



Síndrome de fatiga crónica en niños y adolescentes

**Dra. Yolanda Correa Bautista,* Dr. José Antonio Ortega Martell,*
Dra. Guadalupe Rosiles Sánchez,* Dra. Ileana Jiménez Córdoba,*
Dra. Claudia Almendares Flores,* Dr. Renato Berrón Pérez,**
Dr. José G Huerta López*****

RESUMEN

El síndrome de fatiga crónica (SFC) es una enfermedad compleja, caracterizada por fatiga incapacitante, grave y múltiples signos y síntomas, tanto físicos como neurológicos. En el siglo XVIII se hizo la primera descripción de esta enfermedad reportándola como una entidad de etiología desconocida. La fatiga crónica es un síntoma frecuente con una prevalencia estimada de 24%. En 1988 fue descrita por un grupo internacional de expertos, debido a su incidencia creciente. En 1988 el centro para la prevención y control de enfermedades (CDC) estableció por primera vez los criterios diagnósticos en Estados Unidos de Norteamérica con una modificación posterior en 1994. Así como ocurre con otras enfermedades de etiología no bien definida, el diagnóstico de SFC es de exclusión. La mayoría de los casos se han reportado en mujeres entre 20 y 50 años de edad. Varios estudios han reportado la epidemiología, síntomas y evolución del SFC en niños y adolescentes. Estos estudios han mostrado muchas semejanzas entre las manifestaciones de niños, adolescentes y adultos, pero también algunas diferencias importantes. Los niños y adolescentes generalmente son llevados más tempranamente a consulta y presentan más frecuentemente síntomas como dolor abdominal y generalmente tienen mejor evolución a lo reportado en adultos. Se han propuesto muchas etiologías diferentes para el SFC. Sin embargo, es posible que la interacción compleja de diferentes factores den como resultante el SFC. Su tratamiento es sólo paliativo.

Palabras clave: Síndrome de fatiga crónica.

ABSTRACT

Chronic Fatigue Syndrome (CSF) is a complex illness characterized by severe, incapacitating fatigue as well as numerous physical complaints neurological impairments. The first report of the disease was in the 18th Century describing it as an illness of unknown etiology. The chronic fatigue is a common complain with an estimated prevalence of 24%. In 1988 the Chronic Fatigue Syndrome was defined by the experts due to an increase in the recognition of the disease. In 1988 The Center for disease Control and prevention (CDC) first established the diagnostic criteria in the United States, with a modification published in 1994. As well as other

* Residente de Alergia e Inmunología.

** Médico adscrito del Servicio de Inmunología.

*** Jefe de Servicio de Inmunología y Alergia.



non well defined diseases, the diagnosis of the CFS is frequently done by exclusion of other conditions. Many cases have been reported around the world more common in women between 20-50 years of age. Several studies have described the epidemiology, symptoms and outcome of the chronic fatigue syndrome in children and adolescents.

These studies have demonstrates many similarities among children and adolescents, and adults with, chronic fatigue, but several important differences as well; children and adolescents generally present earlier for evaluation, more often have "pediatric" symptoms (such as abdominal pain) as prominent complains, and generally have an outcome that is much better than that reported in adults. Many different etiologies have been proposed for CFS. However, it is also possible that there are different etiologies or causative factors that results in the symptoms complex known as CFS. The treatment is mostly supportive.

Key words: Chronic fatigue syndrome, children adolescent.

El síndrome de fatiga crónica (SFC) es un desorden complejo caracterizado por fatiga severa e incapacitante, así con numerosas características físicas y desajustes neurológicos los síntomas son de naturaleza autolimitada, frecuentemente pueden acompañarse de agotamiento físico o estrés y puede persistir por meses o años.¹⁻³

Los antecedentes históricos son importantes, ya que a pesar de que se le haya presentado como un padecimiento propio de la segunda mitad del siglo XX, estos casos no constituyen un fenómeno nuevo, fueron particularmente comunes a mitad del siglo XIX. El médico neoyorquino George Bread le llamó "neuroastenia", por ser una neurosis caracterizada por debilidad y fatiga² posteriormente "síndrome de esfuerzo", en 1894 Sr. William Gowers le llamó "fibrositis" para designar la ocurrencia de dolor muscular difuso sin explicación detectable, fue evolucionando hasta convertirse en "fibromialgia".⁴

En 1934 se produjo un brote importante de enfermedad paralizante entre el personal del Hospital General del condado de los Ángeles, a los brotes posteriores les llamaron "neuromiastenia epidémica" uno de éstos ocurridos en el Royal Free Hospital de Londres descrita como "encefalomielitis miálgica benigna" luego abreviada "encefalomielitis miálgica". Los cuidadosos estudios fisiológicos de Richard Edwards han establecido que los pacientes padecen fatiga subjetiva central y no un trastorno miopático.⁴ A mediados de 1980 este daño fue popularmente llamado "EVB crónico". Para crear un nombre oficial y definición del daño, el centro para el control de enfermedades (CDS) reunió al grupo de expertos quienes lo denominaron síndrome de fatiga crónica, publicando los criterios médicos y los estudios para selección de estos pacientes en marzo de 1988, *Annals of Internal Medicine*, con una modificación en 1994.^{1,2}

El diagnóstico se basa en los encuentros clínicos más no hay pruebas de laboratorio que apoyen el SFC. Estos criterios diagnósticos de la CDC están dirigidos a los adultos y no definen adecuadamente en la población pediátrica.^{1,2}

Presentación típica en adolescentes

La mayoría de los pacientes son entre los 10 a los 12 años, previamente deportistas y ambiciosos, de nivel socioeconómico medio y con algún familiar con SFC, los pacientes son predominantemente femeninas (radio 4:1).⁸ Los niños pequeños no son capaces de describir su fatiga y limitación de sus actividades, además ellos pueden no tener aún bien establecido su nivel de actividades y es difícil poder hacer comparación con sus actividades previas con las actuales, pueden presentarse irritables o algún rango de distracción. Los síntomas como el dolor abdominal pueden ocurrir en la población pediátrica con SFC y puede no ser común en adultos, el exantema, mareo e hipotensión también han sido reportados frecuentemente en la población pediátrica. Bell reportó que los acompañantes más comunes en adolescentes son: fatiga, cefalea, dolor de garganta, dolor abdominal, disturbios en la concentración y la memoria, disturbios del sueño. Los desórdenes psiquiátricos están incrementados en adolescentes con historia de SFC severo, y los factores comunes predisponentes como desórdenes de ansiedad puede incrementar el riesgo de SFC.³³

En suma, algunos aspectos de los criterios del CDS pueden dificultar el diagnóstico en niños. Por ejemplo, 6 meses de evolución de fatiga es un tiempo prolongado en la vida del niño o el adolescente. El origen de los síntomas de aquéllos con presentación aguda o insidiosa son virtualmente indistinguibles. Finalmente la estipulación diagnóstica de síntomas como dolor faríngeo o mialgias puede ser previo a la presentación de fatiga. (D. Bell octubre de 1996). Los padres y los médicos pueden equivocar el diagnóstico por fobia a la escuela, ansiedad.¹

Krillov y cols. estudiaron 94 adolescentes, el 82% tuvo mejoría importante y resolución completa de los síntomas en 1 a 6 años.⁸

Epidemiología

No hay estudios epidemiológicos específicos para niños, sin embargo, los reportes han indicado que el SFC



es menos común en niños que en adultos, la actual literatura revela la preponderancia de SFC en adultos mujeres, esto aparenta ser verdadero en pediatría, sin embargo otros autores han demostrado igual distinción entre hombres y mujeres después de la pubertad, aparentemente el número de niñas llega a ser igual a los hombres reportados, estos resultados refuerzan las características estereotípicas del proceso, así como su afectación a niveles socioeconómicos altos y medios, una minoría de la población afroamericana y los países en vías de desarrollo han sido reportados en la literatura epidemiológica de SFC. Estos estudios epidemiológicos se han relacionado con la baja estimación de los médicos que minimizan la fatiga de sus pacientes o son escépticos en el diagnóstico de SFC. Gurnenn y cols. encontraron una prevalencia general de 4,6-113/100,000 y Llord y cols. una prevalencia general de 37.1/100,000. Wesseley y cols. llevaron a cabo un estudio de los rangos de prevalencia usando los criterios de la CDS de 1994, encontrando una alta prevalencia con rangos de 1800/100,000.¹⁻³

Estudios epidemiológicos incluyendo niños y adolescentes

Llord y cols. publicaron la prevalencia estimada de la comunidad australiana estudiada, 5.5/100,000 para niños y adolescentes entre 0-9 años y 47.9/100,000 para niños y adolescentes de 10-19 años, este estudio obtuvo un rango de prevalencia estimada de 37.1 casos/100,000, los resultados de este estudio sugieren que los adolescentes tienen alto riesgo de desarrollar SFC tanto como los adultos, una principal limitante de estos resultados fue el bajo número de trabajadores de la salud que participaron en este estudio. Recientemente la CDS ha hecho algunos esfuerzos en obtener los rangos de prevalencia de la SFC en pediatría en diferentes áreas geográficas. Un estudio se realizó en Atlanta Reno, Grand Rapids y Wichita. Los autores estiman adolescentes en edades de 12-17, 8.7 casos por/100,000 tuvieron sintomatología de fatiga y 2.7/100,000 tuvieron fatiga crónica.¹

Diagnóstico

El SFC fue definido por el centro de control y prevención de enfermedades en los Estados Unidos (CDS) para establecer uniformidad en el diagnóstico y con el propósito de investigación.³

Cuando en 1998 los criterios originalmente definidos de la CDC, dos criterios mayores son necesarios (*Cuadro I*).

1. Fatiga debilitante con reducción de la actividad mayor del 50% con al menos 6 meses de evolución, inexplicable, persistente, no aliviada por el descanso, y que resulta en una disminución substancial de la actividad ocupacional, educacional, social, o actividades personales.

2. Síntomas no explicados por otras enfermedades médicas o psiquiátricas.

Cuadro I. Criterios mayores².

1. Fatiga debilitante con disminución de la actividad > 50% por lo menos 6 meses de evolución.
2. Síntomas no explicados por otras enfermedades médicas o psiquiátricas.

De los siguientes criterios menores (*Cuadro II*) se dividen en:

1. Seis criterios sintomáticos.
2. Al menos dos criterios físicos o al menos 8 criterios sintomáticos.

CRITERIOS SINTOMÁTICOS

Dolor de la garganta. Dolor cervical o linfadenopatía maxil. Dolor o molestias musculares. Cefalea.

Fatiga generalizada y prolongada después de la actividad. Artralgias.

Desórdenes neuropsicológicos, alteraciones severas y persistentes en la memoria a corto plazo, como fobia, escotoma, pérdida de memoria, irritabilidad y confusión, pérdida de la concentración o depresión. Disturbios del sueño (no descanso). Síntomas complejos desarrollados en los primeros días. Fiebre leve de 38.6°C, debilidad muscular generalizada.

CRITERIOS FÍSICOS

Fiebre baja corroborada por el médico. Faringitis no exudativa. Nódulos cervicales o axilares palpables.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN (*Cuadro III*)

Una condición médica que explique la fatiga crónica: hipotiroidismo, apnea del sueño o efectos secundarios de medicamentos.

Desórdenes médicos que no se hayan remitido completamente y cuya actividad pueda explicar la fatiga como hepatitis B, C.

Cuadro II. Criterios menores.

Criterios físicos:

Fiebrícula faringitis no exudativa. Nódulos cervicales o axilares palpables.

Criterios sintomáticos⁸

Dolor de garganta, cervical muscular linfadenopatía maxilar, cefalea. Artralgias, desórdenes neuropsicológicos, confusión, pérdida de la concentración o depresión. Disturbios del sueño, fiebrícula, debilidad muscular generalizada.



Cuadro III.

Criterios de exclusión

Hipotiroidismo, apnea del sueño o efectos secundarios de medicamentos.

Hepatitis B, C.

Depresión mayor manifestaciones psicóticas, trastornos afectivos bipolares, esquizofrenia, anorexia nervosa o bulimia nervosa. Abuso de alcohol u otras sustancias. Obesidad severa.

Condiciones que no son excluyentes

Fibromialgia, desórdenes de ansiedad, depresión no psicótica y no melancólica, neuroastenia. Hipotiroidismo con adecuado tratamiento.

Datos clínicos y laboratoriales insuficientes para sugerir la presencia de una enfermedad excluyente, enfermedad de Lyme con terapia definitiva para controlarla adecuadamente y con fatiga persistente.

Depresión mayor pasada o actual con melancolía o manifestaciones psicóticas, trastornos afectivos bipolares, esquizofrenia, anorexia nervosa o bulimia nervosa.

Abuso de alcohol u otras sustancias dos años previos a la presentación de síndrome de fatiga crónica.

Obesidad severa (índice de masa corporal > de 45%).

CONDICIONES QUE NO SON EXCLUYENTES

Condiciones que no son definidas por síntomas pero no confirmadas por pruebas de laboratorio (fibromialgia, desórdenes de ansiedad, depresión no psicótica y no melancólica, neuroastenia).

Condiciones bajo específico tratamiento suficiente para controlar los síntomas como hipotiroidismo.

Encuentros por examen físico o anormalidades de laboratorios que son insuficientes para sugerir la presencia de una enfermedad exclusiva.

Alguna condición como enfermedad de Lyme que fue tratada con terapia definitiva para controlarla antes de la presentación de fatiga.

Hay especial escepticismo en el uso de estos criterios en niños, los 6 meses que se requieren en adultos puede ser muy prolongado en niños, algunos autores han reportado duraciones tan cortas, como 2 meses ó 6 semanas, se han sugerido 3 meses en algunas reuniones de colegios médicos.³

Etiología (Cuadro IV)

Infecciosa: Se han propuesto diferentes etiologías de SFC, algunos grupos han sugerido la etiología infecciosa como disparador de la enfermedad que subsecuentemente lleva a la activación crónica del sistema inmune, basados en las observaciones de antígenos virales elevados.⁷

Una de las teorías promulgadas más tempranas es la infección por virus del Ebstein-Barr (EBV) ya que un pequeño número de pacientes infectados por EBV, cerca de un 10-15% de los niños referidos al especialista y con serología positiva para EBV pueden desarrollar a largo plazo fatiga, sin embargo, se han encontrado anticuerpos elevados contra EBV en adultos con SFC. En un estudio por Bell encontraron que un 25% de los niños con SFC tenían una mínima elevación de Ab contra la cápside mientras el 50% tenían niveles indicativos de infección previa, y un 25% no tenían anticuerpos contra EBV.^{1,7,43} Otro virus asociado al SFC es el herpes virus tipo 6 (HHV6), formalmente conocido como virus linfotrópico humano tipo B o HBTB, es un virus que se encuentra en todo el cuerpo y reside de por vida en algunas células. El linfotrópico humano tipo II (HTLV-II) ha sido investigado como un agente etiológico en SFC encontrado en el 62% de 18 niños adolescentes y en el 43% de los controles saludables, están también implicados rubéola y enterovirus, se ha encontrado RNA de enterovirus en biopsias musculares de algunos pacientes pero no han sido significativos cuando se estudian con casos controles, al igual que virus Coxsackie B.⁷ Sin embargo, estos resultados que apoyan la etiología viral del proceso deben de ser tomados con cautela, primero: aunque la sensibilidad de pruebas de anticuerpos es buena, es necesario mejorar algunos marcadores, la latencia del virus puede ser indicadora del estado y buen funcionamiento del sistema inmune. Ya que la capacidad de formar anticuerpos varía inversamente proporcional con la capacidad de respuesta del sistema inmune. Tercero, los virus del herpes tienen una alta prevalencia a nivel mundial, son fácilmente transmitidos y bien tolerados y personas con altos títulos de anticuerpos son generalmente sanas.²

Alteración inmune

Se ha propuesto que la concomitante influencia de la activación del sistema inmune en infección, alergia u otras enfermedades inflamatorias crónicas en un individuo con un perfil psicológico adecuado interactúa para producir el síndrome de fatiga crónica.^{2,6}

Alteración de los glóbulos rojos, alteración de monocitos: en su función *células IT*: Disminución de la respuesta proliferativa a mitógenos, alteraciones de las poblaciones de células T nativas (naive) y de memoria anergia en las pruebas de la respuesta de hipersensibilidad retardada bajos niveles de complejos inmunes circulantes y activación de complemento.⁷ Aumento de la actividad supresora CD8, evidente reducción en linfocitos, CD3-/CD16+ y CD57+/CD56+ NK con incremento de CD8+/CD56+ y CD16-/CD56+ el porcentaje y número absoluto CD4+ T son células CD45RA, se encuentran significativamente disminuidas.



Cuadro IV. Etiología

Infecciosa

Virus de Ebstein-Barr (EBV es el Herpes Virus tipo 6 (HHV6), formalmente conocido como virus linfotrópico humano tipo B o HBTB. El linfotrópico humano tipo II HTLV-1 rubéola y enterovirus, virus Cocksackie B⁷.

Alteración inmune

- Función alterada de los glóbulos rojos.
- Células T: Disminución de la respuesta proliferativa a mitógenos alteraciones de las poblaciones de células T nativas de memoria, anergia en pruebas de hipersensibilidad retardada, aumento de la actividad supresora CD8 reducción en linfocitos, CD3-/CD16+ y CD57+/CD56+ NK con incremento CD8+/CD56+ y CD16-/CD56+ el % y No absoluto CD4+ T son células CD45RA se encuentran disminuidas.
- Bajos niveles de complejos inmunes circulantes.
- activación de complemento.
- Células B: aumento de células circulantes CD19+.
- Células I NK: una disminución en número, función y actividad de las células NK y el CD16+ y CD56+ capacidad.
- reducida de citotoxicidad dependiente de anticuerpos, alteraciones inmunológicas genéticamente determinadas.
- Citocinas producción anormal de IFN sobreexpresión de la 2-5 oligo adenilato sintetasa (2-5OAS) disminución IL-10 incremento en TNF alfa.
- Moléculas de adhesión alteradas en LT CD8+ expresan reducidos niveles de CD11b activación e incremento en la expresión de CD38 moléculas de adhesión intracelular (ICAM-1/CD54).²⁰
- ANA: + 52%.

Alteración en coagulación

Activación de fibrinógeno, protrombina fragmento 1 + 2, complejos trombina/antitrombina, monómeros solubles de fibrina y activación plaquetaria anticuerpos antiglicoproteínas.

Alteración endocrina

- Cortisol disminuido en sangre y orina.
- Efectos beta-2 adrenérgicos para regular la producción de estas citocinas IL-10.
- Melatonina plasmática incrementada.
- Dehidroepiandrosterone (DHEA) y su derivado sulfato ((DHEA-S) disminuidos.
- Neutrofilia correlacionado progesterona plasmática y cortisol.

Alteración psiquiátrica

- Deficiente comunicación de sistema neuroendocrino inmune.
- Alteraciones en el lóbulo frontal por RMN que pueden explicar las más severas alteraciones de conducta reportadas.

Disfunción autonómica

- Inervación vagal del timo previo al inicio de su funcionamiento.
- Hipotensión mediada neurológicamente en adolescentes altamente relacionada la intolerancia ortostática sugiriendo un defecto parcial autonómico.
- Mecanismo central motor alterada.

Asociación con alergia

- Alergia en el 55-80% de los pacientes con SFC.
- Proteína catiónica eosinofílica incrementada.
- PC positivas y criterios muy sugestivos de RA.
- La concomitante influencia de la activación inmune sobre la inflamación alérgica en unos individuos con el adecuado perfil psicológico puede interactuar para producir los síntomas de SFC.

Neuro-péptidos

Sustancia P con papel de takicinina capaces de intervenir en la inmunomodulación.



Células B: Tիրerelli y cols. encontraron que el número total de células B circulantes (CD 19+) estuvo significativamente aumentado en los pacientes con SFC que en los controles.¹⁸

Células NK: Ojo Amaize y cols. reportaron una disminución en el número y función de las células NK, la actividad de las células NK y el CD16+ y el CD16+ y CD56+ en pacientes con SFC ($p < 0.01$), estudios realizados en grupos con SFC encontraron relación entre bajos niveles de células NK y la severidad del SFC lo cual sí es confirmado en estudios adicionales, pudiera ser usado como monitoreo de la terapia y/o marcador de la progresión de la enfermedad,^{19,21} encuentros similares por Morrison y cols., lo cual sugiere una capacidad reducida de citotoxicidad dependiente de anticuerpos en estos pacientes.¹⁹ Masuda y cols. encontraron alteraciones que sugieren que adultos con fatiga crónica pueden estar en un estado intermedio entre los controles saludables y pacientes con SFC en término del comportamiento psicológico y bajos niveles de NK y actividad de células NK.¹⁵ Se documentó en 5 de 6 miembros de una familia con SFC, 2 presentaron malignidades pediátricas, con baja actividad de células NK en esta familia puede ser un resultado de alteraciones inmunológicas genéticamente determinadas que predisponen a SFC y cáncer.²⁴ Owaga y cols. realizaron un estudio en donde se postuló una posible disfunción de la actividad de las células NK mediada por óxido nítrico, demostraron que la L-arginina induce la activación de la actividad de las células NK mediada por óxido nítrico.¹⁶

Citocinas

Las citocinas que químicamente regulan la respuesta inmune y son reguladas por células durante la infección han sido identificadas como posible clave en la etiología de este daño,² esto se ha sustentado en que algunos individuos que reciben tratamiento con citocinas principalmente IL-2 e IFN gamma lleva a la mejoría de la sintomatología.⁷

Algunas personas con SFC tienen producción anormal de IFN o anomalías en la actividad de la enzima 2'5' oligoadenilato sintetasa inducida por el IFN durante infecciones virales agudas. Cleare y cols. encontró apoyo de la hipótesis de la 2-5 oligoadenilato sintetasa (2-5OAS) está sobreexpresada en individuos con SFC.⁴⁶

Los mecanismos intrínsecos para inhibir citocinas incluye la IL-10. La IL-10 inhibe la producción de IFN gamma, IL-2, IL-4, e IL-5 por los LT, y la IL-1 beta, IL-6, IL-8, IL-12, y TNF.¹⁷ Borrih y cols. propusieron que la disminución de la síntesis de IL-10 puede contribuir al daño inflamatorio para este síndrome, sus datos confirmaron que la IL-10 es producida constitucionalmente en individuos sanos y disminuidos en SFC.⁶ La producción de IL-1 puede causar fiebre, fatiga, dolor muscular y malestar general.

Los pacientes que sufren cáncer a quienes se le administró IL-2 en altas dosis presentaron efectos neuropsiquiátricos notables como letargia, dolor muscular, problemas de memoria, estos síntomas desaparecieron una vez que esta terapia con IL-2 fue suspendida. Moss y cols. encontraron, un significativo incremento en TNF alfa en pacientes con SFC comparado con los controles saludables, este estudio apoya los futuros estudios del papel de mediadores inflamatorios en SFC.³⁷

Sin embargo, muchos de estos encuentros inmunológicos en pacientes con SFC son inconsistentes y no altamente reproducibles.²

Alteración de moléculas de adhesión. Los pacientes con SFC CD8+ expresan reducidos niveles de CD11b y marcadores de activación CD38 y niveles elevados de HLA-DR. En muchos individuos en quienes la expresión de CD11b estuvo disminuido, la expresión de CD28 estuvo incrementada, además de presentar incremento en la expresión de moléculas de adhesión intracelular (ICAM-1/CD54).²⁰

Anticuerpos antinucleares (ANA) en SFC, en un estudio de 140 niños con SFC el 52% tuvieron ANA +, y sólo en 6.1% de los controles saludables, lo que apoya el mecanismo inmune de esta enfermedad,²⁵ bajos niveles de complejos inmunes circulantes y activación de complemento.⁷

Alteraciones en coagulación

Se ha demostrado activación de la coagulación que incluyen fibrinógeno, protrombina fragmento 1+2, complejos trombina/antitrombina, monómeros solubles de fibrina y activación plaquetaria por citometría de flujo demostrando bajos niveles de activación con inmunoglobulinas, así como anticuerpos antiglicoproteínas vistos en el síndrome antifosfolípidos, los autores sugieren se monitoreen con protocolos de anticoagulación estos pacientes con SFC.¹¹

Alteraciones endocrinas

Normalmente cuando el organismo se enfrenta a estresor a una infección toxina ambiental o evento psicológico, ocurren una compleja serie de eventos en el sistema inmune, el hipotálamo secreta primero hormona liberadora de corticotropina la cual activa la glándula pituitaria para la secreción de hormona adenocorticotrópica (ACTH) que estimula la glándula adrenal para la producción de cortisol que tiene acción como modulador sobre AMPC de los linfocitos, que resulta en una respuesta inhibitoria de la inmunidad celular con inhibición de la IL-2 y la disminución de la respuesta mitogénica linfocitaria, la suspensión de la actividad esplénica por CRF (factor liberador de corticotropina), y el efecto inmunoestimulante de las hormonas tiroideas y la hormona de crecimiento¹³ además incluye prolactina, tiotropina, vasopresina, aldosterona, calcitonina, glucagón, renina, eritropoyetina y gastrina, el sistema autónomo



responde generalmente con una respuesta inhibitoria de la inmunidad celular, la regulación opioide altera la capacidad citotóxica, la metencefalina estimula la formación de rosetas de los linfocitos T y disminuye la producción de Ab esplénico, la beta endorfina suprime la respuesta celular disminuye la actividad citotóxica, la alfa endorfina disminuye la producción de anticuerpos.¹⁴ Todos estos elementos son susceptibles de modificar la respuesta inmune de acuerdo a la intensidad y duración de las reacciones psicofisiológicas desencadenadas.

Hay algunas evidencias de alteraciones en las funciones en el eje hipotalámico hipofisario en los pacientes con SFC ya que se encontraron niveles bajos de cortisol en sangre y orina de 30 pacientes, esta hormona secretada por las adrenales y responsable del estrés, es bien conocido que la deficiencia de cortisol se puede asociar a letargia y fatiga. Sin embargo, los efectos máximos de la dexametazona sobre la proliferación de las células T esta significativamente disminuida en los pacientes con SFC comparados con los grupos controles. Gordon R y cols. demuestran la capacidad de un beta-2 adrenérgicos para regular la producción de esta citocinas (L-10) en pacientes con SFC. Kavelars y cols. encontraron que los niveles de adrenalina se encontraron significativamente más altos en los pacientes con SFC. Los niveles de noradrenalina fueron similares en SFC y los controles.³¹ La melatonina es una hormona de la glándula pineal, está relacionada con la sincronización del sistema circadiano y el uso de melatonina exógena se ha difundido ampliamente en pacientes con SFC y fibromialgia. Los niveles de melatonina plasmática han sido bien documentadas en otras condiciones en las que se ha asociada con disregulación de eje neuroendocrino. El incremento de los niveles de melatonina puede representar un marcador de incremento, en susceptibilidad al estrés inducido por alteraciones hipotalámicas. Estos datos indican que no es racional el uso de melatonina como terapia de reemplazo en pacientes con SFC y fibromialgia. Scott LV y cols. encontraron que la dehidroepiandrosterone (DHEA) y su derivado sulfato (DHEA-S) se encontraron significativamente bajo en SFA comparado con el grupo control: los niveles de DHEA-S, pero no DHEA, estuvo más bajo en enfermedades depresivas; el cortisol y los 17-alfa- hidroxiprogesterona no se encontraron diferentes entre los tres grupos. Concluyeron que existe un potencial papel de los DHEA, ambas terapéuticamente y como diagnóstico puede ser recomendado en SFC.⁴¹

La cuenta basal de neutrófilos correlacionan con las concentraciones de progesterona plasmática y el ejercicio que induce neutrofilia correlacionado con cortisol urinario y los niveles de creatinincinasa, estas relaciones no observadas en pacientes con SFC, los resultados sugieren que la influencia endocrina normal sobre

la cantidad de neutrófilos circulantes pueden estar alterada en pacientes con SFC.^{32,53}

Teorías psiquiátricas

Psiquiatría del Instituto Nacional de Salud, estudió un pequeño grupo de personas con SFC para determinar la incidencia o historia de depresión, ansiedad, fobia y otras enfermedades psiquiátricas, un gran porcentaje de estas personas tenía un pasado o presente de desórdenes psiquiátricos, este estudio no pudo especificar si los desórdenes psiquiátricos fueron previos o posteriores a la fatiga crónica pero basados en la respuesta de los pacientes aparentemente alteraciones como la depresión pueden ser secundarios a SFC y otros como la ansiedad puede indicar alguna predisposición a padecer, SFC² Kavelars y cols. concluyeron que el SFC está acompañado de una relativa resistencia de la regulación del sistema inmune, basados sobre estos dados, se planteó que SFC puede ser visto como una enfermedad de deficiente comunicación de sistema neuroendocrino inmune.²⁸ Esto se basa en la suma de distrés fisiológico y psicológico experimentados en los pacientes con SFC y la mejoría de éstos si recibían tratamiento psicológico y psicofarmacológico. Algunos síntomas en SFC pueden ser atribuidos a disfunción familiar. En un estudio realizado por Setoon y cols. se observó que la morbilidad psiquiátrica fue muy común y uno de los representantes más válidos para el diagnóstico de la enfermedad¹⁰ Van Der Lider G y cols. afirman que la morbilidad asociada a fatiga pura puede y no puede predecir subsecuentes desórdenes psiquiátricos.⁴⁰ La presencia de anomalías cerebrales en pacientes con SFC fue estudiado por resonancia magnética (MRI). Encontrando más frecuentemente en pacientes con SFC alteraciones a nivel de lóbulo frontal que pueden explicar las más severas alteraciones de conducta reportadas en SFC (*).

Glover y cols. puntualizaron que algunos daños psiquiátricos pueden ser secundarios a la fatiga prolongada. Ellos sugieren excluir pacientes con enfermedad psiquiátrica que posteriormente desarrollan fatiga, encontraron altos puntajes de neurosis y bajos niveles de extroversión en SFC que puede estar relacionado al daño crónico.⁴³

Kronenberger y cols. estudiaron 19 niños con SFC debilitante y 19 niños con ARJ, se realizó un estudio psicológico para determinar los factores que pudieran jugar un papel en la fatiga crónica, encontraron que el estrés es un factor similar a estas enfermedades crónicas.

Teorías de disfunción autonómica

La innervación directa de los órganos linfoides por el sistema nervioso influye en la arquitectura de los órganos linfoides, se ha demostrado innervación vagal del timo establecida previa al inicio de su funcionamiento, lo que hace suponer injerencia en la organización y diferenciación del mismo.² Gewitz y cols. realizaron estudios en 7



adolescentes con SFC los 7 desarrollaron hipotensión clínica significativa, y 21 de 22 adultos también la desarrollaron. Gewits afirma que la fatiga crónica puede ser parte de un espectro de hipotensión mediada neurológicamente en adolescentes altamente relacionada, la intolerancia ortostática sugiriendo un defecto parcial autonómico que contribuye a esta sintomatología.²³ Gorodon y cols. encontraron en SFC el mecanismo central motor, estaba alterada en SFC. En contraste, la medición de los procesos neurales relacionados ambos con la codificación sensorial y con la clasificación del estímulo, se encontró normal en SFC.³⁹

Acción directa de los neuropéptidos

Sustancias neurotransmisoras capaces de intervenir en la inmunomodulación como los péptidos opioides, la sustancia P con papel de takicininas regulando los cambios en la permeabilidad vascular. Flujo sanguíneo local y el tono del músculo liso.

Asociación con alergia

Se ha reportado de un 55-80% de asociación con alergia en SFC, comparado con un 10-20% de alergia reportado para la población general. En un estudio realizado en que se mide la concentración de proteína catiónica eosinofílica en la circulación de sujetos con SFC que confirma la relación con alergia en 15 de 18 sujetos con SFC.¹ Se ha propuesto la excesiva producción de citocinas secundaria a la exposición de alérgenos y otras agresiones inmunes para el desarrollo de SFC. Sin embargo, Baraniuk y cols. estudiaron 51 pacientes con SFC, 34 normales y 27 con rinitis alérgica y otros 17 pacientes con otras enfermedades reumáticas, sus resultados indican que en la población con SFC 24% no tuvieron criterios de RA, 30% con PC positivas y criterios muy sugestivos de RA. El mecanismo de los componentes no alérgicos puede verse frecuentemente involucrado dentro de la patogénesis de SFC.⁵⁰ Borish y col. estudiaron 18 sujetos con SFC, 11 pacientes sanos, 14 alérgicos y 12 pacientes con depresión primaria, cuantificamos las citocinas. Encontrando que los pacientes con SFC pueden ser diferenciados por el perfil de citocinas diferentes cuantificados en personas con y sin activación del sistema inmune. Nosotros propusimos que al menos un gran grupo de sujetos con SFC quienes tenían alergias, la concomitante influencia de la activación inmune cambia sobre la inflamación alérgica en unos individuos con el adecuado perfil de psicológico, puede interactuar para producir los síntomas de SFC.⁵¹

Teoría multisistémica

Cheney y cols. propusieron un modelo complejo en el que el disparador para evolucionar a SFC puede ser virus, toxinas u otras agresiones, que pueden llevar a activación inmune, sugiriendo que la relación entre la

activación inmune y los daños al sistema nervioso, él hipotetiza que la unión entre estos dos sistemas es la activación del alfa interferón, vía 2'5' antiviral la cual ha sido bien reportada en pacientes con fatiga crónica en adultos.³

El alfa interferón puede ser neurotóxico particularmente para las estructuras del sistema límbico y las vías serotoninérgicas vías receptores opioides, esto puede agregar a las posibles anomalías la liberación de hormonas corticotrópicas y tiotropinas en el hipotálamo. Choney postula que la deficiente liberación de corticotropina contribuye a una activación permanente del sistema inmune, en suma la disminución de la liberación de tiotropina puede llevar a una reducción del metabolismo celular incluyendo alteración en el consumo de oxígeno durante el ejercicio, lo cual coincide con disfunción mitocondrial.^{1,2} La mayoría de los encuentros consisten en una respuesta alterada de los linfocitos a los mitógenos, con un antioxidante, el glutatión es esencial para permitir que el linfocito exprese su potencial completamente sin acumulación de óxido radicales. Hence Nous G y cols., postula cambios de los inmunocitos, pueden llevar a depresión celular de glutatión porque el glutatión es esencial para la contracción muscular anaeróbica, puede desarrollarse una competición indeseable por los precursores del glutatión entre el sistema inmune y el sistema muscular es de consideración la prioridad al sistema inmune como supervivencia para el huésped lo que hace que se deprive al sistema esquelético de los precursores adecuados de glutatión para sostener un metabolismo aeróbico adecuado resultando en frecuentemente fatiga.

Discusión de las teorías etiológicas

Es obvio que ninguna de las teorías explica completamente la patogénesis del SFC y este complejo modelo envolviendo factores inmunológicos, endocrinológicos, psiquiátricos y fisiológicos que contribuyen a la presentación y mantenimiento de la enfermedad, éste puede ser representado por modelo de diatesis (predisposición constitucional, con un disparador apropiado por eventos de estrés, desencadena la enfermedad) en el cual una predisposición genética tiene un papel importante. Ray propuso 4 diferentes modelos para este desorden: 1ro. el síndrome puede no tener una respuesta específica con múltiples causas psicológicas y físicas, 2do. la relación entre los factores psicológicos y físicos pueden ser interactivos y adictivos con el impacto de algún factor dependiendo de la presencia o ausencia de otras condiciones coexistentes. 3ro. estos factores pueden tener una influencia recíproca potencialmente en el inicio y el mantenimiento del círculo vicioso y en las acumulativas declinación de las funciones diarias, finalmente el síndrome puede actualmente ser una condición heterogénea con diferentes factores

Cuadro V. Diagnóstico diferencial

Autoinmunidad	Endocrinológicos	Infecciosos	Otras condiciones
LES ARJ Esclerodermia Miastenia gravis Esclerosis múltiple	Diabetes Hipotiroidismo	Hepatitis B y C SIDA Sinusitis Giardiasis Toxoplasmosis Tuberculosis	Fibrosis quística Cáncer Apnea del sueño Narcolepsia Abuso de sustancias Desorden psiquiátrico

y combinación de factores produciendo los síntomas en diferentes individuos.

Factores de riesgo

Síntomas de fatiga crónica en otros miembros de la familia. Una historia de alergia y asma, reciente ingestión de leche cruda, está asociada a elevado riesgo de SFC en niños, los autores postulan que el ejercicio puede alterar o afectar las funciones inmunorregulatorias el cual puede jugar un papel en la patogénesis de SFC, en un estudio se encontró que en adultos femeninos asociado a histerectomía.^{1,2}

Diagnóstico diferencial (Cuadro V)

No hay signos patognomónicos ni pruebas de laboratorio para el diagnóstico, permanece como un diagnóstico de exclusión tanto en adolescentes como en adultos, esta es una condición válida ya que un diagnóstico prematuro puede evitar un tratamiento para una condición tratable de fatiga. Sin embargo, algunos desórdenes pueden coexistir con SFC. Ha sido difícil distinguir entre diagnósticos psiquiátricos y SFC para los médicos y los investigadores en los estudios realizados por Dutton en que los pacientes con SFC, tiene mayor prevalencia de trastornos psiquiátricos, típicamente depresión, trastornos de ansiedad o desórdenes de somatización.

Tratamiento

Consiste en el alivio de los síntomas, no se ha encontrado un tratamiento curativo, el tratamiento puede relacionar un balance entre el descanso y la actividad, algunos autores proponen el gradual incremento en el ejercicio y los niveles de actividad sin embargo, However, Bell cuestionan si los niveles de descanso, son necesarios para niños y adolescentes con SFC que fluctúan con la severidad del daño. El manejo de los trastornos del sueño es crítico, estos trastornos del sueño incluyen hiperinsomnio, insomnio y sueños sin descanso, sin embargo hay pocos estudios en niños.

Por lo tanto el manejo debe ser dirigido principalmente a dos rubros: 1 el médico para obtener mejoría física y mental y 2. educacional. En cada caso la severidad del daño puede sugerir la estrategia.⁵

Daño leve: para cada niño un buen balance en la dieta, dando regularmente y frecuentes comidas con suplemento de vitaminas, minerales y ácidos grasos, pueden continuar caminado o jugado con periodos de descanso cortos antes de su actividad entre 15 a 45 minutos una hora antes (física o mental) preferiblemente en un cuarto apartado sin ruidos o alguna otra forma de estimulación, es necesario que continúe en torneos, educación física, experto cuando no pueda hacerlo por sentirse muy cansado. Puede continuar su interacción social con grupos en la escuela y fuera de la escuela.⁵

Daño moderado: la mayoría de los niños que son enviados al pediatra caen en esta categoría, generalmente estos niños no pueden acudir a la escuela y sus pruebas de actividad (Karnofsky modificado) están reducidas hasta del 40-70% deben de continuar actividades en casa, de lectura, de computación, inevitablemente dependen de sus cuidadores, pero deben continuar en contacto con sus compañeros ya sea con cortas visitas o llamadas telefónicas de acuerdo a su evolución, su actividad debe de incrementar a caminar cortos trayectos o nadar, y actividades mentales intercalando periodos de 20-40 minutos de actividad con descansos de intermedios o relajación el resto del día. El tratamiento médico puede ser dado con paracetamol o aminotriptilina para favorecer la relajación 10 mg 1 a dos veces por semana. Fluoxetine 4 mg si el paciente tiene dificultades de atención en las mañanas vitamina C de 1 a 3 g diarios y multivitamínicos.⁵

Daño severo: son los niños que presentan mayores daños, generalmente están obligados a permanecer en su casa o inclusive en su cama, considerar alimentación por sonda nasogástrica, posiblemente poco evolucionen a este punto. Estos pacientes necesitan ser evaluados individualmente y con medidas específicas con psicoterapia y el consenso de sus medidas de soporte y sus necesidades físicas.

Consideraciones generales de tratamiento

El uso de antiinflamatorios no esteroideos, en el tratamiento de cefalea, artralgias y mialgias, recientemente se han prescrito fludrocortisona, beta bloqueadores, y disopirramida en la asociación de SFC e hipotensión



mediada neurológicamente. Las benzodiazepinas son usadas en el tratamiento de insomnio y ansiedad así como los antidepresivos tricíclicos, pueden asistir en el control del dolor, mejoría del sueño y disminución de la depresión, el antidepresivo tricíclico (nortriptyline) ha sido bien demostrado provee liberación de síntomas afectivos y físicos en adultos con SFC, nuevos antidepresivos como iuprofeno, bupropión y venlafaxine, han demostrado ser efectivas en mejorar el estado de ánimo y la fatiga. Inhibidores de la monoamina oxidasa (fenelzine o nardil) también se ha demostrado que mejora la severidad de la fatiga. Dale y cols. reportaron que fluoxetine (prozac) produce alguna mejoría en los síntomas, y es bien tolerado en niños y adolescentes con SDFC. Bell también reportó experiencia positiva con fluxetina en niños y adolescentes. Así como muchas enfermedades crónicas los pacientes con SDC pueden requerir la asistencia de un equipo multidisciplinario en el manejo del daño.

No se observó mejoría clínica importante en pacientes con vacuna en estos pacientes en comparación con el grupo control.⁹ Ni se demostró la utilidad del aciclovir en esta enfermedad.² Estudios reportan conflictos con relación a la respuesta a altas dosis de IGIV.^{2,27} El tratamiento con magnesio puede mejorar algunos pacientes. La restauración de la actividad de las células NK con modificadores de la respuesta biológica como sizofirann produce una restauración de la actividad de las células NK en pacientes SFC.

El tratamiento con factor de transferencia es controversial, existen reportes en los que se informa mejoría clínica en 16 de 22 pacientes con SFC. En cambio el estudio realizado por Llord y cols. no provee mayor beneficio clínico sobre otros tratamientos no específicos.¹³

Forsyth LM, en un estudio piloto realizado indica que la nicotinamida puede ser de un valor en los ensayos clínicos como terapia adjunta y en manejo del SFC.⁴⁶

Cleare y cols. en algunos pacientes usaron dosis bajas de hidrocortisona y reducían la fatiga en poco tiempo, son necesarios más estudios.^{49,52}

Estudios controlados sobre tratamiento en niños y adolescente con SFC no existen y en adultos son limitados.

Pronóstico

Ha sido considerado bueno el pronóstico en niños y adolescentes, con posibilidad de recuperar completamente la salud en los primeros 1-2 años. En los 26 estudios identificados, se encontró que del 54-94% de los niños tenían recuperación en seguimiento. En comparación de la recuperación de 10-12% reportada en adultos, los factores de riesgo son mayor edad, daño crónico, el cursar con desórdenes psiquiátricos y el asociarle daño a causas físicas.²⁷ Pheley y cols. encontraron que los pacientes con menor daño en la visita clínica inicial tienden a tener un pronóstico positivo. La predicción de

la recuperación en individuos con SFC no es actualmente posible.³⁴ El pronóstico de recuperación fue extremadamente pobre para el daño severo, la mayoría no mostraron síntomas de mejoría y sólo el 4% de los pacientes se recuperaron.³⁹

BIBLIOGRAFÍA

- Jordan MK, Landis DA, Meagan CD, Osterman S, Thurm AE, Jason AL. Fatigue syndrome in children and adolescents: A review. *Journal of adolescents Health* 1998; 22: 4-18.
- Chronic fatigue syndrome. *National Institute of Allergy and Infectious Diseases*. National Institutes of Health US. Public Health Service 1992.
- Wright JB. Chronic fatigue syndrome. *Arch Dis Child* 1998; 79: 368-374.
- Thomas PK. El síndrome de fatiga crónica: ¿Qué es lo que sabemos? *BMJ* 1993; 1: 299-300.
- Franklin A. How I manage chronic fatigue syndrome. *Arch Dis Child* 1998; 79: 375-378.
- Borish Larry, Schaling Kareni, Di Clementi D, Joanne Streib, Negri J, Jones J. Chronic fatigue syndrome: Identification of distinct sub group on the basis of allergy and psychologic variables. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 102: 122-230.
- Mawle A, Niesenbaum R, Dobbins J, Howard G, Steward J, Reyes M, Steele L, Schmid S, Reeves W. Immune responses associated with chronic fatigue syndrome: a case-control study. *JID* 1997; 175: 136-141.
- Krilov L, Fisher M, Fridman S, Reitman D, Mandel F. Course and outcome of chronic fatigue in children and adolescents. *Pediatrics* 1998; 102: 360-366.
- Andersson M, Bagby JR, Dyrehag L, Gottfries C. Effects of staphylococcus toxoid vaccine on pain and fatigue in patients with fibromyalgia/chronic fatigue syndrome. *Eur J Pain* 1998; 2: 133-142.
- Lee S, Yu H, Wing Y, Chan C, Lee AM, Lee DT, Chen CN, Lin K, Weiss MG. Psychiatric morbidity and illness experience of primary care patients with chronic fatigue in Hong Kong. *Am J Psychiatry* 2000; 1; 157: 380-384
- Berg D, Berg LH, Couvaras J, Harrison H. Chronic fatigue syndrome and/or fibromyalgia as a variation of antiphospholipid antibody syndrome: an explanatory model and approach to laboratory diagnosis. *Blood Coagulation Fibrinolysis* 1999; 10: 435.
- Llord A, Maryland F, Hickie J, Brockman A, Hickie C, Wilson A, Dwyer J, Wakefield D. Immunologic and psychologic therapy for patients with chronic fatigue syndrome: a double blind placebo-controlled trial. *The American Journal of Medicine* 1993; 94: 197-202.
- Besedovsky HE. Immune-neuroendocrine interactions. *J Immunol* 1985; 135: 750-753.
- Shavit Y, Terman G. Stress, opioid peptides, the immune system and cancer. *J Immunol* 1985; 135: 834-837.
- Masuda A, Nozoe SI, Matsuyama T, Tanaka H. Psychobehavioral and immunological characteristics of adult people with chronic fatigue and patients with chronic fatigue syndrome. *Psychosomatic Medicine* 1994; 56: 512-8.
- Ogawa M, Nishiura T, Yoshimura M, Horikawa Y, Yoshida H, Okajima Y, Matsumura I, Ishikawa J, Nakao H, Tomiyama Y, Kanayama Y, Kahakura Y. Matsuzawa decreased nitric oxide-mediated natural killer cell activation in chronic fatigue syndrome. *Eur J Clin Invest* 1998; 28: 937-43.
- Uchida A. Chronic fatigue immune dysfunction syndrome. *Nippon Rin Sho* 1992; 50: 2625-1629.



18. Tirelli U, Marotta G, Improta S, Pinto A. Immunological abnormalities in patients with chronic fatigue syndrome. *Scand J Immunol* 1998; 40: 601-608.
19. Morrison LJ, Behan WH, Behan PO. Changes in natural killer cell phenotype in patients with post-viral fatigue syndrome. *Clin Exp Immunol* 1991; 83: 441-6.
20. Barker E, Fujimura SF, Fadum MB, Landay AL, Levy JA. Immunologic abnormalities associated with chronic fatigue syndrome. *Clin Infect Dis* 1994; 18 Suppl(20): S136-41.
21. Ojo-Amaize EA, Conley EJ, Peter JB. Decreased natural killer cell activity is associated with severity of chronic fatigue immune dysfunction syndrome. *Clin Infect Dis* 1994; 18 Suppl(1): S157-9.
22. Uchida A. Therapy of chronic fatigue syndrome. *Nippon Rinsho* 1992; 50: 2679-83.
23. Gewitz MH, Weldon A, Arlievsky N, Li K, Munoz J, Steward JM. Orthostatic intolerance in adolescent chronic fatigue syndrome. *Pediatrics* 1999; 103: 116-21.
24. Levine PH, Whiteside TL, Friberg D, Bryant J, Colclough G, Herberman RB. Dysfunction of natural killer activity in a family with chronic fatigue syndrome. *Clin Immunol Immunopathol* 1998; 88: 96-104.
25. Itoh Y, Hamada H, Imai T, Seki T, Igarashi T, Yuge K, Fukunaga Y, Yamamoto M. Antinuclear antibodies in children with chronic nonspecific complaints. *Autoimmunity* 1997; 25(4): 243-50.
26. Joyce J, Hotopf M, Wessely S. The prognosis of chronic fatigue and chronic fatigue syndrome: a systematic review. *QJM* 1997; 90: 223-33.
27. Rowe KS. Double-blind randomized controlled trial to assess the efficacy of intravenous gammaglobulin for the management of chronic fatigue syndrome in adolescents. *J Psychiatr Res* 1997; 31: 133-47.
28. Kavelaars A, Kuis W, Knook L, Sinnema G, Heijnen CJ. Disturbed neuroendocrine-immune interactions in chronic fatigue syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 692-6.
29. Kakumanu S, Yeager M, Craig T. Chronic fatigue syndrome. *J Am Osteopath Assoc* 1999; 99 (10 Suppl 1): S1-5.
30. Shlaes JL, Jason LA, Ferrari J. The development of the Chronic Fatigue Syndrome Attitudes Test. A psychometric analysis. *Eval Health Prof* 1999; 22: 442-65.
31. Noss G, Molson J. Competition for glutathione precursors between the immune system and the skeletal muscle: pathogenesis of chronic fatigue syndrome. *Med Hypotheses* 1999; 53: 347-9.
32. Korszun A, Sackett-Lundeen L, Papadopoulos E, Brucksch C, Masterson L, Engelberg NC, Haus E, Demitrack MA, Crofford L. Melatonin levels in women with fibromyalgia and chronic fatigue syndrome. *J Rheumatol* 1999; 26: 2675-80.
33. Garraza E, Rangel L, Levin M, Roberts HU, Koumounne O. Psychiatric adjustment in adolescents with a history of chronic fatigue syndrome. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1999; 38: 1515-21.
34. Pheley AM, Melby D, Schenck C, Mandel J, Peterson PK. Can we predict recovery in chronic fatigue syndrome? *Minn Med* 1999; 82: 52-6.
35. Evengard B, Schactledle RS, Komaroff AL. Chronic fatigue syndrome: new insights and old ignorance. *J Intern Med* 1999; 246: 455-69.
36. Lange G, DeLuca J, Maldjian JA, Lee H, Tiersky LA, Natelson BH, Brain MRI. Abnormalities exist in a subset of patients with chronic fatigue syndrome. *J Neurol Sci* 1999; 171: 3-7.
37. Moss RB, Mercandetti A, Vojdani A. TNF-alpha and chronic fatigue syndrome. *J Clin Immunol* 1999; 19: 314-6.
38. Gordon R, Michalewski HJ, Nguyen T, Gupta S, Starr A. Codical motor potential alterations in chronic fatigue syndrome. *Int J Mol Med* 1999; 4: 493-9.
39. Hill NF, Tiersky LA, Scavalla VR, Lavietes M, Natelson BH. Natural history of severe chronic fatigue syndrome. *Arch Phys Med Rehabil* 1999; 80: 1090-4.
40. van der Linden G, Chalder T, Hickie I, Koschera A, Sham P. Wessely Fatigue and psychiatric disorder. Different or the same? *Phol Med* 1999; 29: 863-8.
41. Scott LV, Salahuddin F, Cooney J, Svec F, Dinan TG. Differences in adrenal steroid profile in chronic fatigue syndrome, in depression and in health. *J Affect Disord* 1999; 54: 129-37.
42. Natelson BH, Denny T, Zhou XD, LaManca JJ, Ottenweller JE, Tiersky L, Deluca J, Gause WC. Is depression associated with immune activation?
43. Glover DM. Chronic Fatigue Syndrome. *Adolesc Med* 1995; 6: 101-114.
44. Buckley L, MacHale SM, Cavanagh JT, Charpe M, Deary IJ, Lawrie SM. Personality dimensions in chronic fatigue syndrome and depression. *Aust NZ J Psychiatry* 1999; 33(2): 278-80.
45. Kronenberg WG, Edwards JF, Marshall GS, Schikler KN, Causey DL. Psychological symptoms in chronic fatigue and juvenile rheumatoid arthritis.
46. Farmer A, Scoufield J, Martin N, Cardno A, McGuffin P. Is disabling fatigue in childhood influenced by genes? *Psychol Med* 1999; 29: 279-82.
47. Vojdany A, Choppa PC, Lapp CW. Downregulation of RNase L inhibitor correlates with upregulation of interferon-induced proteins (2-5A synthetase and RNase L) in patients with chronic fatigue immune dysfunction syndrome. *J Clin Lab Immunol* 1998; 50: 1-16.
48. Forsyth LM, Preuss HG, MacDowell AL, Chiazze L Jr, Birkmayer GD, Bellanti JA. Therapeutic effects of oral NADH on the symptoms of patients with chronic fatigue syndrome. *Annals Allergy Clin Immunol* 1999.
49. Cleare AJ, Heap E, Malhi GS, Wessely S, O'Keane V, Miell J. Low-dose hydrocortisone in chronic fatigue syndrome: a randomized crossover trial. *Lancet* 1999; 6: 353(9151): 455-8.
50. Baraniuk JN, Clauw DJ, Gaumond E. Rhinitis symptoms in chronic fatigue syndrome. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998; 81: 359-65.
51. Borish L, Schmalting K, DiClementi JD, Streib J, Negri J, Jones JF. Chronic fatigue syndrome: identification of distinct subgroups on the basis of allergy and psychological variables. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 102: 222-30.
52. Scott LV, Medbac S, Dinan TG. The low dose ACTH test in chronic fatigue syndrome and in health. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1998; 48: 733-7.
53. Cannon JG, Angel JB, Abad LW, O'Grady J, Lundgren N, Fagioli L, Komaroff AL. Hormonal influences on stress-induced neutrophil mobilization in health and chronic fatigue syndrome. *J Clin Immunol* 1998; 18: 291-8.

Dirección para correspondencia:
Dr. José Antonio Ortega Martell
Insurgentes Sur 3000-C
Col. Cuicuilco. México D.F.
E-mail:ortehuer@hotmail.com