,43}.

En 1976, Moldofsky et al suprimieron a 6 voluntarios la fase 4 de sueño no REM y a otros seis el sueño REM. Sólo presentaron dolores, cansancio y puntos dolorosos aquellos a los que se había suprimido la fase 4 no REM²⁰. Esta supresión no sólo inducía la aparición de dolores y puntos dolorosos, sino también cansancio, anorexia, diarrea y cambios de humor. Recientemente, otros autores han realizado un estudio similar, publicado de forma preliminar⁴⁴, con resultados semejantes a los del estudio de Moldofsky. En este caso la supresión de las fases 3 y 4 no REM producía síntomas de FM más intensos que la supresión sólo de la fase 4 no REM.

Estos hallazgos sugieren que la disminución de las fases 3 y 4 no REM pudiera tener importancia en el inicio y/o mantenimiento de la sintomatología fibromiálgica.

La densidad EEG en las bandas de frecuencia más bajas probablemente refleja mejor que otros datos la función restauradora del sueño⁴⁵. Recientemente, mediante monitorización ambulatoria del sueño y su análisis con un modelo autorregresivo asistido por ordenador, se ha observado en los pacientes con FM un predominio en las bandas de frecuencia más altas (alfa y sigma) y un descenso en la densidad y energía total de las bandas de baja frecuencia (delta y theta) del sueño no REM, lo que conlleva menos fases 3 y 4 no REM en estos pacientes⁴³. Además, la disminución de poder de frecuencias delta era más acusada en el primer ciclo del sueño, que parece ser el más importante en la homeostasia del sueño⁴³.

Otros trastornos del sueño

En los últimos años varios autores han puesto de manifiesto, como hallazgo más notable en los estudios de sueño de los pacientes con FM, la presencia de múltiples *arousals*. Jennum et al⁴⁶ compararon la arquitectura del sueño en 40 pacientes con FM y 10 controles sanos, encontrando fundamentalmente una mayor presencia de *arousals* en aquellos con FM. Igualmente, Doherty y Smith³⁹ han puesto de manifiesto la presencia de frecuentes episodios de interrupción del sueño.

Otro grupo de investigaciones que abogan por la importancia del sueño en la fisiopatología de la FM son las que derivan del beneficio terapéutico que proporciona a estos pacientes el uso de fármacos que aumentan el tiempo de sueño profundo, fundamentalmente los anti-depresivos tricíclicos. Diversos estudios controlados han demostrado su eficacia, en especial de la amitriptilina en el control de los síntomas dolorosos y del sueño en los pacientes con FM⁴⁷⁻⁴⁹. Las dosis usadas en estos estudios son muy bajas, y los efectos terapéuticos se aprecian muy pronto para atribuirlos a un claro efecto antidepressivo^{50,51}. Se cree que el mecanismo de acción de los tricíclicos sobre el sueño se debe al bloqueo de la recaptación de serotonina en la hendidura sináptica, teniendo así un efecto serotoninérgico⁵², siendo este neuropéptido uno de los principales neurotransmisores en la regulación del sueño no REM⁵³. Sin embargo, otros factores deben estar involucrados, dado que la amitriptilina, que hasta el momento ha sido el fármaco más eficaz en el tratamiento de la FM, es menos serotoninérgica que otros compuestos que han demostrado poca o ninguna eficacia en el tratamiento de la FM⁵⁴. In vitro, los antidepressivos tricíclicos bloquean también los receptores alfa-2-adrenérgicos, así como los receptores H₁ y H₂ de la histamina⁵⁵, y estas sustancias intervienen también en la regulación de los ciclos vigilia/sueño⁵³.

Recientemente, se ha observado una elevada prevalencia de síndrome de piernas inquietas y calambres nocturnos en los pacientes con FM, comparados con enfermos de artritis reumatoide y controles sanos⁵⁶.

Finalmente, la descripción de casos de FM asociados a otros trastornos del sueño, como la narcolepsia^{57,58}, las

mioclonías nocturnas^{33,59} y el SAS²⁹, ha apoyado aún más la hipótesis de los trastornos del sueño como factores de especial importancia en el origen o mantenimiento de los síntomas fibromiálgicos.

Síndrome de las apneas del sueño y fibromialgia

Si las alteraciones del sueño descritas (intromisión de patrones alfa en sueño no REM, disminución del tiempo de sueño profundo, *arousals*, etc.) fuesen de notable importancia en la fisiopatología o el origen de la FM, sería esperable que otras entidades que presentasen alteraciones del sueño similares se asociasen con una elevada prevalencia de FM. Por otra parte, si los pacientes con FM presentasen una elevada prevalencia de SAS, este podría ser el origen de las alteraciones del sueño descritas en la FM. Los pacientes con SAS duermen y descansan mal, presentan una importante reducción en las fases de sueño profundo y numerosos *arousals* que habitualmente se siguen de intromisión de ritmo alfa en el EEG^{60,61}. Estos hechos han llevado a varios autores a estudiar la asociación de SAS y FM (tabla II).

Molony et al²⁹ describieron el primer caso de asociación FM y SAS. Se trataba de un varón de 54 años, que sufría de dolores difusos desde la edad de 40 años. Tenía, además, una larga historia de somnolencia diurna y era fuerte roncadador. En el estudio polisomnográfico se observaron 11,8 apneas por hora de sueño. En vista de esta observación, estos mismos autores estudiaron la presencia de FM en 11 varones diagnosticados de SAS (siendo el criterio de SAS la presencia de al menos 2 apneas por hora de sueño), encontrando que tres (27%) cumplían los criterios de FM, mientras que una población masculina de control sólo cumplía los criterios de FM en el 3,8% de los casos.

Sin embargo, cuando nuestro grupo de trabajo estudió la presencia de FM en 30 pacientes con SAS (27 varones y 3 mujeres) sólo una paciente cumplía los criterios de FM⁶². En este caso se definió el SAS por la presencia de un índice de apnea superior a 10. Todos los pacientes con SAS tenían repercusión clínica importante y la media del índice de apnea fue $30,3 \pm 12,8$. No parecía por tanto que los trastornos del sueño descritos en el SAS fuesen capaces de inducir un cuadro de FM en los varones. Recientemente, Donald et al obtuvieron resultados semejantes⁶³ al estudiar 82 pacientes con SAS y encontrar que sólo dos (2,4%) cumplían los criterios de FM. Sin embargo, el 50% de los casos con SAS presentaban dolores musculoesqueléticos, aunque no cumpliesen los criterios de FM.

En el sentido contrario, diversos trabajos han estudiado la presencia de SAS en pacientes con FM. May et al³⁴ estudiaron la presencia de SAS en 117 pacientes con FM (92 mujeres y 25 varones). A todos se les investigó la somnolencia diurna, el sueño no reparador, el cansancio matinal, la cefalea, los ronquidos y el sobrepeso, así como las anomalías de la respiración durante el sueño. Si existía esta última alteración o si estaban presentes cuatro de los restantes síntomas o signos, se realizaba un estudio polisomnográfico. Con estos criterios se realizó un estudio polisomnográfico a 4 de las 92

TABLA II
Asociación entre el síndrome de las apneas del sueño y la fibromialgia

	n	Sexo	Prevalencia (%)
Prevalencia de FM en pacientes con SAS			
Molony et al ²⁹	11	V	27
Álvarez et al ⁶²	30	27 V, 3 M	3,3
Donald et al ⁶³	82	72 V, 10 M	2,4
Prevalencia de SAS en pacientes con FM			
Molony et al ²⁹	7	M	0
Jennum et al ⁴⁶	20	M	Sin diferenciación control
May et al ³⁴	92	M	2,2
	25	V	44
Álvarez et al ⁶⁴	28	M	3,5

SAS: síndrome de apneas del sueño; FM: fibromialgia.

mujeres y a 13 de los 25 varones. Dos de las mujeres (2,2% del total) y 11 de los varones (44% del total) fueron diagnosticados de SAS (al presentar un índice de apnea-hipopnea [IAH] superior a 5), observándose así en los varones una elevada prevalencia de SAS no diagnosticado previamente y, por tanto, con poca repercusión clínica. La media del IAH fue de 12 (intervalo: 6-18) para las mujeres y de 18 para los varones (intervalo: 5,1-46). Un problema de este trabajo, en lo que se refiere a las mujeres, pudiera ser los criterios de selección utilizados. De hecho sólo 4 de las 92 mujeres pasaron estos criterios, que pudieran de alguna manera discriminar a las mujeres.

Igualmente Jennum et al⁴⁶ observaron una prevalencia elevada de SAS al comparar mediante polisomnografía a 20 mujeres con FM y 10 controles, y Molony et al²⁹ observaron casos de SAS oculto al realizar estudios polisomnográficos a 7 mujeres con FM.

En un reciente trabajo hemos estudiado mediante pulsoximetría la presencia de desaturaciones nocturnas en 28 mujeres con FM y 15 controles⁶⁴. Los resultados indican que las pacientes con FM presentaron menor saturación mínima, mayor número de desaturaciones y estuvieron más tiempo durante la noche en saturaciones de oxígeno inferiores al 92 y al 90% que el grupo control. Posteriormente, se investigó si estas desaturaciones se debían a la coexistencia de un SAS mediante la encuesta de somnolencia diurna de Epworth (ESE)⁶⁵. La ESE es un cuestionario, autoadministrado, sobre las posibilidades de quedarse dormido en 8 situaciones de la vida ordinaria⁶⁶. Esta encuesta ha sido validada para la evaluación inicial de pacientes con SAS. Además, en esta encuesta las puntuaciones obtenidas por varones y mujeres no son diferentes⁶⁶⁻⁶⁸. A las pacientes con una puntuación superior a 10 en la ESE se les realizó un estudio polisomnográfico. No hubo diferencias en las puntuaciones obtenidas en la ESE entre FM y controles. Sólo una paciente con FM y un caso control fueron diagnosticadas como SAS (definido por un IAH superior a 5).

En definitiva, estos hallazgos se podrían resumir en que no se ha observado una elevada prevalencia de SAS

en las mujeres con FM^{29,34,46,63}. No hay datos sobre la prevalencia de FM en mujeres con SAS, probablemente por la dificultad de obtener una muestra suficiente, lo cual sería más interesante a la hora de determinar si los trastornos del sueño descritos pueden provocar la aparición de dolores. No hay que olvidar que, tal y como están definidos actualmente, la FM es una enfermedad básicamente que predomina en las mujeres¹⁻⁴ y el SAS en los varones^{60,61}. Finalmente, las pacientes con FM presentan desaturaciones nocturnas⁶⁴ que no son debidas a la presencia de un SAS asociado⁶⁵. Es posible que estas desaturaciones sean debidas a la debilidad de la musculatura respiratoria que se ha observado mediante pruebas funcionales respiratorias en los pacientes con FM⁶⁹.

Los resultados en los varones tampoco son claros. Por un lado, los datos indican que los varones con FM tienen una elevada prevalencia de SAS, en general leves, con poca repercusión clínica y no diagnosticados previamente³⁴. De igual modo, los varones con SAS leves tienen una elevada prevalencia de FM²⁹. Sin embargo, cuando se estudian SAS con mayor repercusión clínica y que, en principio, debían acompañarse de una mayor prevalencia de FM, no se observa ninguna asociación entre ambas entidades^{62,63}. La explicación a estos hallazgos que parecen discordantes pudiera estar en parte en los diversos criterios para el diagnóstico de SAS (número de apneas/hora y presencia o no de datos clínicos). Según donde se ponga la zona de corte, pueden ser diagnosticados como SAS pacientes con poca o nula repercusión clínica. Por otra parte, es posible que los pacientes con SAS y repercusión clínica importante estén protegidos contra el desarrollo de un cuadro doloroso como la FM al activar la hipoxia y/o hipercapnia la producción endógena de endorfinas^{70,71}, lo cual llevaría a estos pacientes a una situación de relativa analgesia.

Conclusiones

Los pacientes con FM presentan sin duda trastornos del sueño. Permanece, sin embargo, la duda de si estos trastornos son primarios o se producen precisamente por el cuadro doloroso. Así la intromisión alfa, los múltiples despertares y la disminución de sueño profundo podrían deberse a la acción de los propios estímulos dolorosos sobre la arquitectura del sueño. Sin embargo, algunos datos parecen indicar claramente que estos trastornos pueden tener importancia en el origen o mantenimiento de los síntomas fibromiálgicos, fundamentalmente la aparición de cuadros FM-like con la supresión de las fases 3 y 4 no REM y su asociación a SAS leves en varones. La reciente descripción de desaturaciones nocturnas en las pacientes con FM⁶⁴ abre una nueva vía en la etiopatogenia de la FM al enlazar los trastornos del sueño con la hipoxia muscular descrita también en estos pacientes⁷²⁻⁷³.

BIBLIOGRAFÍA

1. Yunus MB, Masi AT, Calabro JJ, Miller KA, Feigenbaum SL. Primary fibromyalgia (fibrositis): clinical study of 50 patients with matched normal controls. *Sem Arthritis Rheum* 1981; 11: 151-171.
2. Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB, Bennett R, Bombardier C, Goldenberg DL et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 1990; 33: 160-172.
3. Smythe H. "Fibrositis" and other diffuse musculoskeletal syndromes. En: Kelly WN, Harris ED, Ruddy S, Sledge CB, editores. *Textbook of rheumatology*. Filadelfia: WB Saunders, 1985; 481-489.
4. Campbell SM, Clark S, Tindall EA, Forehand ME, Bennet RM. Clinical characteristics of fibrositis: I. A blinded, controlled study of symptoms and tender points. *Arthritis Rheum* 1983; 26: 817-824.
5. Goldenberg DL. Desafíos en el diagnóstico y tratamiento de la fibromiálgia. *Hospital Practice* (ed. esp.) 1990; 5: 23-29.
6. Rice JR. "Fibrositis" syndrome. *Med Clin North Am* 1986; 70: 455-468.
7. Boissevain MD, McCain GA. Toward an integrated understanding of fibromyalgia syndrome. I Medical and pathophysiological aspects. *Pain* 1991; 45: 227-238.
8. Houvenagel E. La fibromyalgie: concepts pathogeniques. *Rev Rhum Mal Osteoartic* 1993; 60: 223-228.
9. Goldenberg DL. Psychophysical symptoms and psychiatric diagnosis in patients with fibromyalgia. *J Rheumatol* 1989; (Supl 19) 16: 127-130.
10. Hudson JI, Pope HG. Fibromyalgia and psychopathology: is fibromyalgia a form of affective spectrum disorder? *J Rheumatol* 1989; (Supl 19) 16: 15-22.
11. Yunus MB. Towards a model of pathophysiology of fibromyalgia: aberrant central pain mechanism with peripheral modulation. *J Rheumatol* 1992; 19: 846-850.
12. Ferraccioli G, Cavalieri F, Salaffi F, Fontana S, Scita F, Nolli M, Maestri D. Neuroendocrinologic findings in primary fibromyalgia (soft tissue chronic pain syndrome) and other chronic rheumatic conditions (rheumatoid arthritis, low back pain). *J Rheumatol* 1990; 17: 869-873.
13. Bennett RM, Clark JR, Campbell SM, Burckhardt CS. Low levels of somatomedin C in patients with fibromyalgia syndrome: a possible link between sleep and muscle pain. *Arthritis Rheum* 1992; 35: 1.113-1.116.
14. Hader N, Rimon D, Kinarty A, Lahat N. Altered interleukin-2 secretion in patients with primary fibromyalgia syndrome. *Arthritis Rheum* 1991; 34: 866-872.
15. Klein R, Bansch M, Berg PA. Clinical relevance of antibodies against serotonin and gangliosides in patients with fibromyalgia syndrome. *Psychoneuroendocrinology* 1992; 17: 593-598.
16. Hernandez W, Valenzuela A, Quijada J, García A, De La Iglesia JL, Gutiérrez A et al. Lymphocyte subpopulations in patients with primary fibromyalgia. *J Rheumatol* 1994; 21: 2.122-2.124.
17. Henriksson KG, Bengtsson A. Muscle biopsy findings of possible diagnostic importance in primary fibromyalgia (fibrositis, myofascial syndrome). *Lancet* 1982; 2: 1.395.
18. Yunus MB, Kalyan-Raman UP, Kalyan-Raman K, Masi AT. Pathologic changes in muscle in primary fibromyalgia syndrome. *Am J Med* 1986; 81 (Supl 3A): 38-42.
19. Moldofsky H, Scarisbrick P, England R, Smythe H. Musculoskeletal symptoms and non-REM sleep disturbance in patients with "fibrositis syndrome" and healthy subjects. *Psychosom Med* 1975; 37: 341-351.
20. Moldofsky H, Scarisbrick P. Induction of neurasthenic musculoskeletal pain syndrome by selective sleep stage deprivation. *Psychosom Med* 1976; 38: 35-44.
21. Ware JC, Russell J, Campos E. Alpha intrusions into the sleep of depressed and fibromyalgia syndrome (fibrositis) patients. *Sleep Res* 1986; 15: 210.
22. Branco J, Atalaia A, Paiva T. Sleep cycles and alpha-delta sleep in fibromyalgia syndrome. *J Rheumatol* 1994; 21: 1.113-1.117.
23. Anch AM, Lue FA, McLean AW, Moldofsky H. Sleep physiology and psychological aspects of the fibrositis (fibromyalgia) syndrome. *Can J Psychol* 1991; 45: 179-184.
24. Drewes AM, Svendsen L, Nielsen KD, Taagholt SJ, Bjerregard K. Quantification of alpha-EEG activity in fibromyalgia: A study based on ambulatory sleep monitoring. *J Musculoskeletal Pain* 1994; 2: 33-53.
25. Hauri P, Hawkins DR. Alpha-delta sleep. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1973; 24: 233-237.
26. Scheuler W, Kubicki S, Marquardt J. The alpha sleep pattern-quantitative analysis and functional aspects. En: Koella WP, Obal

- F, Schulz H, editores. Sleep '86. Stuttgart: Gustav Fischer Verlag, 1988; 86.
27. Moldofsky H. Sleep-wake mechanisms in fibrositis. *J Rheumatol* 1989; 16: (Supl 19) 47-48.
 28. Saskin P, Moldofsky H, Lue F. Sleep and posttraumatic rheumatic pain modulation disorder (fibrositis syndrome). *Psychosom Med* 1986; 48: 319-323.
 29. Molony RR, McPeck DM, Schiffman PL, Frank M, Neubaver JA, Schwartzberg M, Seibold JR. Sleep, sleep apnea and the fibrositis syndrome. *J Rheumatol* 1986; 13: 797-800.
 30. Moldofsky H, Lue FA, Smythe HA. Sleep and morning symptoms in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1983; 10: 373-379.
 31. Moldofsky H, Lue FA, Saskin P. Sleep and morning pain in primary osteoarthritis. *J Rheumatol* 1987; 14: 124-128.
 32. Gudbjörnsson B, Broman JE, Hetta J, Hällgren R. Sleep disturbances in patients with primary Sjögren's syndrome. *Br J Rheumatol* 1993; 32: 1.072-1.076.
 33. Moldofsky H, Tullis C, Lu FA. Sleep related myoclonus in rheumatic pain modulation disorder (fibrositis syndrome). *J Rheumatol* 1986; 13: 614-617.
 34. May KP, West SG, Baker MR, Everett DW. Sleep apnea in male patients with the fibromyalgia syndrome. *Am J Med* 1993; 94: 505-508.
 35. Moldofsky H, Saskin P, Lue FA. Sleep and symptoms in fibrositis syndrome after a febrile illness. *J Rheumatol* 1988; 15: 1.701-1.704.
 36. Moldofsky H. Nonrestorative sleep and symptoms after a febrile illness in patients with fibrositis and chronic fatigue syndrome. *J Rheumatol* 1989; 16: (Supl 19) 150-153.
 37. Gupta M, Moldofsky H. Dysthymic disorder and rheumatic pain modulation disorder (fibrositis syndrome): a comparison of symptoms and sleep physiology. *Can J Psychiat* 1986; 31: 608-616.
 38. Horne JA, Shackell BS. Alpha-like activity in non-REM sleep and the fibromyalgia (fibrositis) syndrome. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1991; 79: 271-276.
 39. Doherty M, Smith J. Elusive "alpha-delta" sleep in fibromyalgia and osteoarthritis (letter). *Ann Rheum Dis* 1993; 52: 245.
 40. Carette S, Oakson G, Guimont C, Steriade M. Sleep electroencephalography and the clinical response to amitriptyline in patients with fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 1995; 38: 1.211-1.217.
 41. Scheuler W, Rappelsberger P, Schmartz F, Pastelak-Price C, Petcher H, Kubicki S. Periodicity analysis of sleep EEG in the second and minute ranges-examples of application in different alpha activities in sleep. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1990; 76: 222-234.
 42. Smythe HA. Studies of sleep in fibromyalgia; techniques, clinical significance, and future directions. *Br J Rheumatol* 1995; 34: 897-900.
 43. Drewes AM, Nielsen KD, Taagholt SJ, Bjerregard K, Svendsen L, Gade J. Sleep intensity in fibromyalgia: Focus on the microstructure of the sleep process. *Br J Rheumatol* 1995; 34: 629-635.
 44. Older SA, Danning CL, Battafarano DF, Ward JA, Grady EP. Delta wave sleep suppression and fibromyalgia symptoms in healthy subjects: a preliminary reappraisal of the Moldofsky hypothesis [resumen]. *Arthritis Rheum* 1994; 34 (Supl): 348.
 45. Feinberg I, Floyd TC. Systematic trends across the night in human sleep cycles. *Psychophysiology* 1979; 16: 283-291.
 46. Jennum P, Drewes AM, Andreasen A, Nielsen KD. Sleep and other symptoms in primary fibromyalgia and healthy controls. *J Rheumatol* 1993; 20: 1.756-1.759.
 47. Carette S, McCain GA, Bell DA, Fam AG. Evaluation of amitriptyline in primary fibrositis. *Arthritis Rheum* 1986; 29: 655-659.
 48. Jaeschke R, Adachi J, Guyatt G, Keller J, Wong B. Clinical usefulness of amitriptyline in fibromyalgia: the results of 23 N-of-1 randomized controlled trials. *J Rheumatol* 1991; 18: 447-451.
 49. Carette S, Bell MJ, Reynolds WJ, Haraoui B, McCain GA, Bykers VP et al. Comparison of amitriptyline, ciclobenzaprime and placebo in the treatment of fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 1994; 37: 32-40.
 50. Goldenberg DL. Psychiatric and psychologic aspects of fibromyalgia syndrome. *Rheum Dis Clin North Am* 1989; 15: 105-114.
 51. Goldenberg DL. Treatment of fibromyalgia syndrome. *Rheum Dis Clin North Am* 1989; 15: 61-71.
 52. Russell IJ. Neurohormonal aspects of fibromyalgia syndrome. *Dis Rheum Clin North Am* 1989; 15: 149-169.
 53. Jones BA. The sleep-wake cycle: basic mechanism. *J Rheumatol* 1989; 16: (Supl 19): 49-51.
 54. Cortet B, Houvenagel E, Forzy G, Vincent G, Delcambre B. Evaluation de l'efficacité d'un traitement sérotoninergique (chlorhydrate de fluoxétine au cours de la fibromyalgie). *Rev Rhum Mal Ostéoartic* 1992; 59: 497-500.
 55. Masi AT, Yunus MB. Fibromyalgia -which is the best treatment? A personalized comprehensive, ambulatory, patient-involved management programme. *Bailliere's Clin Rheumatol* 1990; 4: 333-370.
 56. Yunus MB, Aldag JC. Restless legs syndrome and leg cramps in fibromyalgia syndrome. A controlled study. *Br Med J* 1996; 312: 1.339.
 57. Hudson JI, Goldenberg DL, Pope HG Jr, Keck PE Jr, Schlesinger L. Comorbidity of fibromyalgia with medical and psychiatric disorders. *Am J Med* 1992; 92: 363-367.
 58. Disdier P, Genton P, Milandre C, Bernard PM, Millet Y. Fibrositis syndrome and narcolepsy. *J Rheumatol* 1993; 20: 888-889.
 59. Moldofsky H, Tullis C, Lu FA, Quance G, Davidson J. Sleep-related myoclonus in rheumatic pain modulation disorder (fibrositis syndrome) and in excessive daytime somnolence. *Psychosom Med* 1984; 46: 145-151.
 60. Shepard JW. Physiologic and clinical consequences of sleep apnea. *Sem Res Med* 1988; 9: 560-568.
 61. Smith PL. Evaluation of patients with sleep disorders. *Sem Resp Med* 1988; 9: 534-539.
 62. Álvarez Lario B, Terán J, Alonso JL, Alegre J, Arroyo I, Viejo JL. Lack of association between fibromyalgia and sleep apnea syndrome. *Ann Rheum Dis* 1992; 51: 108-111.
 63. Donald F, Esdaile JM, Kimoff JR, Fitzcharles MA. Musculoskeletal complaints and fibromyalgia in patients attending a respiratory sleep disorders clinic. *J Rheumatol* 1996; 23: 1.612-1.616.
 64. Álvarez Lario B, Alonso Valdivielso JL, Alegre López J, Martel Soteres C, Viejo Bañuelos JL, Marañón Cabello A. Fibromyalgia syndrome: overnight falls in arterial oxygen saturation. *Am J Med* 1996; 101: 54-60.
 65. Álvarez Lario B, Alegre López J, Alonso Valdivielso JL, Terán J, Viejo JL. Epworth sleepiness scale in fibromyalgia syndrome [resumen]. *Rheumatol Eur* 1995 (Supl 3); 24: 158.
 66. Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth Sleepiness Scale. *Sleep* 1991; 14: 540-545.
 67. Johns MW. Reliability and factor analysis of the Epworth Sleepiness Scale. *Sleep* 1992; 15: 376-381.
 68. Johns MW. Daytime sleepiness, snoring and obstructive sleep apnea. *The Epworth Sleepiness Scale*. *Chest* 1993; 103: 30-36.
 69. Lurie M, Caidahl K, Johansson G, Bake B. Respiratory function in chronic primary fibromyalgia. *Scand J Rehabil Med* 1990; 22: 151-155.
 70. Gislason T, Almqvist M, Boman G, Lindholm CE, Terenius L. Increased CSF opioid activity in sleep apnea syndrome. Regression after successful treatment. *Chest* 1989; 96: 250-254.
 71. Greenberg HE, Rapoport DM, Rothenberg SA, Kanensiger LA, Norman RG, Goldring RM. Endogenous opiates modulate the postapnea ventilatory response in the obstructive sleep apnea syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143: 1.282-1.287.
 72. Bengtsson A, Henriksson KG, Larsson J. Reduced high-energy phosphate levels in the painful muscles of patients with primary fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 1986; 29: 817-821.
 73. Lund N, Bengtsson A, Throborg P. Muscle tissue oxygen pressure in primary fibromyalgia. *Scand J Rheumatol* 1986; 15: 165-173.