

## Revisión sistemática de las intervenciones farmacológicas en la fibromialgia

Cayetano Alegre de Miquel<sup>a</sup>, Claudia Alejandra-Pereda<sup>b</sup>, María Betina-Nishishinya<sup>c</sup>  
y Javier Rivera<sup>d</sup>



<sup>a</sup>Unidad de Reumatología. Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona.

<sup>b</sup>Clínica Mediterránea. Almería.

<sup>c</sup>Servicio de Reumatología. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona.

<sup>d</sup>Instituto Provincial de Rehabilitación. Hospital Universitario Gregorio Marañón. Madrid. España.

La fibromialgia (FM) es un síndrome multisintomático, de etiología desconocida, cuyos mecanismos fisiopatológicos no se conocen por completo. A esta dificultad en su conocimiento se añade que no hay ningún dato objetivo que permita hacer un diagnóstico de certeza, por lo que resulta difícil valorar y medir la magnitud del problema en cada paciente. Ante esta situación, no es difícil adivinar que los tratamientos aplicados en la FM sean de lo más diverso y, en algunos casos, la valoración en cuanto a su eficacia, muy difícil.

La FM está englobada en los síndromes «médicamente inexplicables» referidos por Charcot en el siglo XIX, frente a los que progresivamente hemos cambiado nuestra actitud, desde la creencia de que eran alteraciones puramente psicológicas hasta el enfoque actual, en el que se piensa que hay alteraciones funcionales que, en un futuro, podremos observar y medir. Recientes trabajos sobre neuroimagen<sup>1</sup> y neuromoduladores espinales<sup>2</sup> están ofreciendo las primeras pistas sobre el posible origen orgánico de la FM y dando lugar a la aparición de nuevas modalidades terapéuticas.

En la actualidad, en el tratamiento de la FM se están utilizando varios fármacos para tratar cada uno de los síntomas, fundamentalmente para aliviar el dolor, pero también para mejorar la calidad del sueño, el cansancio, la ansiedad, la depresión y otros síntomas<sup>3</sup>. Algunos fármacos están orientados hacia las posibles alteraciones fisiopatológicas, y otros, por su acción específica, actúan contra algún síntoma.

Se están empleando diversas modalidades de tratamientos no farmacológicos, como los basados en intervenciones psicológicas bajo la denominación común de mente-cuerpo, para mejorar la actitud de los pacientes frente a la enfermedad<sup>4</sup>. Otros tratamientos no farmacológicos, tales como los rehabilitadores por medio de ejercicio físico y otras modalidades de medicina física, también se están usando cada vez más en el tratamiento de estos pacientes<sup>5-7</sup>. Por último, también se han probado múltiples modalidades de medicina alternativa y complementaria en el tratamiento de la FM<sup>8,9</sup>.

Sin embargo, debido a la complejidad de los síntomas de la FM y a que no hay herramientas adecuadas para medir la eficacia de las distintas modalidades terapéuticas, los resultados de los ensayos clínicos publicados resultan, en ocasiones, difíciles de valorar.

Trabajo realizado con el apoyo de la Unidad de Investigación de la Sociedad Española de Reumatología.

Correspondencia: Dr. C. Alegre de Miquel.  
Unidad de Reumatología. Servicio de Medicina Interna.  
Hospital Universitario Vall d'Hebron.  
P.º Vall d'Hebron, 129. 08035 Barcelona. España.  
Correo electrónico: calegre@vhebron.net

Recibido el 14-06-05; aceptado para su publicación el 9-09-05.

Nuestro propósito ha sido la revisión sistemática de las publicaciones sobre el tratamiento en la FM bajo los criterios de la medicina basada en la evidencia. Para ello hemos subdividido la búsqueda en tratamientos farmacológicos, no farmacológicos y tratamientos basados en la medicina alternativa y complementaria. A continuación se presentan los resultados de la revisión sistemática del tratamiento farmacológico.

### Material y métodos

#### Revisión sistemática de la bibliografía

En las bases de datos MEDLINE, Embase, Cochrane Library y Proquest, se efectuó una búsqueda bibliográfica limitada a estudios realizados en humanos y publicados hasta junio de 2004. Los criterios y los resultados de la búsqueda en MEDLINE y Embase se exponen en la tabla 1. En las otras 3 bases de datos se utilizó la misma estrategia. Además se realizó una búsqueda manual de las referencias bibliográficas de las revisiones y ensayos clínicos identificados en la estrategia. Sólo se consideraron los artículos publicados en inglés y español.

#### Selección de los estudios

De entre los estudios localizados se seleccionó los que cumplían los criterios siguientes: a) diseño de revisión sistemática con o sin metaanálisis, y se actualizó la búsqueda de estudios aleatorizados sobre la de las revisiones detectadas; b) estudios clínicos de asignación aleatoria, doble ciego y controlados que hayan evaluado la eficacia y seguridad de las distintas intervenciones farmacológicas, y c) estudios que comparaban los fármacos frente a placebo y/u otras intervenciones.

#### Extracción de la información a partir de los estudios seleccionados

Para la extracción de datos se creó un formulario de recogida. Dos revisores obtuvieron la información de forma independiente (C.A.P. y C.A.). Las divergencias se resolvieron por consenso.

#### Evaluación de la calidad metodológica de los estudios

Para evaluar la calidad metodológica de los estudios aleatorizados y controlados se aplicó los criterios de Jadad et al<sup>10</sup> de 1996.

### Resultados

Se identificó 4 revisiones sistemáticas, con o sin metaanálisis, y a partir de estas publicaciones se obtuvo 23 ensayos clínicos aleatorizados que cumplían los criterios de inclusión.

TABLA 1

#### Criterios empleados en la búsqueda de artículos sobre intersecciones farmacológicas en MEDLINE y Embase

Criterios	N.º de artículos	
	MEDLINE	Embase
«fibromialgia», «chronic fatigue», «fibrosis» «randomized controlled trial» «clinical trial» «fibromyalgia and drug therapy» «humans» and «english»	348	184
	51	58

Se excluyó 3 estudios por estar en otros idiomas distintos del inglés y español<sup>11-13</sup>, 3 estudios por no ser controlados<sup>14-16</sup>, un estudio por incluir a pacientes con FM y otras enfermedades acompañantes<sup>17</sup> y otro por presentar datos duplicados<sup>18</sup>.

#### *Descripción de los estudios incluidos*

Se han encontrado 3 revisiones sistemáticas, una de Rossy et al<sup>19</sup> de 1999 sobre todas las intervenciones farmacológicas y no farmacológicas en la FM, y otras 2 de Arnold et al<sup>20</sup> y O'Malley et al<sup>21</sup>, publicadas en el mismo año, sobre la eficacia de los antidepresivos.

#### *Analgésicos y antiinflamatorios no esteroideos*

Un estudio aleatorizado<sup>22</sup> evaluó la eficacia de la asociación de 300 mg de tramadol y 2.600 mg de paracetamol, comparado con placebo, en 313 pacientes con FM. Se observó una menor tasa de interrupción del tratamiento en el grupo de la intervención activa, así como una mejoría del dolor y de las medidas de impacto general de la salud. Hay que destacar que los pacientes recibían como cointervención otras medicaciones (inhibidores de la recaptación de serotonina, zolpidem, flurazepam).

En otro estudio controlado y cruzado<sup>23</sup> se evaluó la eficacia de tramadol en infusión intravenosa (100 mg/2 ml) frente a placebo. Sólo 9 pacientes completaron ambos ciclos de tratamiento. Se observó una disminución de la puntuación de dolor espontáneo, pero no hubo mejoría a la presión de los puntos gatillo. Hay que considerar el escaso número de pacientes incluidos en este estudio.

No hay evidencia de la eficacia de los antiinflamatorios no esteroideos en la FM.

#### *Relajantes musculares (ciclobenzaprina)*

Hay un metaanálisis reciente sobre la eficacia de la ciclobenzaprina en la FM<sup>24</sup>, en el que de 27 estudios seleccionados, 5 se incluyeron en el análisis. La *odds ratio* para la mejoría global con el tratamiento fue de 3,0 (intervalo de confianza [IC] del 95%, 1,6-5,6) y el número de pacientes que era necesario tratar para que 1 mejorase, sus síntomas que de 4,8 (IC del 95%, 3,0-11). El dolor y el sueño mejoraron de forma temprana, pero los efectos no se mantuvieron en el tiempo. No hubo mejoras en la fatiga ni en los puntos dolorosos.

#### *Antidepresivos tricíclicos*

Una revisión sistemática<sup>20</sup> evaluó la eficacia de los antidepresivos en la FM. De los 21 artículos seleccionados, la mayoría eran de fármacos tricíclicos (amitriptilina, doxepina, ciclobenzaprina, clormipramina, maprotilina), estudios sobre inhibidores de la serotonina (fluoxetina y citalopram) y otros (alprazolam y S-adenosilmetionina), en general, hubo una mejoría en todas las mediciones clínicas, principalmente en la calidad del sueño, probablemente por los efectos sedativos de estos fármacos (antidepresivos tricíclicos y la ciclobenzaprina), y menos efectos en la rigidez y la sensibilidad generalizada. Los beneficios de los antidepresivos tricíclicos oscilaron entre un 27 y un 35% de los pacientes.

Una segunda revisión sistemática<sup>21</sup> evaluó la eficacia de los antidepresivos en 13 estudios (9 tricíclicos, 3 inhibidores de la recaptación de serotonina y 2 de S-adenosilmetionina). La calidad media de los estudios fue buena y la duración media de tratamiento fue de 8,1 semanas. Se observó una tendencia a la mejoría sintomática con los antidepresivos. El número de pacientes que era necesario tratar para mejorar alguno de los síntomas de la FM fue de 4 (IC del 95%, 2,9-6,3). Hubo una mejoría relativa de los síntomas en los pacientes

que recibieron los antidepresivos tricíclicos en comparación con el placebo (fatiga: 14%; puntos dolorosos: 9%; dolor: 26%; sueño: 23%, y sentirse bien: 18%). Con respecto a los efectos adversos, en 6 de los 13 estudios no se aportan datos. Los más frecuentes fueron gastrointestinales, sequedad bucal, somnolencia y cefaleas.

Ambos metaanálisis describen una mayor eficacia de los fármacos antidepresivos tricíclicos frente a los otros antidepresivos.

Un estudio aleatorizado<sup>25</sup> comparó la eficacia de la amitriptilina frente a noramitriptilina y placebo en 118 pacientes con FM, durante 2 meses de tratamiento. Ambos fármacos mostraron mejoría al mes de tratamiento (un 86,5% en el grupo con amitriptilina y un 72,2% en el grupo de la noramitriptilina, frente a un 54,5% del grupo placebo). Esta mejoría fue significativa en los 3 grupos ( $p < 0,05$ ) con respecto a la basal, tanto en la capacidad funcional medida por el Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ) como en la escala analógica del dolor. No se encontraron diferencias entre la amitriptilina y la noramitriptilina, y la mejoría reflejada fue muy escasa respecto al placebo.

No obstante, hay varias limitaciones en los estudios incluidos en las revisiones, entre los que podrían citarse la utilización de distintos criterios diagnósticos de la FM (ACR 1990, Smythe, Campbell, Yunus y otros); la duración corta de los estudios, la mayoría entre 3 y 12 semanas (sólo 1 estudio duró 26 semanas); ningún estudio realizó diagnóstico de psicopatologías como la depresión o la ansiedad asociadas a la FM; heterogeneidad de los resultados; poblaciones de reducido tamaño; la mitad de los estudios tuvieron un diseño cruzado (2 de ellos omitieron el período de lavado) y, por último, el hecho de que los efectos adversos de las intervenciones podrían haber sesgado el cegamiento de los estudios.

#### *Otras medicaciones antidepresivas*

*Inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina.* Hay una revisión de la bibliografía sobre la eficacia de dichos fármacos<sup>26</sup> en el tratamiento del dolor crónico, en la que se incluyen 3 estudios válidos con pacientes con FM. En un estudio<sup>27</sup> se evaluó a 42 pacientes con FM tratados con 20 mg/día de fluoxetina frente a placebo durante 6 semanas, sin que se encontraran diferencias entre los grupos al finalizarlo. En el segundo estudio cruzado<sup>28</sup>, se evaluó a 19 pacientes tratados con 20 mg/día de fluoxetina frente a 25 mg/día de amitriptilina y frente a placebo; se encontró una mejoría en los grupos de las intervenciones activas en el dolor, FIQ y el sueño. El tercer estudio<sup>29</sup> evaluó a 22 pacientes tratados con 20 y 40 mg/día de citalopram frente a placebo durante 8 semanas, y no se hallaron diferencias entre los grupos.

Un ensayo clínico aleatorizado<sup>30</sup> evaluó la eficacia de la fluoxetina (10-80 mg/día) comparada con placebo en 60 pacientes con FM. A las 12 semanas mejoraron de forma significativa la funcionalidad, el dolor, la fatiga y la depresión del FIQ y el dolor en la escala de McGill, en el grupo de intervención.

Un estudio<sup>31</sup> sobre la eficacia de 20 mg/día de citalopram comparado con placebo durante 4 meses en 40 pacientes con FM observó una mejoría significativa de los síntomas depresivos y del dolor a los 2 meses, pero el efecto desaparecía a los 4 meses.

Un estudio aleatorizado reciente<sup>32</sup> evaluó la eficacia de 120 mg/día de duloxetina comparada con placebo en 207 pacientes con FM. A las 12 semanas hubo una mejoría de la puntuación total del FIQ y en los parámetros del estado anímico en los pacientes que recibieron la medicación.

En resumen, hay una moderada evidencia de la eficacia de este grupo de fármacos.

### *Antagonistas de los receptores 5HT<sub>3</sub> (tropisetrón y ritanserina)*

En dos estudios<sup>33,34</sup> de muy corta duración (entre 5 y 10 días) se evaluó la eficacia del tropisetrón por vía intravenosa comparado con placebo. En uno de ellos<sup>33</sup> se observó una mejoría del dolor en los 21 pacientes que recibieron la medicación. En el segundo estudio<sup>34</sup> se evaluó la eficacia del tropisetrón (distintas dosis: 5, 10 y 15 mg/día) comparado con placebo en 418 pacientes con FM. Se observó que la tasa de pacientes que respondían al tratamiento (los que mejoraban un 35% o más de la puntuación del dolor) fue mayor en el grupo que recibió 5 mg comparado con placebo y que con el resto de las dosis. Esto se acompañó de mejoría del número de puntos sensibles. En general, los resultados fueron mejores con la dosis menor de 5 mg que con las dosis más altas de 10 y 15 mg.

Otro estudio aleatorizado de 16 semanas de duración<sup>35</sup> evaluó la ritanserina (un antagonista del receptor 5HT<sub>2</sub>) comparada con placebo en 51 pacientes con FM. Hubo una mejoría significativa sólo con respecto a la cefalea y la sensación de bienestar matinal ( $p < 0,05$ ), pero no sobre el dolor, la fatiga o el consumo de analgésicos, entre otras variables analizadas.

En una revisión con metaanálisis sobre la eficacia de las intervenciones farmacológicas y no farmacológicas en la FM<sup>19</sup>, se encontró 48 publicaciones sobre intervenciones farmacológicas, de las que se analizaron 33. Es una revisión que define 4 categorías de resultados: estado físico, síntomas de FM definidos por el paciente, estado psicológico y funcionalidad diaria. El cálculo del tamaño del efecto se realiza a través de una estandarización.

Los relajantes musculares y los antidepresivos mejoraron los parámetros evaluados, siendo los primeros más eficaces que los antidepresivos en el beneficio del estado físico ( $p = 0,003$ ).

La S-adenosilmetionina se asoció a una mejoría del estado físico, de los síntomas asociados a la FM y del estado psicológico, excepto en un estudio que observó un empeoramiento psicológico.

Dos estudios con 5-hidroxitriptófano han demostrado una mejoría en los tres parámetros (estado físico, síntomas asociados a la FM y estado psicológico).

Los antiinflamatorios no esteroideos no se asociaron a ninguna mejoría en ninguna de las medidas de resultados evaluadas. Hubo mejoría de los síntomas asociada a la FM y del estado físico con las combinaciones siguientes: ciclobenzaprina-ibuprofeno, amitriptilina-naproxeno y alprazolam-ibuprofeno.

La capsaicina tópica aplicada cada 6 h alivió los puntos sensibles, pero no el dolor subjetivo ni los trastornos del sueño. El ácido mágico fue eficaz en un estudio abierto pero no en un estudio de doble ciego. Ningún tratamiento farmacológico mejoró las actividades diarias.

### *Otros fármacos*

– *Oxíbato sódico*. Un estudio cruzado<sup>36</sup> evaluó el efecto del oxíbato sódico en las manifestaciones clínicas y en el patrón del sueño en 24 pacientes con FM que presentaban un examen de polisomnografía alterado. Se observó un beneficio significativo en el dolor, la fatiga global, al levantarse por la mañana y al final del día, y en la calidad del sueño.

– *Hormona de crecimiento*. Un estudio aleatorizado<sup>37</sup> evaluó la eficacia de la hormona de crecimiento en 45 pacientes con FM y se observó una mejoría significativa en el grupo que recibió la intervención activa en la escala FIQ, en los puntos sensibles y la fatiga.

– No hay evidencia de la eficacia (ensayos clínicos aleatorizados, controlados, doble ciego) de esteroides, calcitonina, ketamina, interferón alfa, hormona tiroidea y antiepilepticos, entre otros, para los pacientes con FM.

### **Conclusiones**

Desde las revisiones exhaustivas efectuadas sobre los tratamientos farmacológicos por Rossy et al<sup>19</sup>, Arnold et al<sup>20</sup>, O'Malley et al<sup>21</sup> y Tofferi et al<sup>24</sup>, ha habido pocas publicaciones con los criterios de selección establecidos en esta revisión.

Los fármacos que reciben más atención son los antidepresivos y, entre ellos, los antidepresivos tricíclicos y los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina. Aunque los estudios son a corto plazo, la mejor evidencia hasta la fecha es que dosis bajas de amitriptilina y ciclobenzaprina son capaces de mejorar moderadamente el síntoma dolor, aunque con una relativa frecuencia de efectos adversos. La ciclobenzaprina, según el metaanálisis de Tofferi et al<sup>24</sup>, muestra una mejoría inicial global de los síntomas, pero sólo durante un corto período.

Entre los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, el más estudiado ha sido la fluoxetina. Aunque hay alguna publicación que no demuestra su eficacia, otras concluyen que a dosis de entre 10 y 80 mg/día mejora el dolor, la fatiga y la depresión.

Los agonistas opioides como el tramadol consiguen mejoría del dolor, pero los estudios con este grupo de fármacos se han llevado a cabo con un escaso número de pacientes y con algunos sesgos de realización.

En cuanto a los antagonistas de los receptores 5HT<sub>3</sub> tropisetrón y ritanserina, la evidencia sobre su efectividad clínica es controvertida hasta hoy.

Finalmente, hay un gran número de fármacos de diversa ín-dole estructural como la hormona de crecimiento, oxíbato sódico, calcitonina, ketamina, melatonina, interferón  $\alpha$ , S-adenosilmetionina y 5-hidroxitriptófano, entre otros, que no han demostrado hasta la fecha una evidencia suficiente que avale su uso en la FM.

Los estudios revisados, en general, presentan algunas limitaciones, como son el escaso número de pacientes estudiados, una duración corta de las intervenciones y un deficiente registro de los efectos adversos. En algunos estudios se observa además la utilización de otras intervenciones farmacológicas concomitantes que hacen difícil valorar determinadas intervenciones efectuadas.

Los datos disponibles permiten considerar como intervención farmacológica el uso de los antidepresivos tricíclicos o la ciclobenzaprina a bajas dosis, ya que son los fármacos más estudiados hasta la fecha y con mayor evidencia de acción. El uso de analgésicos y opioides débiles tiene poca evidencia a su favor. No hay pruebas a favor de las asociaciones de varios antidepresivos o de distintos analgésicos. Los otros fármacos analizados tienen poca evidencia de eficacia, por lo que su uso no debe generalizarse.

### **Agradecimiento**

Queremos expresar nuestra gratitud al Dr. Jordi Carbonell Abelló, jefe del Servicio de Reumatología del IMAS (Barcelona), que ha colaborado en la redacción del artículo.

### **REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

- Kwiatek R, Barnden L, Tedman R, Jarrett R, Chew J, Rowe C, et al. Regional cerebral blood flow in fibromyalgia: single-photon-emission computed tomography evidence of reduction in the pontine tegmentum and thalamus. *Arthritis Rheum*. 2000;43:2823-33.

2. Russel JI. Is fibromyalgia a distinct clinical entity? The clinical investigator's evidence. *Baili Clin Rheumatol*. 1999;13:445-54.
3. Goldenberg DL, Burckhardt C, Crofford L. Management of fibromyalgia syndrome. *JAMA*. 2004;292:2388-95.
4. Hadhazy VA, Ezzo J, Creamer P, Berman BM. Mind-body therapies for the treatment of fibromyalgia. A systematic review. *J Rheumatol*. 2000; 27:2911-8.
5. Busch A, Schachter CL, Peloso PM, Bombardier C. Exercise for treating fibromyalgia syndrome. (Cochrane Review). En: The Cochrane Library, Issue 4. Chichester: John Wiley & Sons, Ltd.; 2004.
6. Collado Cruz A, Torres i Mata X, Arias i Gassol A, Cerdà Gabaroi D, Vilarrasa R, Valdés Miyar M, et al. Eficacia del tratamiento multidisciplinario del dolor crónico incapacitante del aparato locomotor. *Med Clin (Barc)*. 2001;117:401-5.
7. Collado A, Aljofres 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.
8. Junyent Priu M, Camp Herrero J, Fernández Solà J. Utilización de la medicina alternativa y complementaria en la fibromialgia. *Med Clin (Barc)*. 2005;124:397.
9. Holdcraft LC, Assefi N, Buchwald D. Complementary and alternative medicine in fibromyalgia and related syndromes. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2003;17:667-83.
10. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials*. 1996;17:1-12.
11. Baraczka K, Janko Z, Vargha K, Markus H. Clinical experiences with the analgesic effects of citalopram. *Orv Hetil*. 1997;138:2605-7.
12. Cantini F, Bellandi F, Niccoli L, Di Munno O. Fluoxetine combined with cyclobenzaprine in the treatment of fibromyalgia. *Minerva Med*. 1994; 85:97-100.
13. Sogtrop HH, Weise HT. Results of treatment with Dolovisano for non-specific pain syndrome related to body movement. Concluding report on a field study of 3326 patients by 314 orthopedists. *Fortschr Med*. 1979; 97:791-6.
14. Santandrea S, Montrone F, Sarzi-Puttini P, Boccassini L, Caruso I. A double-blind crossover study of two cyclobenzaprine regimens in primary fibromyalgia syndrome. *J Int Med Res*. 1993;21:74-80.
15. Haus U, Varga B, Stratz T, Spath M, Muller W. Oral treatment of fibromyalgia with tropisetron given over 28 days: influence on functional and vegetative symptoms, psychometric parameters and pain. *Scand J Rheumatol Suppl*. 2000;113:55-8.
16. Citera G, Arias MA, Maldonado-Cocco JA, Lazaro MA, Rosemffet MG, Brusco L, et al. The effect of melatonin in patients with fibromyalgia: a pilot study. *Clin Rheumatol*. 2000;19:9-13.
17. Tavoni A, Jeracitano G, Cirigliano G. Evaluation of S-adenosylmethionine in secondary fibromyalgia: a double-blind study. *Clin Exp Rheumatol*. 1998;16:106-7.
18. Farber L, Stratz T, Brucke W, Spath M, Pongratz D, Lautenschlager J, et al. Efficacy and tolerability of tropisetron in primary fibromyalgia-a highly selective and competitive 5-HT3 receptor antagonist. German Fibromyalgia Study Group. *Scand J Rheumatol Suppl*. 2000;113:49-54.
19. Rosso LA, Buckewell SP, Dorr N, Hagglund KJ, Thayer JF, McIntosh MJ, et al. A meta-analysis of fibromyalgia treatment interventions. *Ann Behav Med*. 1999;21:180-91.
20. Arnold LM, Keck PE Jr, Welge JA. Antidepressant treatment of fibromyalgia. A meta-analysis and review. *Psychosomatics*. 2000;41:104-13.
21. 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.
22. Bennett RM, Kamrin 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.
23. 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.
24. Tofferi JK, Jackson JL, O'Malley PG. Treatment of fibromyalgia with cyclobenzaprine: a meta-analysis. *Arthritis Rheum*. 2004;51:9-13.
25. Heymann RE, Helfenstein M, Feldman D. A double-blind, randomized, controlled study of amitriptyline, nortriptyline and placebo in patients with fibromyalgia. An analysis of outcome measures. *Clin Exp Rheumatol*. 2001;19:697-702.
26. Jung AC, Staiger T, Sullivan M. The efficacy of selective serotonin reuptake inhibitors for the management of chronic pain. *J Gen Intern Med*. 1997;12:384-9.
27. Wolfe F, Cathey MA, Hawley DJ. A double-blind placebo controlled trial of fluoxetine in fibromyalgia. *Scand J Rheumatol*. 1994;23:255-9.
28. Goldenberg DL, Maysky M, Mossey C, Ruthazer R, Schmid C. A randomised, double blind crossover trial of fluoxetine and amitriptyline in the treatment of fibromyalgia. *Arthritis Rheum*. 1996;39:1852-9.
29. Norregaard J, Volkmann H, Danneskiold-Samsøe B. A randomized controlled trial of citalopram in the treatment of fibromyalgia. *Pain*. 1995;61: 445-9.
30. Arnold LM, Hess EV, Hudson JI, Welge JA, Berno SE, Keck PE Jr. A randomized, placebo-controlled, double-blind, flexible-dose study of fluoxetine in the treatment of women with fibromyalgia. *Am J Med*. 2002;112: 191-7.
31. Anderberg UM, Marteinsdottir I, Von Knorring L. Citalopram in patients with fibromyalgia-a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Eur J Pain*. 2000;4:27-35.
32. Arnold LM, Lu Y, Crofford LJ, Wohreich 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.
33. Spath M, Stratz T, Necek G, Kotter I, Hammel B, Amberger CC, et al. Efficacy and tolerability of intravenous tropisetron in the treatment of fibromyalgia. *Scand J Rheumatol*. 2004;33:267-70.
34. Farber L, Stratz TH, Brucke W, Spath M, Pongratz D, Lautenschlager J, et al; German Fibromyalgia Study Group. Short-term treatment of primary fibromyalgia with the 5-HT3-receptor antagonist tropisetron. Results of a randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial in 418 patients. *Int J Clin Pharmacol Res*. 2001;21:1-13.
35. Olin R, Klein R, Berg PA. A randomised double-blind 16-week study of ritanserin in fibromyalgia syndrome: clinical outcome and analysis of autoantibodies to serotonin, gangliosides and phospholipids. *Clin Rheumatol*. 1998;17:89-94.
36. 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.
37. Bennett RM, Clark SC, Walczyk J. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of growth hormone in the treatment of fibromyalgia. *Am J Med*. 1998;104:227-31.