

Abordaje integrado de la fibromialgia

Francisco Buitrago Ramírez^{a,*}, Manuel Tejero Mas^b, Cristina Gato Núñez^b, Nuria Rivera Jiménez^b y Francisco Luis Pérez Caballero^a

^aMédico de familia. Centro de salud Universitario La Paz. Unidad Docente de Medicina Familiar y Comunitaria. Badajoz. España.

^bResidente de Medicina Familiar y Comunitaria. Centro de salud Universitario La Paz. Unidad Docente de Medicina Familiar y Comunitaria. Badajoz. España.

*Correo electrónico: fbuitragor@gmail.com

Puntos clave

- La fibromialgia es una enfermedad mal conocida, de diagnóstico principalmente basado en síntomas, de tratamiento complejo, pronóstico incierto y seguimiento mal definidos.
- Se caracteriza clínicamente por la presencia de un dolor crónico generalizado, acompañado de una amplia gama de manifestaciones somáticas y psicológicas (fatiga, trastornos del sueño, rigidez, ansiedad y disfunción cognitiva).
- La aproximación inicial a la fibromialgia incluye la educación del paciente respecto a su enfermedad, a las opciones de tratamiento disponibles y a la importancia del ejercicio físico regular y de una buena higiene del sueño.
- Los fármacos son mejor tolerados cuando su prescripción se inicia a dosis bajas y se sube lentamente hasta alcanzar la dosis efectiva.
- Amitriptilina, duloxetina, pregabalina, ciclobenzaprina y milnaciprán son los fármacos considerados de primera línea y más prescritos, pero generalmente con un efecto modesto.
- El abordaje integrado de la fibromialgia combina ejercicio físico y terapia cognitivo-conductual con la prescripción de fármacos considerados de primera línea.
- El uso de fármacos se fundamenta en estudios con resultados a corto plazo. Su prescripción, por lo tanto, debería ser puntual, en respuesta a síntomas no controlados o a la aparición de un dolor irruptivo intenso.
- La terapia cognitivo-conductual es una aproximación terapéutica que busca cambiar el patrón de pensamientos y actitudes negativas, a fin de mejorar el manejo del dolor, la capacidad funcional física y las habilidades de autocuidado.
- No existe evidencia suficiente respecto a la utilidad de las medicinas complementarias y alternativas. Tampoco hay evidencia de que el uso combinado de fármacos aporte beneficio, a pesar de su amplio uso.
- Es fundamental la participación de enfermería en la atención y educación de los pacientes con fibromialgia, porque una remisión completa de los síntomas es rara y es muy frecuente la aparición de efectos adversos con la medicación.

Palabras clave: Fibromialgia • Dolor crónico • Ejercicio • Calidad de vida • Comorbilidad • Atención primaria.

Introducción

La *fibromialgia* es una enfermedad crónica de etiología desconocida, de diagnóstico principalmente clínico basado en síntomas, tratamiento complejo y seguimiento mal definido. Se caracteriza por la presencia de dolor crónico musculoesquelético generalizado, con hiperalgesia (respuesta incrementada a estímulos dolorosos) y alodinia (dolor resultante de estímulos normalmente indoloros). El dolor suele agravarse con el estrés, la activación emocional, el frío o la actividad física mantenida y coexistir con una amplia gama de manifestaciones somáticas y psicológicas asociadas,

incluyendo fatiga, trastornos del sueño, rigidez articular, debilidad muscular, ansiedad y disfunción cognitiva (dificultades de concentración, atención, olvidos y problemas de memoria). Una considerable proporción de pacientes con FM presenta también una o más condiciones comórbidas, incluyendo trastornos de ánimo, migraña, cefaleas tensionales, síndrome de intestino irritable, síndrome de fatiga crónica, disfunción de la articulación temporomandibular, síndrome de las piernas inquietas, parestesias, vejiga hiperactiva, vulvodinia, dispareunia y múltiples sensibilidades químicas¹⁻⁸.

El desconocimiento aún persistente de mecanismos fisiopatológicos específicos, junto al hecho de compartir sínto-

mas con otros procesos de dolor crónico, mantiene la controversia entre los profesionales de si la fibromialgia se corresponde realmente con una enfermedad independiente, con una fisiopatología diferenciada, e incluso se duda de la validez del síndrome⁹. Sin embargo, lo cierto es que existe un grupo de personas con este problema de salud, y la Organización Mundial de la Salud lo recoge y tipifica en su *Manual de Clasificación Internacional de Enfermedades*¹.

Prevalencia

Se estima que la fibromialgia afecta al 2-8% de la población mundial, con una media del 2,7%, y está considerada la tercera enfermedad reumatológica en frecuencia^{2,10}. En España, la prevalencia en población adulta es del 2,4%¹, y en Estados Unidos la padecen unos 15 millones de personas⁷. Es más frecuente en mujeres (relación mujer/hombre de 2-3:1)^{2,6,12,13}.

Pronóstico

El amplio perfil sintomático, junto con la alta tasa de comorbilidad acompañante, hace de la fibromialgia un síndrome de pronóstico incierto, con una importante repercusión en la calidad de vida del paciente y de sus familiares y con un incremento de los costes sociosanitarios^{2,3,7}. La mayoría de los pacientes, a pesar del dolor crónico y de la fatiga persistente a través de los años, continúan integrados en su trabajo, aunque con más posibilidades de obtener una pensión de incapacidad laboral¹⁴. El sexo femenino, el bajo nivel socioeconómico, el desempleo y la obesidad se asocian con una peor evolución, y el pronóstico de los pacientes atendidos en el ámbito de la atención primaria es mejor que el de los asistidos en centros terciarios¹⁴. La fibromialgia no incrementa la mortalidad, aunque en algunos estudios se ha asociado con mayor riesgo de suicidio y de accidentes¹⁵.

Fisiopatología

La etiología y patogenia de esta enfermedad se desconocen. Los estudios sugieren que el principal mecanismo fisiopatológico podría consistir en una disfunción del sistema nociceptivo (la conocida como sensibilización central), caracterizada por un aumento de la respuesta neuronal central, que ocasiona alodinia, dolor referido e hiperalgesia a lo largo de los segmentos espinales, con una hipersensibilidad no solo a estímulos de presión, sino también mecánicos, eléctricos, térmicos y auditivos, lo que conduciría a un dolor crónico generalizado^{1,3,16}. Sin embargo, también se ha señalado un significativo componente neuropático periférico, con una reducida densidad de fibras nerviosas epidérmicas, fundamentalmente de pequeñas fibras sensoriales, lo que originaría dolor, parestesias y disfunción autonómica^{17,18}. También la

isquemia se ha sugerido como posible causa del dolor muscular en la fibromialgia, por una acumulación de lactato, aunque existe escasa evidencia a favor de esta hipótesis³.

Otros autores piensan que la fibromialgia se origina por interacciones del sistema nervioso, endocrino e inmunológico. Estos sistemas, de manera aislada o conjunta, pueden verse influidos por una miríada de factores que incrementan el riesgo de fibromialgia o perpetúan sus síntomas. Tales factores incluyen historia familiar, sexo femenino, factores ambientales (accidentes de tráfico), infecciones varias (enfermedad de Lyme, hepatitis vírica, etc.), así como estresores psicosociales (estado de ánimo, entorno sociocultural, historia de maltrato físico, agresión sexual, etc.) y otros síndromes de dolor regional crónico (cefalea, lumbalgia, dolor miofascial, dolor pélvico, síndrome de intestino irritable, etc.)^{1-4,7,18}.

Diagnóstico

Actualmente se carece de datos analíticos, de imagen o anatomopatológicos específicos de esta enfermedad, sin que tampoco exista un patrón de referencia para su diagnóstico clínico^{1,8,19}. El diagnóstico se basa exclusivamente en la clínica que manifiesta el paciente: dolor y su provocación mediante presión de puntos sensibles establecidos en 1990 por el American College of Rheumatology^{1,8,19}. Con estos criterios, el diagnóstico de fibromialgia quedaría realizado con la presencia simultánea de:

1. Historia de *dolor generalizado* durante al menos 3 meses y que está presente en todas las áreas siguientes: lado derecho e izquierdo del cuerpo, por encima y por debajo de la cintura y en el esqueleto axial (columna cervical, pared torácica anterior, columna dorsal o columna lumbar).

Por tanto, se cumplen las condiciones de dolor generalizado si existe dolor en alguna región del esqueleto axial y en al menos tres de los cuatro cuadrantes corporales (dividiendo el cuerpo con una línea vertical longitudinal que separe dos hemisferios derecho e izquierdo y una línea transversal que pase por la cintura y separe dos mitades, superior e inferior).

2. *Dolor a la presión* de al menos 11 de los 18 puntos (nueve pares), que corresponden a áreas muy sensibles a los estímulos mecánicos, es decir, con bajo umbral para el dolor por estímulos mecánicos (fig. 1).

Durante los 20 años siguientes, estos criterios, fundamentalmente el uso de puntos gatillo, han sido muy utilizados para el diagnóstico clínico, aunque con una exploración física incorrecta o incompleta que hacía de este examen una herramienta diagnóstica poco fiable. Por este motivo se propuso su modificación, eliminando el recuento de puntos gatillo y añadiendo un índice de dolor generalizado (*Widespread Pain Index*, WPI) y una escala de gravedad de los síntomas (*Symptom Severity scale*, SS)²⁰ (tabla 1). Según estas reco-

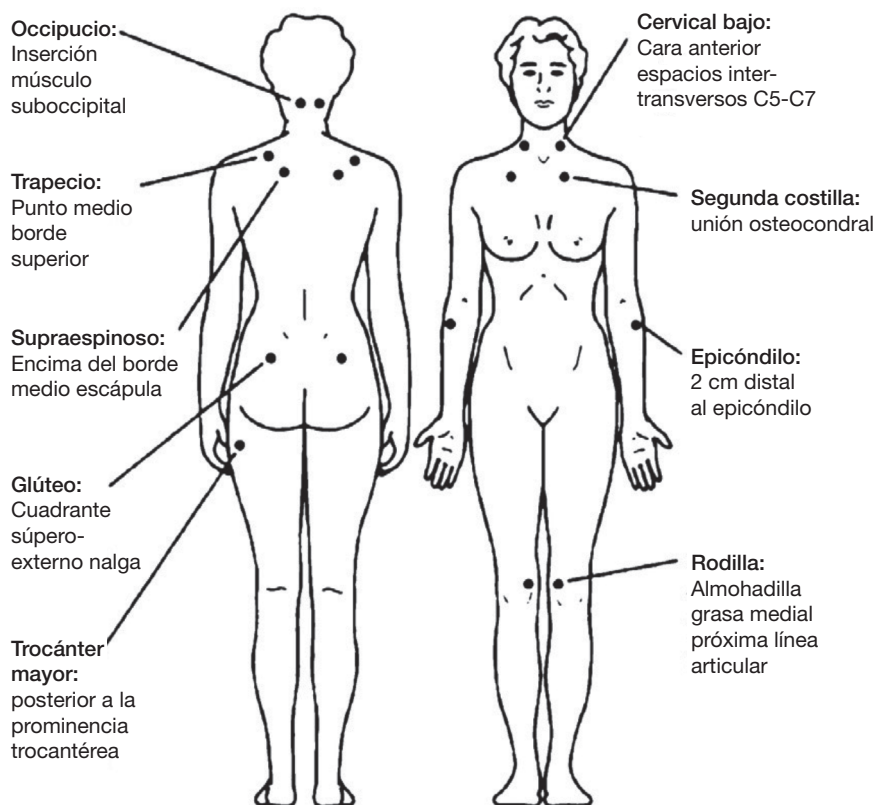


Figura 1. Localización de los puntos dolorosos en la fibromialgia (Wolfe F, 1990).

mendaciones, el diagnóstico de fibromialgia se realiza cuando se reúnen estos 3 criterios:

1. Una puntuación en el WPI ≥ 7 y ≥ 5 en la SS o un WPI entre 3 y 6 y una SS ≥ 9 .
2. Síntomas presentes sin cambios durante al menos 3 meses.
3. El paciente no tiene una enfermedad diferente que pueda explicar el dolor.

Aunque estos criterios eliminan la necesidad de explorar específicamente los puntos gatillo, confiando, en cambio, en la autocomunicación del paciente, es importante señalar que una exploración física detallada y exhaustiva es esencial, tanto para confirmar la fibromialgia como para descartar otras enfermedades, en especial del sistema osteoarticular y neurológico. En la fibromialgia, la movilidad y el aspecto articular deben ser normales, a menos que coexista otra enfermedad osteoarticular.

Diagnóstico diferencial

La mayoría de los pacientes presentan otras comorbilidades, por lo que es preciso descartar otras muchas enfermedades como responsables plenas de la sintomatología¹ (tabla 2).

Por ejemplo, el 70% de los pacientes con fibromialgia reúnen los criterios del síndrome de fatiga crónica^{6,14,16}, hasta un 30% reúne criterios de depresión mayor en el momento de su diagnóstico y un 60-74% presentará episodios de depresión y trastornos de ansiedad durante toda su vida².

Abordaje integrado de la fibromialgia

La fibromialgia es una enfermedad de difícil manejo y de tratamiento complejo y sintomático, dirigido a disminuir el dolor y la fatiga y a mejorar el sueño, el grado de actividad, la disfunción cognitiva, la calidad de vida y el bienestar de los pacientes¹⁴. Además, el tratamiento suele iniciarse tardíamente tras un habitual retraso diagnóstico⁷. Incluso tras el diagnóstico, los pacientes pueden sentirse estigmatizados y con un apoyo social menor que el recibido por otros pacientes con patologías crónicas más ampliamente aceptadas^{7,9}. Sin embargo, cuando otras enfermedades se descartan y se recibe el diagnóstico definitivo de fibromialgia, el paciente generalmente suele experimentar una sensación de alivio y participar más activamente en la educación sobre la enfermedad y en la toma compartida de decisiones, y solicita menos derivaciones y pruebas complementarias^{7,21,22}.

TABLA 1. Nuevos criterios diagnósticos propuestos para la fibromialgia

1. **Valoración WPI** (*Widespread Pain Index*, índice de dolor generalizado).

Indicar el número de áreas en las cuales el paciente ha tenido dolor durante la última semana. ¿En cuántas áreas ha tenido dolor el paciente? La puntuación estará entre 0 y 19.

Hombro izquierdo	Cadera (nalga, trocánter) izquierda	Mandíbula izquierda	Espalda (parte superior)
Hombro derecho	Cadera (nalga, trocánter) derecha	Mandíbula derecha	Espalda (parte inferior)
Brazo izquierdo	Muslo izquierdo	Región torácica	Cuello
Brazo derecho	Muslo derecho	Abdomen	
Antebrazo izquierdo	Pierna izquierda		
Antebrazo derecho	Pierna derecha		

2. **Puntuación en la escala SS** (*Symptom Severity scale*, escala de gravedad de los síntomas)**Fatiga****Despertarse cansado****Síntomas cognitivos**

Por cada uno de los 3 síntomas anteriores, indicar el nivel de gravedad durante la semana pasada, utilizando la siguiente escala:

0 = Sin problemas

1 = Ligeros o leves problemas, generalmente leves o intermitentes

2 = Moderados, problemas considerables, presentes con frecuencia y/o a nivel moderado

3 = Graves: generalizados, continuos, que afectan a la vida

Considerando los **síntomas somáticos**^a en su conjunto, indique si el paciente tiene:

0 = Sin síntomas

1 = Pocos síntomas

2 = Un número moderado de síntomas

3 = Una gran cantidad de síntomas

La puntuación de la escala SS es la suma de la **gravedad** de cada uno de los 3 síntomas (fatiga, despertarse cansado, síntomas cognitivos) más la **extensión** (gravedad) de los síntomas somáticos^a en su conjunto. La puntuación final está entre **0** y **12**.

^aLos **síntomas somáticos** que pueden considerarse son: dolor muscular, síndrome de intestino irritable, fatiga/cansancio, problemas cognitivos o de memoria, debilidad muscular, dolor de cabeza, dolor/espasmos en el abdomen, entumecimiento/sensación de hormigueo, vértigos, insomnio, depresión, estreñimiento, dolor en la parte superior del abdomen, náuseas, nerviosismo, dolor en el pecho, visión borrosa, fiebre, diarrea, sequedad de boca, picores, sibilancias, síndrome de Raynaud, urticaria/ronchas, acúfenos, vómitos, acidez estomacal, aftas, pérdida o cambio del gusto, convulsiones, sequedad ocular, dificultad respiratoria, pérdida de apetito, erupción cutánea, sensibilidad al sol, problemas de audición, facilidad de aparición de hematomas, pérdida de cabello, micciones frecuentes, dolor en la micción y espasmos vesicales.

El enfoque terapéutico más ampliamente propuesto en todas las guías es el denominado tratamiento multidimensional, multicomponente o *abordaje integrado* de la fibromialgia, que incluye la educación del paciente, fármacos, medidas no farmacológicas y diferentes modalidades de ejercicio físico adaptadas a cada paciente, con su participación activa en la toma de decisiones^{1-3,5,7,8,12,18,23-25}. Este abordaje multimodal aporta mejores resultados que la aplicación aislada de cualquier opción de tratamiento⁸.

TABLA 2. Diagnóstico diferencial de la fibromialgia

Lupus eritematoso sistémico
Artritis reumatoide
Espondiloartropatías
Síndrome de fatiga crónica
Poliartrosis
Esclerosis múltiple
Hipotiroidismo
Neuropatías periféricas
Alteraciones estructurales mecánicas o degenerativas del raquis
Miopatías (metabólicas o inflamatorias)
Polimialgia reumática
Trastorno depresivo mayor
Afectaciones musculares por fármacos
Hiperparatiroidismo

Educación del paciente

La *educación multidisciplinar del paciente* tiene como objetivo incrementar su conocimiento sobre la fibromialgia, los síntomas, el pronóstico, las estrategias terapéuticas disponibles y la importancia de realizar actividad física, de mantener una buena higiene del sueño y de tratar las comorbilidades que puedan agravar los síntomas^{6,7,14,26-30} (tabla 3). La información y educación deben ser, por tanto, un componente esencial y prioritario del tratamiento, y cuando sea posible debería extenderse a otros miembros de la familia, que han de aceptar también que los síntomas son reales y no imaginados^{7,30}. La educación facilita la adopción de un rol activo y el autocuidado, y aumenta el empoderamiento y la capacidad del paciente para manejarse simultáneamente con sus síntomas, con los tratamientos y con las secuelas psicosociales (tales como los cambios percibidos en la autoestima, la autoimagen y el estilo de vida)^{4,7,31}.

Tratamiento farmacológico

Diferentes fármacos son recomendados para el tratamiento de la fibromialgia, pero solo tres (duloxetina, pregabalina y milnaciprán) han sido aprobados por la Food and Drug Ad-

TABLA 3. Elementos clave de la educación del paciente

- **La fibromialgia es una enfermedad real.** El paciente debe saber que no se trata de una enfermedad imaginaria, pero que su naturaleza es benigna, que no es progresiva ni conlleva peligro para la vida. También que además del dolor crónico otros síntomas (fatiga, trastornos del sueño y del ánimo) pueden estar presentes. Esto puede justificar el uso de fármacos antidepresivos y anticonvulsivos.
- **No se debe a presencia de una infección persistente.** No hay evidencia de que la fibromialgia esté relacionada con un proceso infeccioso, y por tanto el paciente no alberga ninguna infección oculta, aunque las infecciones pueden ser importantes factores precipitantes.
- **Estrés y trastornos del ánimo.** El estrés físico y emocional puede precipitar o agravar la fibromialgia. Además, en muchos pacientes coexisten depresión y trastornos de ansiedad. Asumir este hecho ayuda a que los pacientes comprendan la racionalidad del tratamiento farmacológico, si se les recomienda, y a que participen en estrategias de tratamiento no farmacológicas.
- **Trastornos del sueño e higiene del sueño.** El paciente debe ser educado en la importancia de mantener una correcta higiene del sueño y tratar la presencia de posibles trastornos del sueño (por ejemplo, el síndrome de apnea-hipopnea o el síndrome de las piernas inquietas) que pueden agravar el dolor y otros síntomas de la fibromialgia.
- **Importancia del ejercicio físico.** Resaltar la importancia del ejercicio físico como método de alivio del dolor y mejora de la capacidad funcional y el sueño, señalando que inicialmente pudiera haber un aumento de las mialgias con el comienzo del programa.
- **Pronóstico.** Transmitir a los pacientes que sus síntomas periódicamente aumentarán y disminuirán, aunque el dolor y la fatiga generalmente persisten. Asegurarles que, a pesar de ello, la inmensa mayoría pueden llevar una vida normal y físicamente activa.
- **Adaptación a una enfermedad crónica.** La fibromialgia es una enfermedad crónica y el paciente puede beneficiarse de técnicas de terapia cognitivo-conductual, individuales o grupales, que faciliten la aceptación de su enfermedad y eviten conductas maladaptativas.

ministration (FDA). Ninguno de ellos tiene la aprobación de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios ni de la European Medicines Agency (EMA) con indicación específica para fibromialgia. Estos tres fármacos, junto con la amitriptilina y la ciclobenzaprina, serían los fármacos de elección en la fibromialgia, aunque ninguno de ellos es plenamente efectivo frente a su amplia gama de síntomas, es decir, dolor, fatiga, trastornos del sueño y depresión, como más relevantes^{1,3,12}.

Por otra parte, y contrariamente a la percepción popular, los tratamientos farmacológicos deberían recomendarse con reserva, debido a su limitada eficacia y potenciales efectos adversos (tabla 4). Amitriptilina, duloxetina, pregabalina y milnaciprán son los fármacos de primera línea más utilizados, pero a menudo con un efecto modesto, de manera que solo una minoría de pacientes experimentan una mejoría relativa y la mayoría de ellos abandonará finalmente el tratamiento, o por una falta de eficacia o por problemas de tolerabilidad. La mejoría es vista en dolor y sueño, pero los efectos sobre fatiga y calidad de vida son pequeños³².

TABLA 4. Recomendaciones sobre el tratamiento farmacológico de la fibromialgia

- El uso de fármacos no es obligatorio, dada su limitada eficacia
- Promover la toma compartida de decisiones con el paciente, tanto en la prescripción como en la no prescripción de fármacos
- Realizar la selección de fármacos adaptada a:
 - Síntomas clave, aparte del dolor (fatiga, problemas del sueño)
 - Comorbilidades psicológicas (trastornos depresivos, de ansiedad o ambos)
 - Comorbilidades físicas (enfermedades reumáticas, artrosis)
 - Contraindicaciones propias de cada fármaco
 - Importancia individual otorgada a la posible aparición de efectos adversos (por ejemplo, ganancia de peso)
- Aumentar la respuesta placebo y reducir la respuesta nocebo
- Iniciar la prescripción a dosis bajas y realizar subidas escalonadas
- Monitorizar la eficacia, tolerabilidad y seguridad
- Reducir progresivamente la dosis en los respondedores
- Considerar periodos de no tratamiento (vacaciones de fármacos)
- Promover estrategias de autocuidado del paciente, a largo plazo, sin toma de fármacos

Una recomendación general para todos los posibles fármacos a utilizar es comenzar con dosis bajas e ir incrementándolas progresivamente en función de su eficacia y tolerancia. Las respuestas deberían ser evidentes a las 2-4 semanas de alcanzar las dosis objetivo y el tratamiento debería mantenerse solo en caso de que hubiera respuesta positiva. La medicación que no aporte beneficio debería suspenderse^{1,8,24,25,32,33}.

La *amitriptilina* es el tratamiento farmacológico con evidencia más sólida para el control del dolor, aunque se necesita el seguimiento exhaustivo de sus efectos secundarios^{8,18,32,34-39}. Las dosis utilizadas en los estudios (entre 12,5 y 50 mg al día) son mucho menores que las utilizadas para tratar la depresión, lo que sugiere que el efecto analgésico es independiente del efecto antidepresivo. A dosis de 25-50 mg/día, tomadas en la cena o a la hora de acostarse, reduce el dolor, la fatiga, la depresión y mejora el sueño y la calidad de vida³⁶. De hecho, se aconseja mantener la dosis efectiva más baja posible. Generalmente, 25-30 mg/día son adecuados en muchos pacientes y no se suele superar los 75 mg/día en la mayoría de ellos. Una limitación de los estudios es que se han realizado con muestras de pequeño tamaño y durante cortos espacios de tiempo, por lo que ha faltado el seguimiento a medio-largo plazo. Y aunque las dosis de amitriptilina utilizadas sean menores que las habitualmente empleadas en el tratamiento de la depresión, son comunes efectos adversos como sequedad de boca, estreñimiento, retención de líquidos, ganancia de peso, debilidad y dificultad de concentración. Tales efectos y su posible cardiotoxicidad limitan su uso en población anciana¹⁴.

La *duloxetina* es un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina y noradrenalina (ISRSN) que puede recomen-

darse de inicio si existe un cuadro de depresión mayor o un trastorno de ansiedad generalizado, o más aceptadamente, en caso de fracaso, intolerancia o interacciones de la amitriptilina. En dosis inicial de 30 mg/día en el desayuno (que puede incrementarse hasta 60 mg/día) ha demostrado superioridad frente a placebo en la disminución del dolor, mejoría del sueño, del estado de ánimo, de la calidad de vida y de la capacidad funcional, a corto y medio plazo^{18,32,40-43}. Sin embargo, los estudios generalmente tienen una duración inferior a 3 meses y su eficacia disminuye a lo largo del tiempo¹⁴.

La *pregabalina* es un fármaco modulador de los canales de calcio, análogo del ácido gamma-aminobutírico (GABA), que disminuye la excitabilidad neuronal central y actúa como anticonvulsivo y analgésico. Diferentes estudios concluyen que reduce el dolor y mejora el sueño y la calidad de vida en los pacientes con fibromialgia. Por tanto, en pacientes que no responden o son intolerantes a la amitriptilina y en pacientes con importante trastorno del sueño, además del dolor, se sugiere el uso de *pregabalina*¹⁴. En ensayos clínicos, las dosis medias eficaces son 300 o 450 mg/día, pero en la práctica clínica se debe iniciar el tratamiento con dosis menores (50-100 mg por la noche) e ir subiendo según tolerancia y efecto clínico^{8,12,14,18,32,44-47}.

El *milnaciprán* es un ISRSN con efectos inferiores a la duloxetina en pacientes con depresión. En la EMA no tiene aprobada una indicación específica para la fibromialgia, pero sí en la FDA, por lo que se recomienda como posible alternativa a la duloxetina en pacientes con importante fatiga (dosis inicial de 12,5 mg/día por la mañana que podría incrementarse hasta 50-100 mg/12 h)^{12,14,32,48}. Sin embargo, en otros estudios no demuestra eficacia⁴⁹.

La *ciclobenzaprina* tiene una estructura tricíclica similar a la amitriptilina y se le presupone igual mecanismo de acción en el tratamiento de la fibromialgia, aunque suele clasificarse como relajante muscular y tiene menor efecto antidepressivo. La *ciclobenzaprina* reduce el dolor a corto plazo y mejora el sueño, por lo que podría ser una alternativa a la amitriptilina, aunque hay mayor evidencia de eficacia con la amitriptilina y faltan estudios comparativos entre ambas sustancias^{1,8,14,32,50}.

La *combinación de dos o más fármacos*, en los pacientes con fibromialgia no respondedores a monoterapia, es una opción habitualmente empleada en la práctica clínica (en función del coste, disponibilidad, síntomas predominantes, tolerancia del paciente y comorbilidades). Sin embargo, no existe evidencia de que un tratamiento farmacológico combinado aporte beneficios^{12,30,32}. Esta estrategia terapéutica se fundamenta en que los fármacos de primera línea han demostrado mejoría del dolor, pero tienen perfiles diferentes para otros síntomas. De manera que el médico podría iniciar una prescripción más individualizada dependiendo de los síntomas predominantes en cada paciente. Así, por ejemplo, podría asociarse duloxetina por la mañana y amitriptilina o

pregabalina por la noche en pacientes con depresión y problemas de sueño, o añadir otros fármacos (*paracetamol*, *tramadol* o antiinflamatorios no esteroideos [AINE]) en periodos de exacerbación del dolor³⁰. Sin embargo, otros autores consideran que el tratamiento farmacológico debería mantenerse solo en los respondedores y que la medicación que no aporte beneficio debería suspenderse, antes que suplementar con otros fármacos en búsqueda de mayores beneficios³².

Relacionados con los fármacos hasta aquí expuestos, y que son los considerados habitualmente de primera línea, estarían *otros fármacos antidepressivos*, como los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) y *otros anticonvulsivos*, como la *gabapentina*, menos efectivos en el abordaje sintomático de la fibromialgia. Los ISRS (*fluoxetina*, *paroxetina*, *fluvoxamina*, *citalopram*) muestran poca eficacia en la disminución del dolor, el sueño y la fatiga, aunque aportan alguna mejoría en la depresión y limitación funcional, por lo que se precisan más estudios, y de más calidad, antes de recomendar su prescripción. Tampoco la *venlafaxina*, la *trazodona* o la *agomelatina* disponen de estudios que demuestren utilidad^{1,8,14,32,51,52}. En cuanto a la *gabapentina*, se ha sugerido que podría ser una alternativa a la *pregabalina* en pacientes en quienes el coste sea un factor limitante, aunque la evidencia es más limitada. La dosis inicial es de 100 mg al acostarse, y puede llegarse a 1200-2400 mg/día¹⁴.

Tratamiento farmacológico de segunda línea

Otros muchos fármacos de diferentes grupos terapéuticos han sido estudiados en el abordaje sintomático de la fibromialgia, sobre todo en pacientes que no responden al tratamiento con los fármacos de primera línea o en fases de necesidad añadida de nuevos fármacos por una exacerbación del dolor. Entre los *analgésicos*, el *paracetamol* es el fármaco más utilizado en la fibromialgia⁵³. Y aunque no hay ningún ensayo clínico aleatorizado comparado con placebo que analice la eficacia del *paracetamol* en la fibromialgia, parece razonable su utilización por razones de tolerancia y seguridad^{1,14}.

El papel de los *opioides suaves* es limitado, con escasa eficacia y resultados contradictorios, incluso para el *tramadol*, que es el que mejores resultados aporta^{3,8}. Han de emplearse solo si se han agotado otras vías de actuación y el paciente sigue con dolor moderado-intenso. Además, los estudios han valorado la administración de estos fármacos con seguimientos cortos, y el perfil seguridad/riesgo a largo plazo no es aceptable por los efectos secundarios que se generarían^{4,8}.

El *tramadol* es un analgésico atípico porque actúa como un débil agonista de los receptores μ -opioides y como ISRSN. Tiene un perfil de efectos secundarios similar al de los opioides fuertes, aunque de menor intensidad^{32,54-56}. Su uso en la fibromialgia está recomendado por la European League Against Rheumatism (EULAR) y las guías canadiense, alemana y española^{24,25,57}.

Los *opioides fuertes* se prescriben en el 11% de los pacientes con fibromialgia, pero no existe evidencia alguna que apoye esta práctica y su uso está fuertemente desaconsejado por el riesgo, tanto individual como social, asociado a su consumo^{7,32}.

El empleo de *AINE* es frecuente en los pacientes con fibromialgia (36-41%), tanto cuando son considerados fármacos prescritos por el médico, como medicamentos comprados de libre dispensación, pero no han demostrado superioridad frente a placebo, y por tanto no está recomendado su uso continuado^{3,7,32}. En pacientes que no responden a los tratamientos de primera línea, o en fases de necesidad añadida por una exacerbación del dolor, los AINE, al igual que el paracetamol o el tramadol, podrían asociarse durante periodos cortos de tiempo³⁰. Pero su consumo crónico no está exento de riesgos (sangrado gastrointestinal, aumento del riesgo cardiovascular, etc.) y son fármacos que siempre hay que usar con precaución, recordando que su principal indicación continúa siendo el alivio del dolor en las enfermedades reumáticas. Además, no hay evidencia de que la inflamación tisular esté presente en pacientes con fibromialgia, por lo que no ha de sorprender que los AINE, y los glucocorticoides, no hayan demostrado utilidad en esta enfermedad. De este modo, cualquier beneficio experimentado con estos fármacos es probable que sea debido a su efecto analgésico exclusivamente³⁰.

Otros muchos fármacos (valaciclovir, alprazolam, bromazepam, pramiprexol, ropirinol, hidrocortisona, calcitonina, deshidroepiandrosterona, prednisona, hormona del crecimiento, zolpidem, interferón, melatonina, metamizol, anestésicos locales, quetiapina, odansetrón, naltrexona y otros) han sido estudiados en el tratamiento de la fibromialgia, pero no han demostrado superioridad frente a placebo³². Tampoco otros fármacos como oxibato sódico (con acción dopaminérgica) y el tropisetron (agonista serotoninérgico) han demostrado utilidad. Los cannabinoides (entre ellos la nabiona) parecen mejorar los trastornos del sueño y discretamente el dolor, pero no está recomendado su uso por los frecuentes efectos adversos y el riesgo de adicción^{8,32}.

Estrategias no farmacológicas

El *ejercicio físico* y la *terapia cognitivo-conductual* (TCC) son las terapias de primera elección, con un alto nivel de evidencia, lo que justifica que estén incluidas en todas las guías de práctica clínica⁸. En concreto, los *programas de ejercicio físico* son la estrategia de tratamiento con el nivel más alto de evidencia, con pocos efectos secundarios y beneficios en diferentes componentes de la enfermedad (aspecto físico, bienestar psicológico o calidad de vida)⁵⁸⁻⁷¹. Por eso se recomienda de forma prácticamente unánime incorporar alguna forma de ejercicio como piedra angular del tratamiento^{1,2,7,8,18,72}.

Entre las modalidades de programas de actividad física, *el ejercicio físico regular de tipo aeróbico*, individualizado y adaptado a las preferencias y comorbilidades del paciente, de moderada a alta intensidad (baile, natación, ciclismo, caminar o ejercicios de cuerpo completo), realizados 2 o 3 veces a la semana, en sesiones de 20 a 60 minutos durante al menos 6 semanas, ha demostrado reducir el dolor, la fatiga y la depresión y mejorar la capacidad física de los pacientes con fibromialgia⁶. Estos ejercicios aeróbicos utilizan grandes grupos musculares involucrándolos en movimientos repetidos, con aumento de la frecuencia cardiaca, pero sin superar el umbral anaeróbico (hasta 70-85% de la frecuencia cardiaca máxima para la edad). En estos pacientes conviene comenzar con una intensidad de entrenamiento menor (del 60-75% de la frecuencia cardiaca máxima) y una frecuencia mayor, para ir progresivamente incrementando la intensidad del ejercicio y disminuyendo su frecuencia. También hay que advertir al paciente que es posible que observe un incremento inicial de los síntomas, pero que irán cediendo posteriormente una vez se adecúe el ejercicio en frecuencia e intensidad⁷. Así, se facilita además que el paciente lo tolere y lo realice, con lo que disminuye la tasa de abandonos, ya que la ventana terapéutica es estrecha: demasiado ejercicio produce un aumento inicial de los síntomas y poco ejercicio es inadecuado para obtener resultados. Hay que intentar también que el ejercicio resulte agradable, sea simple y que el paciente lo pueda incorporar en su rutina diaria. El uso de estas estrategias puede reforzar además el efecto del tratamiento farmacológico prescrito³². Una serie de recomendaciones sobre el ejercicio aeróbico se presentan en la tabla 5.

TABLA 5. Recomendaciones sobre el ejercicio aeróbico

- El tipo de ejercicio aeróbico se debe adaptar a las preferencias del paciente, a sus comorbilidades y a las posibilidades locales.
- La cantidad e intensidad del ejercicio aeróbico inicial ha de adaptarse también a cada paciente.
- Comenzar siempre realizando ejercicio por debajo de la capacidad individual estimada, aumentando gradualmente su duración e intensidad hasta conseguir en 2-3 semanas un ejercicio diario de intensidad baja a moderada, durante 20-30 minutos.
- El programa de entrenamiento inicial debería durar un mínimo de 4 semanas.
- La actividad física escogida inicialmente debe ser de baja intensidad (caminar de acuerdo a las limitaciones sintomáticas del paciente en muchos casos).
- Los pacientes deben estar informados de que a corto plazo pudieran presentar un incremento del dolor y de la fatiga, pero si el ejercicio se realiza a una intensidad adecuada, estos síntomas mejorarán tras las primeras semanas de ejercicio.
- Hay que motivar a los pacientes a continuar realizando regularmente ejercicio físico. Incluso un pequeño incremento de actividad física diaria puede beneficiar su capacidad física.
- Para que la actividad física ofrezca mejores resultados debe realizarse de forma regular y durante más tiempo (es más relevante la regularidad, que la intensidad).

La práctica de ejercicio aeróbico, evitando actividades de alto impacto como carreras o saltos, es la que dispone de mayor evidencia. Para los ejercicios de *fortalecimiento muscular* (que buscan mejorar la fuerza y potencia muscular realizando contracciones musculares contra resistencias) y para los de *estiramiento* o *flexibilidad*, la evidencia es más escasa, pero también pueden mejorar el estado físico del paciente, el dolor y la fatiga^{1,6}.

Otras modalidades de ejercicio físico de bajo impacto mecánico como taichi, balneoterapia, pilates, yoga y ejercicios aeróbicos acuáticos, en piscinas de agua templada, también han sido frecuentemente recomendadas^{6,30}.

Tratamiento psicológico

Es el área que cuenta con menos recomendaciones prácticas, aunque la TCC sea, tanto de manera aislada como combinada con otros tratamientos, una de las actividades con evidencia más sólida y mejores resultados⁸. Su aplicación disminuye significativamente el dolor, los problemas de sueño, la depresión, el catastrofismo y mejora la capacidad funcional de los pacientes^{1,73,74}. La TCC es una aproximación terapéutica multimodal que busca cambiar el patrón de pensamientos y actitudes negativas, a fin de mejorar el manejo del dolor, la capacidad funcional física y las habilidades de autocuidado^{7,75}. También pretende establecer unos objetivos realistas, el reconocimiento de la influencia del estrés y la aceptación de posibles recaídas⁴.

La TCC asume que la persona es un procesador activo de la información interna y externa, y que, en función de ese procesamiento, más o menos automático, siente y actúa. Incluye una amplia variedad de técnicas eficaces para trabajar con respuestas fisiológicas, cognitivas, emocionales y comportamentales (relajación, *biofeedback*, reestructuración cognitiva, resolución de problemas, control de estímulos, reinterpretación sensorial, imágenes guiadas, manejo de contingencias, etc.), lo que puede dar lugar, por tanto, a diferentes combinaciones de tratamiento en función de los objetivos terapéuticos.

En síntesis, la TCC integra un componente psicoeducativo y otro de entrenamiento en la adquisición y mejora de habilidades de afrontamiento del dolor y sus consecuencias. La parte educativa pretende ajustar las expectativas del paciente a su situación y posibilidades de acción, además de intentar disminuir su ansiedad en el manejo de la fibromialgia. Respecto al entrenamiento en habilidades de afrontamiento, la mayoría de los programas incorporan técnicas dirigidas a la regulación de la activación fisiológica y de la tensión muscular, a la normalización de la actividad funcional (ejercicio físico), al reconocimiento y modificación de creencias irracionales (con la incorporación e internalización de pensamientos adaptativos y de afrontamiento) y a la incorporación de nuevas formas de manejo del dolor y de relación con el

medio social cercano. La eficacia de los tratamientos cognitivo-conductuales reside, por tanto, en la incorporación y cambio de cogniciones y comportamientos que las personas y su medio social más cercano realizan ante el problema del dolor y de la fibromialgia en su totalidad.

Otros tratamientos psicológicos

Otras técnicas psicológicas (hipnosis, terapia psicodinámica, psicoanálisis, imaginación guiada, técnicas de relajación...) solo obtienen resultados positivos cuando se aplican complementando a otras terapias^{1,8}.

Terapias alternativas y complementarias

En este epígrafe se incluyen procedimientos de atención sanitaria habitualmente no ofertadas como prestaciones en los servicios sanitarios convencionales. Engloba tanto *medicinas complementarias* (aplicadas conjuntamente con la medicina convencional) como *medicinas alternativas* (las que se ofertan en lugar de las convencionales). Estas prácticas, a menudo utilizadas junto al tratamiento farmacológico, incluyen acupuntura, hipnosis, imágenes guiadas, homeopatía, ozonoterapia, intervenciones basadas en *mindfulness* y otras terapias de meditación que incorporan también ejercicio físico (aunque no dirigidas primariamente al logro de una capacidad aeróbica), como el yoga, Qi-Gong, taichi, Reiki, *biofeedback*, pilates y otras.

Los estudios sugieren que aportan moderada utilidad como tratamiento coadyuvante en el manejo de los síntomas de la fibromialgia, aunque algunas modalidades relacionadas con realización de ejercicio físico (Qi-Gong, yoga y taichi) parecen obtener mejores resultados en el alivio del dolor^{6,7,8,18,76-83}.

Por lo tanto, cabría concluir que se necesitan estudios más rigurosos que investiguen la efectividad de las terapias alternativas en el manejo sintomático de la fibromialgia. Sin embargo, a pesar de esta limitación, parece haber consenso entre los autores de que estas intervenciones alternativas tienen potencialidad como terapias añadidas al tratamiento de pacientes con fibromialgia⁷.

Otras intervenciones no farmacológicas

Otras muchas aproximaciones no farmacológicas han sido analizadas como tratamiento de la fibromialgia. Entre ellas diferentes *estimulaciones eléctricas* (transcraneal, transcutánea, estimulación occipital y del segundo nervio cervical) sin resultados concluyentes³⁰. Tampoco la termoterapia, la magnetoterapia, los ultrasonidos, la aplicación de láser y las cintas o bandas adhesivas disminuyen significativamente el dolor o la ansiedad ni mejoran la calidad de vida de los pacientes^{1,18}.

Los masajes localizados en zonas dolorosas, la terapia manual miofascial y craneosacra o las infiltraciones en los puntos gatillo no han mostrado eficacia más allá de un discreto beneficio inmediato^{1,30,84,85}.

Los suplementos dietéticos y nutricionales o la supresión de glutamato y aspartato han mostrado algún beneficio aislado, pero, en el contexto del tratamiento y con la limitación de los estudios, la mayoría de estas recomendaciones son puras anécdotas^{8,86}.

También la evidencia es de mala calidad, insuficiente o inexistente para decantarse a favor o en contra del uso de otras opciones terapéuticas como la terapia con oxígeno hiperbárico, el tratamiento térmico de cuerpo completo, el baño hidrogalvánico o la musicoterapia^{8,18}.

Bibliografía

1. Fibromialgia. Sanidad 2011. Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. Arganda del Rey (Madrid), 2011. [Acceso 6 de noviembre de 2016]. Disponible en: <http://publicacionesoficiales.boe.es>
2. Clauw DJ. Fibromyalgia: a clinical review. *JAMA*. 2014;311:1547-55.
3. Borchers AT, Gershwin ME. Fibromyalgia: a critical and comprehensive review. *Clin Rev Allerg Immunol*. 2015;49:100-51.
4. Bennett RM. Pain management in fibromyalgia. *Pain Manag*. 2016;6:313-6.
5. Ablin JN, Zohar AH, Zaraya-Blum R, Buskila D. Distinctive Personality profiles of fibromyalgia and chronic fatigue syndrome patients. *Peer J*. 2016;13;4:e2421. doi: 10.7717/peerj.2421. eCollection 2016.
6. Ericsson A, Mannerkorpi K. How to manage fatigue in fibromyalgia: nonpharmacological options. *Pain Manag*. 2016;6:331-8.
7. Menzies V. Fibromyalgia Syndrome: Current Considerations in Symptom Management. *Am J Nurs*. 2016;116:24-32.
8. García DÁ, Martínez Nicolás I, Saturno Hernández PJ. Abordaje clínico de la fibromialgia: síntesis de recomendaciones basadas en la evidencia, una revisión sistemática. *Reumatol Clin*. 2016;12:65-71.
9. McInnis OA, McQuaid RJ, Bombay A, Matheson K, Anisman H. Finding benefit in stressful uncertain circumstances: relations to social support and stigma among women with unexplained illnesses. *Stress*. 2015;18:169-77.
10. Queiroz LP. Worldwide epidemiology of fibromyalgia. *Curr Pain Headache Rep*. 2013;17:356. doi: 10.1007/s11916-013-0356-5.
11. Sociedad Española de Reumatología. Estudio EPISER. Prevalencia e impacto de las enfermedades reumáticas en la población adulta española. Madrid: Sociedad Española de Reumatología; 2011.
12. Calandre EP, Rico-Villademoros F, Slim M. An update on pharmacotherapy for the treatment of fibromyalgia. *Expert Opin Pharmacother*. 2015;16:1347-68.
13. Mur Martí T, Llordés Llordés M, Custal Jordá M, López Juan G, Martínez Pardo S. Perfil de pacientes con fibromialgia que acuden a los centros de atención primaria en Terrassa. [Acceso 6 de noviembre de 2016]. *Reumatol Clin*. 2016; jun 28. pii: S1699-258X(16)30052-3. doi: 10.1016/j.reuma.2016.05.008. [Epub ahead of print] Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.reuma.2016.05.008>
14. Goldenberg DL. Initial treatment of fibromyalgia in adults. En: UptoDate, Romain PL (Ed), UptoDate, Waltham, MA, 2017. [Acceso 13 de noviembre de 2016]. Disponible en: www.uptodate.com
15. Wolfe F, Hassett AL, Walitt B, Michaud K. Mortality in fibromyalgia: a study of 8,186 patients over 35 years. *Arthritis Care Res*. 2011;63:94-101.
16. Faro M, Sáez-Frncàs N, Castro-Marrero J, Aliste L, Collado A, Alegre J. Impacto de la fibromialgia en el síndrome de fatiga crónica. *Med Clin (Barc)*. 2014;142:519-25.
17. Mainka T, Maier C, Enax-Krumova EK. Neuropathic pain assessment: update on laboratory diagnostic tools. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2015;28:537-45.
18. Bazzichi L, Giacomelli C, Consensi A, Atzeni F, Batticciotto A, Di Franco M, et al. One year in review: fibromyalgia. *Clin Exp Rheumatol*. 2016;34(Suppl. 96):S145-S9.
19. Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB, Bennett RM, Bombardier C, Goldenberg DL, 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.
20. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, Goldenberg DL, Katz RS, Mease P, et al. The American College of Rheumatology preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia and measurement of symptom severity. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010;62:600-10.
21. Hughes G, Martínez C, Myon E, Taïeb C, Wessely S. The impact of a diagnosis of fibromyalgia on health care resource use by primary care patients in the UK: an observational study based on clinical practice. *Arthritis Rheum*. 2006;54:177-83.
22. Annemans L, Wessely S, Sapaepen E, Caekelbergh K, Caubère JP, Le Lay K, et al. Health economic consequences related to the diagnosis of fibromyalgia syndrome. *Arthritis Rheum*. 2008;58:895-902.
23. Arcos-Carmona IM, Castro-Sánchez A, Matarán-Peñarrocha GA, Gutiérrez-Rubio AB, Ramos-González E, Moreno-Lorenzo C. Efectos de un programa de ejercicios aeróbicos y técnicas de relajación sobre el estado de ansiedad, calidad del sueño, depresión y calidad de vida en pacientes con fibromialgia: ensayo clínico aleatorizado. *Med Clin (Barc)*. 2011;137:398-401.
24. Fitzcharles MA, Ste-Marie PA, Goldenberg DL, Pereira JX, Abbey S, Choinière M, et al. 2012 Canadian Guidelines for the diagnosis and management of fibromyalgia syndrome: Executive summary. *Pain Res Manag*. 2012;18:119-26.
25. Fitzcharles MA, Ste-Marie PA, Goldenberg DL, Pereira JX, Abbey S, Choinière M, et al. Canadian Pain Society and Canadian Rheumatology Association recommendations for rational care of persons with fibromyalgia: a summary report. *J Rheumatol*. 2013;40:1388-93.
26. Oliver K, Cronan TA, Walen HR, Tomita M. Effects of social support and education on health care costs for patients with fibromyalgia. *J Rheumatol*. 2001;28:2711-9.
27. Bosch E, Sáenz N, Valls M, Viñolas S. Estudio de la calidad de vida en pacientes con fibromialgia: impacto de un programa de educación sanitaria. *Aten Primaria*. 2002;30:16-21.
28. Burckhardt CS. Educating patients: self-management approaches. *Disabil Rehabil*. 2005;27:703-9.
29. Carmona L. Revisión sistemática: ¿el diagnóstico en sí de fibromialgia tiene algún efecto deletéreo sobre el pronóstico? *Reumatol Clin*. 2006;2:52-7.
30. Goldenberg DL. Treatment of fibromyalgia in adults not responsive to initial therapies. [Acceso 13 de noviembre de 2016]. En: UptoDate, Romain PL (Ed), Waltham, MA, Disponible en: www.uptodate.com
31. Iversen MD, Hammond A, Betteridge N. Self-management of rheumatic diseases: state of the art and future perspectives. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:955-63.
32. Häuser W, Walitt B, Fitzcharles MA, Sommer C. Review of pharmacological therapies in fibromyalgia syndrome. *Arthritis Res Ther*. 2014;16:201-11.
33. Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut. Fibromiàlgia i síndrome de fatiga crònica: recomanacions sobre el diagnòstic i tractament. Barcelona: Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut. Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2011.
34. O'Malley PG, Balden E, Tomkins G, Santoro J, Kroenke K, Jackson JL. Treatment of fibromyalgia with antidepressants: a metaanalysis. *J Gen Inter Med*. 2000;15:659-66.
35. Arnold LM, Keck Jr PE, Welge JA. Antidepressant treatment of fibromyalgia. A metaanalysis and review. *Psychosomatics*. 2001;41:104-13.
36. Uçeyler N, Häuser W, Sommer C. A systematic review on the effectiveness of treatment with antidepressants in fibromyalgia syndrome. *Arthritis Rheum*. 2008;59:1279-98.
37. Häuser W, Bernardy K, Uçeyler N, Sommer C. Treatment of fibromyalgia syndrome with antidepressants: a meta-analysis. *JAMA*. 2009;301:198-209.
38. Nishishinya B, Urrútia G, Walitt B, Rodríguez A, Bonfill X, Alegre C. Amitriptyline in the treatment of fibromyalgia: a systematic review of its efficacy. *Rheumatology (Oxford)*. 2008;47:1741-6.
39. Rico-Villademoros F, Slim M, Calandre EP. Amitriptyline for the treatment of fibromyalgia: a comprehensive review. *Expert Rev Neurother*. 2015;15:1123-50.
40. Chappell AS, Bradley LA, Wiltse C, Detke MJ, D'Souza DN, Spaeth M. A six-month double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial of duloxetine for the treatment of fibromyalgia. *Int J Gen Med*. 2008;1:91-102.
41. Lunn MP, Hughes RA, Wiffen PJ. Duloxetine for treating painful neuropathy, or chronic pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009 oct 7;(4):CD007115.

42. Arnold LM, Clauw DJ, Wohlreich MM, Wang F, Ahl J, Gaynor PJ, et al. Efficacy of duloxetine in patients with fibromyalgia: pooled analysis of 4 placebo-controlled clinical trials. *Prim Care Companion. J Clin Psychiatry*. 2009;11:237-44.
43. Lunn MP, Hughes RA, Wiffen PJ. Duloxetine for treating painful neuropathy, chronic pain or fibromyalgia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Jan 3 (1):CD007115.
44. Moore RA, Straube S, Wiffen PJ, Derry S, McQuay HJ. Pregabalin for acute and chronic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009 Jul 8 (3):CD007076.
45. Straube S, Derry S, Moore RA, McQuay HJ. Pregabalin in fibromyalgia: meta-analysis of efficacy and safety from company clinical trial reports. *Rheumatology (Oxford)*. 2010; 49:706-15.
46. 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.
47. Üçeyler N, Sommer C, Walitt B, Häuser W. Anticonvulsants for fibromyalgia. *Cochrane Database Syst Rev* 2013 Oct 16;(10):CD010782.
48. Häuser W, Urrútia G, Tort S, Üçeyler N, Walitt B. Serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors (SNRIs) for fibromyalgia syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Jan 31;(1):CD010292.
49. Lee YC, Massarotti E, Edwards RR, Lu W, Liu C, Lo Y, et al. Effect of milnacipran on pain in patients with rheumatoid arthritis with widespread pain: a randomized blinded crossover trial. *J Rheumatol*. 2016;43:38-45.
50. Tofferi JK, Jackson JL, O'Malley PG. Treatment of fibromyalgia with cyclobenzaprine: A meta-analysis. *Arthritis Rheum*. 2004;51:9-13.
51. Wolfe F, Cathey MA, Hawley DJ. A double-blind placebo controlled trial of fluoxetine in fibromyalgia. *Scand J Rheumatol*. 1994;23:255-9.
52. Walitt B, Urrútia G, Nishishinya MB, Cantrell SE, Häuser W: Selective serotonin reuptake inhibitors for fibromyalgia syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Jun 5;(6):CD011735. doi: 10.1002/14651858.
53. Bennett RM, Jones J, Turk DC, Russell IJ, Matallana L. An internet survey of 2.596 people with fibromyalgia. *BMC Musculoskelet Disord*. 2007;8:27. doi:10.1186/1471-2474-8-27.
54. Biasi G, Manca S, Manganelli S, Marcolongo R. Tramadol in the fibromyalgia syndrome: a controlled clinical trial versus placebo. *Int J Clin Pharmacol Res*. 1998;18:13-9.
55. Russell IJ, Kamin M, Bennett RM, Schnitzer TJ, Green JA, Katz WA. Efficacy of tramadol in treatment of pain in fibromyalgia. *J Clin Rheumatol*. 2000;6:250-7.
56. 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.
57. Alegre de Miquel C, García Campayo J, Tomás Flórez M, Gómez Arguelles JM, Blanco Tarrío E, Gobbo Montoya M, et al. Documento de consenso interdisciplinar para el tratamiento de la fibromialgia. *Actas Esp Psiquiatr*. 2010;38:108-20.
58. Busch AJ, Barber KA, Overend TJ, Peloso PM, Schachter CL. Exercise for treating fibromyalgia syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007 Oct 17;(4):CD003786.
59. Jones KD, Liptan GL. Exercise interventions in fibromyalgia: clinical applications from the evidence. *Rheum Dis Clin North Am*. 2009;35:373-91.
60. Maquet D, Demoulin C, Croisier JL, Crielaard JM. Benefits of physical training in fibromyalgia and related syndromes. *Ann Readapt Med Phys*. 2007;50:356-68.
61. Brosseau L, Wells GA, Tugwell P, Egan M, Wilson KG, Dubouloz CJ, et al. Ottawa Panel evidence-based clinical practice guidelines for aerobic fitness exercises in the management of fibromyalgia: part 1. *Phys Ther*. 2008;88:857-71.
62. Hassett AL, Gevirtz RN. Nonpharmacologic treatment for fibromyalgia: patient education, cognitive-behavioral therapy, relaxation techniques, and complementary and alternative medicine. *Rheum Dis Clin North Am*. 2009;35:393-407.
63. Casale R, Cazzola M, Arioli G, Gracely RH, Ceccherelli F, Atzeni F, et al. Non pharmacological treatments in fibromyalgia. *Reumatismo*. 2008;60 Suppl 1:59-69.
64. Sueiro Blanco F, Estévez Schwarz I, Ayán C, Cancela J, Martín V. Potential benefits of nonpharmacological therapies in fibromyalgia. *Open Rheumatol J*. 2008;2:1-6.
65. Imamura M, Cassius DA, Fregni F. Fibromyalgia: from treatment to rehabilitation. *European J Pain Supplements*. 2009;3:17-122.
66. Mannerkorpi K, Henriksson C. Non-pharmacological treatment of chronic widespread musculoskeletal pain. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2007;21:513-34.
67. Nishishinya MB, Rivera J, Alegre C, Pereda CA. Intervenciones no farmacológicas en fibromialgia. *Med Clin (Barc)*. 2006;127:295-309.
68. Gur A. Physical therapy modalities in management of fibromyalgia. *Curr Pharm Des*. 2006;12:29-35.
69. Adams N, Sim J. Rehabilitation approaches in fibromyalgia. *Disabil Rehabil*. 2005;27:711-23.
70. Sim J, Adams N. Physical and other non-pharmacological interventions for fibromyalgia. *Baillieres Best Pract Res Clin Rheumatol*. 1999; 13:507-23.
71. Häuser W, Klose P, Langhorst J, Moradi B, Steinbach M, Schiltenswolf 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.
72. Shipley M. Chronic widespread pain and fibromyalgia syndrome. *Medicine*. 2014;42:271-4.
73. Glombiewski JA, Sawyer AT, Gutermann J, Koenig K, Rief W, Hofmann SG. Psychological treatments for fibromyalgia: A meta-analysis. *Pain*. 2010;151:280-95.
74. Theadom A, Cropley M, Smith HE, Feigin VL, McPherson K. Mind and body therapy for fibromyalgia. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;84:CD001980.
75. Williams DA, Cary MA, Groner KH, Chaplin W, Glazer LJ, Rodriguez AM, et al. Improving physical functional status in patients with fibromyalgia: a brief cognitive behavioral intervention. *J Rheumatol*. 2002;29:1280-6.
76. Deare JC, Zheng Z, Xue CC, Liu JP, Shang J, Scott SW, et al. Acupuncture for treating fibromyalgia. *Cochrane Database Syst Rev* 2013 May 31;(5):CD007070.
77. Wang C, Schmid CH, Rones R, Kalish R, Yinh J, Goldenberg DL, et al. A randomized trial of tai chi for fibromyalgia. *N Engl J Med*. 2010;363:743-54.
78. Bernardy K, Füber N, Klose P, Häuser W. Efficacy of hypnosis/guided imagery in fibromyalgia syndrome: a systematic review and meta-analysis of controlled trials. *BMC Musculoskelet Disord*. 2011;12:133. doi: 10.1007/s00482-012-1189-6.
79. Menzies V, Lyon DE, Elswick RK Jr, McCain NL, Gray DP. Effects of guided imagery on biobehavioral factors in women with fibromyalgia. *J Behav Med*. 2014;37:70-80.
80. Henke M, Chur-Hansen A. The effectiveness of mindfulness-based programs on physical symptoms and psychological distress in patients with fibromyalgia: a systematic review. *IJW*. 2014;4:28-45.
81. Langhorst J, Klose P, Dobos GJ, Bernardy K, Häuser W. Efficacy and safety of meditative movement therapies in fibromyalgia syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Rheumatol Int*. 2013;33:193-207.
82. Lauche R, Cramer H, Häuser W, Dobos G, Langhorst J. A systematic overview of reviews for complementary and alternative therapies in the treatment of the fibromyalgia syndrome. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2015;2015:610615. doi: 10.1155/2015/610615.
83. Mist SD, Firestone KA, Jones KD. Complementary and alternative exercise for fibromyalgia: a meta-analysis. *J Pain Res*. 2013;6:247-60.
84. Gámez-Iruela J, Seoño-Vidal A. Efectividad de la fisioterapia en el abordaje de la fibromialgia. *Revisión bibliográfica. Fisioterapia*. 2013;35:224-31.
85. Li YH, Wang FY, Feng CQ, Yang XF, Sun YH. Massage therapy for fibromyalgia: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One*. 2014; 9:e89304. doi: 10.1371/journal.pone.0089304.
86. Holton K. The role of diet in the treatment of fibromyalgia. *Pain Mag*. 2016;6:317-20.