

## ACTUALIZACIÓN EN SÍNDROME DE FATIGA CRÓNICA /

### ENCEFALOMIELITIS MIÁLGICA

**Dr. Ferran J. García Fructuoso para**

**Acadèmia de Ciències Mèdiques i de la Salut de Catalunya i de Balears. 13 Jornada de Actualización en Medicina “Update 2008” y Annals de Medicina.**

**Enero 2008**

#### **Resumen**

En este artículo revisamos el estado actual del conocimiento sobre el Síndrome de Fatiga Crónica / Encefalomiélitis Miálgica (SFC/EM). Una entidad compleja y diferenciada de fatigabilidad persistente e inexplicada a pequeños esfuerzos tanto físicos como mentales, que afecta a adultos, niños y adolescentes y que resulta claramente invalidante para el paciente.

El síntoma dominante es una fatiga anormal grave y persistente que empeora con el ejercicio y no mejora, de forma sustancial, con el reposo. Se acompaña casi siempre de dolor muscular o articular. Su evaluación clínica debe hacer se forma protocolizada y en base a conocimientos actuales, partiendo siempre de su diferenciación de otros estados de fatigabilidad anormal.

Diversos estudios apuntan hacia una probable susceptibilidad genética y la presencia de diferentes precipitantes de entorno, entre ellos las infecciones virales, alteraciones inmunológicas, el estrés grave y continuado y la exposición a agentes tóxico-químicos.

El pronóstico no es bueno, considerándose que menos del 5% de enfermos entrará en remisión. Un 40% se mantendrá estable con oscilaciones, que incluirán periodos de mejoría y empeoramientos y el resto tendrá una clara tendencia a ir empeorando. Un 25 % del total de afectados entrará en la definición de SFC/em grave que requerirá una especial atención. El 80% de los enfermos evolucionará hacia una situación de invalidez funcional muy significativa.

En los últimos años, a raíz del reconocimiento de la enfermedad por las autoridades sanitarias mundiales y su recomendación para la incentivación de su estudio, ha aumentado el interés por mejorar sus criterios diagnósticos y definir subgrupos dentro de la enfermedad, lo que debería permitir evitar la tradicional confusión con otras formas, casi siempre de mejor pronóstico, de fatiga anormal y mejorar la orientación terapéutica y la investigación. “Síndrome de Fatiga Crónica” no es lo mismo que “fatiga crónica”.

No existe ningún marcador diagnóstico patognomónico, aunque determinadas pruebas contribuyen a la consolidación diagnóstica y a la mejora de la orientación del tratamiento y el seguimiento del enfermo. El diagnóstico es clínico, mediante la utilización de unos criterios consensuados que exigen la realización de un amplio diagnóstico diferencial de las causas orgánicas y psicológicas de fatiga.

Las opciones terapéuticas se orientan hacia la actividad física y la terapia cognitivo conductual, ambas con buen nivel de evidencia pero merecedoras de reservas por la existencia de estudios discrepantes de buena calidad. Los fármacos antivirales, antioxidantes, anti-TNF y otros biológicos, plasmaféresis, estimulantes centrales y otros, pueden tener un papel definido en el tratamiento de subgrupos de pacientes en un futuro próximo.

## Introducción

A pesar de la reclamación de un cambio de denominación por los tópicos que comporta, el de Síndrome de Fatiga Crónica sigue siendo la denominación aceptada para un conglomerado diagnóstico que incluye el Síndrome de Fatiga Crónica y la histórica Encefalomiélitis Miálgica, clasificado, todavía hoy, en base a los criterios de un panel de consenso coordinado por Fukuda en 1994 y adoptados por los *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC), conocidos como la “Definición de Caso del CDC<sup>(1)</sup>. Estos criterios se han mostrado eficaces para la discriminación de personas gravemente fatigadas, sin causa aparente, cuando se evalúan de forma rigurosa y/o objetiva los impactos físicos y cognitivos que afirma sufrir el enfermo, en cuyo caso se hallan prevalencias muy homogéneas en todo el mundo, incluyendo países del mundo más deprimido<sup>(2)</sup> y que oscilan entre el 0,2 y el 0,4 % de la población general, afectando también a niños y adolescentes. Cuando los criterios se aplican de forma más laxa o subjetiva, como por ejemplo a través de encuestas telefónicas, la prevalencia alcanza el 2,54%<sup>(3)</sup> y se aproxima a la de otras enfermedades causantes de fácil fatigabilidad, como la fibromialgia (FM), con la que llega a solaparse en esta faceta de prevalencia imprecisa.

Con el paso del tiempo ha mejorado la calidad diagnóstica y esa mejora ha conllevado un cambio en la orientación de la enfermedad, que ha abandonado su estigma psiquiátrico en los últimos años. Un breve repaso a los originales publicados desde 1994 y a partir de 2003, nos llevará a esta conclusión.

De hecho, se ha detectado una gran heterogeneidad entre pacientes supuestamente diagnosticados de SFC/EM<sup>(4)</sup>, lo que motivó que un grupo internacional de expertos redactase un documento intentado identificar las ambigüedades de la definición del CDC y sugiriendo métodos para subsanarlas, esencialmente en el ámbito investigador<sup>(5)</sup>. En 2003, otro panel de expertos, denominado “canadiense” por su procedencia, propuso unos nuevos criterios diagnósticos con una orientación más clínica y que excluyen con mucha contundencia, las posibles causas psiquiátricas de astenia. Su seguimiento clínico desde el 2003, fecha en la que fueron publicadas, demuestra su efectividad<sup>(6)</sup>. Ambas identifican bien los enfermos con graves fatigas de causa desconocida pero la definición de caso del CDC de 1994, sigue siendo la aceptada internacionalmente en el entorno investigador.

## Epidemiología y pronóstico

Las dificultades en la aplicación de su clasificación clínica han afectado los estudios epidemiológicos. Un estudio norteamericano halló prevalencias del 0,23%<sup>(7)</sup>, muy similares a la obtenida recientemente en Nigeria<sup>(2)</sup>. Estudios que se basan en sensación subjetiva de la fatiga, por ejemplo a través de encuestas telefónicas, amplían esta prevalencia hasta el 2,54%<sup>(3)</sup>, lo que la solapa con la FM. *The European League Against Rheumatism* (EULAR) ha retirado de su reciente revisión sobre FM aquellos trabajos que incluían pacientes con SFC/EM de forma indiscriminada<sup>(8)</sup>.

Es importante recordar que el SFC/EM existe en niños y adolescentes, aunque su prevalencia siempre se ha considerado menor que la de los adultos<sup>(9)</sup>, recientes trabajos la sitúan en el mismo nivel<sup>(10)</sup>. Recientemente se han descrito casos aislados en nuestro entorno<sup>(11)</sup> que nos recuerdan la importancia del diagnóstico.

Contrariamente a lo que habitualmente se piensa<sup>(12)</sup>, es solamente entre dos y tres veces más frecuentes en mujeres que en hombres<sup>(13)</sup>.

Una revisión sistemática reciente demuestra que la recuperación completa es muy rara, con una media del 5%<sup>(14)</sup> a diferencia de otros estados de fatiga<sup>(15)</sup>. No existen datos con suficiente nivel de evidencia que permitan afirmar posibles factores de perpetuación que contribuyan a este sombrío pronóstico.

## Manifestaciones clínicas

La enfermedad acostumbra a iniciarse de forma más o menos brusca, ya sea tras un periodo de estrés continuado o una infección viral<sup>(7)</sup>. El paciente tenía una actividad premórbida que se puede considerar

dentro de la normalidad. Es frecuente que exista “un antes y un después” que delimite el inicio de la enfermedad.

El síntoma principal y más impactante es una fatiga persistente y extenuante, asociado a una afectación cognitiva y en casi el 95% de los casos, acompañadas de manifestaciones de dolor, como dolor generalizado, articular o cefaleas. Es frecuente que los enfermos relaten problemas gastrointestinales, sensaciones presincoales y disautonómicas, parestesias, intolerancia al frío, adenopatías dolorosas, anorexia y sudoración profusa de predominio nocturno<sup>(16)</sup>.

El trastorno del sueño forma parte de los criterios menores del síndrome y la mayoría de enfermos refieren un sueño no reparador. Pese a ello, el trastorno del sueño no tiene la consistencia suficiente como para explicar la fatigabilidad de los pacientes<sup>(17)</sup>.

Los enfermos con SFC/EM presentan una gran dificultad en su recuperación tras esfuerzos mínimos, siendo ésta una de las características diferenciales con otros estados de fatigabilidad anormal. Esta característica debe ser muy tenida en cuenta a la hora de incluir al paciente en un programa de actividad física. El SFC/EM no es una enfermedad producida por la falta de ejercicio ni cura con él. La extenuación insuperable que produce el SFC/EM es tal que es difícilmente creíble para el observador no experimentado.

El inicio de la enfermedad se seguirá de una sustancial reducción en todas las actividades de la vida diaria de forma persistente. Sin duda debemos excluir del diagnóstico de SFC/EM las fatigas que afecten solo a actividades o breves periodos concretos de la vida del enfermo<sup>(6)</sup>. La experiencia personal es que la fatiga acompaña al enfermo con SFC/EM todos y cada uno de los días de su vida desde su instauración.

Mención concreta merece la presencia frecuente en estos pacientes del llamado, Síndrome de Sensibilidad Química Múltiple (SQM), definido en base a criterios de consenso<sup>(18)</sup> y que, en esencia consiste en un trastorno en la respuesta fisiológica de los enfermos frente a una multiplicidad de agentes y componentes que se encuentran en el medio ambiente, alimentos o incluso medicamentos, a niveles considerados “de seguridad”, haciendo que se sientan enfermos o empeoren su clínica con la exposición. La coexistencia entre SFC/EM y SQM en nuestro entorno está bien documentada<sup>(19)</sup> y sabemos que la misma, empeora la funcionalidad y el pronóstico<sup>(20)</sup>. Se ha sugerido que la entidad conocida como “Síndrome del Edificio Enfermo”, podría manifestarse como un Síndrome de Fatiga Crónica en la práctica clínica<sup>(21)</sup>. El debate acerca de si asistimos siempre a un fenómeno desencadenante o a una consecuencia de la enfermedad, permanece abierto.

Las diferencias entre el SFC y cuadros psiquiátricos que cursan con astenia crónica, están bien documentadas, incluso a nivel bioquímico<sup>(22)</sup>. Se ha descartado también que el SFC sea una forma de fobia al ejercicio<sup>(23)</sup> o una somatización<sup>(24)</sup>, a diferencia de la fatiga crónica como síntoma. El placebo es ineficaz en el SFC/EM<sup>(25)</sup>, como también lo son los antidepresivos, si nos referimos a la enfermedad de base<sup>(26)</sup> y la aparente utilidad de las técnicas de terapia cognitivo-conductual en algunos enfermos no significa un apoyo para la hipótesis de una mayor participación psiquiátrica en la enfermedad<sup>(13)</sup>.

## **Etiología**

Numerosas hipótesis somáticas, psicológicas y psicosociales, se han estudiado en la búsqueda de una relación causa-efecto directa, sin que ningún estudio haya sido concluyente al respecto<sup>(16)</sup>. Tal vez las alteraciones en el eje hipotálamo-hipofisario-suprarrenal sean las más consistentemente documentadas<sup>(27)</sup>, sin embargo se acepta que tanto en el plano etiológico como patogénico esta alteración es multifactorial e incluso su propia existencia no está confirmada<sup>(28)</sup>.

La distinción entre factores predisponentes, desencadenantes y perpetuantes puede ser de mucha ayuda para comprender el contexto total de la enfermedad y su curso natural.

Factores predisponentes

Se han hallado sólidas evidencias de perfiles genéticos específicos de las formas más graves de la enfermedad, tanto a nivel de polimorfismos de un solo nucleótido<sup>(29)</sup>, como en la expresión génica<sup>(30;31)</sup>, no quedado claro si en este último planteamiento asistimos a las consecuencias de la enfermedad. Recientemente se ha planteado la subclasificación del SFC/EM en funciones de la correlación entre perfiles sintomáticos y de expresión génica<sup>(32)</sup>.

Un buen nivel de actividad física infantil y juvenil parece ser protector frente al desarrollo de la enfermedad y también en los casos postvirales<sup>(33)</sup>.

Aunque algunos trabajos proponen la relación entre perfiles de personalidad y el SFC/EM, como el neuroticismo<sup>(34)</sup> y el perfeccionismo<sup>(35)</sup>, se trata de relaciones discretas y sin relación con la gravedad de la enfermedad<sup>(36;37)</sup>, lo que asienta la duda de si se obtendrían los mismos resultados con las actuales recomendaciones para el diagnóstico de la enfermedad. Las personas con SFC/EM parecen tener una mayor incidencia premórbida de patología psiquiátrica<sup>(38)</sup>.

#### Factores desencadenantes

El papel de los virus y las sustancias químicas como desencadenantes de la enfermedad han ganado terreno frente a las hipótesis que incidían en aspectos más psicológicos, como el estrés, pese a ello, formas graves de estrés parecen favorecer el desarrollo del SFC/EM<sup>(39)</sup>, siendo importante recordar la diferencia entre esta patología concreta y el “estrés” habitual en nuestra forma de vida. Merecen mención especial los acontecimientos traumáticos vividos en la infancia y la adolescencia que sí han visto publicada su posible relación con la predisposición a sufrir la enfermedad<sup>(40)</sup>.

Dentro de los virus, los enterovirus<sup>(41)</sup> y los de la familia herpesviridae, son los más consistentemente implicados, hasta el punto de haberse detectado características de huella genética post-mononucleosis<sup>(42)</sup>. Anticuerpos IgG e IgM contra Citomegalovirus (HHV5), HHV6 y HHV7 se hayan presentes o elevados de forma significativa, en pacientes con SFC, respecto a población control, recomendándose su búsqueda mediante métodos especialmente sensibles<sup>(43-45)</sup>. El SFC/EM como consecuencia de una infección viral parece solidamente establecido<sup>(46)</sup>.

Como ya hemos comentado, la exposición tóxico-química y los xenobióticos en general, incluso a dosis consideradas “de seguridad”, parecen jugar un papel en crecimiento exponencial como desencadenantes del SFC/EM. La realización de una historia laboral que incluya los potenciales contactos químicos, debe formar parte ya de la anamnesis del síndrome. Cuestionarios validados al español, como el *Quick Environment Exposure Sensitivity Inventory* (QEESI®)<sup>(29)</sup>, son de gran utilidad para la detección de estos posibles casos.

A pesar de que la cultura popular sigue atribuyendo un relevante papel en el desarrollo del SFC/EM a las vacunaciones, estudios retrospectivos no hayan relación con las mismas<sup>(47)</sup>. Tampoco con las amalgamas mercuriales dentales<sup>(48)</sup>, aunque este aspecto merecería, en nuestra opinión, estudios de mayor amplitud.

#### Factores perpetuantes

Cuando se ha desarrollado el SFC/EM, su “*restitutio ad integrum*” es muy difícil, inferior al 5% según recientes estudios<sup>(14)</sup>. Sin embargo, el paciente puede aliviar su enfermedad si hace un correcto abordaje psicológico de afrontamiento a la misma. En este aspecto tiene una gran importancia el diagnóstico precoz, que no significa precipitado y que debe complementarse con una buena información por parte del profesional médico<sup>(49)</sup>.

Resulta intrigante el incremento del hongo *Candida albicans* en la flora fecal de enfermos con SFC/EM en las fases de brote de la enfermedad<sup>(50)</sup>, en cualquier caso parecer ser una consecuencia y no una causa de la patología pero su papel no debería ser desestimado sin mayor estudio, sobre todo teniendo en cuenta la asociación frecuente del SFC/EM con trastornos gastrointestinales.

El demoledor impacto de la enfermedad hace que los enfermos sufran, de forma secundaria, depresiones reactivas, sentimiento de impotencia, culpabilidad, pérdida de autoestima, etc., que complican el cuadro y pueden llegar a confundir sobre su verdadera causa. El médico debe estar alerta acerca de la aparición de datos que sugieran que se están instaurando estas patologías concomitantes para tratarlas de forma adecuada y aclarar, al enfermo y su entorno, las diferencias con la enfermedad de base.

La implicación del entorno del paciente en un apoyo coordinado al mismo, es de gran importancia<sup>(51)</sup> y más aún en niños y adolescentes<sup>(52)</sup>. Los médicos podemos, sin pretenderlo, contribuir a la perpetuación o agravamiento del síndrome aplazando el diagnóstico, minimizándolo, incluyendo al paciente en una secuencia de pruebas complementarias interminables o sugiriendo, de forma persistente, causas psicológicas para el SFC/EM<sup>(53)</sup>.

### **Fisiopatología**

Las hipótesis sobre los mecanismos fisiopatológicos del SFC/EM son numerosas. Han sido extensamente estudiadas las posibles anomalías en el Sistema Nervioso Central (SNC) y, en efecto, parecen existir, sin que se sepa el papel que juegan. Se ha hallado una respuesta disminuida en la secreción de cortisol ante la inyección de hormona adrenocorticotropa (ACTH) e incrementos en la actividad serotoninérgica<sup>(54)</sup>.

El debate sobre la participación de componentes periféricos y centrales de fatiga en el SFC/EM está abierto y probablemente en el futuro nos orientará sobre subgrupos en la enfermedad<sup>(55)</sup>. Sugerimos al lector interesado la lectura de textos básicos sobre las diferencias entre la fatiga central y la periférica.

El funcionalismo del eje hipotálamo-hipofisario-suprarrenal parece alterado y de hecho, el cortisol en orina de 24 horas en estos pacientes, acostumbra a ser bajo. Sin embargo no parece existir un patrón homogéneo en todos ellos y existe la duda respecto a si estamos ante una causa o una consecuencia de la enfermedad por cambios en la actividad física y el sueño<sup>(27)</sup>.

El papel de las citocinas, antes discutido, ahora parece ser importante<sup>(56)</sup>, así como también factores como el estrés oxidativo<sup>(57)</sup> y una elevada producción de óxido nítrico que generaría una alteración de la normal actividad antiinflamatoria de la proteína Factor Nuclear Kappa B (NF Kappa B)<sup>(58)</sup>. Estudios muy actuales demuestran la afectación vascular por el incremento de actividad oxidativa en el SFC/EM<sup>(59)</sup>.

Hace tiempo que sabemos que la respuesta de los linfocitos T cooperadores (*T helper*), en su subtipo Th1, está disminuida frente a la Th2, al menos en un grupo importante de enfermos<sup>(60)</sup>. La actividad disminuida en las células *Natural Killer* (NK) es un dato inespecífico pero muy habitual en estos pacientes<sup>(61)</sup>. La relación entre la elevación del Factor de Necrosis Tumoral Alfa (TNF-alfa) y la intolerancia al esfuerzo, ha sido estudiada recientemente<sup>(62)</sup>.

La expresión del marcador CD69 se encuentra disminuida en enfermos con SFC/EM y esta disminución se relaciona con marcadores inflamatorios<sup>(63)</sup>. Es frecuente, también, la presencia de autoanticuerpos inespecíficos<sup>(64)</sup>. Este conglomerado de evidencias apoya la afectación de la función inmune en el SFC/EM y sugiere el interés del estudio de su integridad en subgrupos de enfermos.

Interesantes hipótesis e investigaciones sugieren un papel relevante en la fisiopatología de la enfermedad por parte de fragmentos de Ribonucleasa<sup>(65)</sup> y otras proteínas relacionadas con la defensa antiviral en el SFC/EM, como la Proteína Quinasa R (PKR), las Elastinas y las Caspasas<sup>(66)</sup>, aunque no han sido validadas por grupos independientes.

Estudios con Resonancia Magnética Funcional han confirmado anomalías en el cerebro de los enfermos con SFC/EM, tanto basales como en situaciones de actividad mental<sup>(67)</sup>. Estos hallazgos se suman a estudios que demuestran una disminución en la materia gris de los pacientes con SFC/EM<sup>(68)</sup>, que se relacionan con la actividad física.

Ninguno de estos hallazgos permite explicar, de forma suficiente, los síntomas del SFC/EM. Las interacciones complejas entre los sistemas neurológico, endocrino e inmunológico tal vez refleje mejor la fisiopatología del SFC/EM<sup>(69)</sup>. Es importante que el enfermo conozca esta realidad precozmente para que evite la búsqueda de una causa concreta lo que le llevará a la petición de decenas de pruebas, muchas de ellas con nulo nivel de recomendación y a caer en la pseudomedicina.

### **Diagnóstico y manejo inicial**

En los últimos cinco años se han editado varias guías clínicas sobre SFC/EM de especial utilidad práctica<sup>(16;70-72)</sup> y comités de expertos se han reunido para reformular criterios diagnósticos más estrictos y adaptados a la práctica clínica<sup>(73)</sup>.

En todas ellas, el diagnóstico sigue siendo clínico y esto condiciona una cierta refractariedad hacia el diagnóstico del SFC/EM por parte del médico clínico<sup>(12)</sup>. En este punto tal vez sea de interés recordar que todas las enfermedades psiquiátricas basan su diagnóstico en criterios clínicos, no estando cuestionada su fiabilidad, lo mismo ocurre con muchas enfermedades en nuestra práctica diaria, donde las pruebas complementarias forman una pieza más del puzzle y que pocas veces son determinantes por sí solas.

El despistaje de patología psiquiátrica es fundamental y debe formar parte de cualquier proceso diagnóstico de fatigabilidad anormal, debe hacerse de forma reglada y con instrumentos validados<sup>(74)</sup>. El respeto a otros criterios de exclusión es muy importante (obesidad mórbida, abuso de sustancias, trastornos de la alimentación, enfermedades autoinmunes, etc).

La objetivación del grado de capacidad de ejercicio del paciente debería sustentarse mediante una Prueba de Esfuerzo, como recomienda la *American Medical Association* (AMA) en la evaluación de la fatiga<sup>(75)</sup> y una prueba neurocognitiva validada específicamente para evaluar el impacto en el SFC/EM (CogHealth®)<sup>(76)</sup>, estas dos pruebas permiten una selección mucho mejor de los enfermos y un mejor seguimiento evolutivo, correlacionándose bien con el grado de afectación y el pronóstico laboral. Valores máximos inferiores a 7 Equivalentes Metabólicos (METS) obtenidos en una Prueba de Esfuerzo bajo Protocolo de Bruce alcanzando frecuencias cardíacas superiores al 75% de la Frecuencia Cardíaca Máxima Teórica (FCMT), indican una intolerancia al ejercicio relevante<sup>(77)</sup> sea cual sea su causa.

Recientemente, la Dra. Margaret E. Ciccolella y sus colaboradores han sugerido que la realización de otra Prueba de Esfuerzo a las 24 horas de la primera, sería mucho más sensible para la discriminación del SFC/EM, al ser la difícil recuperación postesfuerzo uno de sus síntomas más consistentes. Lamentablemente, muchos enfermos quedan extenuados (incluso encamados) tras la primera prueba y no es posible realizar la segunda prueba, lo que constituye un dato a valorar, en nuestra opinión, de gran importancia.

La negatividad en estas pruebas, permite abordar mejor la explicación al paciente y la búsqueda de otras causas para su fatiga. No debe ser diagnosticado de SFC/EM el enfermo en el que no concurren un impacto físico y cognitivo persistente y superior al 50% de su realidad premórbida en todas sus actividades.

Es especialmente importante, por el contexto diagnóstico al que ambas se dirigirán, que sepamos diferenciar entre los estados de fatiga que acompañarán a la fibromialgia, del verdadero SFC/EM. La diferente prevalencia entre ambas enfermedades nos reclama la atención sobre ello, paradójicamente, casi un 70% de enfermos con FM inscritos en el Registro de Pacientes que mantiene la *Fundació per a la Fibromiàlgia i la Síndrome de Fatiga Crònica* ([http://www.fundacionfatiga.org/registro\\_pacientes.htm](http://www.fundacionfatiga.org/registro_pacientes.htm)) afirman estar diagnosticados de ambas patologías.

El SFC/EM requiere pocos recursos para su diagnóstico. Esencialmente tiempo y escuchar al paciente, pues él mismo nos irá desgranando todos los síntomas que configuran el cuadro. Una anamnesis bien dirigida, con preguntas que confirmen la persistencia de la fatiga en todas las actividades de la vida diaria, una exploración física completa, un estudio de salud mental y unas exploraciones complementarias

mínimas, pueden orientar el diagnóstico de forma fiable<sup>(1;74)</sup>. En la práctica, el proceso de diagnóstico diferencial puede requerir más pruebas<sup>(78)</sup> y la búsqueda, aun empírica, de una orientación terapéutica más efectiva, algunas más<sup>(73;79)</sup>.

Un correcto proceso diagnóstico debería permitir orientar al paciente entre diferentes opciones de subgrupos dentro de la enfermedad, lo que constituye uno de los campos de mayor reto científico<sup>(32;80)</sup>. La necesidad de establecer subgrupos dentro de la enfermedad ha sido reclamada, hace tiempo, por prestigiosos expertos<sup>(81)</sup>.

La definición del grado de afectación requerirá, en nuestra opinión, el enfoque dual del impacto en las actividades de la vida diaria y una evaluación más objetiva, como la ya citada, ya que, durante el proceso de incapacitación laboral para el enfermo la consecución de un reconocimiento económico puede alterar la percepción de la incapacidad<sup>(82)</sup>. En pacientes gravemente afectados, una prueba de esfuerzo submáxima (< 75% FCMT) puede ser ya predictiva en mujeres<sup>(83)</sup> lo que debe ser tenido en cuenta antes de rechazar pruebas submáximas.

El momento de la confirmación diagnóstica debe acompañarse de una explicación sobre el modelo de enfermedad, evolución, pronóstico y expectativas realistas del tratamiento. La explicación de la susceptibilidad genética debe hacerse diferenciándola con las enfermedades hereditarias. Es probable que el impacto cognitivo impida al paciente asumir esta información en una sola consulta, este aspecto, así como su fatigabilidad durante el interrogatorio y el impacto cognitivo consecuencia de la enfermedad, deben ser siempre tenidos en cuenta<sup>(84)</sup>.

## **Tratamiento**

La heterogeneidad del SFC/EM hace muy difícil una recomendación general. La hasta ahora aparentemente incuestionable recomendación del ejercicio gradual<sup>(85)</sup> y la terapia cognitivo-conductual<sup>(86)</sup> como intervenciones terapéuticas más eficaces en todos los casos de SFC/EM, han sido puestas en cuestión por recientes trabajos y revisiones<sup>(87;88)</sup>. Probablemente debamos buscar los motivos para estas discrepancias en las diferencias entre los criterios diagnósticos aplicados, lo que amplía el espectro de utilidad de la terapia cognitiva, desde la curación<sup>(89)</sup> o la mejoría evidente<sup>(90)</sup>, hasta el empeoramiento del enfermo<sup>(91)</sup>.

Una vez más, la individualización del tratamiento y escuchar las impresiones del paciente, pueden aportar la clave de su eficacia más allá de la estadística.

No existe suficiente nivel de evidencia para la recomendación sólida de ningún tratamiento farmacológico<sup>(13)</sup>, aunque algunos fármacos han sugerido eficacia en síntomas y subgrupos concretos, como el modafinilo en los enfermos de SFC/EM con hipersomnia diurna<sup>(92)</sup>. En general se utilizan tratamientos sintomáticos que deben ser aplicados a las dosis mínimas del rango terapéutico y revisados en su eficacia, regularmente. En este aspecto, el dolor, que es un síntoma incapacitante muy frecuente en el SFC/EM, es olvidado frecuentemente<sup>(93)</sup>, cuando por el contrario, debemos intentar controlarlo.

Una vez establecido el diagnóstico, la intervención sobre todos los aspectos que potencien la fatigabilidad: trastorno del sueño, iatrogenia, sensibilidad química, aparición de somatizaciones, hipervigilancia, falta de adaptación, exceso de actividad física, exceso de inactividad, utilización de estimulantes, etc., debe ser abordada de forma consensuada con el enfermo<sup>(84)</sup>.

Aunque no parece mayor la frecuencia de intolerancia ortostática entre pacientes y controles<sup>(94)</sup>, éste es un síntoma muy incapacitante que, si está presente, puede requerir tratamiento. La prueba de la mesa basculante permite valorar la participación de la hipotensión mediada neuralmente o la taquicardia postural en el complejo sintomático que preocupa al enfermo<sup>(95)</sup>. Conviene recordar que las personas de más de 55 años pueden presentar respuestas excesivas ante la prueba de mesa basculante, por lo que debe desaconsejarse su práctica a partir de esa edad<sup>(96)</sup>.

Recientemente se ha postulado utilizar dosis bajas de glucocorticoides (< 15mg.) a modo de prueba terapéutica, en aquellos enfermos en los que se ha demostrado una disminución en su secreción basal y tras estimulación<sup>(97)</sup>.

La utilización, por el momento empírica, de inhibidores del estrés oxidativo parece razonable a la vista de las publicaciones que sugieren un incremento de factores de riesgo cardiovascular<sup>(59)</sup>.

Actualmente se aconseja sustituir el ejercicio gradual por el mantenimiento de una actividad física que no ocasione un empeoramiento del cuadro al día siguiente y definir bien, a través de un perfil personalizado, la intervención psicológica que hará que el enfermo acepte mejor su enfermedad y le enseñe a afrontarla. A diferencia del ejercicio físico, donde cabe discusión, el mantenimiento de actividad intelectual y cognitiva, adaptado a la situación clínica, es recomendable y no empeora al paciente<sup>(87)</sup>.

La aceptación, por parte del enfermo, de su nueva situación tiene una influencia directa en la calidad de vida<sup>(98)</sup> y es tal vez la intervención más eficaz a la espera de los avances de la ciencia.

### **El SFC/EM en niños y adolescentes**

Conviene recordar que el SFC/EM existe también en niños y adolescentes. De hecho, desde 1997, sabemos que es la causa más frecuente de absentismo escolar prolongado, con una prevalencia de 24,0 por 100.000 entre los 12 y 17 años de edad<sup>(99)</sup>.

Jason y colaboradores publicaron una nueva definición para el SFC/EM en niños y adolescentes que sugiere modificaciones respecto a la definición en los adultos tomando como base la canadiense, como la disminución del tiempo necesario para el diagnóstico a los tres meses (en lugar de seis) y nos recuerda que existen síntomas que son muy frecuentes, como el *rash* cutáneo o el dolor abdominal y que pueden incluso dominar el cuadro sindrómico. Como en los adultos, la coexistencia de fatiga física y cognitiva, son necesarias para el diagnóstico<sup>(100)</sup>.

En los niños, la fobia a la escuela, debe ser incluida en el proceso de diagnóstico diferencial, aunque es fácil diferenciarla porque los síntomas mejoran e incluso ceden absolutamente al quedarse en casa a diferencia del SFC/EM<sup>(101)</sup>.

En general, el pronóstico es mejor que en los adultos, hasta el punto de que a los 4,57 años del inicio de los síntomas, un 25% estaba totalmente recuperado<sup>(102)</sup> pero si la enfermedad no se tiene en cuenta, el impacto en la escolarización y la vida de relación del niño puede tener consecuencias de largo plazo.

### **El futuro, hoy**

Por el momento, un diagnóstico fiable, una información amplia y actualizada y tratar los síntomas, es la actuación médica más eficaz de cara al enfermo.

Sin embargo, debemos avanzar en diferenciar el SFC/EM de otras enfermedades a través de síntomas y signos más bien delimitados y, dentro del propio SFC/EM, la definición de subgrupos deberá permitir enfoques terapéuticos más eficaces y una mejor calidad de la investigación. El grupo de enfermos con SFC/EM debe ser diferenciado en los trabajos que se refieran a fibromialgia.

Es necesario que avancemos en la validación, en español y en catalán, de los instrumentos recomendados para la investigación y estudio del SFC/EM<sup>(74)</sup>. Barcelona dispone de tres unidades reconocidas internacionalmente como centros de excelencia en SFC/EM, tanto en aspectos clínicos como de investigación (Hospital Clínic, Hospital Vall d'Hebron, Clínica CIMA), se trata de una concentración única en el mundo que debería favorecer la aglutinación de más profesionales en torno al SFC/EM y liderar algunos aspectos en la investigación del mismo de una forma estable.

La identificación de los perfiles de susceptibilidad genética y la detección de los factores desencadenantes debería permitir una estrategia preventiva en algunos casos.

El reconocimiento del SFC/EM por parte de las autoridades sanitarias y agentes sociales y políticos debería ser modélico en este contexto y no lo es. Los llamados “comités de expertos” deben basarse en la realidad del conocimiento sobre la enfermedad, evitar tópicos y citas históricas, incluir expertos independientemente de su procedencia del sector público o privado y contar con la participación de expertos internacionales, como corresponde a un modelo actual y abierto del conocimiento.

Los enfermos bajo sospecha diagnóstica de SFC/EM deben ver confirmado su diagnóstico en centros de referencia y tratados en un contexto diferenciado de la fibromialgia y de otras formas de fatiga y astenia, aun en el supuesto de la presencia de comorbilidad. Los modelos de abordaje absoluto del SFC/EM en el nivel de la asistencia primaria, argumentados esencialmente en base a la accesibilidad, no han demostrado eficacia en el cribado entre el SFC/EM y otras formas de fatiga anormal. Los CDC recomiendan una estrategia multidisciplinar y especializada, que solo debe ser sustituida por la asistencia primaria si la primera es inaccesible. Esta organización realiza activas campañas de sensibilización sobre la enfermedad.

Deben establecerse métodos objetivos de evaluación de fatigabilidad que permitan el reconocimiento precoz del grado de invalidez a todos los niveles, en el contexto del impacto de la enfermedad en las actividades de la vida diaria y el seguimiento del curso natural de la enfermedad en cada caso.

La implicación de las citocinas y su papel en el SNC(56), parecen alentar sobre la exploración de nuevas indicaciones de los tratamientos biológicos<sup>(103)</sup>.

Los antivirales de nueva generación, como el Valganciclovir, se encuentran en fase de ensayo en pacientes con SFC/EM y títulos altos de Inmunoglobulina G de anticuerpos anti Herpes Virus Humano tipo 6 (HHV6) y virus de Epstein Barr (HHV4 ó EBV)<sup>(104;105)</sup>.

Otras opciones terapéuticas de futuro, como la terapia génica, las técnicas de aféresis y la inmunoterapia, exceden las posibilidades editoriales de esta actualización.

---

Correspondencia: Dr. Ferran J. Garcia-Fructuoso

Servicio de Reumatología

Clínica CIMA

Passeig Manuel Girona, 23-33

08034-Barcelona

Tel. (+34) 935522700

Dirección electrónica: [ferran.garcia@cimaclinic.com](mailto:ferran.garcia@cimaclinic.com)

Original entregado: 24/12/2007

## Referencias Bibliográficas

- (1) Fukuda K, Straus SE, Hickie I, Sharpe MC, Dobbins JG, Komaroff A. The chronic fatigue syndrome: a comprehensive approach to its definition and study. International Chronic Fatigue Syndrome Study Group. *Ann Intern Med* 1994; 121(12):953-9.
- (2) Njoku MG, Jason LA, Torres-Harding SR. The prevalence of chronic fatigue syndrome in Nigeria. *J Health Psychol* 2007; 12(3):461-74.
- (3) Reeves WC, Jones JF, Maloney E, Heim C, Hoaglin DC, Boneva RS et al. Prevalence of chronic fatigue syndrome in metropolitan, urban, and rural Georgia. *Popul Health Metr* 2007; 5:5.
- (4) Wilson A, Hickie I, Hadzi-Pavlovic D, Wakefield D, Parker G, Straus SE et al. What is chronic fatigue syndrome? Heterogeneity within an international multicentre study. *Aust N Z J Psychiatry* 2001; 35(4):520-7.
- (5) Reeves WC, Lloyd A, Vernon SD, Klimas N, Jason LA, Bleijenberg G et al. Identification of ambiguities in the 1994 chronic fatigue syndrome research case definition and recommendations for resolution. *BMC Health Serv Res* 2003; 3(1):25.
- (6) Carruthers BM. Definitions and aetiology of myalgic encephalomyelitis: How the Canadian consensus clinical definition of myalgic encephalomyelitis works. *J Clin Pathol* 2007; 60(2):117-9.
- (7) Reyes M, Nisenbaum R, Hoaglin DC, Unger ER, Emmons C, Randall B et al. Prevalence and incidence of chronic fatigue syndrome in Wichita, Kansas. *Arch Intern Med* 2003; 163(13):1530-6.
- (8) Carville SF, rendt-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* 2007.
- (9) Jones JF, Nisenbaum R, Solomon L, Reyes M, Reeves WC. Chronic fatigue syndrome and other fatiguing illnesses in adolescents: a population-based study. *J Adolesc Health* 2004; 35(1):34-40.
- (10) Rimes KA, Goodman R, Hotopf M, Wessely S, Meltzer H, Chalder T. Incidence, prognosis, and risk factors for fatigue and chronic fatigue syndrome in adolescents: a prospective community study. *Pediatrics* 2007; 119(3):e603-e609.
- (11) Diaz-Caneja Greciano A, Rodriguez Sosa JT, guilera Albesa S, Sanchez-Carpintero R, Soutullo Esperon C. Chronic fatigue syndrome in a 15-year-old girl. *An Pediatr* 2007; 67(1):74-7.
- (12) Bowen J, Pheby D, Charlett A, McNulty C. Chronic Fatigue Syndrome: a survey of GPs' attitudes and knowledge. *Fam Pract* 2005; 22(4):389-93.
- (13) Prins JB, van der Meer JW, Bleijenberg G. Chronic fatigue syndrome. *Lancet* 2006; 367(9507):346-55.
- (14) Cairns R, Hotopf M. A systematic review describing the prognosis of chronic fatigue syndrome. *Occup Med (Lond)* 2005; 55(1):20-31.

- (15) Hamilton WT, Gallagher AM, Thomas JM, White PD. The prognosis of different fatigue diagnostic labels: a longitudinal survey. *Fam Pract* 2005; 22(4):383-8.
- (16) Baker R, Shaw EJ. Diagnosis and management of chronic fatigue syndrome or myalgic encephalomyelitis (or encephalopathy): summary of NICE guidance. *BMJ* 2007; 335(7617):446-8.
- (17) Neu D, Mairesse O, Hoffmann G, Dris A, Lambrecht LJ, Linkowski P et al. Sleep quality perception in the chronic fatigue syndrome: correlations with sleep efficiency, affective symptoms and intensity of fatigue. *Neuropsychobiology* 2007; 56(1):40-6.
- (18) Multiple chemical sensitivity: a 1999 consensus. *Arch Environ Health* 1999; 54(3):147-9.
- (19) Nogue S, Fernandez-Sola J, Rovira E, Montori E, Fernandez-Huerta JM, Munne P. [Multiple chemical sensitivity: study of 52 cases]. *Med Clin (Barc )* 2007; 129(3):96-8.
- (20) Brown MM, Jason LA. Functioning in individuals with chronic fatigue syndrome: increased impairment with co-occurring multiple chemical sensitivity and fibromyalgia. *Dyn Med* 2007; 6:9.
- (21) Chester AC, Levine PH. The natural history of concurrent sick building syndrome and chronic fatigue syndrome. *J Psychiatr Res* 1997; 31(1):51-7.
- (22) Hawk C, Jason LA, Torres-Harding S. Differential diagnosis of chronic fatigue syndrome and major depressive disorder. *Int J Behav Med* 2006; 13(3):244-51.
- (23) Gallagher AM, Coldrick AR, Hedge B, Weir WR, White PD. Is the chronic fatigue syndrome an exercise phobia? A case control study. *J Psychosom Res* 2005; 58(4):367-73.
- (24) Martin A, Chalder T, Rief W, Braehler E. The relationship between chronic fatigue and somatization syndrome: a general population survey. *J Psychosom Res* 2007; 63(2):147-56.
- (25) Cho HJ, Hotopf M, Wessely S. The placebo response in the treatment of chronic fatigue syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Psychosom Med* 2005; 67(2):301-13.
- (26) Vercoulen JH, Swanink CM, Zitman FG, Vreden SG, Hoofs MP, Fennis JF et al. Randomised, double-blind, placebo-controlled study of fluoxetine in chronic fatigue syndrome. *Lancet* 1996; 347(9005):858-61.
- (27) Cleare AJ. The neuroendocrinology of chronic fatigue syndrome. *Endocr Rev* 2003; 24(2):236-52.
- (28) Jerjes WK, Peters TJ, Taylor NF, Wood PJ, Wessely S, Cleare AJ. Diurnal excretion of urinary cortisol, cortisone, and cortisol metabolites in chronic fatigue syndrome. *J Psychosom Res* 2006; 60(2):145-53.
- (29) Cusco-Segarra AM, Garcia-Fructuoso FJ, Lopez-Crespi F, Poca-Dias, V. Validation and Usefulness of the Quick Environment Exposure Sensitivity Inventory (QEESI©) in the Spanish Population. In: 8th International IACFS Conference on Chronic Fatigue Syndrome, Fibromyalgia and other Related Illnesses. January 2007. Fort Lauderdale, Florida, EEUU.
- (30) Fang H, Xie Q, Boneva R, Fostel J, Perkins R, Tong W. Gene expression profile exploration of a large dataset on chronic fatigue syndrome. *Pharmacogenomics* 2006; 7(3):429-40.
- (31) Goertzel BN, Pennachin C, de Souza CL, Gurbaxani B, Maloney EM, Jones JF. Combinations of single nucleotide polymorphisms in neuroendocrine effector and receptor genes predict chronic fatigue syndrome. *Pharmacogenomics* 2006; 7(3):475-83.

- (32) Kerr J, Burke B, Petty R, Gough J, Fear D, David M et al. Seven genomic subtypes of Chronic Fatigue Syndrome / Myalgic Encephalomyelitis (CFS/ME): a detailed analysis of gene networks and clinical phenotypes. *J Clin Pathol* 2007.
- (33) White PD. What causes chronic fatigue syndrome? *BMJ* 2004; 329(7472):928-9.
- (34) van Geelen SM, Sinnema G, Hermans HJ, Kuis W. Personality and chronic fatigue syndrome: methodological and conceptual issues. *Clin Psychol Rev* 2007; 27(8):885-903.
- (35) White C, Schweitzer R. The role of personality in the development and perpetuation of chronic fatigue syndrome. *J Psychosom Res* 2000; 48(6):515-24.
- (36) Blenkiron P, Edwards R, Lynch S. Associations between perfectionism, mood, and fatigue in chronic fatigue syndrome: a pilot study. *J Nerv Ment Dis* 1999; 187(9):566-70.
- (37) Le Bon O, Cappeliez B, Neu D, Stulens L, Hoffmann G, Hansenne M et al. Personality profile of patients with chronic fatigue syndrome. *J Chronic Fatigue Syndr* 2007; 14(1):55-68.
- (38) Harvey SB, Wadsworth M, Wessely S, Hotopf M. The relationship between prior psychiatric disorder and chronic fatigue: evidence from a national birth cohort study. *Psychol Med* 2007;1-8.
- (39) Hatcher S, House A. Life events, difficulties and dilemmas in the onset of chronic fatigue syndrome: a case-control study. *Psychol Med* 2003; 33(7):1185-92.
- (40) Heim C, Wagner D, Maloney E, Papanicolaou DA, Solomon L, Jones JF et al. Early adverse experience and risk for chronic fatigue syndrome: results from a population-based study. *Arch Gen Psychiatry* 2006; 63(11):1258-66.
- (41) Chia JK, Chia AY. Chronic fatigue syndrome is associated with chronic enterovirus infection of the stomach. *J Clin Pathol* 2007.
- (42) Cameron B, Galbraith S, Zhang Y, Davenport T, Vollmer-Conna U, Wakefield D et al. Gene expression correlates of postinfective fatigue syndrome after infectious mononucleosis. *J Infect Dis* 2007; 196(1):56-66.
- (43) Ablashi DV, Berneman ZN, Kramarsky B, Asano Y, Choudhury S, Pearson GR. Human herpesvirus-7 (HHV-7). *In Vivo* 1994; 8(4):549-54.
- (44) Beqaj SH, Lerner AM, Fitzgerald JT. Immunoassay with cytomegalovirus early antigens from gene products p52 and CM2 (UL44 and UL57) detect active infection in patients with chronic fatigue syndrome. *J Clin Pathol* 2007.
- (45) Chapenko S, Krumina A, Kozireva S, Nora Z, Sultanova A, Viksna L et al. Activation of human herpesviruses 6 and 7 in patients with chronic fatigue syndrome. *J Clin Virol* 2006; 37 Suppl 1:S47-S51.
- (46) Hickie I, Davenport T, Wakefield D, Vollmer-Conna U, Cameron B, Vernon SD et al. Post-infective and chronic fatigue syndromes precipitated by viral and non-viral pathogens: prospective cohort study. *BMJ* 2006; 333(7568):575.
- (47) Appel S, Chapman J, Shoenfeld Y. Infection and vaccination in chronic fatigue syndrome: myth or reality? *Autoimmunity* 2007; 40(1):48-53.
- (48) Bates MN. Mercury amalgam dental fillings: an epidemiologic assessment. *Int J Hyg Environ Health* 2006; 209(4):309-16.
- (49) Larun L, Malterud K. Identity and coping experiences in Chronic Fatigue Syndrome: A synthesis of qualitative studies. *Patient Educ Couns* 2007; 69(1-3):20-8.

- (50) Evengard B, Grans H, Wahlund E, Nord CE. Increased number of *Candida albicans* in the faecal microflora of chronic fatigue syndrome patients during the acute phase of illness. *Scand J Gastroenterol* 2007;1-2.
- (51) Godfrey E, Chalder T, Ridsdale L, Seed P, Ogden J. Investigating the active ingredients of cognitive behaviour therapy and counselling for patients with chronic fatigue in primary care: developing a new process measure to assess treatment fidelity and predict outcome. *Br J Clin Psychol* 2007; 46(Pt 3):253-72.
- (52) Vervoort T, Crombez G, Buysse A, Goubert L, Backer TD, Ickes W. Brief report: The accuracy of parents for the thoughts and feelings of their adolescent suffering from chronic fatigue: a preliminary study of empathy. *J Pediatr Psychol* 2007; 32(4):494-9.
- (53) Stanley I, Salmon P, Peters S. Doctors and social epidemics: the problem of persistent unexplained physical symptoms, including chronic fatigue. *Br J Gen Pract* 2002; 52(478):355-6.
- (54) Maquet D, Demoulin C, Crielaard JM. Chronic fatigue syndrome: a systematic review. *Ann Readapt Med Phys* 2006; 49(6):337-27.
- (55) Van HB, Verheyen L, Pardaens K, Luyten P, Van WP. Rehabilitation of decreased motor performance in patients with chronic fatigue syndrome: should we treat low effort capacity or reduced effort tolerance? *Clin Rehabil* 2007; 21(12):1121-42.
- (56) Tomoda A, Joudoi T, Rabab e, Matsumoto T, Park TH, Miike T. Cytokine production and modulation: comparison of patients with chronic fatigue syndrome and normal controls. *Psychiatry Res* 2005; 134(1):101-4.
- (57) Richards RS, Wang L, Jelinek H. Erythrocyte oxidative damage in chronic fatigue syndrome. *Arch Med Res* 2007; 38(1):94-8.
- (58) Fremont M, Vaeyens F, Herst CV, De Meirleir K, Englebienne P. Antiviral pathway deregulation of chronic fatigue syndrome induces nitric oxide production in immune cells that precludes a resolution of the inflammatory response. *J Chronic Fatigue Syndr* 2006; 13(4):17-28.
- (59) Spence VA, Kennedy G, Belch JJ, Hill A, Khan F. Low grade inflammation and arterial wave reflection in patients with chronic fatigue syndrome. *Clin Sci (Lond)* 2007.
- (60) Patarca R. Cytokines and chronic fatigue syndrome. *Ann N Y Acad Sci* 2001; 933:185-200.
- (61) Klimas NG, Salvato FR, Morgan R, Fletcher MA. Immunologic abnormalities in chronic fatigue syndrome. *J Clin Microbiol* 1990; 28(6):1403-10.
- (62) Maes M, Mihaylova I, Bosmans E. Not in the mind of neurasthenic lazybones but in the cell nucleus: patients with chronic fatigue syndrome have increased production of nuclear factor kappa beta. *Neuro Endocrinol Lett* 2007; 28(4):456-62.
- (63) Mihaylova I, DeRuyter M., Rummens JL, Bosmans E, Maes M. Decreased expression of CD69 in chronic fatigue syndrome in relation to inflammatory markers: Evidence for a severe disorder in the early activation of T lymphocytes and natural killer cells. *Neuroend Lett*, 2007;28(4):477-83.
- (64) Nishikai M. [Antinuclear antibodies in patients with chronic fatigue syndrome]. *Nippon Rinsho* 2007; 65(6):1067-70.
- (65) Fremont M, Vaeyens F, Herst CV, De MK, Englebienne P. 37-Kilodalton/83-kilodalton RNase L isoform ratio in peripheral blood mononuclear cells: analytical performance and relevance for chronic fatigue syndrome. *Clin Diagn Lab Immunol* 2005; 12(10):1259-60.

- (66) Vojdani A, Ghoneum M, Choppa PC, Magtoto L, Lapp CW. Elevated apoptotic cell population in patients with chronic fatigue syndrome: the pivotal role of protein kinase RNA. *J Intern Med* 1997; 242(6):465-78.
- (67) Cook DB, O'Connor PJ, Lange G, Steffener J. Functional neuroimaging correlates of mental fatigue induced by cognition among chronic fatigue syndrome patients and controls. *Neuroimage* 2007; 36(1):108-22.
- (68) de Lange FP, Kalkman JS, Bleijenberg G, Hagoort P, van der Meer JW, Toni I. Gray matter volume reduction in the chronic fatigue syndrome. *Neuroimage* 2005; 26(3):777-81.
- (69) Chaudhuri A, Behan PO. Fatigue in neurological disorders. *Lancet* 2004; 363(9413):978-88.
- (70) Nye F. Chronic fatigue syndrome and myalgic encephalomyelitis: the 2007 guidelines from the National Institute of Clinical Excellence. *J Infect* 2007; 55(6):569-71.
- (71) Hairon N. NICE guidance on managing chronic fatigue syndrome/ME. *Nurs Times* 2007; 103(39):21-2.
- (72) Chronic fatigue syndrome. Clinical practice guidelines. *Med J Aust* 2002; 176 Suppl:S23-S56.
- (73) Carruthers BM, Jain AK, DeMeirleir KL, Peterson DL., Klimas NG, Lemer AM, Bested AC, Flor-Henry P, Joshi P, Powles ACP, Sherkey JA, Van de Sande MI. Myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: Clinical working case definition, diagnostic and treatment protocols. *J. Chronic Fatigue Syndr.* 2003 ; 11:1 (7-115) .
- (74) Reeves WC, Wagner D, Nisenbaum R, Jones JF, Gurbaxani B, Solomon L et al. Chronic fatigue syndrome--a clinically empirical approach to its definition and study. *BMC Med* 2005; 3:19.
- (75) American Medical Association Press . Guides to the Evaluation of Permanent Impairment, 5th Edition. Chicago, Illinois, 2001.
- (76) Cusco-Segarra AM, Garcia-Fructuoso FJ, Lopez-Crespi F, Poca-Dias, V, Garcia-Blanco S, Santos, C. Computer-assisted cognitive function assessment in fibromyalgia, chronic fatigue syndrome and multiple chemical sensitivity patients. In: 8th International IACFS Conference on Chronic Fatigue Syndrome, Fibromyalgia and other Related Illnesses. January 2007. Fort Lauderdale, Florida, EEUU.
- (77) Coetzer P, Lockyer I, Schorn D, Boshoff L. Assessing Impairment and Disability for Syndromes Presenting With Chronic Fatigue. *J Insur Med* 2001 ;33:170-182
- (78) Afari N, Buchwald D. Chronic fatigue syndrome: a review. *Am J Psychiatry* 2003; 160(2):221-36.
- (79) Naschitz JE, Rosner I, Rozenbaum M, Naschitz S, Musafia-Priselac R, Shaviv N et al. The head-up tilt test with haemodynamic instability score in diagnosing chronic fatigue syndrome. *QJM* 2003; 96(2):133-42.
- (80) Siegel SD, Antoni MH, Fletcher MA, Maher K, Segota MC, Klimas N. Impaired natural immunity, cognitive dysfunction, and physical symptoms in patients with chronic fatigue syndrome: preliminary evidence for a subgroup? *J Psychosom Res* 2006; 60(6):559-66.
- (81) Jason LA, Corradi K, Torres-Harding S, Taylor RR, King C. Chronic fatigue syndrome: the need for subtypes. *Neuropsychol Rev* 2005; 15(1):29-58.
- (82) Schmaling KB, Smith WR, Buchwald DS. Significant other responses are associated with fatigue and functional status among patients with chronic fatigue syndrome. *Psychosom Med* 2000; 62(3):444-50.

- (83) Nijs J, Demol S, Wallman K. Can submaximal exercise variables predict peak exercise performance in women with chronic fatigue syndrome? *Arch Med Res* 2007; 38(3):350-3.
- (84) Garcia-Fructuoso F, Cusco-Segarra A, Poca-Dias V. *Abriendo Camino. Principios Básicos de Fibromialgia, Fatiga Crónica e Intolerancia Química Múltiple*. Tarannà Edicions, Barcelona, 2007.
- (85) Price JR, Couper J. Cognitive behaviour therapy for adults with chronic fatigue syndrome (Cochrane Review).A: Update Software, editor The Cochrane Library.Oxford:2000.
- (86) Deale A, Chalder T, Marks I, Wessely S. Cognitivebehaviour therapy for chronic fatigue syndrome: a randomized controlled trial. *Am J Psychiatry* 1997;154(3):408-414.
- (87) Yoshiuchi K, Cook DB, Ohashi K, Kumano H, Kuboki T, Yamamoto Y et al. A real-time assessment of the effect of exercise in chronic fatigue syndrome. *Physiol Behav* 2007; 92(5):963-8.
- (88) Malouff JM, Thorsteinsson EB, Rooke SE, Bhullar N, Schutte NS. Efficacy of cognitive behavioral therapy for chronic fatigue syndrome: A meta-analysis. *Clin Psychol Rev* 2007.
- (89) Knoop H, Bleijenberg G, Gielissen MF, van der Meer JW, White PD. Is a full recovery possible after cognitive behavioural therapy for chronic fatigue syndrome? *Psychother Psychosom* 2007; 76(3):171-6.
- (90) Godas ST, Gomez-Gil E, Fernandez-Sola J, Fernandez-Huertas JM. [Significant increase of functional status and decrease of fatigue in patients with chronic fatigue syndrome after completing cognitive behavioural group therapy]. *Med Clin (Barc)* 2005; 125(14):556.
- (91) Black CD, O'Connor PJ, McCully KK. Increased daily physical activity and fatigue symptoms in chronic fatigue syndrome. *Dyn Med* 2005; 4(1):3.
- (92) Garcia-Fructuoso F, Fernández-Solá J, Poca-Dias V, Fernández-Huerta JM, Fernandez-Sola A. Effect of Modafinil on Daytime Hypersomnia in Patients with Chronic Fatigue Syndrome. In: 8th International IACFS Conference on Chronic Fatigue Syndrome, Fibromyalgia and other Related Illnesses. January 2007. Fort Lauderdale, Florida, EEUU.
- (93) Meeus M, Nijs J, Meirleir KD. Chronic musculoskeletal pain in patients with the chronic fatigue syndrome: a systematic review. *Eur J Pain* 2007; 11(4):377-86.
- (94) Jones JF, Nicholson A, Nisenbaum R, Papanicolaou DA, Solomon L, Boneva R et al. Orthostatic instability in a population-based study of chronic fatigue syndrome. *Am J Med* 2005; 118(12):1415.
- (95) Rowe PC, Lucas KE. Orthostatic intolerance in chronic fatigue syndrome. *Am J Med* 2007; 120(3):e13.
- (96) Huisman HW, Pretorius PJ, Van Rooyen JM, et al. Effects of age on outcome of tilt-table testing. *Am J Cardiol* 1999;83:1055-8. 19.
- (97) Holtorf K. Diagnosis and Treatment of Hypothalamic-Pituitary-Adrenal (HPA) Axis Dysfunction in Patients with Chronic Fatigue Syndrome (CFS) and Fibromyalgia (FM). *J. Chronic Fatigue Syndr.* ,2007;14(3).
- (98) Van DS, Crombez G, Van HB, Mariman A, Michielsen W. Well-being in patients with chronic fatigue syndrome: the role of acceptance. *J Psychosom Res* 2006; 61(5):595-9.
- (99) Dowsett EG, Colby J. Chronic fatigue syndrome in children. Journal was wrong to criticise study in schoolchildren. *BMJ* 1997; 315(7113):949.

- (100) Jason LA, Jordan K, Miike T, Bell DS, Lapp C, Torres-Harding S, Rowe K, Gurwitt A, DeMeirleir K, *et al.* A Pediatric Case Definition for Myalgic Encephalomyelitis and Chronic Fatigue Syndrome. *J. Chronic Fatigue Syndr.* , 2006;13:1-44.
- (101) Tomoda A. [School phobia and childhood chronic fatigue syndrome (CCFS)]. *Nippon Rinsho* 2007; 65(6):1121-33.
- (102) Gill AC, Dosen A, Ziegler JB. Chronic fatigue syndrome in adolescents: a follow-up study. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2004; 158(3):225-9.
- (103) Hoseini SS, Gharibzadeh S. Potential drugs for improving chronic fatigue syndrome. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2007; 19(4):472.
- (104) Lerner AM, Beqaj SH, Deeter RG, Fitzgerald JT. Valacyclovir treatment in Epstein-Barr virus subset chronic fatigue syndrome: thirty-six months follow-up. *In Vivo* 2007; 21(5):707-13.
- (105) Kogelnik AM, Loomis K, Hoegh-Petersen M, Rosso F, Hischer C, Montoya JG. Use of valganciclovir in patients with elevated antibody titers against Human Herpesvirus-6 (HHV-6) and Epstein-Barr Virus (EBV) who were experiencing central nervous system dysfunction including long-standing fatigue. *Journ Clin Vir*, 2006; 37 (1): S33-S38.