

# FIBROMIALGIA JUVENIL Y SÍNDROME DE FATIGA CRÓNICA

R Díaz-Delgado Peñas

Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Severo Ochoa. Leganés. Madrid

Díaz-Delgado Peñas R. Fibromialgia juvenil y síndrome de fatiga crónica. *Protoc diagn ter pediatr.* 2014;1:177-87

## FIBROMIALGIA JUVENIL

### Definición

La fibromialgia (FM) es una enfermedad caracterizada por dolor musculoesquelético, difuso, crónico, no articular y de pronóstico benigno que se acompaña de fatiga severa, alteración del sueño y dolor reproducible a la presión en distintos puntos anatómicos denominados puntos sensibles fibromiálgicos (PSF) (**Figura 1**), que, siendo descrita primeramente en adultos, se reconoce también en niños y adolescentes<sup>1-3</sup>.

Entidad debatida en el adulto, más aún lo es en Pediatría<sup>3</sup>. El dolor generalizado, el cansancio o fatiga, así como otras manifestaciones acompañantes, configuran los criterios que se exigen para su diagnóstico desde 1985<sup>1</sup>. La imagen del enfermo "itinerante" es fácil de comprender, pues se trata de síntomas subjetivos.

### Epidemiología

La prevalencia se estima en un 1-2%. Destaca el único estudio poblacional de 2408 niños y

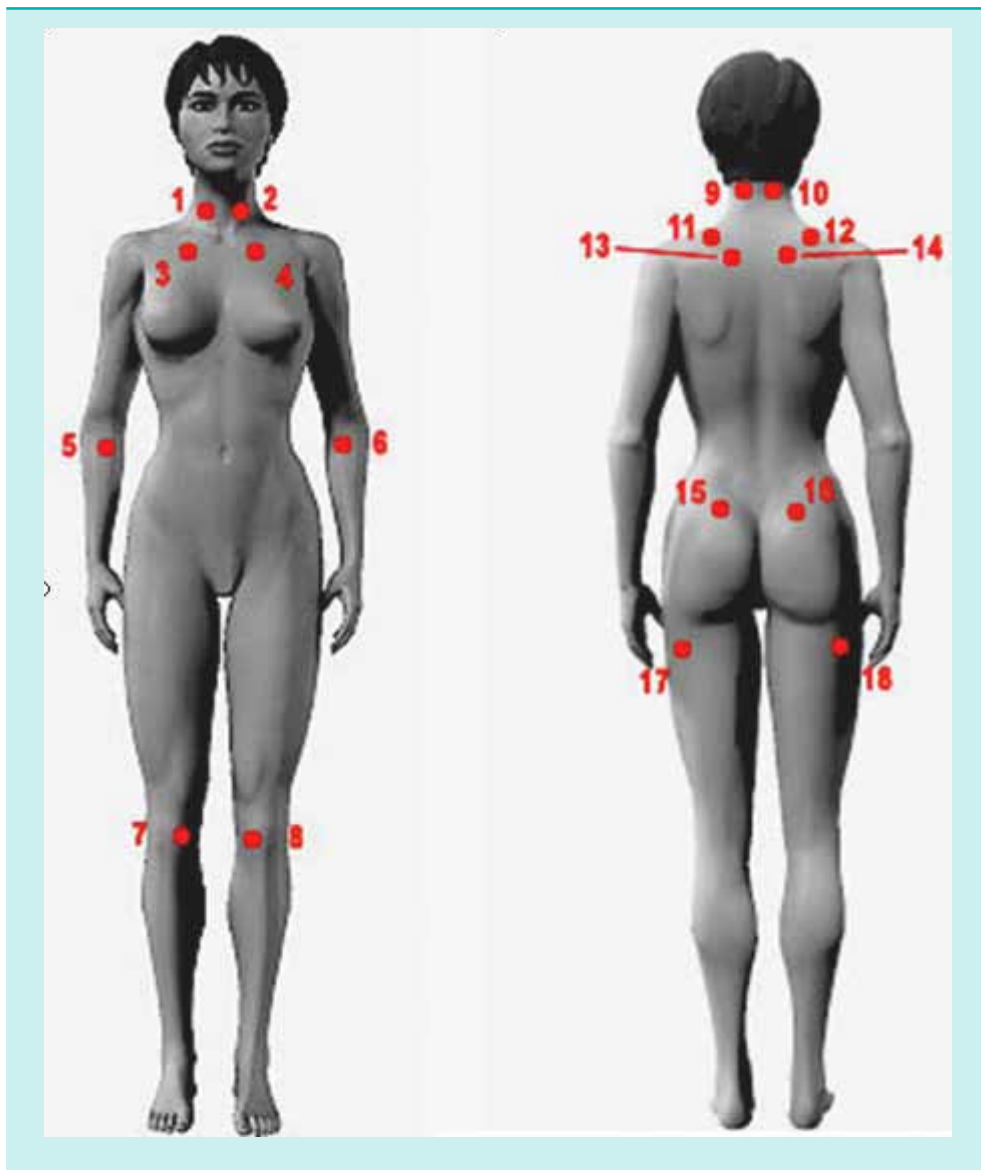
adolescentes italianos de 8 a 21 años, en el que se encontró que un 1,24% cumplía criterios de FM<sup>4-6</sup>. El predominio femenino se da también en Pediatría, hasta el 93% de las pacientes según comunicaciones<sup>4</sup>. La edad de aparición es entre los 11,5 y los 15 años<sup>1,5</sup>. Si la primera impresión es de que se trata de un problema de la población caucásica, no tenemos datos, en lengua inglesa, de estudios realizados en Asia o África.

### Etiología

Permanece desconocida. Los distintos estudios nos hablan de la presencia de ansiedad, estrés y/o depresión en la mayoría de los niños con FM<sup>8-10</sup>. Casi todos están bien documentados y utilizan escalas y sistemas validados y aceptados por la comunidad científica (Children's Depressive Inventory, Child Assessment Schedule, etc.).

La tendencia depresiva, la ansiedad, la inestabilidad temperamental, la sensibilidad expresada desde antiguo al dolor, incluso los problemas de conducta, se vienen dando en muchos de estos pacientes; pero los niños fibromiálgicos no son diferentes de aquellos niños cuyos

Figura 1. Puntos sensibles fibromiálgicos (PSF)



En la práctica, se ejerce una presión con el dedo pulgar sobre el PSF hasta que cambie el color del lecho ungueal. Esto equivaldría aproximadamente a una presión de 4 kg/cm<sup>2</sup>. A la vez, se pregunta al paciente sobre la intensidad del dolor, que anotaremos siguiendo una escala convencional visioanalógica (EVA).

Del 0 al 10; 0 = no dolor y 10 = dolor imposible de soportar.

padres padecen enfermedades con dolor crónico<sup>9-12</sup>. Factores variados: abuso sexual o estrés postraumático han sido también invocados.

Los disturbios del sueño adquieren gran importancia en estos enfermos, cuyos síntomas y estudios de polisomnografía exhiben un **sueño no reparador**<sup>13</sup>, la invasión de ondas lentas alfa-delta en fases 2 y 4 del sueño, la presencia de movimientos periódicos de extremidades durante el sueño (PLMS) son relacionados por distintos autores<sup>14,15</sup>. El despertar precoz, los múltiples despertares durante la noche y otras alteraciones, deben ser detalles a recoger en la anamnesis, siendo la tónica el escuchar cómo *“se despiertan más cansados que cuando se acuestan”*.

La posible contribución genética está siendo evaluada.

Desde la agregación familiar de los síntomas<sup>16</sup>, hasta patrones de sueño alterados en madres de hijos con FM<sup>15</sup>; disturbios en la neurotransmisión<sup>17</sup>, incluso los datos que en neuromodulación se nos comunican, nos hablan de la importancia que los neurotransmisores como la dopamina, serotonina y algunos de sus receptores (5HTR3A y 5HTR3B, D2, y D4) adquieren para la *“lectura dolorosa de distintos impulsos”*<sup>18,19</sup> p la cual viene dada por los polimorfismos genéticos encontrados en los pacientes afectados.

Factores hormonales y desbalance en el eje hipotálamohipofisopararrenal y su función adaptativa también han sido comunicados<sup>20</sup>.

Las nuevas aportaciones sobre cambios del flujo sanguíneo cerebral vistos en la resonancia

magnética nuclear funcional o SPECT nos inducen a interpretar distintos patrones de señal en zonas encargadas de la percepción y *“traducción”* de diferentes estímulos, dolorosos o no, que se observan en imágenes obtenidas en sujetos sanos y fibromiálgicos<sup>21</sup>. A su vez, se analizan sustancias neuropeptídicas en el líquido cefalorraquídeo (LCR) implicadas en la regulación y percepción del dolor<sup>21</sup>; polimorfismos alélicos en el gen encargado de la codificación de la enzima catecolortometiltransferasa (COMT), variarían la *“biodisponibilidad”* de catecolaminas en la hendidura presináptica. La teoría de la sensibilización central, intenta explicar una lectura errónea del estímulo no doloroso<sup>23</sup> y su procesamiento en el córtex sensitivo, lo cual abarcaría gran parte de los hallazgos clínicos que, según evidencias clásicas, no han tenido hasta el momento explicación. Para finalizar, menos en boga están, las aportaciones de un agente infeccioso que desencadene y perpetúe el cuadro crónico como el virus de Epstein-Barr, enterovirus, parvovirus B19, virus de la inmunodeficiencia humana etc.<sup>24,25</sup>.

## Patogenia

En un intento por sintetizar la etiopatogenia podemos decir que las alteraciones en la neuromodulación harían percibir de manera especialmente dolorosa diferentes estímulos, ello, junto con los cambios hormonales y/o del estado de ánimo, actúa de manera conjunta provocando un grave disturbio del sueño, tanto en su arquitectura polisomnográfica como en su esencia misma. De tal índole son estos elementos, que el niño despierta agotado, con sensación de tumefacción y dolor difuso, rígido y con una disposición negativa para emprender las actividades diarias.

## Clinica

Se caracteriza por los siguientes síntomas:

- **Dolor difuso:** imprescindible para el diagnóstico.
- **Fatiga:** hasta el 90% la refieren, se distingue de la astenia en que esta remite con un reposo proporcionado.
- **Sueño no reparador:** trastorno tanto en la conciliación como despertares precoces o múltiples despertares. El paciente se “levanta” más cansado que cuando se acostó<sup>26</sup>.
- **Rigidez:** matutina, especialmente acompañada de una sensación difícilmente objetivable de hinchazón de manos y/o pies (dificultad para quitarse un anillo, etc.). Raynaud like con cambios en la sudoración o el color de los dedos que, especialmente en las jóvenes, adquiere una mayor relevancia, ya que además se puede asociar a *livedo reticularis* en la cara anterointerna de brazos y piernas que, al explorador inexperto pueden evocarle algunos hallazgos de vasculitis.
- **Dolor abdominal:** generalmente periumbilical o difuso hasta en el 30-60% de los casos, además de cambios en el ritmo intestinal.
- **Cefalea:** la exhibe el 54% de los pacientes.
- **Discapacidad:** derivada del conjunto de los síntomas expuestos. Rendimiento escolar pobre. Absentismo, fracaso académico, alteraciones en las relaciones sociales etc.

## Diagnóstico

Para intentar ser objetivos, lo más práctico es ajustarse a los criterios diagnósticos publicados en 1985 por Yunus<sup>1</sup>:

### Criterios mayores

1. Dolor difuso.
2. De tres o más meses de evolución.
3. Cinco o más de los puntos sensibles del mapa fibromiálgico (**Figura 1**) (PSF, clásicamente “*tender points*”).

Deben cumplirse estos tres y al menos tres criterios menores.

### Criterios menores

1. Ansiedad crónica.
2. Fatiga.
3. Sueño defectuoso.
4. Cefalea crónica.
5. Colon irritable.
6. Edema subjetivo de tejidos blandos.
7. Cambios del dolor con el ejercicio físico.
8. Cambios el dolor con las fluctuaciones climáticas.
9. Sensación de entumecimiento.

**Serían suficientes cuatro PSF si además tuviera cinco criterios menores.**

## Diagnóstico diferencial

Se establece fundamentalmente con:

- Distrofia simpática refleja: localizado con tendencia a cambios tróficos.
- Dolores de crecimiento (de controvertida aceptación): suelen afectar a ambas piernas y no se acompañan de de PSF. Ocurren usualmente al final de la jornada, despertando al niño de noche. No se acompañan de fiebre o síndrome constitucional, y se suelen calmar con medidas simples (masajes, paracetamol...).
- Síndrome de fatiga crónica (SFC): esta entidad suele coexistir con la FM. No es en sí mismo un síndrome doloroso, aunque puede expresarse dolor difuso y síntomas muy similares a la FM. En el SFC predomina el eterno cansancio y, en la infancia, la ausencia de cambios con el reposo y el absentismo escolar.
- Síndrome de dolor miofascial: se tratará más adelante.
- Enfermedad reumática: deberemos ajustarnos a la exploración, anamnesis y pruebas complementarias para cada entidad. **Es de destacar que el espectro de las espondiloartropatías, independientemente de cuál de ellas se trate, permite exhibir dolor difuso axial incluyendo dolor a la presión en los PSF.**
- Infecciones: enfermedad de Lyme, infección crónica por virus de la hepatitis C, etc.

## Exploraciones complementarias

La polisomnografía es la exploración, casi nunca realizada, que aporta datos más objetivos, aunque no patognomónicos. El resto de exámenes debe reducirse al máximo, descartando hipotiroidismo, lupus eritematoso sistémico (LES) o cualquier proceso que curse con quebrantamiento general, fatiga y dolor difuso, incluyendo neoplasias. Es de especial importancia diferenciar cuadros de dolor generalizado que puedan inicialmente ser catalogados de FM o espondiloartropatía y puedan tratarse en realidad de procesos linfoproliferativos.

Probablemente por todo ello, al inicio del estudio esté indicado un estudio básico analítico (hemograma y fórmula leucocitaria, velocidad de sedimentación globular [VSG], hormona tiroestimulante [TSH], creatinfosfoquinasa [CPK], aldolasa sérica, iones [hiponatremia en la enfermedad de Adison], anticuerpos antinucleares [ANA] y sedimento urinario) y examen radiológico simple si hay localización del dolor.

## Tratamiento

El abordaje terapéutico de FM debe ser multidisciplinar. El inicio del mismo debe basarse en intervenciones no farmacológicas, posteriormente medicaciones encaminadas a tratar el problema del sueño y la depresión si está presente. La colaboración con el psicólogo o psiquiatra infantil puede ser de gran utilidad. **Los analgésicos suelen ser inefectivos y debemos evitar el uso de opioides.**

## Tratamiento no farmacológico

### Medidas higiénicas generales

Programas de ejercicio físico gradual aeróbico, insistir en horarios fijos: estudio, ejercicio, sueño/siestas no nocturnas, horarios para las comidas, etc. Valoración de terapia ocupacional.

### Intervención psicológica

Detección de situaciones estresantes, depresión oculta, ansiedad, etc., y actuación en consecuencia. Dos grandes tendencias se debaten actualmente: Terapia cognitivo-conductual: dirigida a la focalización del problema, limitándolo en el espacio y el tiempo acudiendo a estrategias de control de agentes involucrados y respuestas del niño. Estas terapias pueden asociarse a ejercicios de relajación, actividades en grupos etc.<sup>27</sup>. La otra es la psicoterapia psicodinámica, dirigida a encontrar la fuente, manejando instrumentos ligados al pasado, crianza, entorno, y elementos del inconsciente. Está encaminada a proveer al paciente de aquellas armas para la autorreflexión y solución de problemas en el “ahora, aquí” y en el futuro. Este tipo de tratamiento ha sido especialmente sugerido para adultos<sup>28</sup>.

Probablemente, el futuro se encuentre en el uso de una terapia ecléctica y en el reconocimiento de que debemos ser realistas ante una patología, no muy frecuente adecuándonos a los recursos sanitarios de cada zona de trabajo.

### Fisioterapia

Discutible, formaría parte de un enfoque ideal del tratamiento y resultaría poco práctica, No

es de menospreciar el efecto que una fisioterapia acuática y/o convencional puede ejercer sobre estos pacientes.

## Tratamiento farmacológico

### Ciclobenzaprina

Estructuralmente relacionado con los antidepresivos tricíclicos, su efecto es conocido sobre la modulación del sueño, la relajación muscular y el dolor<sup>28</sup>.

- **Dosis:** de 10 a 25 mg, de media a una hora antes de acostarse, administrada sola o con antiinflamatorios no esteroideos (AINE): ibuprofeno, naproxeno etc.

### Analgésicos

Desgraciadamente, rara vez son útiles; se utilizan, no obstante, solos o con antidepresivos. En cualquier caso, su uso no debería ser prolongado. Disponemos de AINE: naproxeno, ibuprofeno en dosis convencionales administrándose especialmente por la noche o si existe rigidez marcada en la mañana.

### Antidepresivos

Debe ser comentado con el paciente y los padres antes de iniciar este tipo de fármaco. La colaboración con el equipo psicopedagógico puede ser útil. Se emplea mayoritariamente la amitriptilina en dosis de 20 a 30 mg por la noche. Para muchos autores este sería el fármaco de inicio en el tratamiento de la FM juvenil.

La utilización de nuevos fármacos antidepresivos inhibidores de la recaptación de catecolaminas, muy de empleado en la depresión, se

utiliza en adultos pero no disponemos de datos de seguridad y eficacia, en la infancia

**A pesar de todo, debe prevalecer en la práctica pediátrica una actitud de cercanía por parte del profesional al problema indudablemente real que presentan los pacientes, así como al disturbo, en ocasiones serio, que este produce en las familias<sup>29</sup>.**

### Pronóstico

En cuanto a los datos sobre evolución de la FM, carecemos de instrumentos de evaluación apropiados. Usamos, a nivel práctico, la escala visual analógica (EVA) con una numeración simple de 0-10. El propio paciente se otorga una puntuación, y el médico hace lo mismo.

No se ha demostrado que el número de PSF tenga valor predictivo de mejoría o empeoramiento, ni siquiera para el diagnóstico inicial. Por ello, las escalas subjetivas (EVA o similares) y aquellas otras validadas, de calidad de vida y mejoría de síntomas psíquicos, deben utilizarse por aquellos que posean experiencia en su manejo.

A pesar de todo, existen motivos para pensar que el pronóstico, en la infancia, no es tan desalentador. Aunque algunos autores<sup>31</sup> encuentran que, en 30 meses, el 73% de los pacientes **no tenían** criterios de fibromialgia, otros aprecian que el 61% de los pacientes **no mejoraron tras 27 meses de observación<sup>12</sup>**. Existe una gran división entre los diferentes experimentadores respecto del pronóstico a largo plazo<sup>32</sup>, pero no por ello hay que dejar de ser positivos a la hora de enfrentarnos con esta enfermedad y con el paciente y su familia,

pues, mostrando el interés y los datos disponibles sobre su conocimiento, patogenia y tratamiento, en un ambiente multidisciplinar preferiblemente, podemos obtener alentadores resultados. En opinión del autor, realizar el diagnóstico y nombrar abiertamente la fibromialgia es muy positivo, estimula la adherencia a los tratamientos, no **“etiqueta de forma negativa y de por vida”** al enfermo y, una vez iniciemos el tratamiento, a mi juicio más importante (los antidepresivos tricíclicos a dosis bajas y el ejercicio gradual progresivo), se crea un ambiente propicio para que el “contrato terapéutico” sea eficaz. No debemos olvidar que es preciso mostrar nuestra disponibilidad para con el paciente y su familia. La consulta de **transición** a la adolescencia intermedia es crucial para su seguimiento, y debe ser el pediatra el encargado de dicha transición y del ofrecimiento de cercanía y disponibilidad.

## SÍNDROME DE FATIGA CRÓNICA

### Definición

El síndrome de fatiga crónica (**SFC**) se caracteriza por **fatiga intensa de, al menos, seis meses de duración**, acompañada de otros síntomas, siendo esta tan grave que obliga a la persona a disminuir sus actividades cotidianas. El inicio de los síntomas **suele ser repentino, (se puede recordar cuándo empezó)**, a veces tras un cuadro parecido a una gripe. Es raro en la infancia-adolescencia, aunque el síntoma aislado de fatiga, **per se**, es bastante más habitual. Según algunos autores, **cumplen criterios diagnósticos de SFC según los CDC el 0,06-0,32% de los niños entre 5 y 15 años<sup>34</sup>**.

**Criterios diagnósticos (Grupo Internacional de Estudio del Síndrome de Fatiga Crónica, Fukuda, 1994)**

### *Criterios mayores*

Deben cumplirse ambos:

- 1. Fatiga crónica persistente** (seis meses mínimo), o intermitente, inexplicada, que se presenta de nuevo o con inicio definido y que no es resultado de esfuerzos recientes; no mejora significativamente con el descanso; ocasiona una reducción considerable de los niveles previos de actividad cotidiana.
- 2. Exclusión de otras enfermedades potencialmente causantes de fatiga crónica.**

### *Criterios menores*

Deben estar presentes, de forma concurrente, **cuatro o más signos o síntomas de los que se relacionan**, todos ellos persistentes durante seis meses o más y posteriores a la aparición de la fatiga:

1. Trastornos de concentración o memoria recientes.
2. Dolor de garganta habitual.
3. Adenopatías cervicales o axilares dolorosas.
4. Mialgias.
5. Poliartalgias sin signos inflamatorios.
6. Cefalea de inicio reciente o de características diferentes de la habitual.

7. Sueño poco reparador.

8. Malestar post esfuerzo de duración superior a 24 horas.

Independientemente de la existencia de estos criterios, aprobados por la comunidad científica, la fatiga es la aparición temprana de cansancio una vez iniciada una actividad. La sensación de agotamiento se da tanto frente a actividades físicas como intelectuales, y no se llega a solucionar tras un periodo de descanso “coherente”, lo que hace al individuo **incapaz** de funcionar adecuadamente y se produce absentismo laboral y escolar. Los trabajos más recientes publicados en nuestro país<sup>35</sup> sugieren que en la infancia no se deberían exigir los seis meses reglamentarios de los criterios clásicos, ya que lo **debilitante del SFC** es lo principal de la enfermedad; **por ello, bastarían con 4-6 semanas de fatiga debilitante con absentismo escolar, para iniciar el abordaje diagnóstico-terapéutico del paciente. Como pediatras debemos considerar que el sentimiento del paciente como sintomáticamente enfermo debe prevalecer sobre los criterios de inclusión-exclusión de que nos hablan los trabajos enfocados a adultos**<sup>36,37</sup>

### *Clínica y diagnóstico*

1. Anamnesis: dirigida a conocer la presencia de criterios mayores y menores con la fatiga como síntoma debilitante, expresada a veces de forma subrepticia, y acompañada de síntomas como cefalea, tristeza, a veces hiperactividad, dolor abdominal recurrente o hipotensión ortostática. **No debemos ser rígidos en Pediatría en la aplicación de los criterios menores.** Es necesario atender especialmente a la fecha de aparición y los



sucesos desencadenantes (en el niño, a diferencia del adulto, puede darse el antecedente de traumatismo, bajo rendimiento deportivo, enfermedad banal o mononucleosis infecciosa).

2. Una vez interroguemos sobre la fatiga, interesa cuantificar su principal consecuencia, que es **el rendimiento escolar y el absentismo (n.º horas no asistidas/n.º de horas lectivas a la semana)**, adaptándolo a cada población, y para cada programa educativo-curricular. En la anamnesis, interrogaremos sobre los criterios menores.
3. Tras evaluar la fatiga (duración entre cuatro y seis semanas) es necesario descartar otras causas orgánicas de fatiga debilitante; esto implica realizar una batería analítica y/o de imagen básica: hemograma y fórmula leucocitaria, VSG, bioquímica básica, hormonas tiroideas, CPK, serología de mononucleosis.
4. Obviamente, debe ser descartada una enfermedad psiquiátrica, especialmente en la adolescencia tardía.

### Tratamiento

El enfoque terapéutico debe ser desde la esfera biopsicosocial intentando abarcar todas las dimensiones del paciente. **La psicoterapia cognitivo-conductual es el principal pilar de tratamiento.**

Si no hay fibromialgia asociada (el 70% de los pacientes con SFC tienen criterios de FM y el 30% de los pacientes con FM pueden padecer SFC como entidad comórbida), no sería preciso el tratamiento farmacológico, ya que ninguno ha sido evaluado correctamente en cuanto a eficacia y seguridad (antidepresivos, 9-alfa-flúor hidrocortisona si existe asociada hipotensión ortostática, etc.).

El ejercicio físico es muy controvertido, pues podría agravar la sintomatología. En cualquier caso, si se recomienda, debe ser muy gradual para evitar el deterioro del paciente incapacitado y mejorar la calidad de vida.

Se ha estudiado la administración de antidepresivos: inhibidores selectivos de la recaptación de catecolaminas (fluoxetina, citalopram), y tricíclicos (especialmente si hay FM asociada), anticolinérgicos y otros sin existir claras recomendaciones ni estudios suficientes que apoyen su uso.

### Pronóstico

Alrededor del 20-30% de los pacientes del estudio de Bell se sienten enfermos incluso con discapacidad o con limitaciones a los 13 años del diagnóstico<sup>38</sup>.

**El mejor factor de predicción de buen pronóstico sigue siendo la cantidad de tiempo escolar perdido en los cuatro primeros años de enfermedad.**

## BIBLIOGRAFÍA

1. Yunus MB, Masi AT, Calabro JJ, Niller KA, Feigenbaum SL. Juvenile primary fibromyalgia syndrome. A clinical study thirty-three patients and matched normal controls. *Arthritis Rheum.* 1985; 28:138-45.
2. Buskila D, Press J, Gedalia A, Klein M, Neumann L, Bohan R, *et al.* Assessment of nonarticular tenderness and prevalence of fibromyalgia in children. *J Rheumatol.* 1993;23:368-70.
3. Calvo Penadés I. Fibromialgia y otras formas de dolor musculoesquelético. Protocolo de la Asociación Española de Pediatría. Junio 2002. Disponible en: <http://www.aeped.es/protocolos/reumat/index.htm>
4. Buskila D, Neuman L, Hersmn E, Gedalia A, Press J, Sukenk S, *et al.* Fibromyalgia syndrome: an outcome study. *J. Rheumatol.* 1995;22:525-8.
5. Clark P, Burgos Vargas R, Medina-Palma C, Lavieille P, Marina FFI. Prevalence of fibromyalgia in children. *J Rheumatol.* 1998;25:2009-14.
6. Mikkelsen M, Sourander A, Piha J, Salminen JJ. Psychiatric symptoms in preadolescents with musculoskeletal pain and fibromyalgia. *Pediatrics.* 1997;100(2 Pt1):220-7.
7. Siegel DM, Janeway D, Baum J. Fibromyalgia syndrome in children and adolescents: clinical features at presentation and status at follow-up. *Pediatrics.* 1998;101:377-82.
8. Degotardi PJ, Klass ES, Rosenberg BS, Fox DG, Gallelli KA, Gotlieb BS. Development and evaluation of a cognitive-behavioral intervention for juvenile fibromyalgia. *J Pediatr Psychol.* 2006;31: 714-23.
9. Reid GJ, Lang BA, McGrath PJ. Primary juvenile fibromyalgia: psychological adjustment, family functioning, coping, and functional disability. *Arthritis Rheum.* 1997;40:752-60.
10. Sherry DD. Pain syndromes in children. *Curr Rheumatol Rep.* 2000;2:337-42.
11. Vandvik IH, Forshet KO. A bio-psychosocial evaluation of ten adolescents with fibromyalgia. *Acta Paediatr.* 1994;83:766-71.
12. Malleson PN, Al-Matar M, Petty RE. Idiopathic musculoskeletal pain syndromes in children. *J Rheumatol.* 1992;19:1786-9.
13. Moldofsky H, Fung K, Lue FA, MacLean AW, Silverman E, Laxer RM. Sleep and symptoms in children and adolescents with fibromyalgia. *Sleep Res.* 1993;22:311-6.
14. Tayag-Kier CE, Keenan GF, Scalzi LV, Schultz B, Elliot J, Zhao H. Sleep and Periodic Limb Movements in sleep in juvenile fibromyalgia. *Pediatrics.* 2000;106:E70.
15. Roizenblatt S, Tufik S, Goldenberg J, Pinto LR, Hilarim MO, Feldman D. Juvenile fibromyalgia: clinical and polysomnographic aspects. *J Rheumatol.* 1997;24:579-85.
16. Pellegrino MJ, Waylonis GW, Sommer A. Familial occurrence of primary fibromyalgia. *Arch Phys Med Rehabil.* 1989;70:61-3.
17. Frank B, Niesler B, Bondy B, Saph M, Pongratz DE, Ackenheil M, *et al.* Mutational analysis of serotonin receptor genes HTR3A, HTR3B in fibromyalgic patients. *Clin Rheumatol.* 2004;23: 338-44.
18. Malt EA, Olafsson S, Aakvaag A, Lund A, Ursin H. Altered dopamine D2 receptor function in fibromyalgia patients. *J Affect Disord.* 2003;13:23-32.
19. Dan B, Hagit C, Lily N, Ebsstein RPI. An association between fibromyalgia and the dopamine D4 re-

- ceptor exon III repeat polymorphism and relationship to novelty seeking personality traits. *Molecular Psychiatry*. 2004;9:730-1.
20. Crofford LJ, Pillemer SR, Kalogeras KT, CashJM, Micheelson D, Kling MA, *et al*. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis perturbations in patients with fibromyalgia. *Arthritis Rheum*. 1994;37:1583-92.
21. Kwiatek R, Barnden L, Tedman R, Jarret R, Chew J, Rowwe C, *et al*. Regional cerebral flow in fibromyalgia: single-photon-emission computed tomography evidence of reduction in the pontine tegmentum and thalami. *Arthritis Rheum*. 2000;43:2823-33.
22. Russell IJ, Orr MD, Littman B, Vipraio GA, Alboukrek D, Mochalek JE, *et al*. Elevated cerebrospinal fluid levels of substance P in patients with the fibromyalgia syndrome. *Arthritis Rheum*. 1994;37:1593-601.
24. Nash P, Chard M, Hazleman B. Chronic coxsackie B infection mimicking primary fibromyalgia. *J Rheumatol*. 1989;16:1506-8.
25. Berg AM, Naides SJ, Simms RW. Fibromyalgia syndrome and Parvovirus B19 infection. *J Rheumatol*. 1993;20:1941-3.
26. Calvo Penadés I. La fibromialgia en el niño, ¿un cuento de hadas? *Rev Esp Reumatol*. 2000;27:85-7.
27. Degotardi PJ, Klass ES, Rosenberg BS, Fox DG, Gallelli KA, Gottlieb BS. Development and evaluation of a cognitive-behavioural intervention for juvenile fibromyalgia. *J Pediatr Psychol*. 2006;31:714-23.
28. Keel P. Psychological and psychiatric aspects of fibromyalgia syndrome (FSM). *Z Rheumatol*. 1998;57 Supl 2:97-100.
29. Calvo I, Juan J, Roman J, Andreu Sanchez E, Lacruz L, Pineda A. Fibromyalgia in children: Diagnosis and treatment. *Br J Rheumatol*. 1997;(supl 1)36:140-3.
30. Wilking AP. Fibromyalgia in children and adolescents. En: UpToDate 2007. Disponible en: <http://www.utdol.com/online/content/topic.do?topicKey>
31. Buskila D, Neumann L, Hershman E, Gedalia A, Press J, Sukenik S, *et al*. Fibromyalgia syndrome in children an outcome study. *J Rheumatol*. 1995;22:525-8.
32. Calvo I, Lacruz L, Roman J. Pediatric fibromyalgia patients: A follow-up study. *Ann Rheum Dis*. 1999;(abstr)1424:353-7.
34. Chadler T, Goodman B, Wessel S, Hotopf M, Meltzer H. Epidemiology of chronic fatigue syndrome and self reported myalgic encephalomyelitis. 15 years old cross sectional study. *Br Med J*. 2003;227:654-5.
35. Arruti Bustillo M, Avellaneda Fernández A, Barbado Hernández FJ, De la Cruz Labrado J, Díaz-Delgado Peñas R, Gutiérrez Rivas E, *et al*. Síndrome de fatiga crónica. Documento de consenso. 2008. Disponible en: <http://www.emawwe.com>