

## Actualidades conceptuales sobre fibromialgia

Dr. Alfredo Covarrubias-Gómez,\* Dr. Orlando Carrillo-Torres\*\*

\* Departamento de Anestesiología en el Hospital General de México. Distrito Federal, México.

\*\* Departamento de Medicina del Dolor y Paliativa en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición «Salvador Zubirán». Distrito Federal, México.

### Solicitud de sobretiros:

Dr. Alfredo Covarrubias-Gómez  
Departamento de Medicina del Dolor y Paliativa.  
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición «Salvador Zubirán».  
Vasco de Quiroga Núm. 15,  
Colonia Sección XVI, 14000,  
Tlalpan, México, Distrito Federal.  
Teléfono: +52-55-54870900, ext. 5011  
E-mail: alfredocov@yahoo.com

Recibido para publicación: 18-05-2015

Aceptado para publicación: 15-12-2015

Este artículo puede ser consultado en versión completa en  
<http://www.medigraphic.com/rma>

### RESUMEN

La fibromialgia es un padecimiento doloroso frecuentemente reportado. Afecta predominantemente a mujeres en edad reproductiva. Dicho padecimiento en ocasiones limita las actividades cotidianas e impacta las condiciones asociadas con la vida. En nuestros días aún se desconocen diversos aspectos etiogénicos de la enfermedad, no obstante se ha recomendado que su diagnóstico temprano podría beneficiar a la población afectada. Para poder proporcionar estrategias útiles que alivien el dolor de estos enfermos se sugieren esquemas farmacológicos y no-farmacológicos.

**Palabras clave:** Dolor, fibromialgia, tratamiento, epidemiología.

### SUMMARY

*Fibromyalgia is a frequently reported disease. Its presence affects principally women in productive at ages. This disease also limits daily activities and impacts the quality of life. To the date little is known about diverse etiologic aspects of the disease even though it been suggested that an early diagnosis may benefit the affected population. To provide useful therapeutic strategies that may alleviate pain in these patients a wide variety of pharmacologic and non-pharmacologic schemes had been proposed.*

**Key words:** Pain, fibromyalgia, treatment, epidemiology.

### GENERALIDADES

El dolor crónico es un problema de salud que afecta a un cuarto de la población mundial. Se ha identificado que en los Estados Unidos de América el 17% de los pacientes atendidos en un servicio de atención primaria presentan dolor crónico (en México al menos el 5% de los sujetos atendidos en las Unidades de Medicina Familiar del Instituto Mexicano del Seguro Social presentan una condición dolorosa de acuerdo con el catálogo de diagnósticos utilizado en dicha institución). Su presencia afecta severamente a los sistemas de salud y a los enfermos en diversas esferas biopsicosociales (laborales, interpersonales, psicoafectivas, económicas, funcionales, entre otras)<sup>(1)</sup>.

Las causas por las cuales los enfermos sufren dolor crónico son múltiples. Se ha documentado que un cuarto de los enfermos que acuden a un servicio especializado en Medicina del Dolor

presenta dolor de origen musculoesquelético (somático)<sup>(2,3)</sup>. Para este tipo de dolor (somático) se ha identificado al «síndrome de dolor crónico musculoesquelético difuso generalizado» (*widespread muscle skeletal pain syndrome*) como una posible etiología. La fibromialgia es la enfermedad que más ha sido relacionada con dicho síndrome.

### DEFINICIÓN DE LA ENFERMEDAD

Se han sugerido diversas definiciones para la enfermedad. El American College of Rheumatology (ACR) define a la fibromialgia como un «síndrome de dolor crónico musculoesquelético difuso generalizado» caracterizado por el dolorimiento de al menos 18 puntos dolorosos establecidos mediante el consenso<sup>(4)</sup>.

La fibromialgia se conceptualiza como un síndrome doloroso crónico con manifestación en el sistema musculoes-

quelético y que se caracteriza por: (I) la presencia de dolor generalizado; (II) debilidad muscular; (III) presencia de zonas dolorosas; y (IV) diversos síntomas y/o síndromes somáticos (fatiga, alteraciones del dormir, disminución en la atención y memoria, otros)<sup>(4)</sup>.

### EPIDEMIOLOGÍA

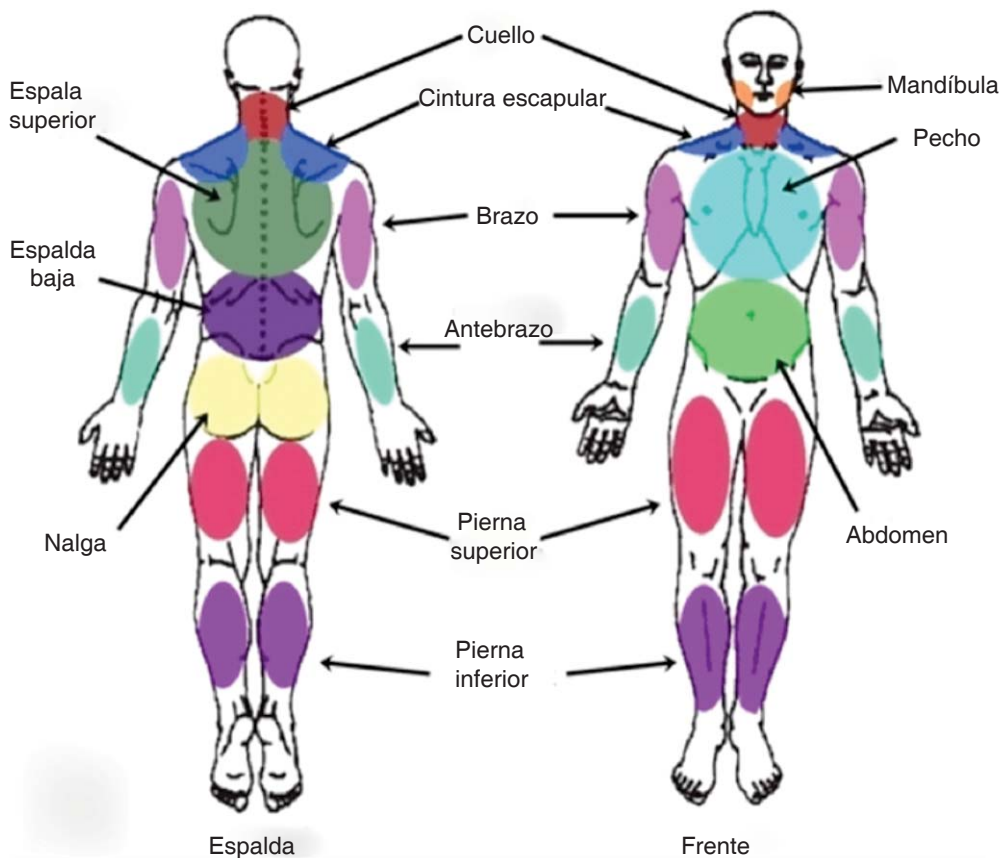
Diversas series internacionales proponen que la fibromialgia afecta del 0.5 al 5.8% de la población mundial<sup>(5-7)</sup>, y que las mujeres son el grupo más afectado (relación hombre:mujer es de 1:9)<sup>(4,8)</sup>. Las edades de mayor impacto se encuentran en un rango entre 25 y 50 años<sup>(4)</sup>.

Sobre esto, se ha propuesto que 1 de cada 25 habitantes del Reino Unido padece esta enfermedad<sup>(9)</sup> y que ésta se presenta en 2% de los norteamericanos<sup>(10)</sup>. En México durante la década de los 90 se estimó una prevalencia del 4.8% en el Hospital General de México<sup>(11)</sup>. Otro estudio mexicano, con un seguimiento de tres años, señala que la intensidad del dolor en promedio (registrada con la escala visual análoga) es de 5.7; y en dicho manuscrito, se identifica a la obesidad, hipertensión arterial, depresión, dislipidemia e hipotiroidismo como

las comorbilidades más frecuentemente observadas<sup>(12)</sup>. Un reporte aún no publicado de la Clínica del Dolor del Hospital General de México sugiere que las enfermas reciben atención médica después de 26 meses del inicio de los síntomas y que el número de médicos visitados antes del diagnóstico es en promedio de 6.6.

### FISIOPATOLOGÍA DE LA FIBROMIALGIA

A la fecha se desconocen diversos aspectos etiogénicos de la enfermedad. Se ha relacionado con los síntomas presentes en fibromialgia con: (I) una desregulación del sistema nervioso (periférico, central, y autónomo) que promueve la amplificación de la transmisión del dolor y de su interpretación cortical (demostrándose esta afección por polimorfismos en genes serotoninérgicos como 5-HT2A y dopaminérgicos; así como, en los sistemas catecolaminérgicos); (II) una disfunción neuro-inmuno-endocrina a nivel del sistema de respuesta al estrés mediado por el eje hipotálamo-pituitario-adrenal; (III) una reducción en las concentraciones séricas de serotonina, cortisol, melatonina, y algunas citocinas (IL-6, IL-8); y una disfunción del metabolismo muscular, alteraciones del estrés



Modificado de: New Clinical Fibromyalgia Diagnostic Criteria Fibromyalgia Network [www.fmnetnews.com].

**Figura 1.**

Índice de dolor generalizado (*widespread pain index*).

oxidativo relacionados con ROS (*reactive oxygen species*) y RNS (*reactive nitrogen species*) a nivel mitocondrial por una posible deficiencia de coenzima Q10<sup>(13-23)</sup>.

Aunado a lo anterior también se ha identificado una cierta predisposición genética sobre genes relacionados con la serotonina y la sustancia P<sup>(22)</sup>. De igual forma es posible que también se relacione con alteraciones en la producción de aminoácidos (valina, leucina, isoleucina y fenilalanina) y/o neurotransmisores (acetilcolina)<sup>(24)</sup>; necesarios para el tono, la fuerza y la recuperación muscular, estas alteraciones favorecen la presencia de una fatiga muscular temprana y recuperación muscular prolongada<sup>(25)</sup>; al tiempo que puede concurrir, con un incremento en la acidosis láctica muscular<sup>(26)</sup>. Diversos autores sugieren que todos estos cambios son resultado de alteraciones en la microcirculación muscular que favorece hipoperfusión e isquemia regionalizada<sup>(27,28)</sup>.

Más aún, es posible que las alteraciones en las concentraciones centrales y periféricas de los neurotransmisores ya mencionados (serotonina y acetilcolina) pudieran interferir

con la arquitectura del sueño. Sobre ello, diversos estudios han reportado alteraciones polisomnográficas en los pacientes con fibromialgia. Tales alteraciones del dormir podrían a su vez ser causa de «hiperalgesia inducida por privación de sueño REM»<sup>(29,30)</sup>.

## DIAGNÓSTICO

En 1992 la Organización Mundial de la Salud (OMS) reconoce a la fibromialgia como enfermedad y la coloca en el Manual de Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE 10) con el código M79.04. El diagnóstico se realiza cuando el paciente cuenta con los siguientes criterios<sup>(31,32)</sup>:

1. Puntuaciones altas en instrumentos diagnósticos ya validados:

- 1.1. Índice de dolor generalizado (*widespread pain index* WPI)  $\geq 7$  en 19 áreas anatómicas (hombros, brazos, antebrazos, mandíbulas, cuello, glúteos, piernas, pantorrillas, espalda alta, espalda baja, tórax y abdomen) (Figura 1).

### A. SS-Parte 1.

Indique la gravedad de sus síntomas durante la semana pasada, utilizando las siguientes escalas, que se puntúan del 0 (leve) al 3 (grave):

1. Fatiga	
<input type="checkbox"/>	0 = No ha sido un problema
<input type="checkbox"/>	1 = Leve, ocasional
<input type="checkbox"/>	2 = Moderada, presente casi siempre
<input type="checkbox"/>	3 = Grave, persistente, grandes problemas

2. Sueño no reparador	
<input type="checkbox"/>	0 = No ha sido un problema
<input type="checkbox"/>	1 = Leve, intermitente
<input type="checkbox"/>	2 = Moderada, presente casi siempre
<input type="checkbox"/>	3 = Grave, persistente, grandes problemas

3. Trastornos cognitivos	
<input type="checkbox"/>	0 = No ha sido un problema
<input type="checkbox"/>	1 = Leve, intermitente
<input type="checkbox"/>	2 = Moderada, presente casi siempre
<input type="checkbox"/>	3 = Grave, persistente, grandes problemas

Suma el valor de todas las casillas marcadas y anótelo aquí: \_\_\_\_\_

**Observará que el valor SS-Parte1 oscila entre 0 y 9.**

**Figura 2A.**

Índice de gravedad de síntomas (*symptom severity score-SS score*).

- 1.2. Índice de gravedad de síntomas (*symptom severity score, SS-score*)  $\geq 5$  (que presenta puntuación entre 0 y 12, y puntúa la presencia por grados de fatiga, síntomas cognitivos, y despertar sin descanso) (Figuras 2A y B).
2. Los síntomas se han presentado con la misma intensidad durante al menos tres meses.
3. El paciente no padece otra patología que pueda explicar el dolor.
- Al sospechar la posibilidad de encontrarnos ante el diagnóstico de fibromialgia es conveniente que documenten todas aquellas alteraciones asociadas que son capaces de impactar en las condiciones de vida de la persona que la padece<sup>(7,16)</sup>; para ello, existe un programa llamado «Programa terapéutico de Bennett» y que comprende lo siguiente:
- (I) Confirmación de diagnóstico y evaluación: es importante aclarar que el diagnóstico es eminentemente clínico.
  - (II) Tipo de dolor: éste es el síntoma más importante en los pacientes con que se debe diferenciar entre dolor nociceptivo o neuropático, y la localización precisa para excluir otros potenciales diagnósticos.
  - (III) Astenia, adinamia: es importante saber si ya la enfermedad produce una incapacidad para realizar actividades físicas por parte del enfermo.
  - (IV) Sueño: la mayoría de estos pacientes no tiene un sueño reparador.
  - (V) Alteraciones psicológicas, alteraciones endocrinas, disautonomía, o disfunción cognoscitiva.
  - (VI) Alteraciones en la esfera psicoafectiva: es muy común que los pacientes presenten crisis de ansiedad y/o depresión.
  - (VII) Síntomas o síndromes asociados.

## B. SS-Parte 2.

Marque cada casilla que corresponda a un síntoma que ha sufrido durante la semana pasada.

Dolor muscular	Pitidos al respirar (sibilancias)
Síndrome de colon irritable	Fenómeno de Raynaud
Fatiga/agotamiento	Urticaria
Problemas de compresión o memoria	Zumbidos en los oídos
Debilidad muscular	Vómitos
Dolor de cabeza	Acidez de estómago
Calambres en el abdomen	Aftas orales (úlceras)
Entumecimiento/hormigueos	Pérdida o cambios en el gusto
Mareo	Convulsiones
Insomnio	Ojo seco
Depresión	Respiración entrecortada
Estreñimiento	Pérdida de apetito
Dolor en la parte alta del abdomen	Erupciones/rash
Náuseas	Intolerancia al sol
Ansiedad	Trastornos auditivos
Dolor torácico	Moretones frecuentes (hematomas)
Visión borrosa	Caída del cabello
Diarrea	Micción frecuente
Boca seca	Micción dolorosa
Picores	Espasmos vesicales

Cuente el número de síntomas marcados, y anótelos aquí: \_\_\_\_\_

Si tiene 0 síntomas, su puntuación es 0

Entre 1 y 10, su puntuación es 1

Entre 11 y 24, su puntuación es 2

25 o más, su puntuación es 3

Anote aquí su puntuación de la SS-Parte 2 (entre 0 y 3): \_\_\_\_\_

Suma de su puntuación SS-Parte 1 + SS-Parte 2 = \_\_\_\_\_

Compruebe que la puntuación se encuentre entre 0 y 12 puntos.

Modificado de: *New Clinical Fibromyalgia Diagnostic Criteria Fibromyalgia Network* [www.fmnetnews.com]

### Figura 2B.

Índice de gravedad de síntomas (SS-Score).

(VIII) Educación: una parte fundamental de la mejoría clínica es el entendimiento por parte del paciente y la familia de la enfermedad.

La fibromialgia se puede empalmar o coexistir con otros padecimientos que promuevan la presencia de sensibilización (periférica y central), tales como: disfunción de la articulación temporomandibular, cistitis crónica, inflamación pélvica crónica inespecífica, síndrome de colon irritable, síndrome de vejiga irritable, síndrome de fatiga crónica, lumbalgia crónica, cefalea crónica, trastornos neurológicos, historia de afecciones inmunológicas, trastornos en la motilidad gastrointestinal, otros<sup>(33,34)</sup>.

### CONSIDERACIONES BASADAS EN LA EVIDENCIA SOBRE EL TRATAMIENTO

Se han aprobado por la FDA algunos fármacos en el tratamiento de la fibromialgia. Entre ellos se encuentran: (I) pregabalina (interfiere en la transmisión central del dolor mediante la inhibición en la liberación de neurotransmisores excitadores, sustancia P, y glutamato), y (II) los inhibidores de la recaptura de serotonina-noradrenalina duloxetina y milnacipran<sup>(15)</sup>. En forma de metaanalítica los gabapentinoides al parecer reducen en forma significativa el dolor, mejorando el dormir y la calidad de vida<sup>(35)</sup>.

La efectividad de pregabalina y amitriptilina posiblemente se deba a la intervención de estos medicamentos en las «vías de transmisión» del dolor relacionadas con canales de calcio de alto voltaje y con la familia K(v) de los canales de potasio. Los mecanismos relacionados con las vías serotoninérgicas-noradrenérgicas explican la utilidad de duloxetina, milnacipran, y mirtazapina. El incremento en el número de receptores benzodiacepínicos a nivel periférico podría explicar el uso de olanzapina en algunos reportes<sup>(36)</sup>.

Dada la disminución de los receptores opioides en SNC la utilización de «fármacos opioides» no está recomendada por algunos autores<sup>(36,37)</sup>. La efectividad sobre la disminución del dolor entre pregabalina, duloxetina, amitriptilina y milnacipran no muestra diferencias significativas (reducción del dolor esperada del 30%), lo mismo se observa en relación con la presentación e intensidad de los efectos adversos<sup>(38,39)</sup>.

Metaanalíticamente se identifican disminuciones del dolor cercanas al 50% con duloxetina, milnacipran a dosis de 200 mg/día, pregabalina a dosis de 300 a 450 mg/día, y

tramadol con paracetamol (37.5 mg de tramadol con 325 mg de paracetamol). Sin embargo, esas dosis de milnacipran y pregabalina se asocian con abandono por eventos adversos<sup>(40)</sup>.

De acuerdo con las guías de práctica americanas y alemanas el ejercicio aeróbico, la terapia cognitiva-conductual, la amitriptilina, y el «tratamiento multicomponente» tienen el más alto nivel de evidencia<sup>(41)</sup>.

- (I) El ejercicio aeróbico cuenta con una gran cantidad de estudios cuyo análisis metaanalítico soporta la recomendación de dicha intervención<sup>(42)</sup>.
- (II) El «tratamiento multicomponente» para el manejo del dolor de acuerdo con la OPS se define como la combinación de una «terapia de activación somática» y un «abordaje terapéutico de corte psicológico» en el contexto de un enfermo ambulatorio<sup>(43)</sup>.
- (III) Metaanalíticamente el abordaje «cognitivo-conductual» impacta positivamente y en forma significativa el afrontamiento y la precepción de la enfermedad<sup>(44,45)</sup>.

En forma metaanalítica existe evidencia moderada sobre el beneficio que presenta la hidroterapia (spa, balneario, otros) mostrándose reducción significativamente estadística en la reducción del dolor y de la calidad de vida por cortos períodos de tiempo<sup>(46,47)</sup>.

En forma metaanalítica no se demuestra que: (II) el abordaje quiropráctico<sup>(48)</sup>, (II) la intervención homeopática<sup>(49)</sup> y (III) la acupuntura<sup>(50,51)</sup> sean de utilidad en el tratamiento de la fibromialgia. Por el contrario, una revisión sistematizada sugiere que la medicina tradicional China presenta una tendencia favorable sin representación clínicamente significativa dado el número limitado de estudios<sup>(52)</sup>.

### AGRADECIMIENTOS

No se cuenta con agradecimiento alguno.

### CONFLICTO DE INTERESES

El presente trabajo no cuenta con conflicto de intereses. Ambos autores dan conferencias esporádicas patrocinadas por la industria farmacéutica; sin embargo, ninguno de ellos se encuentra en la plantilla laboral de laboratorio alguno. Los autores no han recibido remuneración alguna para la realización de este trabajo.

www.medigraphic.org.mx

### REFERENCIAS

1. Covarrubias-Gómez A, Guevara-López U, Gutiérrez-Salmerón C, Betancourt-Sandoval JA, Córdova-Domínguez JA. Epidemiología del dolor crónico en México. *Rev Mex Anest.* 2010;33:207-213.
2. Covarrubias-Gómez A, Guevara-López U, Lara-Solares A, Tamayo-Valenzuela AC, Salinas-Cruz J, Torres-González R. Características de los enfermos que acuden a una clínica del dolor por primera vez. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2008;46:467-472.
3. Gordillo-Álvarez V, Ramírez-Bermejo A, Solís-Valadez GP, Bautista-Sánchez SG, Kassian-Rank A. Causas de dolor crónico en el Hospital General de México. *Dolor Clin Ter.* 2004;10:15-23.
4. Wolfe F, Ross K, Anderson J, Russell IJ, Hebert L. The prevalence and characteristics of fibromyalgia in the general population. *Arthritis Rheum.* 1995;38:19-28.
5. Croft PR. The epidemiology of chronic widespread pain. *J Musculoskel Pain.* 2002;10:191-199.

6. Gran JT. The epidemiology of chronic generalized musculoskeletal pain. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2003;17:547-561.
7. McCarberg BH. Clinical overview of fibromyalgia. *Am J Ther*. 2012;19:357-368.
8. Bartels EM, Dreyer L, Jacobsen S, Jespersen A, Bliddal H, Danneskiold-Samsøe B. Fibromyalgia, diagnosis and prevalence. Are gender differences explainable? *Ugeskr Laeger*. 2009;171:3588-3592.
9. [No authors listed]. Management of fibromyalgia. *Drug Ther Bull*. 2010;48:89-93.
10. Traynor LM, Thiessen CN, Traynor AP. Pharmacotherapy of fibromyalgia. *Am J Health Syst Pharm*. 2011;68:1307-1319.
11. Clark P. Frecuencias y características de la fibromialgia en el Hospital General de México: revisión de la Epidemiología. *Rev Mex Reumatol*. 2001;16:191-197.
12. Cruz-Franco L, Tamayo-Valenzuela AC, Guevara-López U, Bautista-Eugenio V. Tratamiento farmacológico de fibromialgia: experiencia de tres años. *Rev Fac Med UNAM*. 2010;53:11-18.
13. Ablin JN, Buskila D, Clauw DJ. Biomarkers in fibromyalgia. *Curr Pain Headache Rep*. 2009;13:343-349.
14. Valença MM, Medeiros FL, Martins HA, Massaud RM, Peres MF. Neuroendocrine dysfunction in fibromyalgia and migraine. *Curr Pain Headache Rep*. 2009;13:358-364.
15. Rao SG. Current progress in the pharmacological therapy of fibromyalgia. *Expert Opin Investig Drugs*. 2009;18:1479-1493.
16. Chong YY, Ng BY. Clinical aspects and management of fibromyalgia syndrome. *Ann Acad Med Singapore*. 2009;38:967-973.
17. Schmidt-Wilcke T, Wood P, Lürding R. Cognitive impairment in patients suffering from fibromyalgia. An underestimated problem. *Schmerz*. 2010;24:46-53.
18. Iqbal R, Mughal MS, Arshad N, Arshad M. Pathophysiology and antioxidant status of patients with fibromyalgia. *Rheumatol Int*. 2011;31:149-152.
19. Di Franco M, Iannuccelli C, Valesini G. Neuroendocrine immunology of fibromyalgia. *Ann N Y Acad Sci*. 2010;1193:84-90.
20. Cordero MD, de Miguel M, Moreno-Fernández AM. Mitochondrial dysfunction in fibromyalgia and its implication in the pathogenesis of disease. *Med Clin (Barc)*. 2011;136:252-256.
21. Buskila D. Developments in the scientific and clinical understanding of fibromyalgia. *Arthritis Res Ther*. 2009;11:242.
22. Lee YH, Choi SJ, Ji JD, Song GG. Candidate gene studies of fibromyalgia: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatol Int*. 2012;32:417-426.
23. Mahdi AA, Fatima G, Das SK, Verma NS. Abnormality of circadian rhythm of serum melatonin and other biochemical parameters in fibromyalgia syndrome. *Indian J Biochem Biophys*. 2011;48:82-87.
24. Simms RW. Is there muscle pathology in fibromyalgia syndrome? *Rheum Dis Clin North Am*. 1996;22:245-266.
25. Bachasson D, Guinot M, Wuyam B, Favre-Juvin A, Millet GY, Levy P, et al. Neuromuscular fatigue and exercise capacity in fibromyalgia syndrome. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013;65:432-440.
26. Gerdle B, Söderberg K, Salvador-Puigvert L, Rosendal L, Larsson B. Increased interstitial concentrations of pyruvate and lactate in the trapezius muscle of patients with fibromyalgia: a microdialysis study. *J Rehabil Med*. 2010;42:679-687.
27. Katz DL, Greene L, Ali A, Faridi Z. The pain of fibromyalgia syndrome is due to muscle hypoperfusion induced by regional vasomotor dysregulation. *Med Hypotheses*. 2007;69:517-525.
28. McIver KL, Evans C, Kraus RM, Ispas L, Sciotti VM, Hickner RC. Non-mediated alterations in skeletal muscle nutritive blood flow and lactate metabolism in fibromyalgia. *Pain*. 2006;120:161-169.
29. Diaz-Piedra C, Di Stasi LL, Baldwin CM, Buela-Casal G, Catena A. Sleep disturbances of adult women suffering from fibromyalgia: a systematic review of observational studies. *Sleep Med Rev*. 2015;21:86-99.
30. Paul-Savoie E, Marchand S, Morin M, Bourgault P, Brissette N, Rattana-vong V, et al. Is the deficit in pain inhibition in fibromyalgia influenced by sleep impairments? *Open Rheumatol J*. 2012;6:296-302.
31. WHO "World Health Organization". Classification of diseases [Online]. [Fecha de consulta: 30 de mayo de 2015]. Disponible en: <http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2010/en>
32. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, Goldenberg DL, Häuser W, Katz RS, et al. Fibromyalgia criteria and severity scales for clinical and epidemiological studies: a modification of the ACR preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia. *J Rheumatol*. 2011;38:1113-1122.
33. Smith HS, Barkin RL. Fibromyalgia syndrome: a discussion of the syndrome and pharmacotherapy. *Am J Ther*. 2010;17:418-439.
34. Bhadra P, Petersel D. Medical conditions in fibromyalgia patients and their relationship to pregabalin efficacy: pooled analysis of phase III clinical trials. *Expert Opin Pharmacother*. 2010;11:2805-2812.
35. Häuser W, Bernardy K, Üçeyler N, Sommer C. Treatment of fibromyalgia syndrome with gabapentin and pregabalin: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Pain*. 2009;145:69-81.
36. Malesud CJ. Focus on pain mechanisms and pharmacotherapy in the treatment of fibromyalgia syndrome. *Clin Exp Rheumatol*. 2009;27:S86-S91.
37. Ngian GS, Guymer EK, Littlejohn GO. The use of opioids in fibromyalgia. *Int J Rheum Dis*. 2011;14:6-11.
38. Häuser W, Petzke F, Sommer C. Comparative efficacy and harms of duloxetine, milnacipran, and pregabalin in fibromyalgia syndrome. *J Pain*. 2010;11:505-521.
39. Häuser W, Petzke F, Üçeyler N, Sommer C. Comparative efficacy and acceptability of amitriptyline, duloxetine and milnacipran in fibromyalgia syndrome: a systematic review with meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50:532-543.
40. Roskell NS, Beard SM, Zhao Y, Le TK. A meta-analysis of pain response in the treatment of fibromyalgia. *Pain Pract*. 2011;11:516-527.
41. Häuser W, Thieme K, Turk DC. Guidelines on the management of fibromyalgia syndrome: a systematic review. *Eur J Pain*. 2010;14:5-10.
42. Häuser W, Klose P, Langhorst J, Moradi B, Steinbach M, Schiltenwolf M, et al. Efficacy of different types of aerobic exercise in fibromyalgia syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Arthritis Res Ther*. 2010;12:R79.
43. Arnold B, Häuser W, Arnold M, Bernateck M, Bernardy K, Brückle W, et al. Multicomponent therapy of fibromyalgia syndrome. Systematic review, meta-analysis and guideline. *Schmerz*. 2012;26:287-290.
44. Bernardy K, Füber N, Köllner V, Häuser W. Efficacy of cognitive-behavioral therapies in fibromyalgia syndrome-a systematic review and metaanalysis of randomized controlled trials. *J Rheumatol*. 2010;37:1991-2005.
45. Glombiewski JA, Sawyer AT, Gutermann J, Koenig K, Rief W, Hofmann SG. Psychological treatments for fibromyalgia: a meta-analysis. *Pain*. 2010;151:280-295.
46. Langhorst J, Musial F, Klose P, Häuser W. Efficacy of hydrotherapy in fibromyalgia syndrome: a meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Rheumatology (Oxford)*. 2009;48:1155-1159.
47. Fraioli A, Grassi M, Mennuni G, Geraci A, Petracca L, Fontana M, et al. Clinical researches on the efficacy of spa therapy in fibromyalgia. A systematic review. *Ann Ist Super Sanita*. 2013;49:219-229.
48. Ernst E. Chiropractic treatment for fibromyalgia: a systematic review. *Clin Rheumatol*. 2009;28:1175-1178.
49. Perry R, Terry R, Ernst E. A systematic review of homeopathy for the treatment of fibromyalgia. *Clin Rheumatol*. 2010;29:457-464.
50. Langhorst J, Klose P, Musial F, Irnich D, Häuser W. Efficacy of acupuncture in fibromyalgia syndrome: a systematic review with a meta-analysis of controlled clinical trials. *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49:778-788.
51. Deare JC, Zheng Z, Xue CC, Liu JP, Shang J, Scott SW, et al. Acupuncture for treating fibromyalgia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;5:CD007070.
52. Cao H, Liu J, Lewith GT. Traditional Chinese medicine for treatment of fibromyalgia: a systematic review of randomized controlled trials. *J Altern Complement Med*. 2010;16:397-409.