

Rev. Soc. Esp. Dolor
11: 430-443, 2004

Fibromialgia: diagnóstico y tratamiento. El estado de la cuestión

V. L. Villanueva¹, J. C. Valía¹, G. Cerdá¹, V. Monsalve², M. J. Bayona³ y J. de Andrés⁴

Villanueva VL, Valía JC, Cerdá G, Monsalve V, Bayona MJ, de Andrés J. *Fibromyalgia: diagnosis and treatment. Current knowledge. Rev Soc Esp Dolor 2004; 11: 430-443.*

SUMMARY

Fibromyalgia is a chronic and complex pathology that provokes muscular pain which may become invalidant, associated to a badly night rest and fatigue that affects the biological, psychological and social environment of the patients. Its high prevalence makes fibromyalgia a first magnitude sanitary problem.

The fact that its diagnostic criteria is only clinical, and that its aetiopathogenesis has not yet been clarified. This makes very difficult the study and therapeutical approach of the disease.

The multidisciplinary approach for its treatment is very important, against the traditional biomedical approach, because of the high complexity of the patients. In this review, we try to bring together the current knowledgements in the literature, though it has to be highlighted that many studies and medical and paramedical references approach the topic with complete scientific rigour. © 2004 Sociedad Española del Dolor. Published by Arán Ediciones, S. L.

Key words: Fibromyalgia. Review. Multidisciplinary treatment.

¹Médico Adjunto. Unidad del Dolor

²Psicólogo Clínico. Unidad del Dolor

³Enfermera. Unidad del Dolor

⁴Jefe de Servicio de Anestesia, Reanimación y Terapéutica del Dolor Unidad Multidisciplinar para el Tratamiento del Dolor. Consorcio Hospital General Universitario. Valencia

Recibido: 22-04-04.

Aceptado: 29-04-04.

RESUMEN

La fibromialgia es una patología crónica y compleja que provoca dolor muscular generalizado que puede llegar a ser invalidante, asociado a mal descanso nocturno y fatigabilidad, y que afecta a las esferas biológica, psicológica y social de los pacientes.

Además su elevada prevalencia hace de ella un problema sanitario de primera magnitud.

Dificultad añadida supone el que sus criterios diagnósticos únicamente sean clínicos y que su etiopatogenia todavía no haya sido aclarada, lo que dificulta aún más su estudio y por supuesto su abordaje terapéutico.

En su tratamiento resulta fundamental el abordaje multidisciplinar en contraposición a un abordaje biomédico tradicional, dada la enorme complejidad que suelen presentar estos pacientes. En esta revisión intentamos aunar los conocimientos actuales en la literatura médica aunque hay que resaltar que diariamente multitud de estudios y referencias médicas y paramédicas abordan el tema con mayor o menor rigor científico. © 2004 Sociedad Española del Dolor. Publicado por Arán Ediciones, S. L.

Palabras clave: Fibromialgia. Revisión. Tratamiento multidisciplinar.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN
2. CONCEPTO
3. ETIOPATOGENIA
4. TRATAMIENTO
5. PRINCIPIOS GENERALES DEL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA FIBROMIALGIA
 - 5.1. Dolor
 - 5.2. Sueño
 - 5.3. Trastornos del humor
 - 5.4. Fatiga
 - 5.5. Síndromes asociados
6. TRATAMIENTO NO FARMACOLÓGICO

1. INTRODUCCIÓN

En la segunda mitad del siglo XX hemos asistido al incremento de patologías de gran calado social, aunque de etiología poco conocida y con importante repercusión psicosocial así como un enorme coste económico. Entre todas ellas destaca por su importancia y repercusión la *fibromialgia*, patología que genera un elevado consumo de recursos asistenciales y supone un elevado coste personal, social y laboral en aquellos pacientes que la padecen.

Históricamente la *fibromialgia* o “*reumatismo tisular*” como la denominaban los autores alemanes se conoce desde hace más de 150 años (Frieriep, 1843) (1). En 1904, Gowers (2) acuñaría el término *fibrositis* para describir este cuadro de dolor de origen muscular, que pensaba se debía a cambios inflamatorios en la estructura fibrosa de los mismos. A finales de los años treinta aparecieron dos términos relacionados: *síndrome miofascial* (Travell y Simons) y *reumatismo psicógeno* (Boland) y es a partir de los mismos cuando se define el punto gatillo o *trigger point* como hallazgo característico. El concepto “fibromialgia” se acuñó en la década de los setenta gracias a los estudios de Smythe y Moldofsky, que describieron un cuadro de dolor crónico de origen musculoesquelético con la existencia de lugares específicos donde el umbral del dolor es más bajo (< 4 kg) que en los controles, que llamarían “puntos dolorosos”, asociado a una alteración de la fase 4 del sueño (3).

En 1994 Yunus (4) englobó la fibromialgia dentro del *síndrome disfuncional* junto a otras patologías como síndrome de intestino irritable, síndrome de fatiga crónica, síndrome de piernas inquietas, cefalea tensional, etc., ya que presentaban características clínicas comunes y respuesta a agentes serotoninérgicos o no-

radrenérgicos, proponiendo como hipótesis la existencia de una disfunción neuroendocrina-inmune (alteraciones de neurotransmisores y hormonas) que establecía un nexo entre todas ellas. En 1990 se establecerían los criterios diagnósticos por el Colegio Americano de Reumatología (5) lo que permitiría por fin, establecer un diagnóstico más certero, mejorar los estudios y avanzar en el tratamiento de estos pacientes.

En 1992, en la Declaración de Copenhague (6) es reconocida por la Organización Mundial de la Salud (OMS) tipificándola con el código M79.0 en el manual de Clasificación Internacional de Enfermedades (ICD-10) (7), siendo reconocida en 1994 por la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (IASP) clasificándola con el código X33.X8a (8).

En 1999, Simon Wessely y cols. incluirían esta patología en el término genérico de *síndromes somáticos funcionales (SSF)*, incidiendo en la fuerte asociación que presentan los síntomas somáticos y el distrés emocional, presentando todas ellas una serie de elementos comunes, e incluso se señalarían factores psicosociales (Barsky y Borus, 1999) que caracterizarían a los mismos (9) (Tabla I).

La incidencia real de estos procesos es desconocida, aunque la podemos considerar un problema muy común en la población general. Diferentes estudios epidemiológicos recogen cifras alrededor del 11% de la población afectada de dolor persistente situando la prevalencia de fibromialgia alrededor del 2-3% de la población general (10-12). En la población española según el estudio EPISER (13) se estima una prevalencia del 2,73%, con un 4,2% para sexo femenino y 0,2% para el masculino, considerándose la causa más frecuente de dolor musculoesquelético crónico difuso. Estos datos contrastan con prevalencias cercanas al 10% en países como Israel, EE.UU., Gran Bretaña o Canadá (14).

TABLA I. SÍNDROMES SOMÁTICOS FUNCIONALES (SSF)

| <i>Características comunes</i> | <i>Factores psicosociales</i> |
|---|--|
| Heterogenicidad clínica | Convicción de enfermedad seria y expectativas de empeoramiento |
| Alto grado de solapamiento de síntomas entre los cuadros | Papel de enfermo litigante |
| Mayor prevalencia de trastornos psiquiátricos que la población general | Alarma catastrofista y sensacionalista |
| Síntomas refractarios al tratamiento médico y a las medidas paliativas | Duda en la capacidad de los expertos |
| Presentación en pequeños brotes esporádicos | Movilización social |
| Mecanismos similares en su génesis y en el mantenimiento de todos ellos | Énfasis etiológico solamente biomédico |
| Fisiopatología próxima al espectro afectivo y/o disregulación de respuestas al estrés | |

Tomada de Martínez et al.

2. CONCEPTO

El principal problema de consulta de estos pacientes es el dolor generalizado, acompañado de mialgias de localización imprecisa, de duración prolongada y con dificultad para definir con precisión el inicio de los mismos. El dolor suele ser difuso, profundo, intenso y en muchas ocasiones difícil de describir, y en general empeora con el ejercicio físico intenso, el frío y el estrés emocional. En general estos "dolores generalizados" se acompañan de astenia, fatiga y mal descanso nocturno o sueño no reparador, junto a otras percepciones mal definidas.

En 1990, el *American College of Reumatology*, basándose en un estudio multicéntrico (5) realizado en EE.UU. y Canadá con 293 pacientes afectados de fibromialgia y 265 controles con diferentes tipos de dolor crónico, propuso para su diagnóstico únicamente la *presencia de dolor difuso de más de 3 meses de evolución y sensibilidad al dolor aumentada a la palpación digital en al menos 11 de 18 localizaciones anatómicas propuestas* (Fig. 1). La presión digital debe ejercerse con una fuerza aproximada de 4 kg, que en la práctica equivaldría al momento en que cambia de coloración subungueal el dedo del explorador (15). Sin embargo la utilidad de los puntos gatillo como criterio único de diagnóstico fueron cuestionados en el estudio realizado por Bennett y cols. (16) en Cheshire donde tras analizar 250 pacientes con dolor crónico, presentaban puntos gatillo positivos incluso controles sin dolor, un 20% de los pacientes con dolor regional así como un 29% de aquellos que presentaba dolor difuso no cumplían este criterio, lo que le daba poca fiabilidad al mismo.

Posteriormente, Wolfe (17) propuso una más amplia categorización de la fibromialgia, con tres grados: posible, probable y definitiva, que venía a posicionarse de forma más real y práctica ante estos pacientes que lo que propiamente delimitaba el consenso de la Academia Americana de Reumatología (Tabla II).

Entre la multitud de síntomas que estos pacientes presentan acompañando al dolor destacan (8,9):

- Presencia de dolor predominantemente mecánico.
- Rigidez (76-84%) matutina o tras reposo.
- Alteraciones del sueño: insomnio, sueño ligero, despertar frecuente, bruxismo y sueño no reparador.
- Fatiga: con una frecuencia de aparición entre 55-95%. En general de aparición matutina, leve mejoría después para progresivamente ir aumentando a lo largo de la jornada.

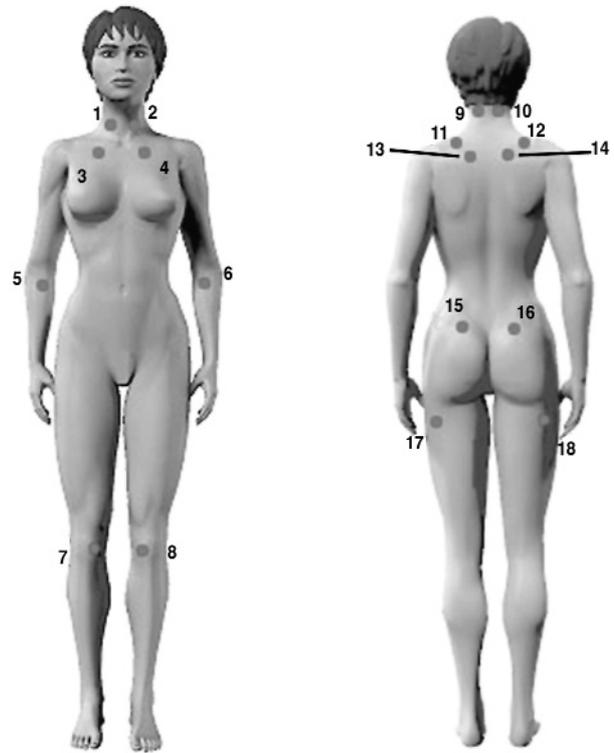


Fig. 1—Distribución de los puntos gatillo en la fibromialgia.

- 1-2 *Cervical bajo*: bilateral, en la parte anterior de los espacios intertransversos C4-C5, C5-C6.
- 3-4 *Segunda costilla*: bilateral, en la segunda unión condroesternal.
- 5-6 *Epicóndilo lateral*: bilateral a 2 cm distal del epicóndilo.
- 7-8 *Rodilla*: bilateral en la almohadilla grasa media próxima a la línea articular.
- 9-10 *Occipucio*: bilateral en la inserción del músculo suboccipital.
- 11-12 *Trapezio*: bilateral, en el punto medio del borde superior.
- 13-14 *Supraespinoso*: bilateral, el origen sobre la espina de la escápula próxima al borde medial.
- 15-16 *Glúteo*: bilateral cuadrante superior externo de la nalga en la parte abultada del músculo.
- 17-18 *Trocánter mayor*: bilateral, posterior a la prominencia trocánterea.

— Cefalea tensional: aproximadamente en el 50% de los enfermos.

— Parestesias e inflamación subjetiva con frecuencia bilateral.

— Distrés psicológico: con elevada asociación a ansiedad, alteraciones del humor y cuadros distímicos. Pueden incluso presentar trastornos de pánico y cuadros de fobia simple (19).

— Intestino irritable: dispepsia, flatulencia, náuseas, estreñimiento o diarrea, cuadro pseudoobstructivos, etc. Se presenta en un 30-60%.

— Síntomas genitourinarios, dismenorrea, síndrome premenstrual y vejiga irritable.

TABLA II. CRITERIOS CLÍNICO-DIAGNÓSTICOS DE FIBROMIALGIA (FB) (17)

| | <i>Características de “no fibromialgia”</i> | <i>Características de “FB indeterminada”</i> | <i>Características de “FB típica”</i> |
|-------------------------|---|--|---|
| <i>Dolor</i> | Sin / limitado | Dolor de regional a extenso, en general con contigüidad pero NO generalizado | Dolor <i>generalizado</i> |
| <i>Puntos dolorosos</i> | 0-5 0-20% | 6-10 20-55% | 11 o > 60% |
| <i>Síntomas</i> | Ninguno o raros | De pocos a muchos | Muchos |

→ *FB definitiva*: todas las características de la FB típica.

→ *FB probable*: dos de las tres características de la FB típica.

→ *FB posible*: una de las tres características de la FB típica y dos de las tres características de la FB indeterminada.

— Fenómeno de Raynaud.

— Síntomas vegetativos y funcionales: extremidades frías, boca seca, hiperhidrosis, disfunción ortostática y temblor.

— Intolerancia a múltiples fármacos.

— Distribución específica de puntos gatillos en la inserción muscular o en el propio músculo, pero no en áreas de inervación “densa”.

— Alteración del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal.

Conviene resaltar que en gran número de casos existen síntomas y hallazgos objetivos de otras enfermedades asociadas, siendo en la mayoría de las ocasiones artrosis o un síndrome doloroso de partes blandas localizado.

Durante la exploración física tanto la movilidad articular como el balance muscular y la exploración neurológica son normales, sin apreciarse signos inflamatorios articulares. Se aprecia habitualmente una hiperalgesia generalizada que se acentúa al presionar sobre las prominencias óseas y uniones músculo-tendinosas (entesopatía).

No existen pruebas complementarias ni datos radiológicos que apoyen el diagnóstico, siendo la normalidad de las mismas un apoyo más al realizar el diagnóstico. Aun así, deben realizarse una serie de pruebas con el fin de realizar el diagnóstico diferencial correctamente (Tablas III y IV).

TABLA III. PRUEBAS LABORATORIO EN FIBROMIALGIA

— Hemograma completo

Bioquímica sanguínea (incluyendo calcio, enzimas musculares, anticuerpos antinucleares, factor reumatoide)

— Velocidad de sedimentación globular

— Hormonas tiroideas

TABLA IV. FIBROMIALGIA. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Enfermedades reumáticas

Polimiositis y dermatomiositis

Polimialgia reumática

Lupus eritematoso sistémico

Artritis reumatoide

Síndrome de Sjögren

Enfermedades musculares

Miopatías inflamatorias

Miopatías de causa metabólica

Enfermedades endocrinometabólicas

Hipotiroidismo

Hipertiroidismo

Hiperparatiroidismo

Insuficiencia suprarrenal

Osteomalacia

Enfermedades infecciosas

Enfermedad de Lyme

Síndrome postviral (Epstein-Barr, VIH)

Enfermedades neurológicas

Enfermedad de Parkinson

Miastenia gravis

Síndrome miasteniformes

Enfermedades neoplásicas

Enfermedad metastásica/paraneoplásica

Enfermedades psiquiátricas

Síndrome depresivo

Trastorno por somatización

Síndrome de fatiga crónica

Síndrome miofascial

Respecto al pronóstico, los datos que manejamos en la actualidad no son alentadores, y deben transmitirse en mayor o menor medida a los pacientes para no crear falsas expectativas (Tabla V).

TABLA V. PRONÓSTICO DE LA FIBROMIALGIA

| |
|---|
| —A los 10 años persisten los síntomas |
| —Duración media de síntomas > 15 años |
| —50% no acude a consulta > 10 años de evolución |
| —Empeoran de dolor el 55% |
| —Empeoran de la fatigabilidad el 48% |
| —Empeoran los trastornos del sueño 59% |
| —Un 80% continúan con medicación |
| —Alrededor de un 66% refieren <i>mejoría leve</i> globalmente |

3. ETIOPATOGENIA

Tanto la etiología como la fisiopatología de la fibromialgia es desconocida, implicándose hasta la actualidad multitud de factores tales como trastornos del sueño (aparición de ondas alfa en fase No REM) (20), alteraciones musculares (hipoxia muscular y disminución de los fosfatos de alta energía) (21), psiquiátricos (depresión, estrés) (22), inmunológicos (presencia de inmuno-complejos), causas endocrínicas (hipofunción adrenal) y disfunción neurohormonal (descenso de serotonina sanguínea, elevación de sustancia P en líquido cefalorraquídeo) (23,24).

La interrelación de la mayoría de estos factores (la privación de sueño no REM en personas sanas provoca clínica dolorosa similar a la fibromialgia, el dolor crónico puede provocar sintomatología ansiosa y depresiva, y a su vez estos pacientes suelen presentar somatizaciones sobre el aparato locomotor; la serotonina es un neurotransmisor implicado tanto en dolor como en depresión, etc.) provoca por una parte que sea difícil establecer relaciones de causalidad y por otra que multitud de autores intenten encajar todas ellas como un rompecabezas.

Algunas investigaciones incluso relacionan traumatismos como factor desencadenante de su desarrollo (25), otras apuntan hacia un origen microbiológico, virus o micoplasma, como agente causal, y en otras ocasiones se incide en una condición hereditaria, genética, pero en definitiva no existe una causa que aglutine a todas ellas.

La clave parece encontrarse en la interacción entre un mecanismo periférico (inmunológico y hormonal) y las influencias centrales que puedan haber iniciado

o perpetuado el dolor en individuos predispuestos (26).

En general los investigadores coinciden en que la fibromialgia es una condición de origen cerebral y no una enfermedad del sistema nervioso periférico, cada vez más se descubren anormalidades neuroquímicas a distintos niveles cerebrales. Así, se han detectado niveles hasta tres veces más altos de sustancia P en estos pacientes que en los controles (23,24) relacionándose con niveles bajos de hormona de crecimiento (GH) y cortisol, que a su vez aumentaría la presencia de hiperprolactinemia y que contribuiría asimismo con el déficit de serotonina por un defecto en la absorción digestiva de triptófano. Resulta interesante comprobar cómo la serotonina, neurotransmisor que actúa como inhibidor, junto a encefalina y noradrenalina, en las vías de transmisión del dolor a nivel del asta posterior de la médula espinal, está en niveles deficientes en pacientes afectados de fibromialgia (27). Este déficit es la base que justifica el uso de fármacos inhibidores de recaptación de serotonina que intentan suplir dicha carencia, aunque sus resultados no sean tan buenos como cabría esperar.

Estudios recientes hablarían de alteraciones a nivel del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal, planteando algunos investigadores que el desbalance a estos niveles podría justificar la teoría de "síndrome relacionado al estrés" (ya que muchos cuadros se manifestaban tras situaciones de estrés emocional o físico o incluso empeoraban el mismo), así como alteraciones en neurotransmisores como péptido de calcitonina, noradrenalina, endorfinas, dopamina, histamina y GABA, o déficits en hormona de crecimiento (28). Recientes investigaciones apoyarían la hipótesis de que la elevada actividad de hormona corticotropa determinarían muchos síntomas de la fibromialgia y múltiples alteraciones en los ejes hormonales (29) (Fig. 2).

Por otra parte se han descrito cambios morfológicos a nivel muscular probablemente ligados a la fibromialgia denominadas fibras "ragged-red", "rubber band" y fibras apolilladas, que orientaban hacia una causa muscular del proceso. Además se objetivaron cambios funcionales, sobre todo disminución de fuerza muscular y cambios tróficos. Un hallazgo frecuente es la dificultad de estos pacientes para relajar sus músculos, lo que puede ser motivo de fatiga y dolor muscular, aunque no se han demostrado cambios electrofisiológicos que lo corroboren. Otros factores que se han implicado son alteraciones a nivel de la microvascularización, con disminución del número capilares por cm² (30), disminución de niveles de enzimas oxidativas (30), y disminución de niveles

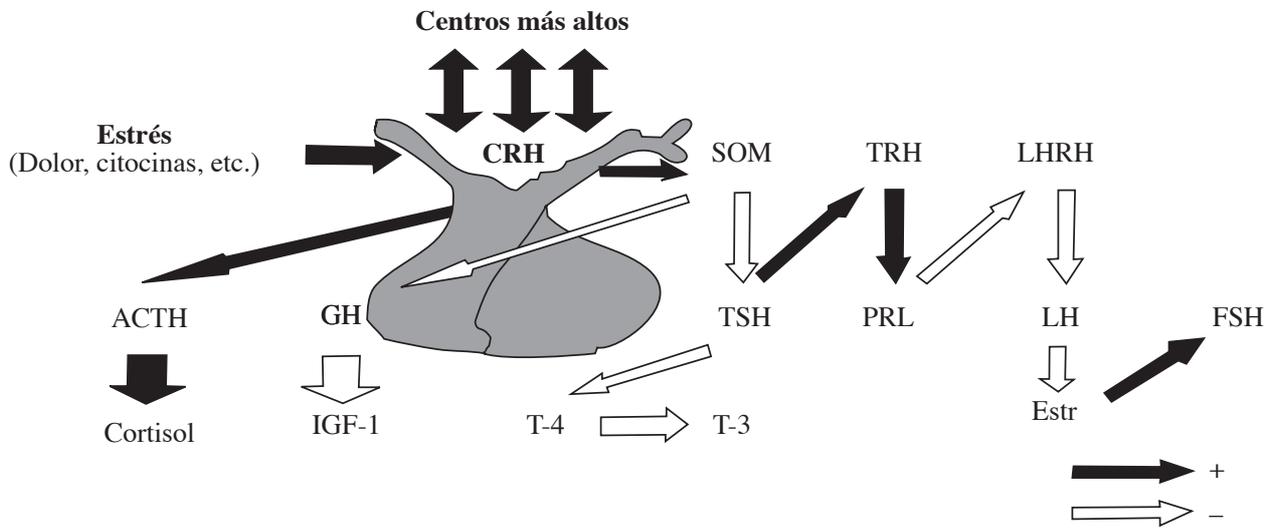


Fig. 2—Modelo de interacciones hormonales en pacientes con fibromialgia. Tomada de G. Neeck (29).

de somatomedina C (27), que darían lugar a problemas isquémicos musculares sintomáticos.

En definitiva no se conoce a ciencia cierta su etiología aunque cada día resulta más evidente la existencia de anomalías en la percepción del dolor a nivel cerebral en estos pacientes, aunque no se pueda diferenciar si se trata de una reacción exagerada a estímulos normales o bien una respuesta amplificadora a estímulos verdaderamente dolorosos (hiperalgesia), si bien esta última sea quizás la más aceptada.

4. TRATAMIENTO

El tratamiento eficaz de la fibromialgia depende de la correcta utilización de agentes farmacológicos, aunque resultan más efectivos cuando se asocian a otras modalidades terapéuticas, tales como la intervención cognitivo-conductual, el ejercicio físico y la terapia ocupacional (31).

Existen estudios contrastados donde se incide en calificar el *tratamiento multidisciplinar* de estos pacientes como una opción muy válida ya que consiguen mejoras en la calidad de vida y en la adaptación psicológica de los pacientes de forma muy importante, sobre todo a medio y largo plazo (32-36) (Fig. 3).

Dado que se requieren múltiples intervenciones para el tratamiento efectivo de la fibromialgia, no resulta sorprendente que muy pocos ensayos clínicos con agentes únicos hayan obtenido resultados posi-

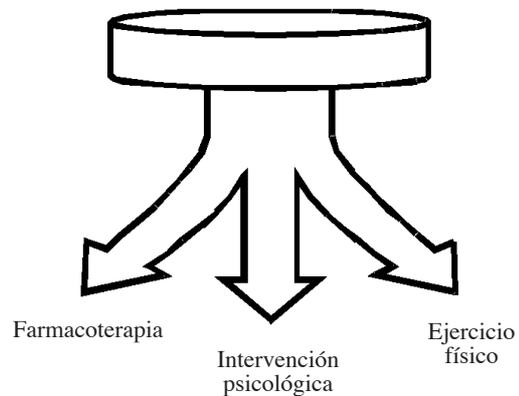


Fig. 3—Modelo de intervención en fibromialgia. Tomada de V. Monsalve.

vos hasta la fecha, la mayoría con magnitudes de efectos moderados y de duración relativamente corta (37-48). Los antidepresivos siguen siendo las sustancias mejor estudiadas hasta el día de hoy. Un metaanálisis y revisión de la literatura identificó 21 ensayos controlados de antidepresivos en el tratamiento de la fibromialgia (49). En este contexto, los antidepresivos tricíclicos representaron la clase farmacológica más investigada, si bien únicamente 9 de 16 estudios pudieron introducirse en el metaanálisis. Estos estudios encontraron una mejoría moderada en la evaluación global del facultativo y del paciente, y

en el dolor y la capacidad de dormir. Las mejoras en cuanto a la fatiga, la sensibilidad al tacto y la rigidez fueron más modestas en comparación. Dos ensayos utilizaron inhibidores de la recaptación de serotonina (fluoxetina y citalopram), con resultados decepcionantes. Curiosamente, dos ensayos informaron de resultados beneficiosos con la S-adenosil-L-metionina, no sólo en la mejora de la depresión sino también en cuanto al dolor, la fatiga, la rigidez matutina y la evaluación global (49).

Otro metaanálisis de 49 estudios del tratamiento de la fibromialgia encontró que el ejercicio y la terapia de conducta cognitiva (TCC) ofrece mejoras en muchos parámetros evolutivos de la fibromialgia, especialmente en lo referente a la mejora de síntomas (35). No obstante, el análisis concluyó que el tratamiento del dolor y el sueño constituyen un importante soporte a la TCC. Es probable que la TCC y los programas de ejercicio den resultados positivos, ya que se centran en la mejora de más de un único síntoma y, de forma más importante, implican al paciente como protagonista activo en el esfuerzo terapéutico.

Es importante evitar la creación de falsas expectativas y la desilusión por parte del paciente y su médico en el caso de que los síntomas no se resuelvan. Hasta que llegue el momento en que conozcamos mejor los mecanismos intrínsecos de la enfermedad, o incluso podamos identificar el desencadenante o la vía de actuación común, será necesaria la utilización de múltiples agentes destinados a mejorar el dolor, los trastornos de sueño, los problemas de estado anímico y de memoria, y la fatiga.

5. PRINCIPIOS GENERALES DEL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA FIBROMIALGIA

Los fármacos deberían utilizarse como parte de un programa amplio para el tratamiento de la fibromialgia, incluyendo la educación del paciente y del profesional sanitario en las causas y teorías fisiopatológicas actuales de la fibromialgia y la fijación de metas realistas para todas las modalidades terapéuticas. Con el fin de prevenir desilusiones y la sobremedicación, la meta del tratamiento debería ser la consecución del alivio sintomático, no la eliminación propiamente dicha de tales síntomas. Los pacientes deberían ser plenamente informados de las distintas modalidades de tratamiento existentes, y deberían poder ajustar libremente sus propios planes terapéuticos, dentro de lo razonable.

Conviene evitar la polifarmacia, prescribiendo

fármacos únicamente tras definir el orden de importancia de los síntomas y su impacto en las actividades diarias del paciente y su calidad de vida. Además, toda medicación deberá ser reevaluada de forma periódica, ajustando la dosis a efectos de justificar su utilización continuada. Teniendo en cuenta que los pacientes a menudo se habitúan a los agentes con acciones centrales, resulta frecuente proponer "vacaciones farmacológicas" programadas, con el fin de incrementar la eficacia de tales sustancias y de calibrar las recomendaciones para su uso continuado (50). Otra técnica para evitar la tolerancia incluye la utilización cíclica de medicaciones con mecanismos de acción ligeramente diferentes. Esto resulta particularmente útil en el caso de fármacos indicados para el insomnio, donde cabe alternar antihistamínicos con acción sedante, antidepresivos/relajantes musculares e hipnóticos con efectos sedantes.

Como hemos comentado los pacientes con fibromialgia a menudo se muestran sensibles a los efectos secundarios de las medicaciones, posiblemente debido a la fisiopatología de la enfermedad (51). Teniendo en cuenta los importantes problemas de orden cognitivo, los pacientes con fibromialgia también son particularmente sensibles a los agentes que producen obnubilación sensorial. Por otra parte, la fatiga y los trastornos de sueño que caracterizan la patología hacen sensibles a los pacientes a los efectos de resaca de los agentes sedantes. No obstante, el éxito en el tratamiento farmacológico puede conseguirse comenzando con dosis muy bajas, para luego ir incrementándolas hasta lograr el efecto terapéutico deseado, o bien que aparezcan efectos secundarios inaceptables.

A continuación se ofrece un repaso general de la terapia farmacológica para tratar los principales síntomas de la fibromialgia, a saber, el dolor, el sueño, los trastornos de ánimo y la fatiga.

5.1. Dolor

El dolor de la fibromialgia posee componentes tanto sensitivos como afectivos, y toda terapia exitosa deberá abordar ambos aspectos (52).

La terapia analgésica en la fibromialgia puede dividirse en la administración de analgésicos puros tales como los antiinflamatorios no esteroideos (AINE), el paracetamol, los opioides y terapias de apoyo como los antidepresivos. Los suplementos nutricionales, la S-adenosil-L-metionina y combinaciones de ácido málico/magnesio también ofrecen propiedades analgésicas y han sido utilizados en ensayos clínicos

en pacientes con fibromialgia, aunque con resultados muy modestos (40,42,46). Las inyecciones en tejidos blandos de distintas sustancias incluyendo esteroides y anestésicos locales se han utilizado de forma empírica, con resultados beneficiosos en pacientes con procesos generadores de dolor periférico, como bursitis o tendinitis, y en el dolor regional focalizado por puntos de disparo miofasciales (53-62).

5.1.1. Analgésicos simples

La utilización de AINE o paracetamol siempre resulta útil en el contexto de los procesos generadores de dolor periférico, como la osteoartritis, y en síndromes de dolor de tejidos blandos tales como el dolor miofascial, la tendinitis y la bursitis. En un estudio amplio de terapia analgésica simple en patologías reumáticas, Wolfe y cols. (63) informaron de la utilización sorprendentemente frecuente de paracetamol en el 75,5% de los pacientes con fibromialgia, frente a tan sólo el 27% de los pacientes que no refirieron mejora alguna con este fármaco. Según el resto de los pacientes, el tratamiento era discretamente eficaz (46,4%), moderadamente eficaz (24,8%) o muy eficaz (1,8%). Dos terceras partes de los pacientes con fibromialgia opinaron que el paracetamol era menos eficaz que los AINE (44% mucho menos eficaz y el 22,1% algo menos eficaz), mientras que el resto lo encontraba más o menos igual de eficaz (26,3%), más eficaz (6%) o mucho más eficaz (2,3%). Resulta interesante remarcar que la satisfacción global (eficacia y efectos secundarios) con el paracetamol en comparación con los AINE estaba a favor de estos últimos en el 63,7% de los casos, y a favor del paracetamol en el 15,9%. Este estudio no informó del número de pacientes que únicamente tomaban AINE, ni de la eficacia o satisfacción global con respecto a otros agentes farmacológicos (63). Un estudio realizado mediante combinación de dosis altas de ibuprofeno (2.400 mg.d⁻¹) junto con alprazolam presentó efectividad, aunque discreta, frente a placebo en comparación con otros estudios realizados con AINE (36).

Los pacientes más severos a menudo no responden a los analgésicos simples y requieren por tanto de intervenciones más agresivas (64).

5.1.2. Analgésicos de acción central

La administración juiciosa de analgésicos centrales desempeña un papel significativo en la práctica especializada, si bien su utilización varía mucho in-

cluso entre especialistas en fibromialgia (64). El *tramadol*, un agonista opioide débil, posee además acciones serotoninérgicas y noradrenérgicas y resulta eficaz en pacientes con fibromialgia y dolor ligero a moderado (37).

El tramadol ha demostrado ser un agente de beneficio moderado para los pacientes con fibromialgia (37). En caso de elegir este fármaco, deberían administrarse inicialmente dosis bajas, con incrementos graduales y lentos con el fin de evitar los problemas de náuseas y mareos asociados con dosis más altas (65). Se han descrito crisis convulsivas, especialmente a dosis altas, al administrarse en combinación con agentes que rebajan el umbral de disparo de las convulsiones (66). Un ensayo clínico recientemente realizado por Bennet y cols. arroja resultados estadísticamente significativos de mejoría del dolor en pacientes tratados mediante una combinación de tramadol 37,5 mg/paracetamol 325 mg frente a placebo, aunque evaluado por un periodo corto de tiempo, precisando de estudios a más largo plazo (67).

La utilización de *opioides* en el dolor no neoplásico, incluyendo la fibromialgia, varía ampliamente entre los expertos en fibromialgia; en este sentido, sigue siendo un tema controvertido (51,64). Los que se oponen a esta clase de terapia suelen citar los problemas de adicción, los efectos secundarios y la falta de ensayos aleatorizados en fibromialgia, para justificar sus reticencias a considerar esta modalidad terapéutica. Por contra, los partidarios de los opioides suelen citar su experiencia personal, con un reducido número de problemas en su casuística particular. No obstante, y a pesar de la falta de ensayos clínicos, estos agentes son de amplio uso y aparentemente generan pocos problemas relacionados con prácticas de abuso auténticas (64).

En caso de elegir opioides, resulta importante evaluar la posible presencia de factores de riesgo de adicción, incluyendo problemas previos con sustancias de abuso ilegales y agentes formadores de hábito como las benzodiazepinas, antecedentes de alcoholismo o una historia familiar de adicción. En ausencia de tales factores de riesgo, y tras una consulta a fondo con los pacientes acerca de los riesgos materiales y beneficios de los opioides, deberá ser decisión tanto del médico como del paciente el recurrir a los opioides para el tratamiento del dolor refractario.

Finalmente, se deberá elegir entre agentes de acción corta o larga. Las sustancias de corta duración pueden administrarse 30 minutos antes de una sesión de ejercicio u otras actividades físicas, o en respuesta al dolor. Un enfoque tiempo-contingente representa una alternativa (a menudo preferida) al reloj que

marca el momento de la siguiente dosis. De hecho, esto puede constituir una forma sutil de terapia de conducta destinada a reducir la preocupación del paciente por el dolor, reeducándolo para que se implique en otras actividades placenteras, haciéndose por último más funcional, con la ayuda de suficiente analgesia de apoyo.

Con los avances en el entendimiento de los mecanismos fisiológicos y patológicos de la transmisión del dolor, se ha podido identificar una serie de otras dianas a nivel del sistema nervioso central. Un grupo sueco fue capaz de abolir el dolor durante un periodo prolongado de tiempo, infundiendo *ketamina*, un *antagonista de los receptores del N-metil-D-aspartato (NMDA)* (68). En un modelo experimental de dolor muscular inducido por una solución salina hipertónica intramuscular, la *ketamina* redujo de forma significativa la intensidad y el tamaño del campo de dolor referido (69). Posteriormente, Clark y Bennett (70) mejoraron el dolor en un subconjunto de pacientes con fibromialgia, empleando dosis altas de un bloqueante NMDA por vía oral, el *dextrometorfano* –si bien con efectos secundarios inaceptables a nivel del sistema nervioso central en una proporción sustancial de pacientes. El *ondansetrón*, un antagonista de los receptores tipo 3 de la 5-hidroxitriptamina, también mostró eficacia en un pequeño estudio preliminar de fibromialgia (71). Lamentablemente, tales estudios innovadores son escasos y muy espaciados.

A medida que se profundiza en el conocimiento de esta patología surgen nuevas alternativas terapéuticas, muchas de ellas consideradas aún de futuro como las mencionadas y otras con resultados preliminares esperanzadores como *γ-hidroributirato*, *oxitriptán*, *antagonistas de receptor D2-dopamina (pramipexole)*, etc., aunque sujetas a estudios a más largo plazo (36).

5.1.3. Terapia analgésica adyuvante

Un componente importante de la terapia analgésica incluye la administración de *antidepresivos tricíclicos* con conocida acción analgésica (39,47-49,72). Los *inhibidores de la recaptación de serotonina* tienen efectos más bien decepcionantes en los pacientes con fibromialgia, si bien mejoran el componente afectivo del dolor así como los trastornos anímicos concomitantes, frecuentes en la fibromialgia (73). Una combinación de *fluoxetina* y *amitriptilina* era más eficaz que cualquiera de los dos agentes de forma aislada, o placebo (39). Los expertos en fibromialgia han encontrado que los inhibidores de la recaptación de serotonina, y en particular aquellos que

poseen un componente noradrenérgico (*venlafaxina*, *nefazodona*, *bupropion*) parecen ser más eficaces en aplicación a la fibromialgia. Estas sustancias parecen mejorar la fatiga, que sigue siendo el síntoma más difícil de tratar farmacológicamente. Por último, los agentes antiepilépticos tales como la *gabapentina*, *topiramato*, *pregabalina* pueden reducir el dolor en la fibromialgia, aunque esta afirmación no cuenta con apoyos de ensayos clínicos publicados, sí existen varios estudios doble ciego en marcha (36,74,75).

5.2. Sueño

La falta de sueño reparador y las dificultades para dormirse, con despertares frecuentes, resulta universal en la fibromialgia (76-81). A la inversa, los pacientes son extremadamente sensibles a los efectos sedantes de los agentes comúnmente administrados para tratar la enfermedad, a menudo dando lugar a efectos de resaca si no se utilizan inicialmente dosis muy bajas (51). El síndrome de pierna inquieta, caracterizado por una extraña sensación reptante en las piernas y un impulso frecuentemente incontrolable de estirarse, también aparece frecuentemente en las fases iniciales del sueño (82). Esto además se acompaña a menudo de *mioclonus* nocturno, reduciendo así el tiempo del sueño más profundo. La apnea obstructiva del sueño también debería identificarse y corregirse, particularmente en sujetos descondicionados y obesos.

Antes de iniciar la farmacoterapia para tratar los trastornos del sueño, deberían adoptarse *medidas de higiene del sueño*. Así, la limitación de bebidas con cafeína 4-6 horas antes de acostarse puede reducir la necesidad de medicación en algunos pacientes. También debe evitarse el ejercicio intenso una pocas horas antes de acostarse. El dormitorio sólo debe utilizarse para dormir y para las actividades sexuales, no para ver la televisión, trabajar o resolver problemas familiares. La habitación deberá estar oscurecida, silenciosa, con una temperatura agradable y preferentemente con una cama cómoda. Las técnicas de relajación (estiramientos suaves, yoga) y la relajación progresiva utilizando una cinta para dormir o música suave, también ayudan a conciliar el sueño.

Los agentes farmacológicos incluyen los sedantes puros que actúan sobre receptores benzodiazepínicos, los antihistamínicos sedantes y los antidepresivos con acción sedante (83). Las benzodiazepinas tradicionales tales como el *clonazepam*, a menudo son eficaces en el síndrome de pierna inquieta o por periodos de tiempo limitados para ayudar a dormir.

Los agentes hipnóticos con propiedades sedantes y de acción corta de reciente aparición en el mercado, como el zolpidem y el zaleplon, son particularmente útiles en casos resistentes de insomnio, a condición de que no sean utilizados de forma continuada, con el fin de evitar fenómenos de tolerancia (84). Los antihistamínicos sin receta a menudo se emplean como adyuvantes en regímenes cíclicos con fármacos para dormir que requieren prescripción médica. Los antidepressivos sedantes tales como los fármacos tricíclicos frecuentemente son de gran utilidad, comenzando con dosis muy bajas tales como media pastilla de 10 mg de *amitriptilina*, *nortriptilina* o *doxepina*. Al cabo de unos pocos días, la dosis puede aumentarse hasta mejorar el sueño o hasta que aparezca una cierta somnolencia diurna, seguido de un ajuste adecuado de la dosis.

Estos agentes también poseen ciertas propiedades analgésicas y son las primeras sustancias sometidas a ensayos clínicos en pacientes con fibromialgia, si bien el beneficio ha demostrado ser moderado, con efectos fugaces (39,45,47-49,72,85,86). La *ciclobenzaprina*, aunque comercializada como relajante muscular, posee la estructura química de un agente tricíclico y debería evitarse durante el día, debido a que conlleva un empeoramiento de la disfunción cognitiva y fatiga. El *carisoprodol* es un relajante muscular de uso frecuente. La *tizanidina*, un relajante muscular con efectos sedantes y analgésicos, resulta útil en algunos pacientes (87). La trazodona, un antidepressivo con mecanismo de acción mixta, es otro sedante útil, empleado de forma empírica en la fibromialgia.

El dolor nocturno a menudo ejerce efectos negativos sobre la calidad del sueño, y deberá tratarse mediante una dosis analgésica por la noche. El síndrome de pierna inquieta puede responder a dosis bajas de L-dopa/carbidopa, clonazepam, o narcóticos antes de acostarse (88,89). Se requiere un periodo de prueba de 5 días para cada agente para establecer la respuesta, seguido de la administración a largo plazo de la sustancia más eficaz. No obstante, se requiere precaución al administrar clonazepam, debido al inevitable fenómeno de abstinencia en caso de retirada brusca del fármaco. Con el fin de evitar la somnolencia diurna, se debe comenzar siempre con la menor dosis posible.

5.3. Trastornos del humor

Los pacientes con fibromialgia a menudo sufren disforia, y en algunos casos depresión clínica (90-94). La terapia y otras intervenciones de tipo psicológico pueden verse complementadas por antidepressivos tra-

dicionales. Los casos de auténtica depresión normalmente requerirán más tratamiento que antidepressivos tricíclicos a bajas dosis al acostarse. Los inhibidores de la recaptación de serotonina con menos efectos secundarios que los agentes tricíclicos son frecuentemente muy eficaces en el control de la depresión. De forma anecdótica, los inhibidores de la recaptación de serotonina menos selectivos y con acciones noradrenérgicas, tales como la venlafaxina, la nefazodona y el bupropion, parecen ser mejor tolerados por los pacientes con fibromialgia y también pueden ejercer un efecto modesto sobre la fatiga, si bien estas sustancias poseen menos efectos analgésicos. La falta de efecto analgésico en la fibromialgia quedó claramente establecida en un ensayo con citalopram (95). Los pacientes a menudo sufren ansiedad y pueden responder a ansiolíticos. El alprazolam ha demostrado ser útil en pacientes con fibromialgia (43).

5.4. Fatiga

La fatiga es una queja frecuente en la fibromialgia y sigue siendo uno de los síntomas más difíciles de tratar desde la perspectiva farmacológica, en parte debido al conocimiento muy limitado que se posee de su fisiopatología. (96). Los inhibidores de la recaptación de serotonina no selectivos han demostrado mejorar de forma variable la fatiga en casos de fibromialgia. Algunos pacientes intentan responder a la fatiga ingiriendo grandes cantidades de cafeína, lo que puede dar lugar a cefaleas de rebote, palpitaciones, alteraciones en el hábito intestinal y en la función renal, e insomnio. Los auténticos estimulantes, tales como el metilfenidato y las anfetaminas, pueden beneficiar a algunos pacientes con fibromialgia, en particular aquellos con trastorno de déficit de atención del adulto. No obstante, teniendo en cuenta el alto potencial de abuso y de efectos secundarios de estos fármacos, solamente deben recetarse en circunstancias especiales y por médicos especialistas como psiquiatras o especialistas en la terapia del dolor.

5.5. Síndromes asociados

Un gran número de otros síndromes se asocian a la fibromialgia, y en algunos casos llegan a dominar el cuadro clínico (97). No obstante, queda fuera de los objetivos de esta revisión el comentar en detalle el tratamiento de estos trastornos acompañantes, por lo que únicamente se tratará el tema de forma global.

El síndrome de intestino irritable frecuentemente precede a la fibromialgia y comparte muchos principios de tratamiento con esta enfermedad. En muchos casos, puede resultar necesario el uso juicioso de agentes formadores de bolo intestinal, junto con espasmolíticos o productos contra la diarrea. La cistitis intersticial o la vejiga irritable es otro síndrome de dolor visceral poco conocido que se asocia a menudo con la fibromialgia. La tolterodina y la oxibutinina son agentes útiles en algunos casos.

Las migrañas a menudo preceden a la fibromialgia en años. Los agonistas selectivos de la serotonina, sumatriptan o zolmitriptan, son frecuentemente muy eficaces en el tratamiento de la migraña aguda. En casos de migraña recurrente, pueden ser necesarios los agentes supresores a largo plazo, como los antagonistas del calcio, los beta-bloqueantes y los antidepresivos tricíclicos. La disfunción de la articulación temporomandibular frecuentemente asociada con la fibromialgia suele requerir alguna forma de tratamiento mecánico (por ejemplo, prótesis dentales). El mareo y la falta de equilibrio pueden deberse a hipotensión neurogénica, que a su vez puede mejorar con la administración cuidadosa de beta-bloqueantes, mineral-corticoides (fludrocortisona) y carga de sal.

Aproximadamente una tercera parte de los pacien-

tes con fibromialgia presentan síntomas de sequedad, sin evidencias de enfermedad autoinmune. Los pacientes con frecuencia requieren solamente gotas oftalmológicas supletorias, además de la retirada de fármacos con acción secante como los antihistamínicos y los antidepresivos tricíclicos. Por último, una tercera parte de los enfermos con fibromialgia pueden padecer deficiencia adulta de la hormona de crecimiento; un subgrupo de estos sujetos puede responder favorablemente a la administración de hormona de crecimiento (38).

6. TRATAMIENTO NO FARMACOLÓGICO

En estos pacientes interesa actuar de forma concomitante sobre otros factores: conductuales, de sobrecarga, eliminar la aparición de factores exógenos como frío, humedad, sobrecargas posicionales y situaciones de estrés, siendo las técnicas más empleadas en combinación con los fármacos las siguientes: ejercicio físico, valoración psiquiátrica, electromiografía (EMG) *biofeedback*, programas de modificación del comportamiento, terapia cognitivo-conductual, acupuntura, infiltración de los puntos dolorosos.

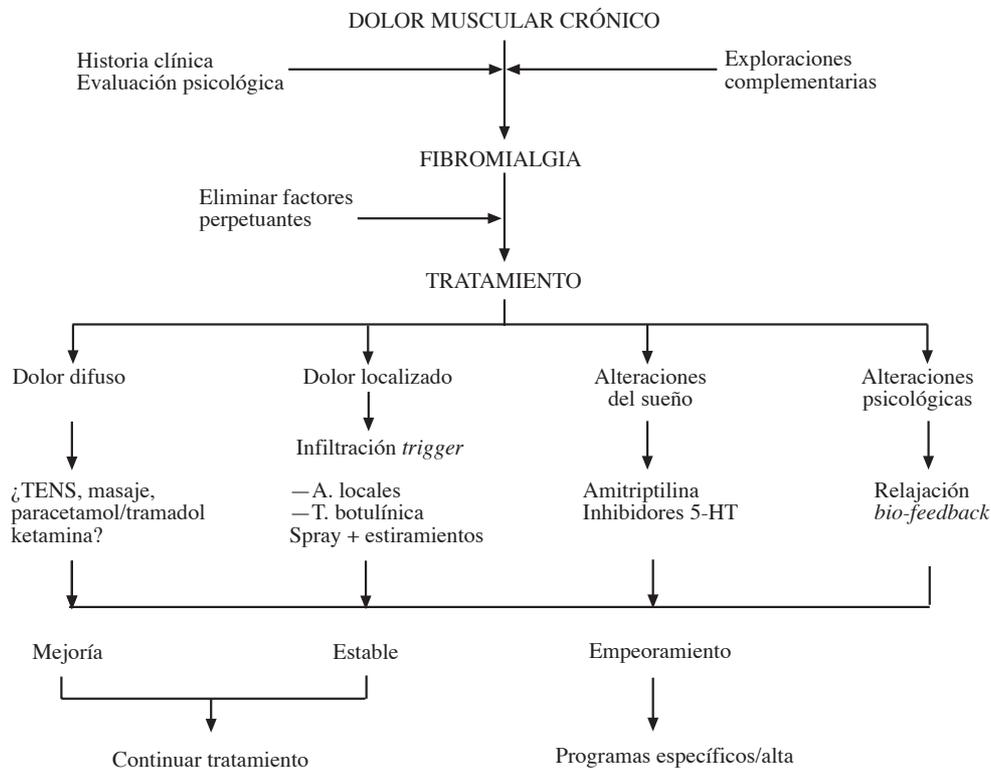


Fig. 4—Algoritmo terapéutico en fibromialgia.

CORRESPONDENCIA:
Vicente Luis Villanueva Pérez
Avda. Tres Cruces, 2
46014 Valencia
Telf.: 961 972 181
Fax: 961 972 182
e-mail: vilanueva_vic@gva.es

BIBLIOGRAFÍA

1. Froriep R. Ein beitrage zur pathologie und therapie des rheumatismus. Weimar, 1843.
2. Gowwers WR. Lumbago: its lessons and analogues. *Br Med J* 1904; 1: 117-21.
3. Smythe HA, Moldofsky H. Two contributions to understanding of the "fibrositis" syndrome. *Bull Rheum Dis* 1977; 28: 928-31.
4. Yunus MB. Fibromyalgia syndrome: clinical features and spectrum. En: Pillemer SR, ed. *The fibromyalgia syndrome: current research and future directions in epidemiology, pathogenesis, and treatment*. Nueva York: Haworth Medical Press, 1994. p. 23-9.
5. Wolf F, Smythe HA, Yunus MB, et al. The American College of Rheumatology 1990. Criteria for the classification of fibromyalgia. Report of the multicenter criteria committee. *Arthritis Rheum* 1990; 33: 160-72.
6. Anónimo. Fibromyalgia: the Copenhagen Declaration. *Lancet* 1992; 340: 663-4.
7. WHO. *Internacional Statistical Classification of Diseases and Related Problems. ICD-10*. Geneve: WHO, 1992.
8. Merskey H, Bogduck N. Classification of chronic pain: descriptions of chronic pain syndromes and definition of pain terms. 2th ed. Seattle: Internacional Association for Study of Pain (IASP Press), 1994.
9. Martínez E, González O, Crespo JM. Fibromialgia: definición, aspectos clínicos, psicológicos, psiquiátricos y terapéuticos. *Salud Global*, año III, número 4 2003; 2-7.
10. Wolfe F, Ross K, Anderson J, Russell J, Herbert. The prevalence and characteristics of fibromyalgia syndrome in the general population. *Arthritis Rheum* 1995; 38: 19-28.
11. White KP, Speechley M, Marti M, Ostbye T. The London Fibromyalgia Epidemiology Study: the prevalence of fibromyalgia syndrome in London, Ontario. *J Rheumatol* 1999; 26: 1570-6.
12. Carmona L, Ballina J, Gabriel R, Laffon A. The burden of musculo-skeletal diseases in the general population of Spain: results from a national survey. *Ann Rheum Dis* 2001; 60: 1040-5.
13. Valverde M. Prevalencia de la fibromialgia en la población española. Estudio EPISER. *Rev Esp Reumatol* 2000; 27: 157.
14. Buskila D. Fibromyalgia, chronic fatigue syndrome, and myofascial pain syndrome. *Curr Opin Rheumatol* 2001; 13: 117-27.
15. Collado A, Alijotas J, Benito P, Alegre C, Romera M, Sañudo I, et al. Documento de consenso sobre el diagnóstico y tratamiento de la fibromialgia en Cataluña. *Med Clin* 2002; 118: 745-9.
16. Bennett, RM, Burckhardt, CS, Clark, SR, et al. Group treatment of fibromyalgia: a 6-month outpatient program. *J Rheumatol* 1996; 23: 521-8.
17. Wolfe F. Fibromyalgia: on criteria and classification. En: Pillemer SR, ed. *The fibromyalgia syndrome: current research and future directions in epidemiology, pathogenesis, and treatment*. Nueva York: Haworth Medical Press, 1994. p. 23-9.
18. Albornoz J, Povedano J, Quijada J, De la Iglesia JL, Fernández A, Pérez Vélchez D, et al. Características clínicas y sociolaborales de la fibromialgia en España: descripción de 193 pacientes. *Rev Esp Reumatol* 1997; 24: 38-44.
19. Epstein SA, et al. Psychiatric disorders in patients with fibromyalgia. *Psychosomatics* 199; 40: 1.
20. Horne JA, Shackell BS. Alpha-like EEG activity in non-REM sleep and the fibromyalgia (fibrositis) syndrome. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1991; 79: 271-6.
21. Bengtsson A, Henriksson KG. The muscle in fibromyalgia – a review of Swedish Studies. *J Rheumatol* 1989; 16 (Supl. 19): 144-9.
22. Goldenberg DL. Psychiatric and psychologic aspectd of fibromyalgia syndrome. *Rheum Dis Clin NA* 1989; 15: 105-14.
23. Russell JJ. Neurohormonal aspects of fibromyalgia syndrome. *Rheum Dis Clin NA* 1989; 15: 149-68.
24. Russell JJ, Orr MD, Littman B, Vipraio GA, Alboukrek D, Michalek JE, et al. Elevated cerebrospinal fluid levels of substance P in patients with the fibromyalgia syndrome. *Arthritis Rheum* 1994; 37: 1593-601.
25. Buskila MD, et al. Increased rates of fibromyalgia following cervical spine injury: a controlled study of 161 cases of traumatic injury. *Arthritis & Rheumatism* 1997; 40: 446-52.
26. De Andrés J, Monsalve V. Diagnóstico y tratamiento de la fibromialgia. En: *Diagnóstico y tratamiento en Patología Reumática* 2001. p. 159-77.
27. Neeck G, et al. Neuromediator and hormonal perturbations in fibromyalgia syndrome: results of chronic stress? *Baillieres Clin Rheumatol*, 1994; 8: 763-75.
28. Bagge E, et al. Low growth hormona secretion in patients with fibromyalgie – a preliminary report on 10 patients and 10 contols. *J Rheumatol* 1998; 25: 1, 145-8.
29. Neeck G. Pathogenic mechanisms of fibromyalgia. *Ageing Research Reviews* 2002; 243-55.
30. Lindh M, et al. Muscle fiber characteristics, capillaries and enzymes in patients with fibromyalgia and controls. *Scand J Rheumatol* 1995; 24: 34-7.
31. Monsalve V. Importancia de la valoración psicológica en el tratamiento del síndrome del dolor miofascial y fibromialgia. Simposio internacional de Tratamiento del dolor. Valencia, 2004.
32. Gelman SM, Lera S, Caballero F, López MJ. Tratamiento multidisciplinario de la fibromialgia. Estudio piloto prospectivo controlado. *Rev Esp Reumatol* 2002; 29,7: 323-9.

33. Collado A, Torres A, Arias A, Cerdá D, Vilarrasa R, Valdés M, et al. Descripción de la eficacia del tratamiento multidisciplinar del dolor crónico incapacitante del aparato locomotor. *Med Clin (Barc)* 2001; 117: 401-5.
34. Bennett RM. Multidisciplinary group programs to treat fibromyalgia patients. *Rheum Dis Clin North Am* 1996; 22: 351-66.
35. Rosy L A, Buckelew S P, Dorr N, et al. A meta-analysis of fibromyalgia treatment interventions. *Ann Rehav Med* 1999; 21: 180-91.
36. Forseth K KO, Gran JT. Management of fibromyalgia: what are the best treatment choices? *Drugs* 2002; 62: 577-92.
37. Russell IJ, Kamin M, Bennett RM, et al. Efficacy of tramadol in treatment of pain in fibromyalgia. *J Clin Rheumatol* 2000; 6: 250-7.
38. Bennett RM, Clark SR, Walczyk I. A randomized double blind, placebo-controlled study of growth hormone in the treatment of fibromyalgia. *Am J Med* 1998; 104: 227-31.
39. Goldenberg D, Mayskiy M, Mossey C, et al. A randomized, double-blind crossover trial of fluoxetine and amitriptyline in the treatment of fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 1996; 39: 1852-9.
40. Russell IJ, Michalek IE, Flechas ID, Abraham GE. Treatment of fibromyalgia syndrome with Super Malic: a randomized, double blind, placebo controlled, crossover pilot study. *J Rheumatol* 1995; 22: 953-8.
41. Wolfe E, Cathey MA, Hawley DL. A double-blind placebo controlled trial of fluoxetine in fibromyalgia. *Scand J Rheumatol* 1994; 23: 255-9.
42. Jacobsen S, Dannekiold-Samsoe B, Anderson RE. S-adenosyl-methionine in primary fibromyalgia: double-blind clinical evaluation. *Scand J Rheumatol* 1991; 20: 294-302.
43. Russell J, Fletcher EM, Michalek IE, et al. Treatment of primary fibrositis/ fibromyalgia syndrome with ibuprofen and alprazolam: ~ double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum* 1991; 34: 552-60.
44. Quimby LG, Gratwick GM, Whitney CD, Black SR. A randomized trial of cyclobenzaprine for the treatment of fibromyalgia. *J Rheumatol* 1989; 16: 140-3.
45. Bennett RM, Gatter RA, Campbell SM, et al. A comparison of cyclobenzaprine and placebo in the management of fibrositis: a double-blind controlled study. *Arthritis Rheum* 1988; 31: 1535-42.
46. Tavoni A, Vitali C, Bombardieri S, Pasero G. Evaluation of S-adenosyl-methionine in primary fibromyalgia: a double-blind crossover study. *Am J Med* 1998; 83: 107-10.
47. Carette S, McCain GA, Bell DA, Fam AG. Evaluation of amitriptyline in primary fibrositis: a double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum* 1986; 29: 655-9.
48. Goldenberg DL, Felson DT, Dinerman H. A randomized, controlled trial of amitriptyline and naproxen in the treatment of patients with fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 1986; 29: 1371-7.
49. Arnold LM, Keck PE, Welge IA. Antidepressant treatment of fibromyalgia. A meta-analysis and review. *Psychosomatics* 2000; 41: 104-13.
50. Russell J. Fibromyalgia syndrome: approaches to management. *Bull Rheum Dis* 1996; 45: 1-4.
51. Leventhal LJ. Management of fibromyalgia. *Ann Intern Med* 1999; 131: 850-8.
52. Loeser ID, Melzack R. Pain: an overview. *Lancet* 1999; 353: 1607-9.
53. Bennett RM. Trigger point injections: what evidence for efficacy? *J Musculoskeletal Med* 1995; 12: 11-2.
54. Borg-Stein L, Stein I. Trigger points and tender points. One and the same? Does injection treatment help? *Rheum Dis Clin North Am* 1996; 22: 305-22.
55. Frost FA, Iessen B, Siggaard-Andersen I. A control, double-blind comparison of mepivacaine injection versus saline injection for myofascial pain. *Lancet* 1980; 1: 499-501.
56. Garvey TA, Marks Ma, Wiesel SW. A prospective, randomized, double-blind evaluation of trigger point Injection therapy for low-back pain. *Spine* 1989; 14: 962-4.
57. Hamerhoff SA, Crago BA, Blitt CD, et al. Comparison of bupivacaine, etidocaine, and saline for trigger-point therapy. *Anesth Analg* 1981; 60: 752-5.
58. Hong C-Z. Lidocaine injection versus dry needling to myofascial trigger point. The importance of the local twitch response. *Am J Phys Med Rehabil* 1994; 73: 256-63.
59. Hong C-Z, Hsueh T-C. Difference in pain relief after trigger point injections in myofascial pain patients with and without fibromyalgia. *Arch Phys Med Rehabil* 1996; 77: 1161-6.
60. Wreje U, Brorsson B. A multicenter randomized controlled trial of injections of sterile water and saline for chronic myofascial pain syndromes. *Pain* 1995; 61: 441-4.
61. Fine PG, Milano A, Hare BD. The effect of myofascial trigger point injections are naloxone reversible. *Pain* 1988; 32: 15-20.
62. Melzack R. Myofascial trigger points: relation to acupuncture and mechanisms of pain. *Arch Phys Med Rehabil* 1981; 62: 114-7.
63. Wolfe E, Zhao S, Lane N. Preference for nonsteroidal anti-inflammatory drugs over acetaminophen by rheumatic disease patients. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 378-85.
64. Wolfe F, Anderson I, Harkness D, et al. A prospective, longitudinal, multicenter study of service utilization and costs in fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 1560-70.
65. Petrone D, Kamin M, Olson W. Slowing the titration rate of tramadol hydrochloride reduces the incidence of discontinuation due to nausea and/or vomiting: a double-blind randomized trial. *J Clin Pharm Ther* 1999; 24: 115-23.
66. Gasse C, Derby L, Vasilakis-Scaramozza C, Lick H. Incidence of first-time idiopathic seizures in users of tramadol. *Pharmacotherapy* 2000; 20: 629-34.
67. Bennett RM, Kamin M, Karim R, Rosenthal N. Tramadol and acetaminophen combination tablets in the treatment of fibromyalgia pain: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Am J Med* 2003; 114: 537-45.
68. Sorensen I, Bengtsson A, Backman E, et al. Pain analysis in patients with fibromyalgia: effects of intravenous morphine, lidocaine, and ketamine. *Scand J Rheumatol* 1995; 24: 360-5.

69. Graven-Nielsen T, Kendall SA, Henriksson KG, et al. Ketamine reduces muscle pain, temporal summation, and referred pain in fibromyalgia patients. *Pain* 2000; 85: 483-91.
70. Clark SA, Bennett RM. Supplemental dextromethorphan in the treatment of fibromyalgia: a double-blind, placebo-controlled study of efficacy and side-effects. *Arthritis Rheum* 2000; 43 (Supl. 9): 333.
71. Hrycaj P, Stratz T, Mennet P, Muller W. Pathogenetic aspects of responsiveness to ondansetron (5-hydroxytryptamine type 3 receptor antagonist) in patients with primary fibromyalgia syndrome -a preliminary study. *J Rheumatol* 1996; 23: 1418-23.
72. Carette S, Bell MY, Reynolds WJ, et al. Comparison of amitriptyline, cyclobenzaprine, and placebo in the treatment of fibromyalgia. A randomized, double-blind clinical trial. *Arthritis Rheum* 1994; 37: 32-40.
73. Jung AC, Staiger T, Sullivan M. The efficacy of selective serotonin reuptake inhibitors for the management of chronic pain. *J Gen Intern Med* 1997; 12: 384-9.
74. Cerdá-Olmedo G, Monsalve V, Mínguez A, López D, Valía JC, De Andrés J. Utilización del topiramato en el tratamiento de la fibromialgia. Estudio Piloto. III Congreso SED. Salamanca, 2002.
75. Selak I. Pregabalin (Pfizer). *Curr Opin Investig Drug* 2001; 2: 828-34.
76. Cote KA, Moldofsky H. Sleep, daytime symptoms, and cognitive performance in patients with fibromyalgia. *J Rheumatol* 1997; 24: 2014-23.
77. Drewes AM, Nielsen KD, Taagholt SL, et al. Sleep intensity in fibromyalgia: focus on the microstructure of the sleep process. *Br J Rheumatol* 1995; 34: 629-35.
78. Moldofsky H, Scarisbrick P, England A, Smythe H. Musculoskeletal symptoms and non-REM sleep disturbances in patients with "fibrositis syndrome" and healthy subjects. *Psychosom Med* 1975; 37: 341-51.
79. Moldofsky H, Scarisbrick P. Induction of neurasthenic musculoskeletal pain syndrome by selective sleep stage deprivation. *Psychosom Med* 1976; 38: 35-44.
80. Moldofsky H. Sleep and musculoskeletal pain. *Am J Med* 1986; 81 (Supl. 3A): 85-9.
81. Moldofsky H. Management of sleep disorders in fibromyalgia. *Rheum Dis Clin North Am* 2002; 28: 353-65.
82. Yunus MB, Aidag IC. Restless legs syndrome and leg cramps in fibromyalgia syndrome: a controlled study. *BMJ* 1996; 312: 1339.
83. Simon GE, VonKorff M. Prevalence, burden, and treatment of insomnia in primary care. *Am J Psychiatry* 1997; 154: 1417-23.
84. Moldofsky H, Lue FA, Mously C, et al. The effect of zolpidem in patients with fibromyalgia: a dose ranging, double-blind, placebo controlled, modified crossover study. *J Rheumatol* 1996; 23: 529-33.
85. Carette S. What have clinical trials taught us about the treatment of fibromyalgia? *J Musculoskeletal Pain* 1995; 3: 133-40.
86. Goldenberg DL. Office management of fibromyalgia. *Rheum Dis Clin North Am* 2002; 28: 437-46.
87. Coward DM. Tizanidine: neuropharmacology and mechanisms of action. *Neurology* 1994; 44 (Supl. 9): S6-10.
88. Kaplan PW, Allen RP, Buchholz DW, Walters IK. A double-blind, placebo-controlled study of the treatment of periodic limb movements in sleep using carbidopa/levodopa and propoxyphene. *Sleep* 1993; 16: 717-23.
89. Becker PM, Jamieson AO, Brown WD. Dopaminergic agents in restless legs syndrome and periodic limb movements of sleep: response and complications of extended treatment in 49 cases. *Sleep* 1993; 16: 713-6.
90. Aaron LA, Bradley LA, Alarcon GS, et al. Psychiatric diagnoses in patients with fibromyalgia are related to health care-seeking behavior rather than to illness. *Arthritis Rheum* 1996; 39: 436-45.
91. Ahles TA, Yunus MB, Riley SD, et al. Psychological factors associated with primary fibromyalgia syndrome. *Arthritis Rheum* 1984; 27: 1101-06.
92. Goldenberg DL. Psychologic studies in fibrositis. *Am J Med* 1986; 81 (Supl. 3A): 67-70.
93. Gruber AI, Hudson II, Pope HG. The management of treatment resistant depression in disorders on the interface of psychiatry and medicine. Fibromyalgia, chronic fatigue syndrome, migraine, irritable bowel syndrome. Atypical facial pain and premenstrual dysphoric syndrome. *Psychiatr Clin North Am* 1996; 19: 351-69.
94. Hudson II, Goldenberg DL, Pope Harrington G, et al. Comorbidity of fibromyalgia with medical and psychiatric disorders. *Am J Med* 1992; 92: 363-7.
95. Norregaard I, Volkmann H, Danneskiold-Samsoe B. A randomized controlled trial of citalopram in the treatment of fibromyalgia. *Pain* 1995; 61: 445-9.
96. Guymer EK, Clauw DJ. Treatment of fatigue in fibromyalgia. *Rheum Dis Clin North Am* 2002; 28: 367-78.
97. Silver DS, Wallace DJ. The management of fibromyalgia-associated syndromes. *Rheum Dis Clin North Am* 2002; 28: 405-17.