



Tratamiento farmacológico de la fibromialgia: hacia la neuromodulación química

Antonio Collado* y Arantxa Conesa

Unidad de Fibromialgia, Servicio de Reumatología, Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 24 de marzo de 2009

Aceptado el 24 de abril de 2009

On-line el 9 de julio de 2009

Palabras clave:

Fibromialgia
Neuromodulación
Tratamiento

Keywords:

Fibromyalgia
Neuromodulation
Treatment

RESUMEN

La fibromialgia (FM) es una patología crónica, cuyo síntoma principal es el dolor, el cual no responde a los analgésicos tradicionales. Las características clínicas y los diferentes hallazgos neurofisiológicos en estos pacientes apuntan a un proceso de sensibilización central del sistema nociceptivo como eje fisiopatológico central en esta enfermedad. El conocimiento del funcionamiento del sistema nociceptivo y de su comportamiento en esta enfermedad nos ha aportado en los últimos años nuevas posibilidades en el abordaje terapéutico. Así, están siendo desarrollados fármacos con un mecanismo de acción diferencial, que pueden ejercer una modulación de la actividad del sistema nociceptivo capaz de producir analgesia donde otros fármacos han fracasado. Diferentes fármacos con capacidad de incrementar la actividad de las bioaminas implicadas en los procesos de inhibición nociceptiva y otros dirigidos a ejercer una disminución de la excitabilidad del sistema, a través de los canales iónicos, están siendo probados con beneficio en los pacientes con FM y pueden conformar un perfil farmacológico neuromodulador más racional en esta enfermedad.

En este artículo se revisan las diferentes estrategias farmacológicas con evidencia científica y se apuntan algunas líneas de futuro que fortalezcan el cambio terapéutico que se está produciendo en el abordaje farmacológico de estos pacientes.

© 2009 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Pharmacologic treatment of fibromyalgia: Towards chemical neuromodulation

ABSTRACT

Fibromyalgia is a chronic pathology and its main symptom is pain which usually does not respond to traditional analgesia. Its clinical characteristics and the diverse neurophysiologic findings in these patients point to a central sensitization process of the nociceptive system as the central physiopathologic axis in this disease. The knowledge of the nociceptive system functioning and its behavior in this disease has led, in the past few years, to new possibilities for the therapeutic approach. In that way, drugs with a differential mechanism of action, allowing a modulation of the nociceptive system capable of producing analgesia where other medications have failed are being developed. Different drugs with the capacity increasing the activity of biologically active amines implicated in the nociceptive inhibition process and others which are destined to reduce the excitability of the system through ion channels, are being tested with some benefit in Fibromyalgia patients and may constitute a more rational neuromodulating drug profile for this disease.

This article reviews the different pharmacological strategies supported by scientific evidence and points to some future research lines that fortifies the therapeutic change taking place in the treatment approach of these patients.

© 2009 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

La naturaleza subjetiva de los síntomas, la extensión e intensidad del dolor y otros síntomas, así como la repercusión individual y psicosocial presentes en los pacientes con fibromialgia (FM), frecuentemente ha excedido nuestra capacidad de

medición y valoración de los mecanismos fisiopatológicos implicados, y hemos abordado de una forma empírica su tratamiento, dirigiéndolo a los síntomas principales como el dolor, la falta de descanso nocturno y la alteración del estado de ánimo, entre otros. Sin embargo, pronto nos hemos dado cuenta de que el dolor no responde a los analgésicos habituales, aquellos que actúan a través de los mediadores inflamatorios o de los mecanismos opioides, y que la mejora de la depresión no es suficiente para la mejora del dolor, lo que subraya su alejamiento de los mecanismos de producción del dolor nociceptivo.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: acollado@clinic.ub.es (A. Collado).

Muchos de los avances producidos en el entendimiento de la FM se han derivado de las simples observaciones clínicas, que en los últimos años están siendo corroboradas por las nuevas tecnologías, acercándonos al mundo de la objetividad y la comprensión de los síntomas producidos en esta enfermedad y especialmente de sus características mecanismos fisiopatológicos.

En la actualidad, la FM es entendida como una profunda y extensa alteración del sistema nociceptivo que lleva al paciente a presentar dolor espontáneo, continuo y extenso, con una activación permanente del sistema de alerta y un agotamiento de los mecanismos de control que desencadena, en muchos casos, una dificultad en la adaptación. Las mediciones neurofisiológicas¹ o por neuroimagen^{2,3} y la propia comprensión clínica determinan que el mecanismo principal es la sensibilización central del sistema nociceptivo⁴, tanto de sus áreas emocionales como sensoriales. La sensibilización es un mecanismo que el sistema nociceptivo emplea en la protección y curación de las heridas y también se desarrolla en el reconocimiento de aquellos estímulos que por su intensidad no son amenazantes, pero sí por su frecuencia o duración. La sensibilización central puede ser iniciada por muy diferentes estímulos, pero está asociada a un cambio transcripcional a nivel celular, que implica una alteración persistente no funcional y, por tanto, asociada a un cambio bioquímico y molecular en los mecanismos de neuro-transmisión que nuestro sistema nociceptivo utiliza.

La medición de los cambios moleculares producidos en la vecindad del sistema nervioso en los pacientes con FM ha demostrado concentraciones elevadas de sustancia P en el líquido cefalorraquídeo^{5,6}, factor de crecimiento neuronal^{7,8} y más recientemente glutamato⁹, sustancias que participan en el proceso de excitación y sensibilización del sistema. Recientemente, nuestro grupo de trabajo ha corroborado mediante resonancia espectroscópica que las concentraciones de glutamato están elevadas en condiciones basales dentro del sistema nociceptivo, en áreas como la amígdala y el tálamo, con respecto a las personas sanas¹⁰; además, Harris et al han puesto de manifiesto que las concentraciones de este neurotransmisor en algunas áreas, como la ínsula, varían en función de la intensidad del dolor que experimenta el paciente, disminuyendo con la mejora del proceso¹¹. Estos hallazgos son compatibles con los registros neurofisiológicos que ponen de manifiesto que la excitabilidad es una característica especial del sistema nociceptivo en estos pacientes¹².

Por otra parte, la medición de las sustancias que se utilizan en el proceso de autorregulación e inhibición de las respuestas del sistema nociceptivo y responsables de la desaparición del dolor tras la eliminación de la amenaza, también ha mostrado alteraciones. Así, Russell et al¹³ observaron una disminución de metaencefalina-Arg-Phe, 3-metoxi-4-hidroxifenilglicol (MHPG) (metabolito norepinefrina) y precursores L-5-hidroxitriptófano (5-HTRP) y ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA) en el líquido cefalorraquídeo de los pacientes con FM, siendo compatibles con los registros neurofisiológicos que demuestran una capacidad disminuida en las respuestas inhibitorias descendentes¹⁴.

Recientemente, dos hechos muy interesantes han sido demostrados mediante el estudio con tomografía de emisión de positrones. El primero es que los pacientes con FM presentan una disminución de la actividad dopaminérgica presináptica basal en algunas áreas cerebrales con una falta de respuesta en los ganglios basales frente a la estimulación dolorosa^{15,16}. Hay que recordar que la dopamina participa en la modulación del dolor y en la supresión del dolor tónico¹⁷. En segundo lugar, también se ha observado una disminución en la disponibilidad de receptores opioides μ en áreas pertenecientes al sistema nociceptivo¹⁸, lo que corrobora la disminución en la capacidad de los mecanismos de

control del dolor y podría explicar la falta de respuesta a este tipo de tratamiento.

Con todos estos hallazgos estamos, pues, en el momento inicial para trasladar los tratamientos empíricos o derivados de la propia experiencia clínica utilizados, hasta el momento, en un tratamiento dirigido a la neuromodulación química basada en la evidencia, más racional, de los pacientes con FM.

Si recogemos las diferentes revisiones sistemáticas de la literatura médica reflejadas en los diferentes documentos de consenso realizados por expertos¹⁹⁻²² podemos observar que se utilizan diversos fármacos para el tratamiento de la FM, que se apoya en algunos ensayos clínicos de calidad que nos permiten medir su grado de eficacia.

Sobre la base del mecanismo de acción de estos fármacos y en términos de clasificación, podríamos resumir que se están utilizando fármacos dirigidos al: a) aumento de los mecanismos inhibitorios del sistema nociceptivo, o sea, a incrementar aquellas sustancias con acción en los mecanismos de inhibición descendente o estimular sus receptores con una acción agonista, entre los que se encuentran los inhibidores de recaptación de noradrenalina, serotonina y dopamina, los dopaminérgicos y los gabaérgicos, y b) disminución de los mecanismos excitatorios del sistema nociceptivo, disminuyendo la capacidad de liberación de neurotransmisores excitatorios o de bloquear la acción sobre sus receptores de una forma antagonista, entre los cuales actualmente se encuentran disponibles para su utilización clínica algunos inhibidores de los canales iónicos y algunos antagonistas de receptores excitatorios, como el N-metil-D-aspartato (NMDA).

1. Fármacos que refuerzan los mecanismos inhibitorios

1.1 Moduladores de la concentración de bioaminas: *inhibidores de la recaptación de noradrenalina, serotonina, dopamina*

Tricíclicos: han sido los fármacos más utilizados y con mayor nivel de evidencia^{23,24}. Aunque su mecanismo de acción fundamental es la recaptación de noradrenalina y serotonina, también se apunta un efecto sobre otros mecanismos, como es el bloqueo sobre los canales de sodio, receptores histaminérgicos, colinérgicos y NMDA.

El fármaco más utilizado es la *amitriptilina*, a dosis de 25 a 50 mg/día, que se deben introducir progresivamente a partir de 10 mg por la noche e incrementar 5 mg cada semana, en una sola toma. Otros fármacos de esta familia que han sido menos utilizados son *imipramina*, *nortriptilina*, *doxepin* y *maprotilina*.

La amitriptilina y otros tricíclicos mejoran el dolor, el sueño, la fatiga y la situación global del paciente con FM con un efecto moderado. Se deben tratar entre 2 y 3 pacientes para que uno de ellos presente una mejoría. Una respuesta superior al 30% se obtiene entre el 25 y el 45% de los casos, aunque faltan estudios a largo plazo. Su respuesta es poco predecible, la intolerancia a los efectos adversos, como la sequedad de boca y la ganancia de peso, son problemáticas para algunos pacientes. Algunos pacientes se pueden beneficiar más de la adición de un fármaco inhibidor puro de la recaptación selectiva de serotonina (IRSS)²⁵.

Un fármaco de esta familia, con efectos principalmente sedantes, como la *ciclobenzaprina*, ha sido probado²⁶ con una mejora del descanso nocturno y leve reducción del dolor.

En ensayo: el *lofepramine*

Inhibidores duales de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN):

Con objeto de evitar los posibles efectos adversos y centrarse más específicamente sobre la concentración de noradrenalina y serotonina se han desarrollado estos nuevos fármacos. El primer fármaco disponible fue la *venlafaxina*, que actúa como un IRSS por debajo de una dosis de 150 mg/día y, por tanto, con menor efecto analgésico, actuando como un fármaco dual sobre serotonina y noradrenalina cuando se utiliza en dosis superiores a 225 mg/día. Algunos estudios abiertos han observado una mejoría en los

pacientes con FM, pero no disponemos de ningún ensayo controlado.

Más recientemente, la *duloxetine* ha demostrado su efecto analgésico en dos ensayos clínicos a corto plazo (12 semanas)^{27,28} y otro con un seguimiento de 6 meses²⁹, observándose que 60 mg o 120 mg son efectivos de forma moderada, obteniéndose una respuesta en el dolor superior al 30% en el 55% de los pacientes tratados frente al 33% de la obtenida en el grupo placebo. La respuesta es significativa independientemente de la presencia de depresión mayor. También hay que subrayar que los pocos hombres que se incluyeron en el primer estudio no obtuvieron respuesta significativa. El grado de tolerabilidad del fármaco es aceptable, siendo su principal efecto adverso las náuseas y en algunos casos el insomnio. Se recomienda iniciar a dosis bajas e ir progresando, suministrándolo por la mañana durante el desayuno.

El *milnacipran*, otro IRSN no comercializado todavía en nuestro país, también ha demostrado beneficios en esta enfermedad³⁰⁻³². Un reciente ensayo clínico publicado por Mease et al³³ en el que se randomizaron 888 pacientes durante 27 semanas, con un grado de retirada del 40%, se observa una reducción del dolor, mejora de la impresión global del paciente y de la calidad de vida superior a un 30% en el 33% de los pacientes con FM frente al 17% de los controles, con una dosis de 100 mg/día o 200 mg/día, manteniéndose esta respuesta durante más de 6 meses. Un hecho para destacar es que en un primer estudio realizado con este fármaco³¹ se observó una mejor respuesta en los pacientes con FM que no presentaban una depresión mayor. En términos generales, el tamaño del efecto (0,48-0,52) es similar al encontrado con tricíclicos, con aceptable tolerabilidad.

Otros recaptadores de bioaminas: si bien el *tramadol* es considerado como un opioide menor, porque tiene un efecto sobre los receptores μ , éste representa sólo un tercio de su efecto analgésico, siendo el resto determinado por la capacidad sobre la recaptación de bioaminas (serotonina, noradrenalina) que posee. Algunos ensayos clínicos han demostrado un efecto analgésico moderado de este fármaco comparado con placebo, utilizándose solo o en combinación con paracetamol, como monoterapia o en algunos pacientes que tomaban un IRSS³⁴⁻³⁶. Desconocemos el efecto analgésico aditivo que pueda tener en pacientes que están siendo tratados con otros fármacos.

Otros inhibidores de la recaptación de bioaminas en ensayo: otros fármacos con un perfil diferente, como los inhibidores de la recaptación de noradrenalina específicamente (*reboxetina*, *es-reboxetina*) o los inhibidores de serotonina, noradrenalina y dopamina (*sibutramina*), están siendo probados en ensayo clínico.

1.2 Agonistas de receptores inhibitorios o reguladores

Dopaminérgicos: un fármaco interesante, el *pramipexole*, agonista dopaminérgico que actúa sobre los receptores D4, D3 y D2, ha sido probado en un ensayo clínico de calidad³⁷ dirigido a pacientes con FM severa, que estaban tomando otras medicaciones concomitantemente, con una dosis única nocturna que se inició con 0,25 mg y se fue incrementando progresivamente hasta alcanzar 4,5 mg/noche en 14 semanas, valorándose la respuesta contra placebo. Se observó a las 14 semanas una disminución del dolor de un 36% en los pacientes que recibían el fármaco frente a un 9% en el grupo control, obteniéndose una respuesta superior al 50% en la reducción del dolor en el 42% de los pacientes tratados con respecto al 14% de la obtenida en el grupo placebo, mejorando también la fatiga y el estado global del paciente. Si se confirmaran estas observaciones en otros estudios clínicos y de mayor duración, pondría de manifiesto el interés de la vía dopaminérgica.

Otros fármacos como el *rotigotina*, *ropinirole* están en ensayo clínico.

Gabaérgicos: la sal del gamma-hidroxi-butilato (GHB), *oxibato de sodio*, precursor del Ac. gamma-aminobutírico (GABA) y

agonista del receptor específico para GHB y del receptor GABAB, ha despertado interés al comprobarse en un estudio randomizado controlado³⁸ sobre una pequeña muestra de pacientes seleccionados con un trastorno del sueño determinado por polisomnografía, que se benefician mejorando no sólo la calidad del sueño, sino también la fatiga y el número de puntos sensibles. Un ensayo clínico más amplio recientemente realizado³⁹ sobre 188 pacientes durante 8 semanas y un cumplimiento del 78%, ha demostrado un beneficio del dolor, calidad del sueño, rigidez matutina e impacto funcional, con un 31% de respondedores (mejoría > 30% en dolor, Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ) e impresión global del paciente) con respecto al 11% de respuesta en el grupo placebo. Si se analiza la respuesta sólo con la variable dolor (mejoría > 30%) se observa un 41% de respondedores en el grupo tratado con respecto al 20% en el grupo placebo.

Otros fármacos, como *levetiracetam* y *gaboxadol*, están siendo explorados en ensayo clínico.

2. Fármacos que disminuyen los mecanismos excitatorios

2.1 Inhibidores de los canales iónicos:

Actualmente, hay un despliegue importante por encontrar fármacos que actúen sobre los diferentes canales de calcio, sodio, etc., y que sean capaces de reducir la excitabilidad neuronal del sistema nociceptivo, tanto en dolor neuropático periférico como central.

Los primeros fármacos ensayados en FM han sido los ligandos alfa 2 de los canales de calcio: *gabapentina*, *pregabalina*.

La unión de estos fármacos a la subunidad $\alpha 2$ en el canal de calcio voltaje dependiente, disminuye la despolarización celular y reduce la liberación de neurotransmisores excitatorios, como el glutamato y otros⁴⁰.

En un estudio en el que 150 pacientes con FM eran tratados con *gabapentina* frente a placebo⁴¹, a una dosis media de 1.800 mg/día, se observó a las 12 semanas una reducción del dolor superior al 30% en un 51% de los pacientes que tomaban el fármaco frente al 31% de aquellos que tomaban placebo ($p = 0,015$).

Disponemos de más ensayos, con un número mayor de pacientes y mayor duración, con la *pregabalina*⁴²⁻⁴⁵, un fármaco de mecanismo similar con un efecto dosis-respuesta más relacionado. El primer ensayo clínico⁴², realizado sobre 530 pacientes randomizados y tratados durante 8 semanas, con diversas dosis de *pregabalina* frente a placebo, puso de manifiesto que se obtenía una reducción del dolor con la dosis de 300 y 450 mg/día con respecto a placebo. Una reducción del dolor superior al 50% se observó en el 29% de los pacientes tratados con 450 mg/día de *pregabalina* frente al 13% en el grupo control. También mejoraron significativamente la fatiga, el sueño y la calidad de vida, con escaso efecto sobre el número de puntos sensibles. Posteriormente, un ensayo realizado sobre 751 pacientes randomizados y tratados durante 13 semanas⁴³, con una tasa de retirada del 35% confirmó estos resultados, no identificándose un beneficio superior a dosis más elevadas, siendo independiente del nivel de ansiedad o depresión. Por último, un estudio realizado sobre la pérdida de eficacia durante 6 meses de tratamiento⁴⁵ en aquellos pacientes que habían presentado una respuesta clínica, comparándola con placebo, observa que el mantenimiento de la eficacia se presenta en el doble de pacientes en el grupo tratado con *pregabalina* que en el grupo placebo, en ambas dosis de 300 y 450 mg/día.

Tanto *gabapentina* como *pregabalina* deben ser administrados a dosis bajas y progresivas para mejorar su tolerabilidad, ya que se pueden encontrar efectos indeseables frecuentemente, como sedación, mareo y ganancia de peso, que obligarán a retirar el fármaco en más del 35% de los casos. Nosotros aconsejamos iniciar una dosis de 25 mg/12 h hasta alcanzar 300 mg/día en seis semanas, donde se valorará si es respondedor (reducción del

dolor >30%) ajustando la dosis a 450 mg/día según efectos indeseables o retirando el fármaco.

Algunos fármacos inhibidores de los canales de sodio, como lacosamida, zonisamida y eslicarbecapina están siendo probados en ensayo clínico.

2.2 Antagonistas receptores N-metil-D-aspartato: *ketamina*, *dextrometorfano*, *ifenprodil*

Unas optimistas expectativas se produjeron en el tratamiento de la FM, cuando en 1995 un estudio piloto randomizado, cruzado y a doble ciego realizado en una muestra pequeña de pacientes con FM⁴⁶, demostraba que la infusión endovenosa (EV) de *ketamina* (0,3 mg/kg), un fármaco antagonista de los receptores NMDA activados por glutamato e implicados en la sensibilización presentaba un efecto analgésico en más del 60% de los casos y muy superior a la administración EV de lidocaína o de morfina, fármaco este último con el que no se obtenían respuestas analgésicas. Hay que comentar que la administración de esta dosis producía efectos psicótropos significativos en más de la mitad de los casos. Posteriormente, Graven-Nielsen et al⁴⁷ observaron que la administración EV de *ketamina* en los pacientes con FM producía no sólo una reducción del dolor, sino también del dolor referido tras la estimulación y de los fenómenos de sumación temporal registrados electrofisiológicamente, confirmando así la posible implicación de los receptores NMDA en el dolor de los pacientes. A pesar de esto, seguimos sin tener un ensayo clínico de calidad en una muestra suficiente que nos indique el real ratio beneficio-tolerabilidad de este fármaco. Probablemente, su escasa disponibilidad cuando es administrado por vía oral y la corta duración del efecto analgésico cuando se administra por vía EV son limitaciones importantes, aunque se sigue recurriendo a su administración en tandas en la práctica clínica en aquellos pacientes que acuden a los servicios de Anestesia. En este sentido, más interesante para la práctica clínica es un estudio realizado por Cohen et al⁴⁸, que analiza el valor predictivo de la administración EV de 0,1 mg/kg de *ketamina*, para obtener posteriormente también un efecto analgésico con la administración oral de otro fármaco bloqueador de los receptores NMDA, el *dextrometorfano*, a dosis de 160 mg/día distribuidas en tres tomas. El ensayo se realizó en 34 pacientes y se obtuvo una sensibilidad del test EV de *ketamina* del 83%, una especificidad del 86%, un valor predictivo positivo del 77% y un valor predictivo negativo del 91%. Si son confirmados dichos resultados en otros estudios, se podría establecer una estrategia analgésica más estable por esta vía.

Conclusión

Como hemos podido revisar, el abanico neuroquímico implicado en los fenómenos de excitación y sensibilización nociceptiva así como en los mecanismos reguladores es amplio. La utilización de múltiples medicamentos en el tratamiento de la FM es frecuente en la práctica clínica⁴⁹, probablemente basado en la necesidad de tratar diferentes dominios de la sintomatología del paciente (dolor, depresión, sueño, etc.) y en la utilización aditiva de fármacos ante la insuficiente respuesta adquirida. Ante esta situación, deberíamos dar alguna respuesta en forma de ensayo clínico, que clarifique si la combinación de sustancias con distinto mecanismo de acción proporciona un beneficio añadido a los pacientes en el control del dolor y el resto de síntomas, y cuál es el perfil terapéutico más beneficioso, mientras que se exploran nuevas dianas en este complejo proceso.

Una estrategia terapéutica neuro-moduladora racional podría ser la utilización de algún fármaco que disminuya los mecanismos excitatorios, como la pregabalina o la gabapentina, junto con la utilización de algún fármaco que potencie los mecanismos

inhibitorios del sistema nociceptivo, como la amitriptilina, duloxetina o milnacipran, utilizados con introducción progresiva o secuencial para minimizar los efectos adversos, sin dejar de tener presente que otros fármacos dopaminérgicos o gabaérgicos pueden aportar también beneficios.

Mientras en Europa esperamos la aceptación para la indicación de alguno de estos fármacos en el tratamiento de la FM por la EMEA (European Medicines Agency), siguiendo los pasos de otras agencias, como la Food and Drug Administration (FDA) de Estados Unidos, la necesaria utilización de una estrategia neuromoduladora racional en la práctica clínica de esta enfermedad parece hacerse evidente.

Bibliografía

- Price DD, Staud R. Neurobiology of fibromyalgia syndrome. *J Rheumatol*. 2005; 32:22-8.
- Williams DA, Gracely RH. Biology and therapy of fibromyalgia. Functional magnetic resonance imaging findings in fibromyalgia. *Arthritis Res Ther*. 2006;8:224.
- Deus J, Pujol J, Bofill J. Resonancia magnética funcional de la respuesta cerebral al dolor en pacientes con diagnóstico de fibromialgia. *Psiquiatr Biol*. 2006;13: 39-46.
- Yunus MB. The concept of central sensitivity syndromes. En: Wallace DJ, Clauw DJ, editors. *Fibromyalgia and other central syndromes*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005. p. 29-44.
- Russell IJ, Orr MD, Littman B, Vipraio GA, Albuokrek D, Michalek JE, et al. Elevated cerebrospinal fluid levels of substance P in patients with the fibromyalgia syndrome. *Arthritis Rheum*. 1994;37:1593-601.
- Vaeroy H, Helle R, Forre O, Kass E, Terenius L. Elevated CSF levels of substance P and high incidence of Raynaud's phenomenon in patients with fibromyalgia: New features for diagnosis. *Pain*. 1998;32:21-6.
- Giovengo SL, Russell I, Larson A. Increased concentrations of nerve growth factor in cerebrospinal fluid of patients with fibromyalgia. *J Rheumatol*. 1999; 26:1564-9.
- Sarchielli P, Mancini ML, Floridi A, Coppola F, Rossi C, Nardi K, et al. Increased levels of neurotrophins are not specific for chronic migraine: Evidence from primary fibromyalgia syndrome. *J Pain*. 2007;8:737-45.
- Sarchielli P, Di Filippo M, Nardi K, Calabresi P. Sensitization, glutamate, and the link between migraine and fibromyalgia. *Curr Pain Headache Rep*. 2007;11: 343-51.
- Collado A, Valdés M, Bargallo N, Vázquez M, Ramis M, Gómez E, et al. Incremento de los compuestos de glutamato en el cerebro de los pacientes con fibromialgia: un estudio mediante resonancia espectroscópica. *Reumatol Clin*. 2009;5:7-8.
- Harris RE, Sundgren PC, Pang Y, Hsu M, Petrou M, Kim SH, et al. Dynamic levels of glutamate within the insula are associated with improvements in multiple pain domains in fibromyalgia. *Arthritis and Rheum*. 2008;58:903-7.
- Desmeules JA, Cedraschi C, Rapiti E, Baumgartner E, Finckh A, Cohen P, et al. Neurophysiologic evidence for a central sensitization in patients with fibromyalgia. *Arthritis Rheum*. 2003;48:1420-9.
- Russell IJ, Vaeroy H, Javors M, Nyberg F. Cerebrospinal fluid biogenic amine metabolites in fibromyalgia/fibrositis syndrome and rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1992;35:550-6.
- Julien N, Goffaux P, Arsenault P, Marchand S. Widespread pain in fibromyalgia is related to a deficit of endogenous pain inhibition. *Pain*. 2005;114:295-302.
- 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. *Pain*. 2007;8:51-8.
- Wood PB, Schweinhardt P, Jaeger E, Dagher A, Hakyemez H, Rabiner EA, et al. Fibromyalgia patients show an abnormal dopamine response to pain. *Eur J Neurosci*. 2007;25:3576-82.
- Wood PB. Role of central dopamine in pain and analgesia. *Expert Rev Neurother*. 2008;8:781-97.
- Harris RE, Clauw DJ, Scott DJ, McLean SA, Gracely RH, Zubieta JK. Decreased central mu-opioid receptor availability in fibromyalgia. *J Neurosci*. 2007; 27:10000-6.
- Collado A, Alijotas J, Benito P, Alegre C, Romera M, Sañudo I, et al. Documento de consenso sobre el diagnóstico y tratamiento de la fibromialgia en Cataluña. *Med Clin (Barc)*. 2002;118:745-9.
- Rivera J, Alegre-De Miguel C, Ballina J, Carbonell J, Carmona L, Castel B, et al. Documento de consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre la fibromialgia. *Reumatol Clin*. 2006;2:538-49.
- 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.
- Goldenberg DL, Burckhardt C, Crofford L. Management of fibromyalgia syndrome. *JAMA*. 2004;292:2388-95.
- Arnold LM, Keck PE. Antidepressant treatment of fibromyalgia: A meta-analysis and review. *Psychosomatics*. 2000;41:104-13.

24. O'Malley PG, Balden E, Tomkins G, Santoro J, Kroenke K, Jackson JL. Treatment of fibromyalgia with antidepressants: A meta-analysis. *J Gen Intern Med.* 2000;15:659–66.
25. Goldenberg D, Mayskiy M, Mossey C, Ruthazer R, Schmid C. A randomized double blind crossover trial of fluoxetine and amitriptyline in the treatment of fibromyalgia. *Arthritis Rheum.* 1996;39:1852–9.
26. Tofferi JK, Jackson JY, O'Malley PG. Treatment of fibromyalgia with cyclobenzaprine: A meta-analysis. *Arthritis Rheum.* 2004;51:9–13.
27. Arnold LM, Lu Y, Crofford LJ, Wohlreich M, Detke MJ, Iyengar S, et al. A double-blind, multicenter trial comparing duloxetine with placebo in the treatment of fibromyalgia patients with or without major depressive disorder. *Arthritis Rheum.* 2004;50:2974–84.
28. Arnold LM, Rosen A, Pritchett YL, D'Souza DN, Goldstein DJ, Iyengar S, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of duloxetine in the treatment of women with fibromyalgia with or without major depressive disorder. *Pain.* 2005;119:5–15.
29. Russell IJ, Mease PJ, Smith TR, Kajdasz DK, Wohlreich MM, Detke MJ, et al. Efficacy and safety of duloxetine for treatment of fibromyalgia in patients with or without major depressive disorder: Results from a 6-month, randomized, double-blind, placebo-controlled, fixed-dose trial. *Pain.* 2008;136:432–44.
30. Vitton O, Gendreau M, Kranzler J, Rao G. A double blind placebo-controlled trial of milnacipran in the treatment of fibromyalgia. *Hum Psychopharmacol.* 2004;19:27–35.
31. Gendreau RM, Thorn MD, Gendreau JF, Kranzler JD, Ribeiro S, Gracely RH, et al. Efficacy of milnacipran in patients with fibromyalgia. *J Rheumatol.* 2005;32:1975–85.
32. Clauw DJ, Mease P, Palmer RH, Gendreau RM, Wang Y. Milnacipran for the treatment of fibromyalgia in adults: A 15-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, multiple-dose clinical trial. *Clin Ther.* 2008;30:1988–2004.
33. Mease PJ, Clauw DJ, Gendreau RM, Rao SG, Kranzler J, Chen W, et al. The efficacy and safety of milnacipran for treatment of fibromyalgia. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Rheumatol.* 2009;36:398–409.
34. 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.
35. Bennett RM, Kamin M, Karin R, Rosenthal N. Tramadol and acetaminophen combination tablets in the treatment of fibromyalgia pain. *Am J Med.* 2003;114:537–45.
36. Bennett RM, Schein J, Kosinski MR, Hewitt DJ, Jordan DM, Rosenthal NR. Impact of fibromyalgia pain on health-related quality of life before and after treatment with tramadol/acetaminophen. *Arthritis Rheum.* 2005;53:519–27.
37. Holman AJ, Myers RR. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of pramipexole, a dopamine agonist, in patients with fibromyalgia receiving concomitant medications. *Arthritis Rheum.* 2005;52:2495–505.
38. Scharf MB, Baumann M, Berkowitz DV. The effects of sodium oxybate on clinical symptoms and sleep patterns in patients with fibromyalgia. *J Rheumatol.* 2003;30:1070–4.
39. Russell IJ, Perkins AT, Michalek JE, Oxybate SXB-26 Fibromyalgia Syndrome Study Group. Sodium oxybate relieves pain and improves function in fibromyalgia syndrome: A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter clinical trial. *Arthritis Rheum.* 2009;60:299–309.
40. Dooley DJ, Taylor CP, Donevan S, Feltner D. Ca²⁺ channel α 2 δ ligands: Novel modulators of neurotransmission. *Trends Pharmacol Sci.* 2007;28:75–82.
41. Arnold LM, Goldenberg DL, Stanford SB, Lalonde JK, Sandhu HS, Keck PE, et al. Gabapentin in the treatment of fibromyalgia: A randomized, double-blind, placebo controlled, multicenter trial. *Arthritis Rheum.* 2007;56:1336–44.
42. Crofford LJ, Rowbotham MC, Mease PJ, Russell IJ, Dworkin RH, Corbin AE, et al. Pregabalin for the treatment of fibromyalgia syndrome: Results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2005;52:1264–73.
43. Arnold LM, Russell IJ, Diri EW, Duan WR, Young Jr JP, Sharma U, et al. A 14-week, randomized, double-blinded, placebo-controlled monotherapy trial of pregabalin in patients with fibromyalgia. *J Pain.* 2008;9:792–805.
44. 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.
45. Crofford LJ, Mease PJ, Simpson SL, Young JP, Martin SA, Haig JM, et al. Fibromyalgia relapse evaluation and efficacy for durability of meaningful relief (FREEDOM): A 6-month, double-blind, placebo-controlled trial with pregabalin. *Pain.* 2008;136:419–31.
46. Sörensen J, Bengtsson A, Ahlner J, Henriksson KG, Ekselius L, Bengtsson M. Fibromyalgia: Are there different mechanisms in the processing of pain? A double blind crossover comparison of analgesic drugs. *J Rheumatol.* 1997;24:1615–21.
47. Graven-Nielsen T, Aspegren Kendall S, Henriksson KG, Bengtsson M, Sörensen J, Johnson A, et al. Ketamine reduces muscle pain, temporal summation, and referred pain in fibromyalgia patients. *Pain.* 2000;85:483–91.
48. Cohen SP, Verdolin MH, Chang AS, Kurihara C, Morlando BJ, Mao J. The intravenous ketamine test predicts subsequent response to an oral dextromethorphan treatment regimen in fibromyalgia patients. *J Pain.* 2006;7:391–8.
49. Bennett RM, Jones J, Turk DC, Russell IJ, Matallana L. An internet survey of 2,596 people with fibromyalgia. *BMC Musculoskelet Disord.* 2007;9:8–27.