

Fibromialgia: cuando el distrés se vuelve dolor (no) simpático.

Por doctor Martínez-Lavín

Fibromyalgia when distress becomes (un)sympathetic pain. Manuel Martinez-Lavin MD - Jefe, Departamento de Reumatología. Instituto Nacional de Cardiología. México - www.hindawi.com/journals/prt/aip/981565.pdf

Abstracto

La fibromialgia es un doloroso desorden relacionado con el estrés. Un asunto clave en las investigaciones de la fibromialgia es investigar cómo el distrés se puede convertir en dolor. El sistema nervioso simpático es el elemento más importante del sistema de respuesta al estrés. En modelos animales, trauma físico, infección o ruido distresante pueden inducir conexiones anormales entre el sistema nervioso simpático y el sistema nociceptivo. Los canales de sodio de los ganglios de la raíz dorsal facilitan este tipo de dolor simpático.

Similares mecanismos pueden operar en la fibromialgia. Se han descrito signos de hiperactividad simpática en esta enfermedad. Factores genéticos y/o un estilo de vida distresante pueden llevar a este estado de hiperactividad simpática. Traumas e infecciones son reconocidos desencadenantes de la fibromialgia. Las mujeres que sufren de fibromialgia tienen dolor evocado por catecolamina. La disfunción simpática también puede explicar los síntomas de la fibromialgia no relacionados con el dolor.

En conclusión: En la fibromialgia el distrés se podría convertir en dolor mediante una forzada hiperactividad del componente simpático del sistema de respuesta al estrés.

Introducción

El asunto clave en las investigaciones de la fibromialgia (FM) es definir porqué las personas que sufren de esta enfermedad tienen tanto dolor. La FM es un desorden relacionado con el estrés [1]. Pacientes con FM a menudo asocian el comienzo de su enfermedad con una situación particularmente llena de estrés, como un trauma físico o emocional [2-4] o con diferentes tipos de infecciones [5]. Adicionalmente es frecuente que estén inmersos en un estilo de vida distresante [6]. Este artículo revisa la evidencia científica que sugiere que, en la FM, el distrés se vuelve dolor mediante un mal funcionamiento del componente simpático del sistema de respuesta al estrés.

Se analizarán los siguientes tópicos:

- Definición de estrés, distrés y de alostasis.
- El sistema nervioso simpático como elemento clave del sistema de respuesta al estrés.
- El sistema nervioso autonómico como complejo sistema adaptivo.
- Modelos animales que vinculan el desarrollo del dolor simpático con traumas físicos o emocionales y con diferentes tipos de infecciones.
- Los canales de sodio de los ganglios de las raíces dorsales como elementos clave en el dolor mantenido simpáticamente.
- Distrés físico e emocional en FM.
- Datos genéticos y clínicos que sugieren que la FM es un síndrome de dolor neuropático mantenido simpáticamente.
- Conclusiones.

Estrés, distrés e alostasis.

El término estrés se utiliza de varias maneras y tiene diferentes interpretaciones. La palabra estrés se utiliza para describir la causa (factor estresante) o el efecto (estresado) de un fenómeno.

Una definición fisiológica aceptable de de estrés podría ser “cualquier estímulo, físico o emocional, que amenaza la homeostasis” [7]. El término distrés también es ambiguo. Fue acuñada por Selye como describir las respuestas maladaptivas al estrés que llevan a daño somático y/o psicológico [8]. El componente emocional de distrés se manifiesta como ansiedad, agotamiento y/o depresión. Hay otros términos médicos relacionados con el estrés, como alostasis (el esfuerzo adicional necesario para mantener el equilibrio) y carga alostática (el precio que el cuerpo paga por ser forzado a adaptarse a situaciones psicosociales o físicas adversas). Estos términos también pueden ser pertinentes en el estudio de la patogénesis de la

FM [9]. Estrés, distrés y alostasis tienen connotaciones, tanto físicas, como emocionales. Nuevos abordajes para comprender enfermedades complejas, como la FM, se alejan del dualismo cartesiano de mente-cuerpo, y vez de ello abrazan un abordaje científico holístico [10].

Sistema nervioso simpático como elemento clave del sistema de respuesta al estrés

Los animales vertebrados, incluyendo los humanos, intentan acomodarse a situaciones estresantes mediante la acción alostática de su sistema de respuesta al estrés. Este sistema dinámico se compone principalmente de un elemento hormonal, el eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal, y un componente neural, los sistemas nervioso simpático y parasimpático [1,11]. Ambas partes del sistema de respuesta al estrés están íntimamente integradas y son complementarias. Esta revisión se centrará en el sistema nervioso simpático, porque la activación descontrolada de este sistema en la FM puede en teoría convertir el distrés en dolor.

El sistema nervioso simpático es la parte "aceleradora" del sistema nervioso autónomo. Su contrapartida calmante antagónica es el sistema nervioso parasimpático. El sistema nervioso autónomo es el encargado de mantener la homeostasis mediante las acciones armoniosas e opuestas de estas dos ramas. Este equilibrio mantiene las funciones de los órganos internos, y también mantiene las constantes vitales.

Han sido identificadas estructuras del sistema nervioso central que generan patrones de respuesta autonómica. Estos generadores de patrones se encuentran en múltiples niveles en el sistema nervioso central, incluyendo el hipotálamo y el locus coeruleus, y se pueden combinar en patrones temporales y espaciales para servir a su vez una amplia gama de necesidades de comportamiento [11].

El sistema nervioso simpático periférico consiste en una rica red neural que se origina en la sección torácica-lumbar de la columna vertebral. Las neuronas simpáticas pre-ganglionares tienen cuerpos celulares dentro de los cuernos de la sustancia gris medular. Las fibras nerviosas de estos cuerpos celulares se extienden a tres tipos de ganglios agrupados en parejas de cadenas simpáticas paravertebrales, varios plexos distales sin pareja y ganglios terminales o colaterales cerca del órgano diana. Fibras simpáticas posganglionares inervan el tronco y las extremidades a través de los nervios espinales. La distribución simpática a la cabeza y al cuello proviene de los tres ganglios de la cadena simpática cervical. Los ganglios pre-vertebrales desaparejados residen en el abdomen y la pelvis, anterior a la columna vertebral, y son los ganglios celiaco, mesentérico superior, aórtico-renal y mesentérico inferior. Las fibras posganglionares derivadas de enlaces sinápticos de las fibras superiores torácicas simpáticas en los ganglios vertebrales forman los plexos terminales cardíaco, esófago y pulmonar. Las fibras posganglionares de los plexos celiaco, mesentérico superior e inferior inervan las vísceras del abdomen y de la pelvis. La médula suprarrenal y otros tejidos cromafines son homólogos a los ganglios simpáticos. La red simpática está muy interconectada. Los troncos

nerviosos unen los ganglios paravertebrales entre sí, de modo que, en respuesta a factores de estrés físico y / o mental, la activación simpática induce una respuesta difusa amplificada que pone a todo el organismo en un estado de máxima alerta, preparado para luchar o huir. La hiperactividad simpática provoca nerviosismo, dilatación de las pupilas, taquicardia, vasoconstricción de piel y visceral y vasodilatación muscular, además de muchas otras reacciones [12].

Las catecolaminas (noradrenalina y adrenalina) son los principales neurotransmisores simpáticos postganglionares que actúan sobre una delicada estructura de amortiguación sináptica, el receptor adrenérgico. Los receptores adrenérgicos son proteínas G acopladas fundamentales para mantener la homeostasis. Estos receptores están ampliamente clasificados como receptores alfa y beta. Los receptores alfa-adrenérgicos están más directamente relacionados con la vasoconstricción, mientras que los receptores beta aumentan el gasto cardíaco y la vasodilatación. Los receptores adrenérgicos se expresan no sólo en el sistema nervioso simpático, sino también en prácticamente cualquier tipo de célula del cuerpo. Los linfocitos y las plaquetas tienen receptores adrenérgicos que son sensibles a las catecolaminas. Por lo tanto, la activación simpática puede tener consecuencias de coagulación e inmunes [13].

La dinámica del sistema nervioso simpático es difícil de evaluar. Las mediciones estáticas de las catecolaminas sanguíneas o urinarias son incapaces de seguir la actividad en constante cambio del sistema nervioso simpático. Afortunadamente, hay un nuevo método dinámico basado en ordenadores que es capaz de estimar la influencia del simpático y del parasimpático en los ritmos cardíacos. Este método se conoce como análisis de la variabilidad del ritmo cardíaco (HRV). Como se verá más adelante, diversos estudios del HRV han encontrado anomalías del sistema nervioso simpático en pacientes con FM.

El sistema nervioso autónomo como sistema adaptativo complejo

La ciencia es una disciplina en constante cambio. El actual modelo médico lineal-reduccionista parece incapaz de comprender la FM y las enfermedades similares. La complejidad es un nuevo paradigma científico que probablemente tendrá un impacto en la práctica de la medicina. La complejidad se originó a partir de la capacidad impresionante del ordenador para realizar cálculos que van mucho más allá de la capacidad del cerebro humano. La complejidad reconoce que el universo está lleno de complejos sistemas que funcionan de una manera aparentemente desordenada en un esfuerzo por adaptarse a los cambios del entorno. En estos sistemas complejos, la magnitud de la respuesta no es proporcional a la intensidad del estímulo, por lo tanto, los algoritmos lineales son inútiles. Del mismo modo, para los sistemas complejos, el todo es diferente de la suma de sus partes, por lo tanto, los enfoques reduccionistas son inútiles. La única manera de entender un sistema complejo es con un enfoque holístico, considerando la dinámica del sistema en su totalidad y la evaluación de su adaptación al medio ambiente. Por lo tanto, el holismo tiene ahora una base científica. Los

sistemas complejos saludables tienen un comportamiento elástico desordenado. Si un sistema complejo se convierte en un comportamiento predecible ordenado, sufre degradación y finalmente se muere.

La complejidad puede cambiar algunos dogmas médicos. La actual visión médica propone que la enfermedad aparece cuando hay desorden en el funcionamiento del cuerpo. La complejidad propone lo contrario: el desorden es saludable y la uniformidad conduce a enfermedad. Existentes correlaciones lineales clínico-patológicas ven el daño estructural como la esencia de la enfermedad. Nuevos paradigmas proponen que la enfermedad es una disfunción.

Paradigmas de la ciencia de la complejidad pueden ayudarnos a entender la FM. El sistema nervioso autónomo puede verse como un complejo sistema adaptativo. Se trata de un sistema jerárquico y descentralizado autorregulado, desde células a neuronas y desde neuronas al sistema nervioso. Cada nivel mantiene una cierta independencia a la vez que contribuye a un nivel más alto de organización. Como se verá más adelante, alteraciones autonómicas en la FM sugieren que hay degradación de este sistema de adaptación, con presencia de rígida hiperactividad simpática. Desde una perspectiva filosófica, la FM puede verse como un intento fallido de nuestro principal sistema adaptativo complejo para dar acomodar a un ambiente hostil [14].

Modelos animales vinculan el desarrollo de dolor simpático a trauma físico u emocional y a diferentes tipos de infecciones

Los modelos animales demuestran que el trauma y el estrés físico pueden causar dolor crónico a través de la transmisión simpática aberrante. La ligadura del nervio ciático es un modelo estándar que se utiliza para estudiar el dolor neuropático [15]. En ratas, la lesión del nervio ciático provoca conexiones anormales entre el sistema nervioso simpático y el sistema nociceptivo. Estos cortocircuitos tienen lugar en los ricos núcleos sinápticos paravertebrales, llamados ganglios de la raíz dorsal. En circunstancias normales, no hay inervación simpática significativa de ganglios de la raíz dorsal.

Las cosas cambian drásticamente después de una lesión en un nervio: hay fibras simpáticas brotando vía sobre-expresión del factor de crecimiento neural. En tales casos, las catecolaminas o la actividad simpática son capaces de inducir dolor e hiperalgesia [16].

Los ganglios de la raíz dorsal también pueden actuar como santuario de agentes infecciosos. El virus del herpes puede permanecer latente durante años en estos sitios. Tras la reactivación, el herpes puede inducir neuroplasticidad de los ganglios de la raíz dorsal. La neuralgia post-herpética puede ser la manifestación dolorosa resultante. Un mecanismo similar puede operar en los casos de la enfermedad de Lyme crónica [17]

Los canales de sodio situados en los ganglios de la raíz dorsal son los guardianes moleculares de la detección del dolor en los nociceptores periféricos. Nueve subunidades del canal del

sodio han sido identificados (Nav1.1-Nav1.9), cada uno con un sistema único de distribución nervioso central y periférico. Una isoforma (Nav1.7) codificada en el gen SCN9A del cromosoma 2q24.3 se expresa predominantemente en las neuronas sensibles al dolor de los ganglios de la raíz dorsal y en los ganglios de las neuronas simpáticas. Una sola mutación Nav1.7 (L858H) induce hiperactividad eléctrica de las neuronas sensoriales en los ganglios de la raíz dorsal y, al mismo tiempo, produce hipo-reactividad de las neuronas de los ganglios simpáticos. Varias "canalopatías de sodio" se han asociado a raros síndromes dolorosos disautonómicos, como eritemalgia primaria y el trastorno paroxístico de dolor extremo (anteriormente síndrome de dolor rectal familiar) [18].

Los modelos animales muestran también cómo el distrés puede llevar al dolor. En ratas, el ruido impredecible puede inducir a hiperalgesia mecánica y crónica, mediada por catecolaminas [19]. Estos modelos animales muestran cómo el distrés físico u emocional, así como diferentes tipos de infecciones, pueden inducir a enfermedades de dolor crónico dependientes del simpático. Emergente evidencia sugiere que mecanismos similares pueden ser operativos en FM.

Distrés físico y emocional en la FM

Tanto los factores de estrés físicos, como los emocionales son frecuentes desencadenantes de FM. El trauma corporal, sobre todo la lesión de latigazo cervical por accidente de automóvil, es un desencadenante reconocido de la FM [3,4]. Además, diferentes tipos de infecciones se han asociado con el desarrollo de FM [20]. Los agentes implicados incluyen virus (por ejemplo, hepatitis C, VIH, herpes) y Borrelia; este último es el agente infeccioso en los casos de enfermedad de Lyme [21]. Las mujeres con FM tienen una mayor incidencia de anterior abuso sexual o físico [22].

Por otra parte, los pacientes con FM a menudo están sumergidos en un estilo de vida estresante. Un estudio prospectivo encontró que el desarrollo de esta enfermedad estaba asociado con el bullying en el trabajo, alta carga laboral y bajas posibilidades en la toma de decisiones [23]. La ansiedad y la depresión son frecuentes compañeros de la FM. Además, muchos pacientes con FM parecen haber creado su propio "estrés del estilo de vida" por esforzarse demasiado a nivel físico o mental, ser demasiado perfeccionistas o demasiado comprometidos en el trabajo, o autosacrificarse de manera desproporcionada [6].

Los datos genéticos y clínicos que sugieren que la FM es un síndrome de dolor neuropático mantenido simpáticamente

Diferentes grupos de investigadores han descrito la disfunción del sistema nervioso simpático en pacientes con FM. La mayoría de las investigaciones utilizó el análisis de la HRV como

herramienta de comprobación. De la revisión de la literatura emerge un claro patrón de anomalías simpáticas en la FM: hiperactividad simpática basal acompañada de una respuesta simpática embotada a los diferentes tipos de factores de estrés. Las alteraciones de la HRV sugestivas de disfunción simpática son quizás la alteración más consistente descrita hasta ahora en la FM.

Hemos propuesto que este comportamiento simpático anormal puede explicar todos los síntomas y que la FM es un síndrome de dolor neuropático mantenido simpáticamente [1]. Los mecanismos mediante los cuales la disfunción simpática conduce a las características multisistémicas de la fibromialgia se describen en la Figura 1.

La Asociación Internacional para el Estudio del Dolor define el dolor neuropático como: "El dolor iniciado o causado por una lesión primaria o disfunción en el sistema nervioso". Según los algoritmos lineales, un grupo de expertos de la misma sociedad ha redefinido recientemente el dolor neuropático como "dolor que se origina como consecuencia directa de una lesión o enfermedad que afecta al sistema somatosensorial", y se introdujo un sistema de graduación de dolor neuropático "definitivo", "probable" y "posible". Esta redefinición lineal hace hincapié en "daño" en vez de "disfunción" como la esencia de la enfermedad [24]. Como ya se dijo anteriormente, en contraste con este punto de vista, nuevos paradigmas científicos sugieren que enfermedad es disfunción.

Proponemos en base a los tres siguientes argumentos que la FM es un síndrome de dolor neuropático:

1. FM es un estado de dolor independiente del estímulo. No hay daño estructural que podría explicar la intensidad del dolor.
2. La presencia de alodinia es característica esencial de la FM.
3. La presencia de parestesias como característica distintiva de la FM.

Parece difícil atribuir una etiología que no sea dolor neuropático a un síndrome de estas características.

Entre los síndromes de dolor neuropático, proponemos que el dolor de la FM es mantenida simpáticamente en base a las tres cuestiones siguientes:

1. La alta frecuencia de trauma físico o psicológico como un evento de disparo [2,3,4].
2. Los signos de incesante hiperactividad simpática [1].
3. Un estudio a doble ciego que muestra que inyecciones con noradrenalina reavivan ("rekindle") el dolor de la FM [25].

Los estudios genéticos apoyan el concepto de la FM como síndrome de dolor mantenido simpáticamente. Catecol-O-metil-transferasa (COMT) es la enzima encargada de limpiar el sistema de catecolaminas. En individuos sanos, la percepción del dolor está relacionada con haplotipos del gen COMT vinculados con una defectuosa enzima para la limpieza de catecolaminas. Un estudio prospectivo demostró que los individuos sanos con haplotipos de estos genes son propensos a desarrollar síndromes de dolor crónico, como desorden de la articulación temporomandibular [26]. Varios grupos de investigadores han demostrado alteraciones del gen COMT en pacientes con FM [27,28]. Cabe señalar, sin embargo, que esta asociación no se encontró en un estudio en personas con dolor crónico generalizado [29]. La razón de esta discordancia queda por explicar. Además, las personas que sufren de FM tienen polimorfismos génicos asociados con defectos en los receptores adrenérgicos [30].

El concepto de FM como síndrome de dolor neuropático mantenido simpáticamente puede ofrecer nuevas vías de investigación. En primer lugar, este concepto valida síntomas de la FM. Pocos médicos dudarían de la validez de la neuralgia post-herpética, incluso en ausencia de daño tisular ostensible. Además, la fructífera investigación en animales y seres humanos sobre la patogénesis del dolor neuropático y del dolor simpático se puede aplicar al estudio de la FM.

Recientes estudios genéticos sugieren que la FM severa puede ser un canalopatía de sodio. En comparación con los controles sanos, las mujeres mexicanas con FM tienen diferentes polimorfismos de genes de los canales de sodio situados en los ganglios de la raíz dorsal y en los ganglios simpáticos [31]. Este nuevo hallazgo podría tener implicaciones terapéuticas. Los bloqueadores de los canales de sodio pueden llegar a ser agentes terapéuticos útiles para la FM. Los bloqueadores de los canales de sodio disponibles en la actualidad son débiles y no específicos. Se están desarrollando selectivos bloqueadores de canales resistentes a la tetrodotoxina y puede que en el futuro constituyan una importante opción terapéutica para el dolor de la FM [18].

Conclusiones

La FM puede verse como un intento fallido de nuestro principal sistema adaptativo complejo para acomodarse a un ambiente hostil. Una enfermedad en la cual el distrés se transforma en dolor mediante la rigidez del sistema simpático. Los mecanismos propuestos por los que esta transformación se lleva a cabo se resumen en la Figura 1. Determinados polimorfismos del gen COMT o del receptor adrenérgico predisponen a un estado hiperadrenérgico persistente. Traumas físicos o emocionales pueden actuar como eventos desencadenantes. Diferentes tipos de infecciones también pueden desencadenar la enfermedad. Semejantes factores de estrés son confrontados con el elemento principal del sistema de respuesta al estrés, el sistema nervioso simpático. La crónica hiperactividad simpática resultante conduce a aberrante neuroplasticidad de los ganglios de la raíz dorsal, al establecer conexiones anormales entre el sistema nervioso simpático y el sistema nociceptivo. Tienen lugar

alteraciones en la expresión de los canales de sodio. Se desarrolla un síndrome clínico de dolor neuropático mantenido simpáticamente. La hiperactividad simpática también puede explicar otros síntomas de la FM como la ansiedad, el insomnio y el intestino irritable. La hiporreactividad simpática al estrés puede explicar la fatiga constante.

Este paradigma de la fibromialgia disautonómica exige un tipo integral (holístico) de terapia en un esfuerzo por recuperar la complejidad de nuestro sistema principal de adaptación y, por tanto, por mejorar el tono basal simpático [10]. Específicos bloqueadores de los canales del sodio pueden llegar a ser valiosos agentes para aliviar la manifestación más acuciante de la FM: el dolor crónico generalizado.

Figura 1. Teóricos mecanismos etiopatogénéticos en la fibromialgia. Vean el texto para detalles. COMT, catecol-O-metiltransferasa. Ver enlace: www.hindawi.com/journals/prt/aip/981565.pdf

Referencias

1. Martinez-Lavin M. Biology and therapy of fibromyalgia. Stress, the stress response system, and fibromyalgia. *Arthritis Res Ther* 2007;9:216

2. Boisset Pioro MH, Esdaile JM, Fitzcharles MA. Sexual and physical abuse in women with fibromyalgia syndrome. *Arthritis Rheum* 1995; 38:235-241.

3. Jones GT, Nicholl BI, McBeth J, Davies KA, Morriss RK, Dickens C, Macfarlane GJ Road traffic accidents, but not other physically traumatic events, predict fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 2007;49:107-114

13. Small KM, McGraw DW, Liggett SB. Pharmacology and physiology of human adrenergic receptor polymorphisms. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2003; 43: 381–411
14. Martinez-Lavin M, Infante O, Lerma C. Hypothesis: the chaos and complexity theory may help our understanding of fibromyalgia and similar maladies. *Semin Arthritis Rheum* 2008;37:260–264.
15. Kim SH, Chung JM An experimental model for peripheral neuropathy produced by segmental spinal nerve ligation in the rat. *Pain* 1992;50:355-363
16. McLachlan EM, Janing W, Devor M, et al. Peripheral nerve injury triggers noradrenergic sprouting within dorsal root ganglia. *Nature* 1993;363:543–546.
17. Cadavid D, O’Neill T, Schaefer H, Pachner AR. Localization of *Borrelia burgdorferi* in the nervous system and other organs in a nonhuman primate model of Lyme disease. *Lab Invest* 2000;80:1043-1054
18. Martinez-Lavin M, Solano C. Dorsal root ganglia, sodium channels, and fibromyalgia sympathetic pain. *Med Hypotheses* 2009;72:64–66. 19. Khasar SG, Dina OA, Green PG, Levine JD. Sound stress-induced long-term enhancement of mechanical hyperalgesia in rats is maintained by sympathoadrenal catecholamines. *J Pain* 2009;10:1073-1077.
20. Ablin JN, Shoenfeld Y, Buskila D Fibromyalgia, infection and vaccination: two more parts in the etiological puzzle. *J Autoimmun.*2006;27:145-152
21. Dinerman H, Steere AC. Lyme disease associated with fibromyalgia. *Ann Intern Med* 1992;117:281-285
22. Häuser W, Kosseva M, Uceyler N, Klose P, Sommer C Emotional, physical and sexual abuse in fibromyalgia syndrome - A systematic review with meta-analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010 Aug 18. [Epub ahead of print]
23. Kivimäki M, Leino-Arjas P, Virtanen M, Elovainio M, Keltikangas-Järvinen L, Puttonen S, et al. Work stress and incidence of newly diagnosed fibromyalgia: prospective cohort study. *J Psychosom Res.* 2004;57:417-22.
24. Treede RD, Jensen TS, Campbell JN, Cruccu G, Dostrovsky JO, Griffin JW et al Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes. *Neurology.* 2008;70:1630-1635.
25. Martinez-Lavin M, Vidal M, Barbosa RE, Pineda C, Casanova JM, Nava A. Norepinephrine-evoked pain in fibromyalgia. A randomized pilot study [ISRCTN70707830]. *BMC Musculoskelet Disord.* 2002;3:2.
26. Diatchenko L, Anderson AD, Slade GD, Fillingim RB, Shabalina SA, Higgins TJ et al Three major haplotypes of the beta2 adrenergic receptor define psychological profile, blood pressure, and the risk for development of a common musculoskeletal pain disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2006;141B:449-62
27. Vargas-Alarcon G, Fragoso JM, Cruz-Robles D, Vargas A, Vargas A, Lao-Villadoniga JI et al: Catechol-O-methyl transferase (COMT) gene haplotypes in Mexican and Spanish patients with fibromyalgia. *Arthritis Res Ther* 2007;9(5):R110
28. Barbosa FR, Matsuda JB, Mazucato M, de Castro França S, Zingaretti SM, da Silva LM et al Influence of catechol-O-methyltransferase (COMT) gene polymorphisms in pain sensibility of Brazilian fibromyalgia patients. *Rheumatol Int.* 2010 Dec 1. [Epub ahead of print]
29. Nicholl BI, Holliday KL, Macfarlane GJ, Thomson W, Davies KA, O’Neill TW, et al; European Male Ageing Study Group. No evidence for a role of the catechol-O-methyltransferase pain sensitivity haplotypes in chronic widespread pain. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:2009-12

30. Vargas-Alarcón G, Fragoso JM, Cruz-Robles D, Vargas A, Martinez A, Lao-Villadoniga JI et al: Association of adrenergic receptor gene polymorphisms with different fibromyalgia syndrome domains. *Arthritis Rheum* 2009, 60;2169-2173

31. Vargas-Alarcon G, Alvarez-Leon E, Fragoso JM, Vargas A, Martinez A, Vallejo M et al Is severe fibromyalgia a sodium channelopathy? A case-control study on SCN9A gene-encoded dorsal root ganglia sodium channels polymorphisms. (Submitted for publication).