



AUTORA

Begoña Dúo Uriarte

Doctora en Farmacia. Departamento de Salud Pública de la Universidad del País Vasco. Farmacéutica comunitaria rural.

RESUMEN

La fibromialgia (FM) es una patología crónica de etiología desconocida que provoca dolor muscular generalizado, asociado a un mal descanso nocturno y fatiga, afectando a factores físicos, psíquicos y sociales del paciente. Dada su elevada prevalencia en la población general, que afecta al 2,4% de la población española mayor de 20 años y la complejidad de su tratamiento, exige consensos de actuación que sirvan de guía a los profesionales de la salud. En esta revisión queremos aunar los conocimientos actuales en la literatura médica, aunque hay que resaltar que diariamente multitud de estudios y referencias médicas abordan el tema con mayor o menor rigor científico. Explicaremos las diversas modalidades terapéuticas que se han descrito, basándonos en la mejor evidencia científica disponible sobre los hallazgos y recomendaciones más relevantes para el tratamiento y manejo de los pacientes con FM. No existe en la actualidad un criterio unánime para su tratamiento, ni ningún fármaco aprobado específicamente para la FM, por ello, en su tratamiento resulta fundamental el abordaje multidisciplinar basado en ejercicio físico moderado, tratamiento farmacológico y psicológico.

ABSTRACT

Fibromyalgia (FM) is a chronic pathology of unknown aetiology which causes generalised muscular pain, associated to poor night-time rest and tiredness, affecting physical, psychic and social factors of the patient. In view of its high prevalence among the general population, affecting 2.4% of the Spanish population aged over 20, and the complex nature of its treatment, it requires consensus of actions that serve as a guide to health professionals. In this review we hope to combine current knowledge in medical literature although it should be pointed out that every day a whole host of studies and medical references deal with the theme with greater or lesser scientific

Continúa ➔

TRATAMIENTO ACTUAL DE LA FIBROMIALGIA

CURRENT TREATMENT OF FIBROMYALGIA

INTRODUCCIÓN

Es una enfermedad de etiología desconocida, reconocida oficialmente por la Organización Mundial de la Salud en 1992/93, que se caracteriza por un dolor musculoesquelético crónico, generalizado, difuso y mal delimitado, de más de tres meses de evolución^{1,2} que puede exacerbarse con la actividad física, el frío y la humedad. Además del dolor, entre las manifestaciones clínicas más frecuentes, se encuentran: rigidez matinal, parestesias en extremidades, sensación de tumefacción en las manos, alteraciones del sueño, fatiga, problemas de concentración y memoria, depresión, ansiedad, etc.³

Según el estudio EPISER⁴, la prevalencia en España es del 2,4% de la población general mayor de 20 años, lo que supone entre 400.000 y 1.200.000 personas afectadas en España. La prevalencia entre los varones se estima un 0,2% y un 4,2% en las mujeres. Actualmente se considera la FM como la causa más frecuente de dolor musculoesquelético crónico difuso y genera un elevado consumo de recursos asistenciales, lo que supone un elevado coste personal, social y laboral.

FACTORES FACTORES DE RIESGO

No se conoce con exactitud la base fisiopatológica de la FM, no obstante se han identificado diferentes factores que se asocian al riesgo de padecerla, entre los que destacan⁵⁻⁷:

- Sexo: la gran mayoría de las personas con FM son mujeres, en una proporción aproximada de nueve mujeres por cada varón.

- Edad: las personas entre 20 y 60 años de edad tienen el riesgo más alto de desarrollar el inicio de la FM, aunque podría ocurrir a cualquier edad.
- Factores genéticos: estudios han mostrado que las personas con miembros de la familia que padecen FM tienen riesgo más alto de desarrollarla ellos mismos, sobre todo familiares de primer grado.
- Estrés emocional significativo.
- Trastornos del estado de ánimo (depresión y ansiedad).
- Hepatitis C e infecciones víricas.
- Diferentes traumas tanto de tipo físico (violencia física, psicológica, abuso sexual, etc.) como psicológico.
- Ocupación laboral.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico es fundamentalmente clínico⁸, los resultados de radiografías, análisis de sangre y biopsias musculares son normales y sirven para descartar otras enfermedades que se puedan asociar a FM.

INTERVENCIÓN INTERVENCIÓN TERAPÉUTICA

El tratamiento es sintomático puesto que no conocemos su etiología. El objetivo fundamental es disminuir el dolor y la fatiga, mejorar el sueño, la actividad, funcionalidad y calidad de vida de los pacientes, así como mejorar el bienestar psicológico ante la enfermedad. No existe un criterio unánime para tratar la FM y las recomendaciones provienen de las opiniones de comités de expertos⁹. Es un abordaje complejo que obliga a utilizar estrategias múltiples, cuyos princi-

rigour. We will explain the diverse therapeutic modalities that have been described, basing our argument on the best scientific evidence available on the findings and recommendations that are most relevant for treating and dealing with patients with FM. At present, there is not a unanimous criterion for its treatment, or any drug that is specifically approved for treating FM, therefore, when treating it, it is fundamental to deal with it from a multidisciplinary point of view based on moderate physical exercise, pharmacological and psychological treatment.

PALABRAS CLAVE

PALABRAS CLAVE EN ESPAÑOL

Fibromialgia, ejercicio físico, revisión, tratamiento farmacológico y psicológico.

PALABRAS CLAVE EN INGLÉS

Fibromyalgia, physical exercise, review, drug and psychological treatment.

ABREVIATURAS

AINE: antiinflamatorios no esteroideos.
 EMEA: European Medicines Agency.
 EPISER: estudio realizado por la Sociedad Española de Reumatología.
 FM: fibromialgia.
 GH: hormona de crecimiento.
 IDRSN: inhibidores duales de la recaptación de serotonina y noradrenalina.
 ISRS: inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina.
 SER: Sociedad Española de Reumatología.

Fecha de recepción: 27/3/2012
 Fecha de aceptación: 15/4/2012

TABLA 1 CONCLUSIONES SOBRE LA EFICACIA DE TRATAMIENTOS EN LOS PACIENTES CON FM¹²

Evidencia fuerte	Evidencia moderada	Evidencia limitada	Ausencia de evidencia
Antidepresivos tricíclicos	Analgésicos (tramadol con o sin paracetamol)	ISRS (citalopram)	AINES
Ciclobenzaprina	ISRS (fluoxetina)	IDRSN (duloxetina, milnacipram)	Opioides mayores
Ejercicio aeróbico más psicoterapia	Ejercicio aeróbico	Tropisetron, 5-hidroxitriptófano	Benzodiacepinas
Tratamientos psicológicos		Oribato sódico, GH	Corticoides, melatonina, S-adenosilmetionina

*ISRS: inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina.
 IDRSN: inhibidores duales de la recaptación de serotonina t noradrenalina.
 GH: hormona de crecimiento.
 AINES: antiinflamatorios no esteroideos.*

pios básicos son el tratamiento farmacológico, psicológico y ejercicio físico moderado^{10,11}, considerándolos siempre de forma individualizada según las características del paciente y el desarrollo particular del cuadro, ya que varían entre los diferentes pacientes.

Las principales conclusiones sobre las evidencias disponibles acerca de la eficacia de los tratamientos en los pacientes con FM pueden verse en la Tabla 1¹².

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

El tratamiento farmacológico va dirigido a tratar los síntomas derivados de la FM, no a curarla. No hay ningún fármaco aprobado por la Agencia Europea de Medicamentos con indicación específica para FM, aunque ciertos medicamentos, sometidos a investigaciones ciegas, han resultado útiles. Basándonos en las revisiones sistémicas realizadas por la SER¹³ se enumeran los fármacos más utilizados (Tabla 2).

ANALGÉSICOS Y ANTIINFLAMATORIOS

Los AINE, administrados individualmente en pacientes con FM, no presentan evidencia alguna de su eficacia, aunque pueden ser útiles como adyuvantes analgésicos cuando se combinan con antidepresivos tricíclicos, ciclobenzopirina o benzodiacepinas. No existe evidencia para opiáceos mayores¹⁴. Aunque la eficacia es débil para tra-

madol, es el analgésico más efectivo de todos, tanto en monoterapia (50-100 mg cada seis horas, sin sobrepasar los 100-400 mg/día), como asociado a paracetamol (con dosis de 37,5/325 mg administrado cuatro veces) demostrando una eficacia superior al placebo. Paracetamol es el analgésico más utilizado (76% de los pacientes). Parece razonable utilizar paracetamol como analgésico inicial dada su adecuada relación beneficio/riesgo y su seguridad. La pauta de inicio puede comenzar con 1g de paracetamol tres veces al día.

No se recomiendan los corticoides para el tratamiento de los síntomas de la FM, ya que ningún estudio avala su eficacia en este trastorno y, además, en tratamientos continuados, la aparición de efectos secundarios es importante.

ANTIDEPRESIVOS TRICÍCLICOS

Este grupo de fármacos han sido los más estudiados para el tratamiento de pacientes con FM y con los que mejores grados de evidencia científica se han obtenido. Amitriptilina en dosis bajas (25-50 mg), tomada en dosis única una hora antes de acostarse, puede mejorar el dolor, la fatiga, el sueño y la calidad de vida¹⁰, aunque este beneficio se consiguió sólo en un tercio de los pacientes¹⁵. Parece que no hay diferencias entre amitriptilina y nortriptilina¹⁶.

Otro fármaco con estructura similar a los antidepresivos tricíclicos es ciclobenzaprina, relajante muscular que a dosis de 10-30 mg al día ha sido utilizado para los espasmos y dolores

TABLA 2 RESUMEN DE LOS FÁRMACOS MÁS UTILIZADOS EN EL TRATAMIENTO DE LA FM

	Dosis	Posología	Beneficio
Analgésicos			
<i>Paracetamol</i>	1 g.	6-8 h	Dolor
<i>Tramadol</i>	50 mg	8h	Dolor
<i>Paracetamol + tramadol</i>	350 mg/125 mg	6-8 h	Dolor
Antidepresivos/relajantes			
<i>Amitriptilina</i>	25-50 mg	Noche	Dolor, sueño, fatiga
<i>Ciclobenzaprina</i>	10-30 mg	Noche	Dolor, sueño
<i>Fluoxetina</i>	20-60 mg	Mañana	Dolor, fatiga, depresión
<i>Duloxetina</i>	60 mg	12-24 h	Dolor
Anticonvulsivantes			
<i>Gabapentina</i>	1200-2400 mg	Mañana	Dolor, sueño
<i>Pregabalina</i>	100-200 mg	8 h	Dolor, sueño, fatiga
Ansiolíticos			
<i>Alprazolam</i>	1 mg	12-24 h	Sueño
<i>Zolpidem</i>	10 mg	Noche (tratamientos cortos)	Sueño, fatiga
<i>Zopiclona</i>	7,5 mg	Noche (tratamientos cortos)	Sueño, fatiga

musculares propios de la enfermedad. La asociación de amitriptilina y ciclobenzaprina ha sido la que mejor resultado ha obtenido en el tratamiento de FM¹⁶.

INHIBIDORES SELECTIVOS DE LA RECAPTACIÓN DE SEROTONINA

Se emplean principalmente para tratar la depresión clínica que a veces se presenta en pacientes con FM, ya que apenas son útiles para tratar el dolor. Incluyen fluoxetina (20-60 mg/día), paroxetina (20-60 mg/día) y sertralina (50 mg/día), entre otros. El efecto de fluoxetina a dosis de 20 mg al día es superior al placebo en el control de dolor, fatiga y síntomas depresivos con evidencia moderada. Recientemente se ha comprobado que tiene el mismo efecto sobre el dolor que amitriptilina, no obstante, el beneficio es mayor si se combinan ambos tratamientos.

INHIBIDORES DUALES, TANTO DE LA SEROTONINA COMO DE LA NORADRENALINA

Parecen más eficaces que los inhibidores selectivos de la serotonina, entre ellos destacan venlafaxina, duloxetina y milnacipram.

Recientemente se han publicado varios ensayos clínicos que estudian la eficacia de duloxetina en pacientes con FM y se ha podido comprobar que dosis de 60-120 mg al día por vía oral es superior al placebo en relación a la disminución del dolor y la mejora de la limitación a corto y largo plazo^{17,18}. A pesar de que duloxetina dispone de ensayos clínicos específicos, la EMEA¹⁹ rechazó en 2008 la solicitud de autorización de esta indicación por considerar que los beneficios para el paciente no son mayores que los riesgos que pueden ocasionar²⁰. Milnacipram en dosis habituales de 100-200 mg al día mejora el dolor y el funcionamiento general de los pacientes con fibromialgia²¹. En un primer estudio controlado aleatorio se ha comprobado que milnacipram añadido a pregabalina ha mejorado significativamente la función física, mental y cognitiva, la fatiga y el dolor²².

ANSIOLÍTICOS

No hay evidencia científica que avale el uso de benzodicepinas de forma crónica en estos pacientes. Se recomienda tratar este síntoma con anti-depresivos (inhibidores selectivos de

la recaptación de serotonina como paroxetina y citalopram o inhibidores duales como duloxetina o venlafaxina), así como con pregabalina en dosis de 150-450 mg/día²³, ya que, además de su uso para controlar el dolor, también posee la indicación de la ansiedad.

Los resultados de los estudios con alprazolam y diazepam en pacientes con FM sugieren una mejoría del sueño, a corto plazo, pero sin eficacia para el dolor. En otros estudios se comprueba la eficacia de zopiclona y zolpidem en la mejora del sueño y la fatiga.

ANTICONVULSIVANTES

Tanto gabapentina como pregabalina disponen de ensayos en el tratamiento del dolor asociado a FM, aunque ninguno de ellos ha sido demostrado útil en el tratamiento de síntomas depresivos. Gabapentina a dosis de 1200-2400 mg también presentó como resultado mejoría en la calidad del sueño²⁴. Pregabalina a dosis de 450 mg diarios disminuyó ligeramente el dolor frente a placebo y mejoró la calidad de vida, sueño y fatiga, en otros estudios con dosis de 300-600 mg se han obtenido resultados parecidos²⁵.

Hay otros muchos fármacos de diversa índole estructural que no han demostrado una eficacia suficiente para el tratamiento de la FM, tales como: hormona del crecimiento, antagonistas de los receptores 5HT₃, calcitonina, melatonina, ketamina, interferón alfa, 5-hidroxitriptófano, oxibato sódico, S-adenosilmetionina, etc.²⁶

TRATAMIENTO TRATAMIENTO PSICOLÓGICO

La mayoría de los estudios confirman que los pacientes con FM tienen significativamente más problemas psicológicos que los individuos de control sanos y aquellos que sufren un dolor crónico con otro tipo de patologías.

El objetivo del tratamiento psicológico es controlar los aspectos emocionales de la ansiedad y la depresión, cognitivos, conductuales y sociales, que agravan el cuadro clínico de los pacientes con FM. Algunos estudios hablan de hasta un 47% de los pacientes con FM sufre algún cuadro de ansiedad, ya que es el factor psicológico que antes y mejor se identifica como respuesta al dolor. Así mismo, alrededor del 50% de los pacientes con FM sufre depresión, ya sea previa o concomitante a la FM. El tratamiento psicológico para la FM aporta un mejor afrontamiento de la enfermedad y, en consecuencia, reduce el impacto negativo de ésta en la vida diaria. Por tanto, este tipo de tratamientos ha cobrado una importancia fundamental en el tratamiento del dolor crónico.

Todos estos aspectos psicológicos se han correlacionado con la duración e intensidad del dolor. En las psicoterapias se pueden incluir varias modalidades siendo las más frecuentemente utilizadas en la FM: la información y educación al paciente, la terapia cognitivo conductual y las técnicas de relajación.

INFORMACIÓN Y EDUCACIÓN AL PACIENTE

La información sobre el diagnóstico, pronóstico y las alternativas terapéuticas es un componente esencial y prioritario del tratamiento de la FM, puesto que estos pacientes presentan

sintomatología compleja y requieren respuesta a muchas preguntas. Los pacientes bien informados están mejor preparados para afrontar su enfermedad, tanto clínica como emocionalmente, y minimizar sus consecuencias, ya que el diagnóstico de FM en algunos pacientes termina con un largo periodo de incertidumbre y desinformación²⁷. Es aconsejable, en muchos casos, informar también a los familiares y fundamentalmente a la pareja.

TERAPIA COGNITIVO-CONDUCTUAL

El tratamiento psicológico que ha demostrado científicamente su eficacia en FM es la terapia cognitivo conductual, que implica la colaboración activa del paciente. Este tipo de abordaje se ha incluido en la lista de tratamientos psicológicos basados en la evidencia de la *American Psychological Association* para el dolor asociado a enfermedades reumáticas. Según un ensayo clínico aleatorio, este tratamiento conductual operante demuestra que es capaz de producir una mejoría clínicamente significativa y sostenida de la sintomatología dolorosa y de la incapacidad funcional comparando con la ausencia de respuesta en un grupo de tratamiento médico y terapia física.

Las distorsiones cognitivas sobre uno mismo o sobre la situación personal aparecen relacionadas con el dolor y la discapacidad asociada a problemas crónicos²⁸. Las interpretaciones del problema afectan a la forma en que se presentan los síntomas ante los demás. Las cogniciones de estos pacientes han sido definidas como factores de riesgo existiendo una correlación significativa entre ellas y la intensidad percibida de dolor. Los esquemas cognitivos y afectivos pueden activar los estados de dolor crónico, incluso cuando los factores físicos ya no están presentes.

Las técnicas cognitivo conductuales alteran la percepción y creencias de los pacientes hacia su enfermedad así como su respuesta ante el dolor²⁹, de forma que reducen el dolor y la fatiga, alivian el malestar emocional, elevan el estado de ánimo y quizás mejoran el funcionamiento físico y social. Hay que enseñar cómo usar pensamientos constructivos para adaptarse a la alteración afectiva relacionada con la enfermedad.

TÉCNICAS DE RELAJACIÓN

Las técnicas de relajación permiten alcanzar efectos psicofisiológicos mediante la mejora del descanso nocturno, calidad de vida y ansiedad que presenta el individuo con FM que le impide o dificulta el desarrollo de sus actividades de la vida diaria. Las finalidades de la relajación son el bienestar psíquico y emocional para disminuir las tensiones³⁰ y ayudar a paliar, en parte, el dolor que provoca la FM.

RECOMENDACIONES RECOMENDACIONES GENERALES

1. El tratamiento multidisciplinar (farmacológico, psicológico y ejercicio físico) se perfila como el mejor abordaje para la FM.
2. El tratamiento farmacológico de los pacientes con FM debe ser individualizado con fármacos que hayan demostrado su eficacia en el tratamiento de sus síntomas.
3. Inicialmente parece lógico utilizar paracetamol como tratamiento analgésico. Si no es efectivo, se puede utilizar amitriptilina en dosis de 25-50 mg al acostarse, como tratamiento de elección, siempre y cuando se compruebe que es efectivo en pocas semanas, ya que, en caso contrario, no debe insistirse en su uso.
4. En algunos casos puede ser útil 10-30 mg al día de ciclobenzaprina.
5. En pacientes con dolor generalizado puede ser eficaz tramadol 100-400 mg al día, o en combinación con paracetamol.
6. Si existe depresión relevante, se recomiendan inhibidores de la recaptación de la serotonina que tengan demostrada su eficacia clínica.
7. Los pacientes que no respondan a ninguno de los tratamientos anteriormente mencionados pueden ser tratados como última alternativa con pregabalina o gabapentina.
8. El tratamiento de la FM requiere una revisión periódica, ya que la respuesta terapéutica no suele ser duradera y se utilizan diferentes medicamentos por los numerosos síntomas que presentan estos pacientes.
9. El paciente con FM debe ser informado desde el principio sobre su sintomatología y pronóstico, desdramatizando la evolución de la en-

fermedad con la aportación de expectativas positivas y fomentando la colaboración del paciente.

10. Es sumamente importante que el paciente controle sus emociones negativas y los niveles de estrés.
11. Se debe realizar ejercicio físico aeróbico moderado y adaptado a cada paciente. **FC**

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Wolfe F, Symphé HE, Yunus MB, Bennet RM, Bombardier C, Goldenberg DL, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of fibromyalgia. *Arthritis Rheum.* 1990; 33: 160-72.
2. Valls C. Diagnóstico diferencial del dolor y la fibromialgia. *Anuario de psicología.* 2008; 39(1): 87-92.
3. Pérez J. Fibromialgia. [en línea] Departamento de Unidad del dolor. Clínica Universitaria de Navarra. 2011 [consultado 4/2/2012]. Disponible en: <http://www.cun.es>.
4. Sociedad Española de Reumatología. Estudio EPISER. Prevalencia e impacto de las enfermedades reumáticas en la población adulta española. Madrid: Sociedad Española de Reumatología; 2001.
5. American College of Rheumatology [en línea]. Fibromyalgia. [consultado 4/2/2012]. Disponible en: http://www.rheumatology.org/practice/clinical/patients/diseases_and_conditions/fibromyalgia.asp
6. Merayo LA, Cano FJ, Rodríguez L, Arizar R, Navarro F. Un acercamiento bibliométrico a la investigación en fibromialgia. *Reumatol Clin.* 2007; 3(2): 55-62.
7. Silberbogen AK, Janke E, Hebenstreit C. A closer look at pain and hepatitis C: preliminary data from a veteran population. *J Rehabil Res Dev.* 2007; 44: 231-44.
8. Wolfe F. New American College of Rheumatology Criteria for Fibromyalgia. A twenty-year journey. *Arthritis Care Res.* 2010; 62(5): 583-4.
9. Carville SF, Arendt-Nielsen S, Bliddal H, Blotman F, Branco JC, Buskila D, et al. EULAR evidence-based recommendations for the management of fibromyalgia syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2008; 67: 536-41.
10. de Miquel CA, Campayo JG, Flórez MT, Argüelles JM, Tarrío EB, Montoya MG, et al. Documento de Consenso Interdisciplinar para el tratamiento de la fibromialgia. *Actas Esp Psiquiatr.* 2010; 38(2): 108-20.

11. 9º Congreso Virtual de Psiquiatría. Interpsiquis [en línea]. Psiquiatría.com. Febrero 2008. Osma J, Crespo E, Ferrando E, Sala M, García A. Programa cognitivo-comportamental para el tratamiento de la fibromialgia: datos preliminares. [consultado 4/2/12]. Disponible en: <http://hdl.handle.net/10401/4487>.

12. Rivera J, Alegre C, Nishinhiya MB, Pereda CA. Evidencias terapéuticas en fibromialgia. *Reumatol Clin.* 2006; 2(1): 34-7.

13. Alegre C, Pereda CA, Nishinhiya MB, Rivera J. Revisión sistemática de las intervenciones farmacológicas en fibromialgia. *Med Clin Barc.* 2005; 125: 784-7.

14. Brockman M, Trewewk C, Severid TL. Use of opioids for the treatment of fibromyalgia. *J Am Pharm Assoc.* 2010; 50(2): 294-5.

15. Perrots S, Javier RM, Marty M, Le Jeunne C, Laroche F, and the CEDR. Is there any evidence to support the use of anti-depressants in painful rheumatological conditions? Systematic review of pharmacological and clinical studies. *Rheumatology.* 2008; 47: 1117-23.

16. Üçeyler N, Häuser W, Sommer C. Systematic review on the effectiveness of treatment with antidepressants in fibromyalgia syndrome. *Arthritis Rheum.* 2008; 59(9): 1279-98.

17. Häuser W, Bernard B, Üçeyler N, Sommer C. Treatment of fibromyalgia syndrome with antidepressants: a meta-analysis. *JAMA.* 2009; 301(2): 198-209.

18. Chappell AS, Bradley LA, Wiltse C, Detke MJ, D'Souza DN, Spaeth M. A 27 week, placebo-controlled clinical trial of duloxetine for the treatment of fibromyalgia. *Int J Gen Med.* 2008; 1: 91-102.

19. European Medicines Agency. Questions and answers on recommendation for the refusal of a change to the marketing authorization for Cymbalta/Xeristar [en línea]. London, 2008. DocRef.EMEA/551181/2008 [acceso 4/2/2012]. Disponible en: www.emea.europa.eu/pdfs/human/opinion/Cymbalta55118108en.pdf.

20. Lunn MP, Hughes RA, Wiffen PJ. Duloxetine for treating painful or chronic neuropathy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009; 7(4): CD007115.

21. Clauw DJ, Mease P, Palmer RH, Gendreau RM, and Wang Y. Milnacipram for the treatment of fibromyalgia in adults: a 15-week multicenter randomized double-blind placebo-controlled multiple-dose clinical trial. *Clin Ther.* 2008; 30(11): 1988-2004.

22. Farmer MV, Trugman JM, Wang Y, Gendreau RM. Effect of adding milnacipran to pregabalin for managing fibromyalgia. A randomized, open-label, controlled study. [Abstract.] *Arthritis Rheum.* 2010; 62(Suppl 10): 648.

23. Arnold LM, Crofford L, Martin SA, Young JP, Sharma U. The effect of anxiety and depression improvements in pain in a randomized, controlled trial of pregabalin for treatment of fibromyalgia. *Pain Med.* 2007; 8: 63-8.

24. Arnold LM, Goldenberg DL, Stanford SB, Lalonde JK, Shandu HS, Keck PE Jr, et al. Gabapentine in the treatment of fibromyalgia: a randomized double blind, placebo controlled, multicenter trial. *Arthritis Rheum.* 2007; 56(4): 1336-44.

25. Mease PJ, Russell IJ, Arnold LM, Florian H, Young JP, Martin SA, et al. A randomized double-blind placebo controlled phase III trial of pregabalin in the treatment of patients with fibromyalgia. *J Rheumatol.* 2008; 35: 502-14.

26. Cayetano M, Pereda C, Nishishinya MB, Rivera J. Revisión sistemática de las intervenciones farmacológicas de la fibromialgia. *Med Clin.* 2005; 125(20): 784-7.

27. Consellería de Sanidade. Servizo Galego de Saúde. Guía técnica de proceso de atención a fibromialgia. Santiago de Compostela: Xunta de Galicia; 2009. Pag. 22.

28. Jorques MJ, Coscolla A, Carol I, Calvo I, López B, Marco A. Psychological treatment of adolescents with fibromyalgia. *Clin Rheumatolgy.* 2011; 29(2): 387.

29. Arias M. ¿Es la fibromialgia una enfermedad neurológica? *Neurología.* 2008; 23(9): 593-601.

30. Arcos-Carmona IM, Castro-Sánchez AM, Matarán-Peñarocha 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* 2011; 137(9): 398-401.