



Tratamiento farmacológico de la fibromialgia: la experiencia de tres años

Lucina Cruz Franco^a, Antonio César Tamayo Valenzuela^b,
Uriah Guevara López^c, Verónica Bautista Eugenio^d

Resumen

Objetivo: Presentar la experiencia y la eficacia del tratamiento de pacientes con fibromialgia en un periodo de 3 años.

Material y métodos: Estudio retrospectivo, observacional, longitudinal y descriptivo de casos diagnosticados y tratados de fibromialgia, realizado entre octubre de 2005 y septiembre de 2008. Incluimos mujeres y hombres de ≥ 18 años, con diagnóstico de fibromialgia y con registros de la intensidad del dolor según la escala visual análoga (EVA) y con registro específico de fármacos y dosis utilizadas. Análisis estadístico de tendencia central, desviación estándar, cociente de variación, prueba de hipótesis t-pareadas y χ^2 .

Resultados: 39 pacientes estudiados; predominio del sexo femenino (relación 19.5:1); edad promedio 57.2 años. Promedio inicial en la EVA de 5.77 y final de 4.95 ($p < .06$). Catorce pacientes (35.9%) con calificación en la EVA baja, 23 (59%) media y 2 (5.1%) alta. Nueve pacientes (23.1%) tuvieron cociente de variación bajo, 21 (53.8%) medio y 9 (23.1%) alto. El promedio de medicamentos empleados fue de 4.56 y el de cambio de esquema terapéutico de 7.15. Los medicamentos más comúnmente indicados fueron: tramadol, amitriptilina, paracetamol, gabapentina y pregabalina.

Conclusiones: La fibromialgia predomina en mujeres mayores de 50 años. El dolor fue moderado la mayoría de las veces. Los fármacos más empleados en nuestro medio fueron tramadol, amitriptilina, paracetamol, gabapentina y pre-

gabalina. La depresión es una enfermedad concomitante frecuente.

Palabras clave: fibromialgia, dolor, tramadol, paracetamol, amitriptilina.

Abstract

Objective: To present a three-year experience and treatment efficacy of fibromyalgia patients.

Material & methods: A retrospective, observational, longitudinal, and descriptive study of cases diagnosed and treated for fibromyalgia performed between October 2005 and September 2008. We included 18-year-old and older men and women diagnosed with fibromyalgia, using the patients' pain intensity records according to the Analog Visual Scale (AVS), and accurate records of administered drugs and doses. Variables were studied using statistic analysis of central trend, standard deviation, variation coefficient, t-paired hypothesis and X^2 tests.

^aResidente de Clínica del Dolor y Cuidados Paliativos, Instituto Nacional de Ciencias Médicas de la Nutrición "Salvador Zubirán" (INCMNSZ).

^bMédico adscrito del Departamento de Clínica del Dolor y Cuidados Paliativos. INCMNSZ.

^cDirector de Educación e Investigación en Salud. Unidades Médicas de Alta Especialidad (UMAE) "Dr. Victorio de la Fuente Narváez". Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS).

^dClínica del Dolor y Cuidados Paliativos. INCMNSZ.

Results: 39 studied patients; female predominance (ratio 19.5:1); average age 57,2 years. Initial average for EVA 5,77 and final 4,95 ($P<.06$); 14 patients (35,9%) with a low, 23 (59%) a medium and 2 (5,1%) a high EVA score. Nine patients (23,1%) had a low, 21 (53,8%) a medium and 9 (23,1%) a high variation coefficient. Used medication average was 4,56 and therapeutic scheme change was 7,15. More commonly prescribed medication was: tramadol, amitriptyline, paracetamol, gabapentine and pregabaline.

Conclusions: Fibromyalgia predominates in women older than 50. Pain is moderate most of the time. Most commonly used medication in our setting was: tramadol, amitriptyline, paracetamol, gabapentine and pregabaline. Depression is a frequent concomitant illness.

Key words: *fibromyalgia, pain, tramadol, amitriptyline, paracetamol.*

INTRODUCCIÓN

La fibromialgia es reconocida desde mediados del siglo antepasado con distintos nombres, y solo hasta 1990 el Colegio Americano de Reumatología la define como una entidad reumática y le otorga la calificación de síndrome doloroso crónico. En 1992, en Copenhague, quedó clasificada por la Organización Mundial de la Salud como fibromialgia, y en 1994 es reconocida por la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (IASP).¹⁻⁵

La fibromialgia es un síndrome doloroso crónico con evolución > 3 meses, sin causa orgánica definida y común en la práctica clínica. Tiene etiología desconocida, y se caracteriza por la presencia de dolor musculoesquelético crónico, continuo, no articular, que afecta a ambos lados corporales y a estructuras arriba y abajo de la cintura, con puntos de localización bien definidos. El dolor no puede ser explicado por trastornos degenerativos o inflamatorios. Este síndrome incluye: trastornos del sueño, fatiga importante, rigidez muscular matutina, estrés emocional, síndrome de intestino irritable, cefalea tensional, dolor torácico no cardíaco y tiene repercusiones negativas laborales y familiares.⁶⁻¹³

Se calcula que 7 millones de personas en Estados Unidos padecen fibromialgia y constituyen entre el 2.1 y 5.7% de los pacientes atendidos en

la consulta general, y entre el 10 y 20% de la consulta reumatológica, en donde este síndrome es el segundo diagnóstico en frecuencia.

Su prevalencia se estima entre 2 y 3%. Es más frecuente en mujeres (3.4 a 4.9%) que en hombres (0.5 a 1.6%), y en mujeres de 60 a 79 años llega hasta 7%.

Se han encontrado datos similares en otros países que incluyen a Latinoamérica, y en ésta, a México. Tanta variabilidad en las cifras de prevalencia observadas pudieran tener una explicación en los siguientes factores: raza, estilos de vida, edad y tipo población estudiada (comunidad, consulta general, consulta reumatológica), criterios diagnósticos, etc.¹⁴⁻²⁰

Su etiología no se conoce con precisión y se le relaciona con distintas enfermedades que actúan como factores desencadenantes; los mecanismos fisiopatológicos son múltiples y se encuentran en fase de investigación.^{1,7,8,21-41}

El enfoque del tratamiento es multidisciplinario e incluye ejercicio físico, psicoterapia y distintos fármacos, la mayoría de los cuales hasta ahora han tenido resultados limitados y/o controversiales.

El medicamento más estudiado en el tratamiento de la fibromialgia es la amitriptilina, eficaz hasta en la mitad de los pacientes tratados, en dosis progresivas y limitadas por la presencia de efectos indeseables, principalmente colinérgicos. Los efectos benéficos incluyen el control del dolor y la mejoría en la calidad del sueño. A largo plazo disminuye su efectividad.⁴²⁻⁴⁶ En estudios multicéntricos recientes realizados en Estados Unidos y Puerto Rico, la fluoxetina, sola o en combinación con amitriptilina, y la duloxetina parecen confirmar su eficacia y seguridad clínica.⁴⁷⁻⁵³

La pregabalina interrumpe la señalización neuronal mediante el bloqueo de los canales del calcio en el sistema nervioso central y controla el dolor en casi el 50% de los pacientes tratados, mejora la fatiga, el sueño y la calidad de vida a corto y a largo plazo. Los efectos secundarios más comunes de este fármaco son el vértigo y la somnolencia. Un estudio multicéntrico reciente realizado en Estados Unidos parece confirmar sus beneficios.⁵⁴⁻⁵⁸

La gabapentina relacionada al ácido gamma-aminobutírico, tiene un mecanismo semejante a la

pregabalina. Es eficaz para el control del dolor y para mejorar la calidad de vida; sus efectos adversos más comunes son: vértigo, sedación y mareo.⁵⁹⁻⁶¹

A la fecha no existen estudios a corto y a largo plazo sobre el uso de opioides en el tratamiento de la fibromialgia, excepto con tramadol solo o en combinación con paracetamol. Aunque los estudios publicados son pocos y la población incluida está limitada, los resultados positivos para aliviar el dolor en la fibromialgia son optimistas.⁶²⁻⁶⁶

Los antiinflamatorios no esteroideos y los corticoesteroides han resultado ineficaces, sin embargo, son los medicamentos más empleados en medicina general, particularmente el naproxeno y el ibuprofeno. Otros fármacos, incluidos los analgésicos, benzodiazepinas, relajantes musculares, etc. no han sido útiles en el tratamiento de este síndrome.^{25,28,44,46}

En el presente trabajo buscamos presentar la experiencia en el tratamiento de la fibromialgia en pacientes atendidos una Unidad de Medicina del Dolor y Cuidados Paliativos mediante la evaluación de distintas variables epidemiológicas y clínicas, y la eficacia del tratamiento utilizado.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio retrospectivo, observacional, longitudinal y descriptivo de casuística institucional, con el objetivo principal de observar la respuesta al tratamiento de un grupo de pacientes con fibromialgia.

Selección de pacientes

El investigador principal realizó un análisis directo de expedientes clínicos. Se incluyó a mujeres y hombres de ≥ 18 años atendidos en la Consulta Externa de la Clínica del Dolor y Cuidados Paliativos con el diagnóstico de fibromialgia, establecido o corroborado por los médicos del servicio con base en los criterios de clasificación propuestos por Colegio Americano de Reumatología, con registro de la intensidad del dolor en, al menos, 3 ocasiones según la escala visual análoga (EVA), que permitiera observar las modificaciones subsecuentes relacionadas con el tratamiento farmacológico en el periodo comprendido entre el 1 de octubre de 2005 y el 30 de septiembre de 2008. La fuente para la obtención de expedientes fue el archivo ge-



Foto: Clara Natoli

neral del instituto (39 expedientes). Se excluyeron los expedientes que no indicaban el registro de la intensidad del dolor y los que no especificaban las dosis de los fármacos empleados.

Recolección de datos

Diagnóstico de fibromialgia establecido o corroborado por los médicos del servicio de Clínica del Dolor y Cuidados Paliativos con base en los criterios de clasificación propuestos por Colegio Americano de Reumatología y que se documenten en el expediente.

Evaluación del dolor: intensidad del dolor mediante EVA de 11 puntos, en donde 0 = nada de dolor y 10 = dolor más intenso. Se tomaron: EVA inicial, final y tomas intermedias con un mínimo de 3, en forma individual para cada paciente.

Fármacos utilizados y dosis en mg/día y comorbilidad.

Tratamiento estadístico

Se calcularon los datos estadísticos de tendencia central y desviación estándar. Para los distintos valores de la EVA de cada paciente, se calculó la media y el cociente de variación (CV) para identificar el valor promedio de las distintas consultas e identificar las variaciones en los valores de la EVA en cada uno. Se consideró un CV individual bajo (CV < 25%), control medio (CV 26-50%) y sin control (CV > 50). Se establecieron niveles en la EVA: bajo (1-4), medio (5-7) y alto (8-10). Se consideró como nivel basal la primera consulta, y final como la última, independientemente del número de consultas por paciente. Para efectuar la comparación



Foto: Stephen Gibson

Tabla 1. Indicadores clínicos de pacientes con fibromialgia

Indicadores	Pacientes (n = 39)
Edad	57.2 ± 10.6
Rango	33-82
Género	
Mujeres	37 (94.9%)
Hombres	2 (5.1%)
Meses con diagnóstico de fibromialgia	
Media	71.3 ± 61.6
Mediana	57
Rango	5-274
Consultas EVA	11.0 ± 1.4
EVA	
Media	5.40 ± 1.39
Mediana	5.25
Moda	5
Rango	2.8-8.8
Inicio	5.77 ± 2.45
Fin	4.95 ± 2.27
p-pareadas ^a	t = 1.945, p < 0.06
Nivel	
Bajo (1-4)	14 (35.9%)
Medio (5-7)	23 (59.0%)
Alto (8-10)	2 (5.1%)
Cociente de variación	
Media	38.7 ± 16.2
Mediana	37.1
Rango	13.8-72.9
Nivel	
Bajo (< 25%)	9 (23.1%)
Medio (26-50%)	21 (53.8%)
Alto (> 50%)	9 (23.1%)
Medicamentos empleados	
Media	4.56 ± 1.50
Mediana	5
Rango	2-7
Moda	5
Cambio de dosis	2-14
Media	7.15 ± 2.57
Mediana	7
Moda	8

^aPrueba $\chi^2 = 15.6$, p < 0.004.

inicio-final de EVA se utilizó la prueba de hipótesis t-pareadas con nivel de significancia de ($p < .10$). En el cruzamiento de nivel de EVA y nivel de CV del dolor (control del dolor) se utilizó la χ^2 . Para efectuar una valoración de las tendencias de los medicamentos usados se consideró el número de veces que se utilizaron. Se incluyeron solo los datos de los pacientes que tuvieron más de 3 consultas.

RESULTADOS

En la **tabla 1** se presentan los indicadores clínicos de los pacientes con fibromialgia. Se observó una edad promedio de 57.2 años. Fueron 37 mujeres (94.9%) y 2 hombres (5.1%). El tiempo promedio de diagnóstico de fibromialgia fue de 71.3 meses. La calificación promedio en la EVA fue de 5.4 (50% menor de 5.25). El promedio inicial fue de 5.77 y el final de 4.95, con diferencia significativa ($p < .06$). Catorce pacientes (35.9%) tuvieron una calificación en la EVA baja, 23 (59%) media y 2 (5.1%) alta. Nueve pacientes (23.1%) tuvieron un CV (indicador del control del dolor) bajo, 21 (53.8%) medio y 9 (23.1%) alto, lo cual indicó que hubo un control del dolor en la mayoría de los pacientes. El promedio de medicamentos empleados fue de 4.56 con un rango de 2-7 y el promedio de cambio de esquema fue de 7.15 con un rango de 2-14, esto significa una importante variabilidad en la utilización de medicamentos.

En relación con el número de medicamentos utilizados, se observó que aproximadamente la mitad de los pacientes utilizaron ≤ 4 medicamentos, y casi 3 de cada 10, usaron 6 o 7. Esto confirma la dificultad de establecer esquemas de tratamiento estandarizados para el dolor en la fibromialgia (**fig. 1**). Tres cuartas partes de los pacientes tuvieron hasta 8 cambios de esquemas terapéuticos (**fig. 2**).

Poco más de la mitad de los pacientes (53.8%) mostraron un CV de nivel medio, lo que significa un control medio del dolor. El nivel de gravedad del dolor con respecto al CV del dolor se presenta en la **tabla 2**.

El medicamento más indicado fue el tramadol, utilizado en el 27% de todos los esquemas terapéuticos en dosis de 25 a 350 mg. En segundo lugar la amitriptilina, en 15.4% de los casos, en dosis de

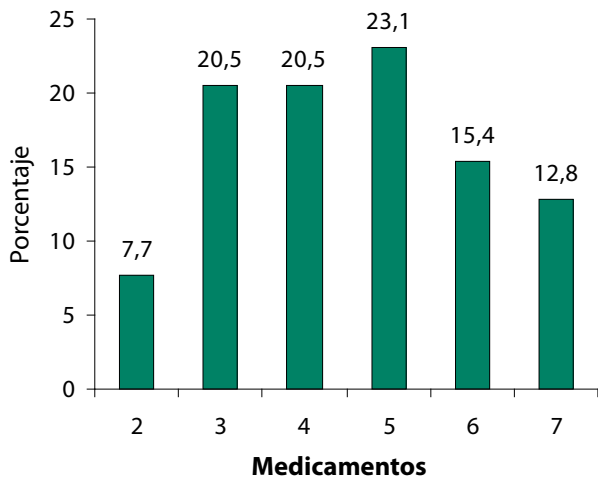


Figura 1. Medicamentos utilizados para la fibromialgia (n = 39)

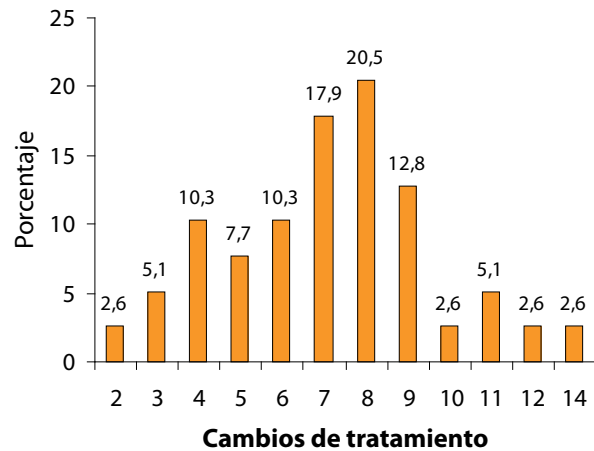


Figura 2. Cambio del tratamiento de la fibromialgia (n = 39)

Tabla 2. Nivel de EVA y control (cociente de dispersión) en pacientes con fibromialgia

Nivel de EVA	Nivel cociente de variación			Total
	Bajo (< 25%)	Medio (26-50%)	Alto (< 50%)	
Bajo (1- 4)	1 (7.1%)	6 (42.9%)	7 (50.0%)	14 (100.0%)
Medio (5-7)	6 (26.1%)	15 (65.2%)	2 (8.7%)	23 (100.0%)
Alto (8-10)	2 (100.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (100.0%)
Total	9 (23.1%)	21 (53.8%)	9 (23.1%)	39 (100.0%)

Tabla 3. Medicamentos utilizados para la fibromialgia (casos)

Medicamentos	Dosis (mg)	Casos	Porcentaje
Tramadol	25-450	311	27.3
Amitriptilina	25-125	176	15.4
Gabapentina	300-2400	166	14.6
Paracetamol	750-3000	159	13.9
Pregabalina	75-600	82	7.2
Morfina	20-90	39	3.4
Celecoxib	100-400	26	2.3
Carbamazepina	300-800	25	2.2
Clonazepam	1-4	20	1.8
Dextropropoxifeno	195-390	19	1.7
Etoricoxib	60-120	19	1.7
Tizanidina	2-4	18	1.6
Fluoxetina	20-40	9	0.8
Fentanilo (µg)	1400-2800	7	0.6
Lorazepam	1	6	0.5
Otros (5 o menos casos)		58	5.1
Total		1140	100

25 a 125 mg. Siguieron la gabapentina (14.6%), paracetamol (14.6%) y pregabalina (7.2%). En conjunto estos tratamientos acumularon el 78.4% de los casos, lo que significa que su presencia en los esquemas fue muy frecuente (8 de cada 10) a distintas dosis (tabla 3). La comorbilidad se presenta en la tabla 4 y se observa que la enfermedad concomitante más frecuente fue la depresión (1 de cada 3 pacientes).

La fibromialgia está relacionada con distintas enfermedades que la desencadenan, de ahí los múltiples mecanismos fisiopatológicos asociados a ella que se encuentran en fase de investigación.

Este síndrome predomina en mujeres, se observó una relación mujeres-hombres de 19.5:1. En nuestra población esta proporción fue superior a lo reportado en otros estudios,¹⁴⁻¹⁶ y la edad promedio (57.2 años) es congruente con lo publicado en otras series.¹⁷⁻²⁰

La intensidad del dolor, explicada por distintos mecanismos entre los que se incluye la sensibilización central, es variable y con más frecuencia de

Tabla 4. Principales casos de comorbilidad de la fibromialgia

Morbilidad	Casos	Porcentaje
Depresión	13	33.3
Hipertensión arterial	11	28.2
Obesidad	9	23
Dislipidemia	8	20.5
Hipotiroidismo	7	17
Total	48	

moderada a grave.^{1,8,33-38} En los pacientes estudiados el valor en la EVA fue medio (5-7) en 24 pacientes (59%) y alto en 2 (5.1%). Al utilizar el CV como indicador de control del dolor, 9 (23.1%) de los pacientes con dolor leve y 21 (53.8%) con dolor moderado mostraron un control estadísticamente significativo.

Se observó que los medicamentos indicados de manera más frecuente fueron: tramadol, amitriptilina, gabapentina, paracetamol y pregabalina. Sin embargo, no todos estos fármacos pueden considerarse de primera línea

Estudios clínicos con tramadol a dosis de 100 mg *no* fueron eficaces para el control del dolor,^{62,66} sin embargo, en estudios multicéntricos recientes donde se empleó tramadol en dosis menores y se añadió paracetamol, el resultado fue satisfactorio.⁶³⁻⁶⁵ Actualmente son pocos los estudios clínicos relacionados con la eficacia del tramadol en el tratamiento de la fibromialgia, aun así, fue el medicamento más indicado (27% de casos) en dosis diaria fraccionada de 25 y hasta 450 mg.

Los antidepresivos tricíclicos han sido empleados con frecuencia en el tratamiento de la fibromialgia y ha dado resultados controversiales porque se observa un mejor efecto en el control del dolor cuando coincide con un estado depresivo.⁴²⁻⁴⁶ La amitriptilina fue el segundo fármaco más indicado en este estudio y la depresión fue la principal enfermedad concomitante. La asociación de un anti-depresivo y un medicamento analgésico es común, como se observó en esta serie de pacientes.

En un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego con gabapentina se observó que dosis de 1200 a 2400 mg, fueron eficaces para controlar el dolor de la fibromialgia,⁶¹ lo que apoya resultados

previos de otros estudios con poblaciones pequeñas de pacientes.^{59,60} En este estudio, la gabapentina se indicó en el 14.6% de los casos, mismo porcentaje correspondiente al paracetamol, este último siempre en asociación con otros fármacos, principalmente a tramadol.

Existe evidencia de que la pregabalina es eficaz para disminuir el dolor y mejorar la calidad del sueño en la fibromialgia.⁵⁴⁻⁵⁸ Este medicamento fue el quinto más indicado.

El resto de medicamentos, donde se incluyen nuevos fármacos antidepresivos (duloxetina), fueron indicados pocas veces en nuestra población, solo los pacientes incluidos en fechas más recientes fueron tratados con este tipo de fármacos. Sin embargo, la evidencia nos indica que la duloxetina puede ser una buena alternativa.⁴⁸⁻⁵³

La cantidad de medicamentos empleados en cada paciente fue elevado, en algunos hasta 7 medicamentos en total (12.8%), y los cambios de tratamiento muy frecuentes, esto apoya el hecho de que no existe un esquema definido y constante de tratamiento para los pacientes con fibromialgia, sin embargo, es importante señalar que el tramadol y el paracetamol fueron los medicamentos base para el control del dolor en esta serie de pacientes.

El desconocimiento de la etiología y la gran cantidad de enfermedades que pueden desencadenarla, hacen difícil el tratamiento de la fibromialgia, no obstante, el análisis global indica que los diferentes esquemas terapéuticos empleados en esta serie fueron útiles para controlar el dolor, como lo muestran las modificaciones significativas de la calificación en la EVA para el dolor en 30 pacientes (76.9%), donde también se observó que el control fue mejor en quienes presentaban dolor de leve a moderado.

CONCLUSIONES

El síndrome de fibromialgia predomina en mujeres > 50 años. El dolor, por lo general, es de intensidad moderada. Hasta la fecha no existe un esquema terapéutico definido y los medicamentos utilizados son muchos, los más comunes en este estudio fueron: tramadol y paracetamol, además de amitriptilina. A pesar de lo anterior, en este pequeño

grupo de pacientes se observó un control del dolor, especialmente del de intensidad moderada o leve. Es necesario ampliar el número de pacientes en un estudio futuro. ●

BIBLIOGRAFÍA

1. Abeles AM, Pillinger MH, Solitary BM, et al. Narrative Review: The Pathophysiology of Fibromyalgia. *Ann Intern Med.* 2007;146:726-34.
2. Shipley M. Fibromyalgia. *Medicine.* 2002;4:81-4.
3. Wolfe F, Symthe 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.
4. Villanueva VL, Valia JC, Cerda G, et al. Fibromyalgia: diagnóstico y tratamiento. El estado de la cuestión. *Rev Soc Esp Dolor.* 2004;11:430-43.
5. Clauw DJ. Fibromyalgia: historical perspective. *Dynamic Chiropractic.* 2000;18:14-27.
6. Hernández NL, Guevara U. Características del dolor en las pacientes diagnosticadas con fibromialgia.
7. Tovar MA. Fibromialgia. *Col Med.* 2005;36:287-91.
8. Staud R. Biology and therapy of fibromyalgia: pain in fibromyalgia syndrome. *Arthr Res Ther.* 2006;8:208-15.
9. Merayo LA, Cano FJ, Rodríguez L, et al. Un acercamiento bibliométrico a la investigación en fibromialgia. *Reumatol Clin.* 2007;3:55-62.
- 10.- Barrera MI, Cortes JF, Guerrero H, et al. La fibromialgia: ¿Un síndrome somático funcional o una nueva conceptualización de la histeria? Análisis cuali-cuantitativo. *Salud Mental.* 2005;28:41-50.
11. Gamez L. ¿Existe realmente la fibromialgia reumática? Una reflexión personal. *Rev Mex Neuroci.* 2006;7:354.
12. Canoso JJ. Fibromialgia ¿Una enfermedad reumatológica? *Rev Mex Reumat.* 2002; 17:113-6.
13. Alegre C. Reflexiones sobre fibromialgia y la utilidad de elaborar un documento de consenso por su diagnóstico y tratamiento. *Reumatol Clin.* 2006;1:S1.
14. Wolfe F, Ross K, Anderson J, et al. The prevalence and characteristics of fibromyalgia in the general population. *Arthritis Rheum.* 1995;38:19-22.
15. Lawrence RC, Helmick CG, Arnett FC, et al. Estimates of the prevalence of arthritis and selected musculoskeletal disorders in the United States. *Arthritis Rheum.* 1998;41:778-85.
16. Yunus MB, Inanici F, Aldag JC, Mangold RF. Fibromyalgia in men: comparison of clinical features with women. *J Rheumatol.* 2000;27:485-94.
17. Valverde M. Prevalencia de la fibromialgia en la población española. Estudio EPISER. *Rev Esp Reumatol.* 2000;27:157-68.
18. Clark P. Frecuencia y características de la fibromialgia en el Hospital General de México: revisión de la epidemiología. *Rev Mex Reumat.* 2001;16:191-7.
19. Vidal LF. Síndrome de fibromialgia: diagnóstico y manejo. *Rev Soc Per Med Inter.* 2003;16:22-30.
20. Meléndez C, Zaa M. Síndrome de fibromialgia. Epidemiología. Centro de Medicina Física y Rehabilitación "Dr. Regulo Carpio López". Barquisimeto. Estado Lara. Enero 1998-Noviembre 2003. *Bol Med Post.* 2005;21:1-7.
21. Sarró S. Fibromialgia reumática: aspectos psiquiátricos. *Actas Esp Psiquiatr.* 2002;30:392-6.
22. Raphael KG, Janal MN, Nayak S, et al. Familial aggregation of depression in fibromyalgia: a community-based test of alternate hypotheses. *Pain.* 2004;110:449-60.
23. Sherman JJ, Turk DC y Okifufuji A. Prevalence and Impact of Posttraumatic Stress Disorder-Like Symptoms on Patients With Fibromyalgia Syndrome. *Clin J Pain.* 2000;16:127-34.
24. Banic B, Petersen S, Andersen OK, et al. Evidence for spinal cord hypersensitivity in chronic pain after whiplash injury and in fibromyalgia. *Pain.* 2004;107:7-15.
25. Ruiz M, Nadador V, Fernández J, et al. Dolor de origen muscular: dolor miofascial y fibromialgia. *Rev Soc Esp Dolor.* 2007;1:36-44.
26. Skinner CM, Flores MS, Colunga IJ, et al. Enfermedad de Lyme. *Medicina Universitaria.* 2007;9:24-32.
27. García FJ, Lao JI, Beyer K, et al. Relación entre genotipos del gen catecol O-metiltransferasa y la gravedad de la fibromialgia. *Reumatol Clin.* 2006;2:168-72.
28. Rivera J, Alegre C, Ballina FJ, et al. Documento de consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre la fibromialgia. *Reumatol Clin.* 2006;2(supl 1):S55-S66.
29. Buskila D, Sarzi P, Soroka H, et al. Fibromialgia y enfermedades autoinmunes. *IMAJ.* 2008;10:77-83
30. Alonso Carmen, Loevinger BL, Muller D, et al. Menstrual cycle influences on pain and emotion in women with fibromyalgia. *J Psychosomatic Res* 2004; 57:451-458
31. Rodríguez E, Díaz C, Guinot M, et al. Disfunción tiroidea en mujeres con sospecha de fibromialgia. *Reumatol Clin.* 2006;2:70-7.
32. Bennett RM. Emerging concepts in the neurobiology of chronic pain: evidence of abnormal sensory processing in fibromyalgia. *Mayo Clin Proc.* 1999;74:385-98.
33. Martínez M. Un acercamiento "holístico" al enigma de la fibromialgia: la disautonomía. *Rev Mex Reumat.* 2002;17:237-40.
34. Julien N, Goffaux P, Arsenault P, et al. Widespread pain in fibromyalgia is related to a deficit of endogenous pain inhibition. *Pain* 2005;114:295-302.
35. Vierck CJ. Mechanisms underlying development of spatially distributed chronic pain (fibromyalgia). *Pain.* 2006;124:242-63.
- 36.- Staud R, Koo E, Robinson E, et al. Spatial summation of mechanically evoked muscle pain and painful aftersensations in normal subjects and fibromyalgia patients. *Pain.* 20007;130:177-87.
37. Staud R, Bovee CE, Robinson ME, et al. Cutaneous C-fiber

- pain abnormalities of fibromyalgia patients are specifically related to temporal summation. *Pain* In press.
38. Sim J, Madden S. Illness experience in fibromyalgia syndrome: A metasynthesis of qualitative studies. *Social Science & Medicine*. 2008;67:57-67.
 39. Martínez E, González O, Crespo JM. Fibromialgia: definición, aspectos clínicos, psicológicos, psiquiátricos y terapéuticos. *Salud mental*. 2003;4:1-9.
 40. González JI, García M. Síndromes de dolor miofascial y fibromialgia. *Anestesia en México*. 2005;17:1-7.
 41. Aréchiga G. Fibromialgia: una enfermedad silenciosa. *Anestesia en México*. 2004;16:1-9.
 42. Arnold L, Keck P, Welge JA. Antidepressant Treatment of Fibromyalgia. A Meta-Analysis and Review. *Psychosomatics*. 2000;41:104-13.
 43. Heymann RE, Helfenstein M, Feldman D. A double-blind, randomized, controlled study of amitriptyline, nortriptyline and placebo in patients with fibromyalgia. An analysis of outcome measures. *Clin Exp Rheumatol*. 2001;19:697-705.
 44. Arnold LM. Biology and therapy of fibromyalgia. New therapies in fibromyalgia. *Arthritis Research & Therapy*. 2006; 8:212-32.
 45. Nishishinya B, Urrútia G, Rodríguez A, et al. Amitriptyline in the treatment of fibromyalgia: a systematic review of its efficacy. *Rheumatology*. 2008;47:1741-8.
 46. Abeles M, BM Solitar, Pillinger MH, et al. Update on Fibromyalgia Therapy. *Am J Med*. 2008;121:555-61.
 47. Ozerbil O, Okudan N, Gokbel H, Levendoglu F. Comparison of the effects of two antidepressants on exercise performance of the female patients with fibromyalgia. *Clin Rheumatol*. 2006;25:495-503.
 48. Arnold LM, Rosenb A, Pritchett YL, et al. A randomized, double-blind, placebo controlled trial of duloxetine in the treatment of women with fibromyalgia with or without major depressive disorder. *Pain*. 2005;119:5-15.
 49. Arnold LM, Pritchett YL, Rosen AS, et al. Duloxetine in the Treatment of Fibromyalgia in Women - Results from two Clinical Trials. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2005;64:S230-7.
 50. Arnold LM, Pritchett YL, D'Souza DN, et al. Duloxetine for the Treatment of Fibromyalgia in Women. *J Womens Health*. 2007;16:1145-51.
 51. Arnold LA, Pritchett Y, D'Souza DD, et al. An Evaluation of the Safety and Efficacy of Duloxetine in the Treatment of Women with Fibromyalgia Syndrome: Results from two Clinical Studies. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2007;66(Suppl 2):422-8.
 52. Sultan A, Gaskell H, Darry Sheena, et al. Duloxetine for painful diabetic neuropathy and fibromyalgia pain: systematic review of randomised trials. *BMC Neurology*. 2008;8:29-38.
 53. Russell IJ, Mease PJ, Smith TR. Efficacy and safety of duloxetine for treatment of fibromyalgia in patients with or without major depressive disorder: Results from a 6-month, randomized, double-blind, placebo-controlled, fixed-dose trial. *Pain*. 2008;136:432-41.
 54. Crofford LJ, Rowbotham MC, Mease PJ, et al. Pregabalin for the treatment of fibromyalgia syndrome: results of a randomized, doubleblind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2005;52:1264-73.
 55. Crofford LJ, Simpson S, Young JP, et al. A six-month, double-blind, placebo-controlled, durability of effect study of pregabalin for pain associated with fibromyalgia. *Arthritis Rheum*. 2006;54:4118-28.
 56. Calandre EP, Morillas-Arques P, Rodriguez-Lopez CM, et al. Pregabalin augmentation of quetiapine therapy in the treatment of fibromyalgia: an open-label, prospective trial. *Pharmacopsychiatry*. 2007;40:68-75.
 57. Crofford LJ, Mease PJ, Simpson SL, et al. Fibromyalgia relapse evaluation and efficacy for durability of meaningful relief (FREEDOM): A 6-month, double-blind, placebo-controlled trial with pregabalin. *Pain*. 2008;136:419-31.
 58. Mease PJ, Russell IJ, Arnold LM. A Randomized, Double-blind, Placebo-Controlled, Phase III Trial of Pregabalin in the Treatment of Patients with Fibromyalgia. *J Rheumatol First Release*. 2008;35:1-13.
 59. Abud M, Moreno R, Wade C, et al. Gabapentina (Gp): una herramienta útil en el tratamiento del dolor en pacientes con fibromialgia (FM). Informe preliminar. *Rev Mex Reumat*. 2001;16:367-71.
 60. Acin MP, Escartin R. Gabapentina en el tratamiento de la fibromialgia. *Rev Soc Esp dolor*. 2005;12:211-6.
 61. Arnold LM, Goldenberg DL, Stanford SB, et al. Gabapentin in the treatment of fibromyalgia: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *Arthritis Rheum*. 2007;56:1336-42.
 62. Biasi G, Manca S, Manganelli S, et al. Tramadol in the fibromyalgia syndrome: A controlled clinical trial versus placebo. *Int J Clin Pharmacol Res*. 1998;18:13-20.
 63. Bennett R, Kamin M, Rosenthal N, et al. Efficacy and Safety of a Tramadol/Acetaminophen Combination (Ultracet(tm)) in the Management of Fibromyalgia Related Pain: a Multicenter, Outpatient, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study. *Arthritis & Rheumatism*. 2001;44:S67-76.
 64. 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.
 65. Bennett RM, Schein J, Kosinski MR, et al. Impact of fibromyalgia pain on health-related quality of life before and after treatment with tramadol/acetaminophen. *Arthritis Rheum*. 2005;53:519-27.
 66. Gur A, Calgan N, Nas K, et al. Low Dose of Tramadol in the Treatment of Fibromyalgia Syndrome: a Controlled Clinical Trial Versus Placebo. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2006;65(Suppl 2):556-61.