

# EVIDENCIA DEL USO DE ANTIDEPRESIVOS EN FIBROMIALGIA (FM)

<sup>1</sup>MILLÁN A., <sup>2</sup>ROJAS M.I..

1. Médico de la Universidad Nacional. Psiquiatra de la Universidad del Bosque. Docente Psicofarmacología Postgrado en Psiquiatría Unisanitas. Profesor Asistente Sub-especialidad Psiquiatría de Enlace de la Universidad del Bosque- Clínica Reina Sofía. Psiquiatra de Enlace Clínica Reina Sofía. Bogotá.  
2. Médico psiquiatra de la Universidad Colegio Mayor Nuestra Señora del Rosario. Docente de la Universidad Colegio Mayor Nuestra Señora del Rosario Facultad de Medicina. Fellow de Psiquiatría de Enlace de la Universidad del Bosque- Clínica Reina Sofía.  
Estudiante de Epidemiología Universidad del Rosario.

## RESUMEN

**Introducción:** el avance en el entendimiento de la fibromialgia, como una patología de etiología multifactorial, con componentes biológicos, psicológicos y sociales, en la cual se encuentra con frecuencia comorbilidad psiquiátrica justifica evaluar la eficacia y seguridad del tratamiento especialmente de los antidepresivos.

**Método:** búsqueda en la literatura biomédica en Medline, OVID, Proquest, Scielo y EMBASE, cruzando la expresión MeSH fibromialgia con pathophysiology y clinical trial, delimitando los resultados a los estudios clínicos, revisiones sistemáticas y/o metanálisis en español o inglés en los últimos 25 años en la población adulta.

**Resultados:** se seleccionaron los artículos arrojados por nuestra búsqueda, considerados de relevancia clínica por la calidad metodológica y los resultados en términos de seguridad, eficacia y efectividad.

**Conclusiones:** la FM es una enfermedad generalizada, incapacitante, de etiología multifactorial en donde los factores psicosociales y las comorbilidades psiquiátricas son parte fundamental en el desarrollo y mantenimiento de la misma. La combinación del tratamiento farmacológico y no farmacológico sigue siendo la recomendación más importante en los pacientes con FM. Los antidepresivos son una opción útil y segura en el tratamiento de la FM especialmente los antidepresivos tricíclicos y los antidepresivos duales como la duloxetina y el milnacipran.

**Palabras clave:** fibromialgia, comorbilidad, antidepresivos.

## ABSTRACT

**Introduction:** advances in the understanding of fibromyalgia as a disease of multifactorial aetiology, with biological, psychological and social, in which psychiatric comorbidity is often justified to evaluate the efficacy and safety of treatment, especially antidepressants. **Method:** biomedical literature search of Medline, Ovid, Proquest, Scielo and EMBASE, crossing the expression MeSH fibromyalgia with pathophysiology and clinical trial and identified the outcomes for clinical trials, systematic reviews and / or meta-analysis in Spanish or English in the past 25 years in the adult population. **Results:** we selected articles thrown by our

• \*Correspondencia: anamillan@gmail.com - marcejojoa@yahoo.com.mx  
Fecha de recepción: 1 de junio de 2009 - Fecha de aceptación: enero de 2010

search, considered clinically relevant for methodological quality and results in terms of safety, efficiency and effectiveness. **Conclusions:** the FM is a generalized disease, disabling, multifactorial etiology in which psychosocial factors and psychiatric comorbidities are keys in the development and maintenance of it. The combination of pharmacological and non pharmacological treatment remains the most important recommendation for patients with FM. Antidepressants are a useful and safe option in the treatment of FM especially tricyclic antidepressants and dual antidepressants such as duloxetine and milnacipran.

**Keywords:** fibromyalgia, comorbidity, antidepressants.

La FM es un síndrome caracterizado por dolor generalizado y difuso, considerado un trastorno multifactorial con varias dimensiones (1). Para aliviar el sufrimiento del paciente es indispensable la comprensión de la patología por medio de una evaluación médica y psicológica juiciosa. Un examen riguroso ayudará a poder realizar una valoración adecuada del diagnóstico, establecer la severidad de la enfermedad, reconocer las circunstancias agravantes y atenuantes, señalar los factores psicológicos asociados, precisar las condiciones relacionadas, documentar los problemas específicos en un paciente determinado y luego a formular un tratamiento individualizado y eficaz (2).

La FM es una enfermedad de etiología desconocida que se caracteriza por dolor crónico generalizado que el paciente localiza en el aparato locomotor. Además del dolor, otros síntomas, como fatiga intensa, alteraciones del sueño, parestesias en extremidades, depresión, ansiedad, rigidez articular, cefaleas y sensación de tumefacción en manos, se encuentran entre las manifestaciones clínicas más comunes. Los pacientes con FM presentan con frecuencia una hipersensibilidad al dolor que se manifiesta por la aparición de una sensación dolorosa a la presión en múltiples sitios del aparato locomotor, que no se observa en los sujetos sanos.

La FM tiene una prevalencia de 2 al 4% y es más común en mujeres que en hombres (6). El Colegio Americano de Reumatología en sus criterios de clasificación indica para el diagnóstico la presencia de dolor difuso, de una duración mínima de 3 meses y dolor a la palpación en al menos 11 de 18 puntos dolorosos (7;8).

El síndrome puede ser primario o secundario (9). Es secundario cuando es la consecuencia de otra enfermedad preexistente, como la artritis reumatoidea, el hipotiroidismo, en cuyo caso la FM es generalizada. La FM puede ser secundaria a algún tipo de traumatismo previo o estrés físico. Aunque la FM secundaria no se ha establecido como una relación causa-efecto; en general, en este caso la FM es regional (10).

Los criterios diagnósticos para FM fueron publicados por primera vez por Smythe y Moldofsky en 1977 (13) y posteriormente fueron revisados por el Colegio Americano de Reumatología en la década del 90 (7;14). La FM es una enfermedad con características heterogéneas, por lo cual se pueden identificar subgrupos de pacientes (15):

1. Predominio de dolor y fatiga.
2. Predominio de ansiedad, estrés y depresión.
3. Predominio de múltiples sitios de las quejas doloras y de puntos dolorosos.
4. Entumecimiento y sensación de hinchazón.
5. Características asociadas, al síndrome de colon irritable y cefalea.

Existen también otras clasificaciones enfocadas en factores psicosociales y de la conducta, tales como las dificultades en el comportamiento, las relaciones interpersonales y las dificultades de adaptación. Estos factores podrían predecir la respuesta al tratamiento. En general, los pacientes con depresión se benefician del tratamiento de la misma. Sin embargo, no es necesario estar deprimido para desarrollar la sintomatología de la FM (15;16).

## FISIOPATOLOGÍA

La FM es considerada actualmente como un trastorno de la regulación del dolor, pero su etiología no está totalmente entendida. Existen cada vez más pruebas que apoyan la existencia de una predisposición genética (17), encontrándose un riesgo de 8.5 veces mayor de presentar FM si existe alguna asociación familiar (18). De igual forma se ha encontrado asociación genética con antígenos HLA como el antígeno DR4 que se puede expresar hasta en un 64% de los pacientes con FM (19;20), incluyendo el posible papel de los polimorfismos de sistemas de genes serotoninérgicos (21), genes localizados en la región promotora del transportador de serotonina y de otros neurotransmisores, como la dopamina y catecolamina (17).

**Tabla No. 1 Síntomas de la FM (3-5).**

- » Núcleo y síntomas comunes de la FM
- » Dolor: sitios, duración, intensidad.
- » Fatiga: duración y la gravedad.
- » Dificultades para dormir: gravedad, cansancio por la mañana, despertares frecuentes.
- » Sensación de hinchazón: subjetiva.
- » Entumecimiento y hormigueo: subjetiva.
- » Dificultades cognitivas: mala memoria, olvido de palabras, confusión.
- » Mareos, debilidad, síncope: hipotensión considerar origen neurológico.

**Tabla No. 2 Enfermedades asociadas a la FM (3-5;11;12)**

- » Enfermedades asociadas a la FM.
- » Síndrome del intestino irritable.
- » Cefalea: tipo tensional, migraña.
- » Síndrome piernas inquietas.
- » Trastorno del movimiento periódico de extremidades.
- » Disfunción temporo-mandibular.
- » Síndrome de fatiga crónica.
- » Síndrome de vejiga irritable.
- » Trastorno de estrés postraumático.

**Tabla No. 3 Factores desencadenantes de la FM (3-5;11)**

- Factores desencadenantes**
- » Traumatismo físico (accidentes automovilísticos, por esfuerzo repetitivo, cirugía).
  - » Trastornos inflamatorios (lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria intestinal).
  - » Trastornos infecciosos (enfermedad de Lyme, hepatitis C, parvovirus).
  - » Trauma emocional (maltrato físico, abuso sexual, estrés postraumático, pérdida de seres queridos).
  - » Estrés persistente (sobre todo con la falta de control percibido).
  - » Interrupción del sueño prolongada.

**Tabla No. 4 Factores desencadenantes de la FM (3-5;11)**

- Factores agravantes**
- » Insomnio.
  - » Esfuerzo físico excesivo para el nivel actual de ejercicio.
  - » Falta de ejercicio físico que conduce a pérdida de acondicionamiento, traumatismo físico (lesiones en el trabajo, lesiones deportivas, lesiones por esfuerzo repetitivo).
  - » Clima frío, húmedo.
  - » Factores adversos ergonómicos en el trabajo.
  - » Laxitud articular.

La dopamina se ha involucrado con las vías de transmisión del dolor. En tomografías por emisión de positrones se ha observado reducción presináptica de la actividad de la dopamina (22), con aumento de la sensibilidad o la densidad de los receptores D2 (23) e incrementos del transpor-

tador de dopamina SLC6A3 (24). Varias alteraciones neuroendocrinas están involucradas en el mantenimiento de la enfermedad, los niveles reducidos de las aminas biógenas, el aumento de las concentraciones de neurotransmisores excitatorios (incluida la sustancia P) y la alteración del eje hipotalámico-hipofisario-adrenal (14-17). Existen factores externos, tales como el estrés emocional, el trauma físico, la enfermedad médica (las infecciones y enfermedades autoinmunes) que se consideran factores desencadenantes de la FM. Es así como la presencia de factores agravantes y desencadenantes de la enfermedad presentan asociación con el mantenimiento y la severidad de la FM.

Los pacientes afectados presentan percepciones anormales del dolor en forma de alodinia (dolor producido por una circunstancia que no causa dolor) y la presencia de hiperalgesia (sensibilidad excesiva al dolor). La sensibilidad anormal al dolor de estos pacientes puede deberse a una "sensibilización a nivel central" (3,16,21), que se ha sido definido operacionalmente como una mayor la sensibilidad generalizada al dolor debido a la patología nociceptiva en el sistema nervioso central (22).

**FACTORES PSICOSOCIALES**

Los pacientes con FM presentan tasas de prevalencia significativamente mayores de varias formas de victimización, relacionadas tanto en la vida adulta como en la infancia. A pesar de que el maltrato en la infancia se considera un factor de riesgo general asociado con la FM, formas especiales de abuso (sexual) no tiene efectos específicos. Experiencias de abuso sexual en la edad adulta muestran una relación fuerte y específica con la presencia de dolor inexplicable (25). Existe un riesgo 8.9 veces mayor en pacientes con FM de presencia de estrés postraumático posterior a un evento estresante y mayor sensibilidad al dolor en personas con depresión que en controles normales (26). La gravedad del trauma se correlaciona de forma significativa con la discapacidad física, el ajuste de la enfermedad y la calidad del sueño en estos pacientes. Los factores sexuales, físicos y traumas emocionales pueden ser agentes importantes en el desarrollo y mantenimiento de este trastorno y su discapacidad asociada (25).

**COMORBILIDAD**

Los pacientes con FM presentan una elevada incidencia de comorbilidades psiquiátricas jugando un rol importante

en la psicopatología de algunos pacientes. El reconocer este tipo de subgrupos de patologías en pacientes con FM está relacionado con la respuesta a diferentes tipos de terapias y tratamientos (27). Condiciones comórbidas psiquiátricas, especialmente depresión, ansiedad, trastornos somáticos (síndrome de colon irritable, fatiga crónica y migraña) y otras comorbilidades médicas como los trastornos autoinmunes (lupus eritematoso sistémico) están relacionados con la FM (28). Peter T. Weir y colaboradores en una cohorte que se realizó entre 1997 y 2002 evaluaron las enfermedades asociadas a FM. Encontraron que las mujeres con FM presentan entre 2,9 y 3,6 veces más probabilidades de tener un diagnóstico de depresión o ansiedad. En ese estudio, el riesgo relativo para los pacientes con FM que han tenido depresión o ansiedad fue de 4,22 y 4,89, respectivamente. Para ambos sexos existe un riesgo de 3,6 a 7,0 veces de ser diagnosticados con migraña, síndrome del intestino irritable y síndrome de fatiga crónica. La asociación de FM con enfermedades autoinmunes como artritis reumatoide o lupus eritematoso sistémico, puede ser de 2,1 hasta 6,1 veces mayor que en la población general (28). Se ha descrito previamente la asociación entre dolor y depresión. En general la depresión se ha asociado a la presencia de síntomas somáticos (27). Se ha encontrado en otros estudios, que el riesgo de trastorno depresivo mayor es casi tres veces más alto en pacientes con FM que en pacientes que no la padecen (29). El riesgo de trastornos de ansiedad, trastorno obsesivo compulsivo y trastorno de estrés postraumático puede ser aproximadamente cinco veces mayor entre las mujeres con FM (29).

Hasta el momento ningún fármaco o modalidad de intervención clínica es considerado como el tratamiento de elección. Se continúa en busca de mejorar los resultados clínicos en los pacientes con FM. Los medicamentos siguen siendo la principal opción de tratamiento dentro de los cuales los antidepresivos juegan un rol importante.

## TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO CON ANTIDEPRESIVOS

En un metanálisis del 2009 Häuser y colaboradores encontraron que el manejo farmacológico con antidepresivos en pacientes con FM es eficaz. Se encontraron diferencias clínicamente significativas en la reducción de dolor, el control de la fatiga, la mejoría del ánimo depresivo, el restablecimiento del patrón de sueño y la recuperación de la calidad de vida. Dentro de los diferentes grupos antidepresivos, los

tricíclicos como la amitriptilina a dosis entre 25 y 50 mg/día presentan mayor control en la reducción del dolor ( $p < 0.01$ ), control de la fatiga ( $p < 0.003$ ), mejoría en las alteraciones del sueño ( $p < 0.001$ ). No obstante, no presentan mejoría en el ánimo depresivo con efectos moderados en la medición de calidad de vida. En un metanálisis anterior Goldenberg (2004) encontró y sugirió como recomendación con elevado nivel de evidencia clínica el manejo con amitriptilina a estas dosis (30). La eficacia de los inhibidores de la recaptación de serotonina, como la paroxetina y la fluoxetina, muestran un pobre control del dolor ( $p = 0.4$ ), efecto moderado en el restablecimiento de los estados del ánimo ( $p = 0.2$ ) y de la calidad de vida ( $p = 0.3$ ), sin control adecuado de la fatiga ( $p = 0.25$ ) y de los trastornos del sueño ( $p = 0.18$ ). Por lo tanto, no son la terapia de elección (31).

El bloqueo de la recaptación de noradrenalina y serotonina podría ser más eficaz que el bloqueo de los neurotransmisores de forma individual para el tratamiento de la FM. Por lo cual se ha evaluado la eficacia de los inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (antidepresivos duales), como la duloxetina a dosis entre 60 mg y 120 mg / día, que muestra diferencias clínicamente significativas en la reducción del dolor ( $p < 0.001$ ), control de los trastornos del sueño ( $p < 0.001$ ) y mejoría de los trastornos del ánimo ( $p < 0.001$ ), sin evidencia en el control de la fatiga ( $p = 0.23$ ). La duloxetina es junto con el milnacipran los únicos medicamentos antidepresivos aprobados para el tratamiento de la FM por la FDA (31;32). El milnacipran es un inhibidor mixto de la recaptación de noradrenalina y serotonina, sin efecto sobre la dopamina; la evidencia sugiere que milnacipran es eficaz y bien tolerado en el tratamiento de la FM, con utilidad para la sensación de fatiga y los síntomas de ansiedad (33;34).

La venlafaxina es un antidepresivo de acción dual que puede aliviar el dolor y la discapacidad asociada a la FM. Este efecto parece ser independiente de sus propiedades ansiolíticas y antidepresivas (35;36). Sin embargo, no ha mostrado mejores resultados que los otros antidepresivos duales. La tolerancia de estos medicamentos ha sido evaluada sin encontrarse evidencia estadísticamente significativa entre el porcentaje de eventos adversos reportados para el grupo general de los antidepresivos (75.5%) en comparación con el efecto placebo 62.5% ( $p = 0.49$ ). De otra parte, el riesgo de abandono de la terapia por la presencia de eventos adversos es de 15.7% en comparación con el placebo 8.1%

( $p=0.18$ ) (31). En términos generales, puede se considerar el tratamiento con antidepresivos como la amitriptilina y los antidepresivos duales como la duloxetina y el milnacipran para manejo del dolor y de los trastornos del sueño de pacientes con FM. Sin embargo, se necesitan más estudios con muestras más grandes para poder determinar la tolerabilidad de los medicamentos especialmente de la duloxetina (31).

### **PREDICTORES DE RESPUESTA AL TRATAMIENTO ANTIDEPRESIVO**

Varios estudios han intentado identificar las características clínicas que podrían estar asociadas con la respuesta antidepresiva. Estos intentos se han centrado principalmente en alteraciones del sueño, en particular, anomalías en el sueño REM. Ninguno de los estudios que evaluaron la presencia de anomalías en el sueño REM fue predictivo de respuesta al tratamiento antidepresivo (37).

Además, algunos síntomas de la depresión y la FM se superponen (por ejemplo, trastornos del sueño, fatiga) y los cambios en las puntuaciones de evaluación de la depresión puede ser confundida por la mejora de estos síntomas no específicos (38). La importancia potencial de historia de trastorno depresivo mayor como predictor de la respuesta antidepresiva se apoya en los resultados de un estudio que encontró una asociación entre la historia de depresión y la respuesta a la venlafaxina (39).

### **OTROS TRATAMIENTOS FARMACOLÓGICOS**

La FDA ha aprobado tres fármacos para el tratamiento de la FM: la pregabalina, la duloxetina y el milnacipran.(40). La pregabalina, en junio del 2007; la duloxetina, en junio del 2008 y el milnacipran, en enero del 2009. La pregabalina es un antiepiléptico aprobado en los Estados Unidos para el tratamiento del dolor neuropático en la neuropatía diabética periférica y la neuralgia postherpética a dosis de 150, 300 y 450 mg/día. La dosis más alta resulta estadísticamente significativa con mejoría en el dolor, la fatiga, el sueño y la calidad de vida de frente a los cambios en el grupo placebo en pacientes con fibromialgia (41). El tramadol más el paracetamol ha demostrado ser beneficioso en pacientes con FM. Existe relación entre el dolor y la calidad de vida, en donde los efectos analgésicos del tramadol más paracetamol disminuyen el dolor y se relacionaron con mejor calidad de vida (41). Es indispensable el desarrollo de medicamentos con una mayor especificidad y eficacia de esta condición.

### **LA ADHERENCIA AL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO**

La adherencia al tratamiento farmacológico es fundamental para su eficacia. En términos generales, la adherencia al manejo está afectada significativamente con la mejor relación médico paciente, lo que influye directamente sobre el bienestar del paciente, especialmente en el entendimiento de la sintomatología dolorosa y el menor sufrimiento psicológico de los pacientes (42). La pobre adherencia al manejo farmacológico se ha relacionado con medicamentos con pobre control del dolor, malestar psicológico superior, desconfianza en el médico y preocupaciones sobre los efectos secundarios de los medicamentos (43).

### **TRATAMIENTOS NO FARMACOLÓGICOS**

Existen múltiples terapias para la búsqueda de un mejor manejo de los pacientes con FM dentro de las cuales se encuentran: la autogestión, que se define como las actividades de un paciente que generan un papel activo en la ejecución de la mejora de su salud; la promoción del bienestar, que ayuda a incrementar su estado funcional (41). En los últimos años, las terapias complementarias y alternativas han ganado una mayor atención, como posibles tratamientos para la FM. Los tratamientos aprobados con evidencia clínica para el manejo de la FM incluyen el ejercicio (tratamiento aeróbico adaptado a las necesidades del paciente), la educación de los pacientes, la terapia cognitiva conductual, las técnicas de relajación y la medicina alternativa (44-49). La acupuntura es un tratamiento en la medicina china tradicional, con más de 2.500 años de historia para el uso en el dolor crónico y se ha sugerido para el tratamiento en la FM (41).

### **CONCLUSIONES**

La FM es una enfermedad generalizada, incapacitante, de etiología multifactorial en la cual los factores psicosociales y las comorbidades psiquiátricas son parte fundamental en el desarrollo y mantenimiento de la misma. La combinación del tratamiento farmacológico y no farmacológico sigue siendo la recomendación más importante en los pacientes con la FM. Se necesitan estudios futuros para evaluar la eficacia a largo plazo de las intervenciones (50;51).

Los antidepresivos son una opción útil y segura en el tratamiento de la FM, especialmente los antidepresivos tricíclicos y los antidepresivos duales, como la duloxetina y el milnacipran (1). *1. No disponible en Colombia*

**BIBLIOGRAFÍA**

1. Ablin J, Neumann L, Buskila D. Pathogenesis of fibromyalgia - a review. *Joint Bone Spine* 2008 May;75(3):273-9.
2. Yunus MB. A comprehensive medical evaluation of patients with fibromyalgia syndrome. *Rheum Dis Clin North Am* 2002 May;28(2):201-vi.
3. Bruckle W, Zeidler H. [Fibromyalgia]. *Internist (Berl)* 2004 Aug;45(8):923-32.
4. Biewer W, Conrad I, Hauser W. [Fibromyalgia]. *Schmerz* 2004 Apr;18(2):118-24.
5. Melillo N, Corrado A, Quarta L, D'Onofrio F, Trotta A, Cantatore FP. [Fibromyalgic syndrome: new perspectives in rehabilitation and management. A review]. *Minerva Med* 2005 Dec;96(6):417-23.
6. Mease P. Fibromyalgia syndrome: review of clinical presentation, pathogenesis, outcome measures, and treatment. *J Rheumatol Suppl* 2005 Aug;75:6-21.
7. 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 Feb;33(2):160-72.
8. Campbell SM, Clark S, Tindall EA, Forehand ME, Bennett RM. Clinical characteristics of fibrositis. I. A "blinded," controlled study of symptoms and tender points. *Arthritis Rheum* 1983 Jul;26(7):817-24.
9. Yunus MB. Diagnosis, etiology, and management of fibromyalgia syndrome: an update. *Compr Ther* 1988 Apr;14(4):8-20.
10. Greenfield S, Fitzcharles MA, Esdaile JM. Reactive fibromyalgia syndrome. *Arthritis Rheum* 1992 Jun;35(6):678-81.
11. Raphael KG, Janal MN, Nayak S. Comorbidity of fibromyalgia and posttraumatic stress disorder symptoms in a community sample of women. *Pain Med* 2004 Mar;5(1):33-41.
12. Sperber AD, Atzmon Y, Neumann L, Weisberg I, Shalit Y, Abu-Shakra M, et al. Fibromyalgia in the irritable bowel syndrome: studies of prevalence and clinical implications. *Am J Gastroenterol* 1999 Dec;94(12):3541-6.
13. Smythe HA, Moldofsky H. Two contributions to understanding of the "fibrositis" syndrome. *Bull Rheum Dis* 1977;28(1):928-31.
14. Wolfe F. Fibromyalgia: the clinical syndrome. *Rheum Dis Clin North Am* 1989 Feb;15(1):1-18.
15. Yunus MB. Psychological aspects of fibromyalgia syndrome: a component of the dysfunctional spectrum syndrome. *Baillieres Clin Rheumatol* 1994 Nov;8(4):811-37.

16. Turk DC, Okifuji A, Sinclair JD, Starz TW. Pain, disability, and physical functioning in subgroups of patients with fibromyalgia. *J Rheumatol* 1996 Jul;23(7):1255-62.
17. Buskila D, Sarzi-Puttini P, Ablin JN. The genetics of fibromyalgia syndrome. *Pharmacogenomics* 2007 Jan;8(1):67-74.
18. Arnold LM, Hudson JI, Hess EV, Ware AE, Fritz DA, Auchenbach MB, et al. Family study of fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 2004 Mar;50(3):944-52.
19. Burda CD, Cox FR, Osborne P. Histocompatibility antigens in the fibrositis (fibromyalgia) syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 1986 Oct;4(4):355-8.
20. Yunus MB, Khan MA, Rawlings KK, Green JR, Olson JM, Shah S. Genetic linkage analysis of multicase families with fibromyalgia syndrome. *J Rheumatol* 1999 Feb;26(2):408-12.
21. Cohen H, Buskila D, Neumann L, Ebstein RP. Confirmation of an association between fibromyalgia and serotonin transporter promoter region (5-HTTLPR) polymorphism, and relationship to anxiety-related personality traits. *Arthritis Rheum* 2002 Mar;46(3):845-7.
22. Wood PB, Patterson JC, Sunderland JJ, Tainter KH, Glabus MF, Lilien DL. Reduced presynaptic dopamine activity in fibromyalgia syndrome demonstrated with positron emission tomography: a pilot study. *J Pain* 2007 Jan;8(1):51-8.
23. Malt EA, Olafsson S, Aakvaag A, Lund A, Ursin H. Altered dopamine D2 receptor function in fibromyalgia patients: a neuroendocrine study with buspirone in women with fibromyalgia compared to female population based controls. *J Affect Disord* 2003 Jun;75(1):77-82.
24. Treister R, Pud D, Ebstein RP, Laiba E, Gershon E, Haddad M, et al. Associations between polymorphisms in dopamine neurotransmitter pathway genes and pain response in healthy humans. *Pain* 2009 Dec 15;147(1-3):187-93.
25. Walker EA, Keegan D, Gardner G, Sullivan M, Katon WJ, Bernstein D. Psychosocial factors in fibromyalgia compared with rheumatoid arthritis: I. Psychiatric diagnoses and functional disability. *Psychosom Med* 1997 Nov;59(6):565-71.
26. Amital D, Fostick L, Polliack ML, Segev S, Zohar J, Rubinov A, et al. Posttraumatic stress disorder, tenderness, and fibromyalgia syndrome: are they different entities? *J Psychosom Res* 2006 Nov;61(5):663-9.
27. Abeles AM, Pillinger MH, Solitar BM, Abeles M. Narrative review: the pathophysiology of fibromyalgia. *Ann Intern Med* 2007 May 15;146(10):726-34.
28. Weir PT, Harlan GA, Nkoy FL, Jones SS, Hegmann KT, Gren LH, et al. The incidence of fibromyalgia and its associated comorbidities: a population-based retrospective cohort study based on International Classification of Diseases, 9th Revision codes. *J Clin Rheumatol* 2006 Jun;12(3):124-8.
29. Raphael KG, Janal MN, Nayak S, Schwartz JE, Gallagher RM. Psychiatric comorbidities in a community sample of women with fibromyalgia. *Pain* 2006 Sep;124(1-2):117-25.
30. Goldenberg DL, Burckhardt C, Crofford L. Management of fibromyalgia syndrome. *JAMA* 2004 Nov 17;292(19):2388-95.
31. Hauser W, Bernardy K, Uceyler N, Sommer C. Treatment of fibromyalgia syndrome with antidepressants: a meta-analysis. *JAMA* 2009 Jan 14;301(2):198-209.
32. Acuna C. Duloxetine for the treatment of fibromyalgia. *Drugs Today (Barc)* 2008 Oct;44(10): 725-34.
33. Owen RT. Milnacipran hydrochloride: its efficacy, safety and tolerability profile in fibromyalgia syndrome. *Drugs Today (Barc)* 2008 Sep;44(9): 653-60.
34. Pae CU, Marks DM, Shah M, Han C, Ham BJ, Patkar AA, et al. Milnacipran: beyond a role of antidepressant. *Clin Neuropharmacol* 2009 Nov;32(6):355-63.
35. Dryson E. Venlafaxine and fibromyalgia. *N Z Med J* 2000 Mar 10;113(1105):87.
36. Sayar K, Aksu G, Ak I, Tosun M. Venlafaxine treatment of fibromyalgia. *Ann Pharmacother* 2003 Nov;37(11):1561-5.
37. Carette S, Oakson G, Guimont C, Steriade M. Sleep electroencephalography and the clinical response to amitriptyline in patients with fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 1995 Sep;38(9):1211-7.
38. Arnold LM, Keck PE, Jr., Welge JA. Antidepressant treatment of fibromyalgia. A meta-analysis and review. *Psychosomatics* 2000 Mar;41(2):104-13.
39. Dwight MM, Arnold LM, O'Brien H, Metzger R, Morris-Park E, Keck PE, Jr. An open clinical trial of venlafaxine treatment of fibromyalgia. *Psychosomatics* 1998 Jan;39(1):14-7.
40. Ablin JN, Buskila D. Emerging therapies for fibromyalgia. *Expert Opin Emerg Drugs* 2008 Mar;13(1):53-62.
41. Rooks DS. Fibromyalgia treatment update. *Curr Opin Rheumatol* 2007 Mar;19(2):111-7.
42. Dobkin PL, Sita A, Sewitch MJ. Predictors of adherence to treatment in women with fibromyalgia. *Clin J Pain* 2006 Mar;22(3):286-94.
43. Broekmans S, Dobbels F, Milisen K, Morlion B, Vanderschueren S. Medication adherence in patients with chronic non-malignant pain: is there a problem? *Eur J Pain* 2009 Feb;13(2):115-23.
44. Duncan B, White A, Rahman A. Acupuncture in the treatment of fibromyalgia in tertiary care--a case series. *Acupunct Med* 2007 Dec;25(4):137-47.
45. Valim V, Oliveira L, Suda A, Silva L, de AM, Barros NT, et al. Aerobic fitness effects in fibromyalgia. *J Rheumatol* 2003 May;30(5):1060-9.
46. Bradley LA. Cognitive-behavioral therapy for primary fibromyalgia. *J Rheumatol Suppl* 1989 Nov;19:131-6.
47. Bennett R, Nelson D. Cognitive behavioral therapy for fibromyalgia. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2006 Aug;2(8):416-24.
48. Busch AJ, Schachter CL, Overend TJ, Peloso PM, Barber KA. Exercise for fibromyalgia: a systematic review. *J Rheumatol* 2008 Jun;35(6):1130-44.
49. Burckhardt CS. Nonpharmacologic management strategies in fibromyalgia. *Rheum Dis Clin North Am* 2002 May;28(2):291-304.
50. Casale R, Cazzola M, Arioli G, Gracely RH, Ceccherelli F, Atzeni F, et al. Non pharmacological treatments in fibromyalgia. *Reumatismo* 2008 Jul;60 Suppl 1:59-69.
51. Jackel WH, Genth E. [Fibromyalgia]. *Z Rheumatol* 2007 Nov;66(7):579-90.