



Revista Electrónica de Psicología Iztacala



Universidad Nacional Autónoma de México

Vol. 18 No. 3

Septiembre de 2015

EL SINDROME DE LA FATIGA CRÓNICA (SFC) Y LAS BENZODIAZEPINAS

Benita Cedillo-Ildefonso¹, Constanza Miralrio Medina², Norma Coffin Cabrera³
Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad de Estudios Superiores Iztacala

RESUMEN

El SFC es una enfermedad que afecta la calidad de vida de las personas y es difícil de hablar de una sola causa, ya que las investigaciones han detectado varios factores desencadenantes, como por ejemplo la ansiedad y la depresión. Uno de los síntomas que se presentan en los trastornos de ansiedad generalizada es fatigarse rápidamente, acompañándose de alteraciones del sueño y problemas de concentración (todos ellos síntomas típicos de la fatiga crónica). Estos síntomas del SFC se han tratado con fármacos como las benzodiazepinas, cuyo margen de seguridad es alto comparado con el de los barbitúricos. Las benzodiazepinas son ansiolíticos que se prescriben para el tratamiento de la ansiedad, alteraciones del sueño y otros síntomas. El objetivo del presente estudio teórico fue mostrar la relación de los síntomas como la ansiedad con la presencia del SFC y su tratamiento con las benzodiazepinas.

Palabras clave: síndrome de fatiga crónica, benzodiazepinas, GABA, ansiedad y depresión

¹ Profesor Asociado C TC definitivo, FES Iztacala, UNAM correo electrónico: cedillo_b@yahoo.com.mx

² Profesor Asociado B TC definitivo, FES Iztacala, UNAM correo electrónico: cedillo_b@yahoo.com.mx

³ Profesor Titular A TC definitivo, FES Iztacala, UNAM correo electrónico: cedillo_b@yahoo.com.mx

THE CHRONIC FATIGUE SYNDROME AND THE BENZODIAZEPINES

ABSTRACT

The Chronic Fatigue Syndrome (CFS) is a condition that affects life style of persons who present it. It is no quite possible to speak about an sole cause that triggers this Syndrome, since a multiplicity of researches have stated that several factors are immersed, such as generalized anxiety and depression. One of the symptoms in this anxiety frame is to develop an extreme ad quick fatigue, as long as sleep disorders, as well as concentration and memory retaining problems (typical of the CFS). These symptoms have been treated with different medications like benzodiazepines, which are more secure than barbiturics. Benzodiazepines are anxiolitics prescribed for the treatment of anxiety, sleep disorders, among other symptoms. The goal for this theoretical study was to show the relationship between different symptoms and the CFS, as long as the adequate pharmacological treatment based on benzodiazepines.

Keywords: Chronic Fatigue Syndrome, benzodiazepines, GABA, anxiety, depression.

Durante los últimos años se ha constatado el aumento notorio de una serie de cuadros clínicos novedosos y sumamente resistentes a la sistematización diagnóstica tradicional, entre los cuales cabe destacar: el SFC, la fibromialgia (FM) y la presunta “enfermedad medioambiental” sensibilidad química múltiple (SQM). Hablar de fatiga en estos tiempos suele ser más frecuente en todos los ámbitos de la sociedad y en personas de todas las edades. Chauchard (1971), refiere a Lagrange, quien considera a la fatiga en términos normales, como una disminución del poder funcional de los órganos, provocada por un exceso de trabajo y acompañada de una sensación característica de malestar. Supuestamente, la fatiga es inherente a la condición humana, por lo cual no tiene nada de patológico, más bien es como una función del organismo normal que contribuye a la armonía de la vida y del organismo.

Recuperando el concepto de somatización, por un lado, y el de angustia, por el otro, los autores proponen un enfoque psicosomático del SFC, la FM y la SQM, basados en sus respectivas analogías estructurales.

En otros países, como en Estados Unidos, existen cifras de prevalencia del SFC. No así en México, donde a pesar de existir personas diagnosticadas con este SFC, no se cuenta con la sistematización clínica y psicológica de este padecimiento para su diagnóstico, el cual discapacita progresivamente a

quienes lo padecen, afectando sus relaciones familiares, laborales y sociales (Friedeberg y Jason, 1998).

Definición clínica del Síndrome de Fatiga Crónica

La definición clínica provisional del SFC propuesta en 1988 por Holmes, Kaplan, Gantz, Komaroff, Schonberger y Straus, no distinguía efectivamente el SFC de otros tipos de fatiga inexplicada. De ahí que en 1993 una asamblea de investigadores del SFC decidiera elaborar una revisión lógica de aquella definición. El núcleo de la definición clínica revisada del SFC es un conjunto de pautas uniformemente aplicables para la evaluación clínica e investigativa del SFC y de las otras formas de fatiga.

De acuerdo con La Organización Mundial de la Salud (OMS) se considera como una enfermedad neurológica grave y que se caracteriza por:

- Astenia (cansancio)* intensa y fatigabilidad fácil, que no disminuye con el descanso, incluso esta se presenta sin haber realizado esfuerzo físico o mental.
- Inicio generalmente repentino, a veces después de un cuadro similar a una gripe. También puede aparecer tras una mononucleosis infecciosa (muy similar a una gripe) u otras enfermedades víricas.
- Desorientación, pérdidas de memoria a corto plazo, confusión e irritabilidad.
- Trastornos del sueño: sueño no reparador e hipersomnia.
- Dolor muscular
- Dolor de garganta
- Dolor con la palpación de ganglios linfáticos de cuello o axilas
- Fiebre leve(38,3° o menos)
- Dolores de cabeza.
- Hipersensibilidad a la luz (fotofobia).

Se trata de un síndrome caracterizado por un cansancio continuo que se prolonga durante al menos seis meses y que se acompaña de una incapacidad para llevar a cabo tareas laborales, domésticas o de otro tipo sin que pueda ser causa de una enfermedad médica conocida. Sin embargo, cualquiera que sea

la causa que ocasione la fatiga, *el individuo fatigado* posee ciertos caracteres propios. Donde Chauchard (1971) lo define por medio de tres afirmaciones:

- a) Es un individuo cuyo sistema nervioso está desequilibrado, en estado de lucha, de sufrimiento de apremio, de astringencia (stress); este desequilibrio está situado en los centros reguladores de la base del encéfalo y en el principal órgano director (Hipotálamo), pero el resultado es un profundo desorden de la neurofisiología cerebral integradora, que perturba el pensamiento, la toma de conciencia y el autodomínio.
- b) Es un individuo intoxicado, que tiene en sus células y en su sangre los productos del mal funcionamiento de sus células agotadas, que elimina por la orina, el sudor y los pulmones. Es decir, el desequilibrio, también proviene del tipo de funcionamiento de todas las regulaciones protectoras.
- c) El individuo fatigado tiene la apariencia de un enfermo, que incluso en ocasiones puede aparentar ser un enfermo nervioso o mental.

Prevalencia

De 1989 a 1993, el Centro para el Control y Prevención de la Enfermedad de Estados Unidos (CDC) emprendió uno de los primeros estudios a fin de determinar la extensión de la enfermedad. Se pidió a facultativos de cuatro ciudades de Estados Unidos que enviaran posibles pacientes para una evaluación clínica. El estudio reveló que de 4 a 8,7 de cada 100.000 estadounidenses de 18 años o mayores que reciben atención médica padecen SFC y reciben atención médica. Sin embargo, esta valoración inicial resultó ser un cálculo demasiado bajo que no reflejaba la realidad de la población norteamericana, pues no se seleccionaron al azar los lugares donde se tomaron las muestras de población (http://www.sanytel.com/descargas/GuiaSFC_cast.pdf).

Otro estudio llevado a cabo en la región de Seattle, USA (Jason, Fennell y Taylor, 2003), reveló que de 75 a 265 de cada 100.000 personas sufren la

enfermedad. Este resultado es similar al obtenido en San Francisco: 200 de cada 100.000 personas (con un cuadro clínico similar al SFC, pero sin diagnóstico clínico). En general se calcula que en Estados Unidos medio millón de personas presentan un cuadro sintomático similar al Síndrome de Fatiga Crónica.

En España se admite que sufre la enfermedad entre un 0,2 y un 0,5% de la población general, que es la proporción que se registra de forma homogénea en el resto del mundo en que se han realizados estudios. (www.institutferran.org/fatiga_cronica)

Posibles causas

En muchos casos aparece tras una enfermedad vírica, mientras que en otros existe una asociación con trastornos psicológicos. Los síntomas principales son la fatiga física y mental que aumentan con la actividad, junto a problemas de memoria y concentración. También suelen darse dolores musculares, problemas respiratorios y mareos. Se suelen acompañar de síntomas de ansiedad y depresión, que los pacientes atribuyen a la propia fatiga (Bertolína y Bertolínb, 1993). Es una enfermedad compleja con importante impacto en la calidad de vida y constituye un gran problema para la salud pública García-Fructuoso, Lao-Villadoniga, Santos, Poca-Dias, y Fernández-Solá, 2008).

El SFC se le asocia con la alteración de la capacidad ejecutiva (capacidad atencional, atención dividida, fluencia verbal y memoria de trabajo) así como a la lentitud cognitiva, la presencia de depresión incrementaría la dificultad en la memoria de trabajo. Respecto la memoria, el SFC presenta una disminución importante en la capacidad de evocación, y la alteración dependería de forma significativa de la depresión asociada (García *et al.*, 2009).

Pese a la intensa investigación, todavía se desconoce la causa del SFC. Aunque no se descarta una única causa, existe la posibilidad que el SFC constituya el punto final común de un cúmulo de factores desencadenantes. Por ello, no debería suponerse que alguna de las posibles causas que se detallan a continuación ha sido descartada oficialmente o que se excluyen entre sí. Entre lo que se ha propuesto como detonante del SFC figura el estrés

(sin que exista en absoluto base sólida al respecto), los tóxicos químicos, la infección vírica y patologías de modelo autoinmune (García *et al.*, 2009).

Comorbilidad de padecimientos psicológicos

Entre los trastornos psicológicos asociados a la fatiga, los más comunes fueron los trastornos de tipo depresivo (42 % de los pacientes). También destacan, aunque en menor grado, el trastorno de pánico y los trastornos somatomorfos. Asimismo, de acuerdo a Fernández Solá (2008) y Fernández Solá, Cuscó y García Fructuoso (2009), se han encontrado trastornos de fijación de memoria reciente, trastornos de adaptación y del estado de ánimo, y distimia, sin que ello quiera decir que estos sean los causantes de la fatiga, ya que se considera que estos trastornos psicológicos son asociados más no causales de la enfermedad. Es por ello que el diagnóstico de SFC depende en gran medida de una evaluación sumamente detallada, en la que se contemple la historia clínica del paciente, así como la aplicación diferentes estudios médicos que descarte otro tipo de padecimiento físico

SFC y trastornos de ansiedad y depresión

La mayoría de los pacientes que presentan los criterios diagnósticos del SFC, también cumplen los criterios de algún trastorno psicológico, sobre todo ansiedad y depresión.

Un estudio realizado por Manu y colaboradores en 1996 (www.ei-resource.org/sindrome-de-fatiga-cronica.asp), con una muestra de 200 pacientes con síntomas de fatiga crónica mostró que la mayor parte de los pacientes presentaban los síntomas de fatiga asociados a trastornos psicológicos (73 %). Un 22 % de los pacientes presentaba una fatiga crónica no explicada, el 2% una fatiga asociada a trastornos médicos y el 3 % presentaba tanto trastornos físicos como médicos.

Uno de los trastornos es el trastorno de ansiedad generalizada, que es frecuente en las personas con SFC, aunque puede estar relacionado con preocupaciones sobre este síndrome. Por ejemplo, uno de los síntomas diagnósticos del trastornos de ansiedad generalizada es el de fatigarse con facilidad, junto a alteraciones del sueño y problemas de concentración (todos ellos síntomas típicos de la fatiga crónica).

Trastornos del sueño.

La mayoría de las personas con SFC muestran problemas en el sueño. La interrupción del sueño conduce a una creciente fatiga, irritabilidad y dolor muscular. La gestión del sueño es la clave para mejorar en el SFC. Los trastornos típicos del sueño incluyen dificultad para dormirse, hipersomnia durante el día, despertares frecuentes, sueños intensos y muy vívidos, pesadillas frecuentes, parálisis del sueño, movimientos exagerados de piernas. La mayoría de los pacientes experimentan un sueño no reparador, una sensación de profunda fatiga, dolor de cabeza y confusión mental (Carruthers *et al.*, 2003).

Las investigaciones sugieren que los pacientes con EM/SFC tienen el ritmo circadiano alterado, dificultad para quedarse dormidos, alteraciones para mantener el sueño y no llegan a/o pasan bastante tiempo en las fases más profundas del sueño. El EEG indica que ondas alfa se entremezclan con las ondas delta dentro del sueño no REM (Moldofsky, 1989; 1993).

La hipersomnia es común, particularmente en la fase aguda. Son comunes las dificultades para quedarse dormido, sueño fragmentado, sueño no reparador, agotamiento matutino y una variación diurna anormal de los ritmos del sueño y de los niveles de energía. Puede haber sueños vivos, preocupantes. Los problemas de sueño suelen ser crónicos, más que intermitentes. El insomnio a menudo incrementa cuando el paciente está demasiado exhausto (Carruthers *et al.*, 2003).

Tratamiento farmacológico del SFC

Los complejos síntomas en el SFC necesitan el uso de diferentes tipos de medicamentos, incluyendo aquellos para la ansiedad y depresión, control del dolor, y alteración del sueño. Los primeros compuestos que se utilizaron en la investigación de agentes químicos para aliviar el estrés, la tensión, la ansiedad, y la disforia, fueron los sedantes como el etanol y posteriormente los barbitúricos. Debido a que los barbitúricos desarrollaban tolerancia y dependencia, además de tener un margen de seguridad bajo, se disminuyó su uso.

Los medicamentos usados para aliviar la depresión fueron los antidepresivos. Una nueva teoría acerca del mecanismo de acción de los antidepresivos ha sido planteada recientemente, apoyada en evidencia empírica. Se trata de

numerosos indicios que sugieren que los antidepresivos tendrían un efecto inductor sobre la síntesis de factores neurotróficos en determinadas regiones cerebrales, como por ejemplo el hipocampo y la corteza prefrontal. En un estudio de Heerlein (2002), refiere que Mallei *et al.*, lograron demostrar que la desipramina y la mianserina aumentan las proteínas FGF2 en la capa V de la corteza cerebral y en algunas células neurofilamentosas del hipocampo, mientras que la fluoxetina sólo actúa sobre estas últimas. Estos hallazgos explicarían el efecto neurotrófico de los antidepresivos.

De las sustancias más prescritas para aliviar la ansiedad se encuentran las benzodiazepinas (Griebel *et al.*, 2003) clasificadas como tranquilizantes menores. A través de su acción se enlentece la actividad del sistema nervioso central, es decir, se retardan los mensajes que entran y salen del cerebro hacia todo el resto del organismo, incluyendo las respuestas físicas, mentales y emocionales. Así como el alcohol y los opiáceos, las benzodiazepinas son drogas depresoras del sistema nervioso central y son producidas a través de procesos de síntesis química. También se prescriben para promover la sedación y el sueño (hipnóticos), ya que se usan para reducir la ansiedad, el pánico y para fomentar el sueño, trastornos que podrían acompañar al SFC.

La primera benzodiazepina fue el clordiazepóxido, sintetizada por Leo Sternbarch en 1954 y sus efectos fueron hipnóticos, ansiolíticos y relajantes (Sternbarch, 1980).

Posteriormente la ansiedad se trató con las benzodiazepinas: clordiazepóxido, diazepam, oxazepam, clorazepato, lorazepam, prazepam, alprazolam, halazepam y clonazepam y se prescriben también para problemas en el dormir y como relajante muscular, pero inducen sedación (O'Brien, 1996). Las benzodiazepinas son de las drogas que se usan más en el tratamiento de desordenes de ansiedad (Griebel *et al.*, 2003) en humanos, y son de menor riesgo que los hipnóticos, barbitúricos (O'Brien, 1996).

Los efectos de las benzodiazepinas sobre la salud (y de todas las drogas, tanto legales como ilegales) dependen de la interacción de los siguientes factores:

- De las características de la sustancia y la forma en que se consuma

- De características personales, tales como personalidad, peso, edad, estado de salud y de ánimo, así como la experiencia pasada como consumidor de la droga en cuestión
- Las circunstancias en las cuales se consume la droga: compañía, lugar, legalidad

Otros efectos de las benzodiazepinas son que deprimen la actividad mental, reducen el estado de alerta, alivian la tensión y la ansiedad, así como también inducen sensaciones de calma y relajación. En dosis altas funcionan como inductores del sueño. Estas sensaciones de calma pueden ser vivenciadas como placenteras. Sin embargo, en personas que no son ansiosas, las benzodiazepinas generalmente no producen sensaciones positivas de placer o bienestar. Esto es lo que explica en buena medida que no sean populares como drogas recreativas.

Todos los efectos de las benzodiazepinas se producen por acciones de estos fármacos en el SNC. Como ya se mencionó, los más importantes son sedación, hipnosis, disminución de la ansiedad, relajación muscular, amnesia anterógrada, actividad anticonvulsiva y bloqueo neuromuscular, que ocurre sólo con dosis altas (Sanger, Jol y Perrault, 1995). En algunos estudios, tanto la sedación como la amnesia se observan a dosis similares; pero se ha reportado que el deterioro del aprendizaje puede presentarse por dosis de benzodiazepinas que no dan origen al deterioro psicomotor y sedación (McNamara y Shelton, 1997).

Es importante señalar que el grado de utilidad clínica de cada benzodiazepina varía. A medida que se aumenta la dosis de una benzodiazepina, la sedación progresa hasta producir hipnosis seguida de estupor, no produciendo anestesia general verdadera, ya que persiste la percepción del paciente (Hobbs, Rall y Verdoom, 1998).

Los fármacos activos a nivel del receptor de las benzodiazepinas se pueden clasificar en tres categorías, según su vida media: 1) agentes de acción breve con una vida media menor de 6 horas, como el triazolam, el midazolam cuya vida media es de 1.5 a 2.5 horas y la zopiclona (con una vida media de cinco a seis horas); 2) agentes de acción intermedia con una vida media de 6 a 24 h, entre ellos, el estazolam y temazepam, y 3) agentes de acción prolongada con una vida media mayor de 24 h, entre ellos se encuentran, el flurazepam, el

quazepam, y el diazepam cuya vida media es de 20-50 horas (Brailowsky, 1995).

Las benzodiazepinas y sus metabolitos activos se fijan en proteínas plasmáticas. El grado de la fijación se relaciona con su solubilidad en lípidos, y varía 70% en el caso del alprazolam y casi el 99% en el diazepam. La redistribución es más rápida para los fármacos con la solubilidad más alta en lípidos.

GABA

El ácido gama-amino-butírico, es un neurotransmisor de acción inhibitoria sobre el SNC y ejerce un papel importante en los procesos de relajación, sedación y del sueño. Los relajantes ansiolíticos del grupo diazepínico (Valium, Librium, etc.) se unen a los receptores tipo GABA para efectuar su *acción sedante*. Las neuronas que contienen GABA están distribuidas en el SNC, el GABA controla el estado de excitabilidad en todas las áreas del cerebro, y el nivel de actividad neuronal es regulado por el balance entre el suministro excitatorio (comúnmente glutamatérgico) y la actividad inhibitoria GABAérgica. Si el balance se mueve a favor del GABA, entonces aparece la sedación, amnesia y ataxia. Por otro lado, la leve atenuación del sistema GABAérgico resulta en excitación, ansiedad, agitación insomnio y reactividad exagerada (Nutt y Malizia, 2001; Iversen, 2004).

Es importante señalar, que normalmente, la médula espinal actúa como un filtro para los estímulos dolorosos. En personas sanas, la mayoría de estas señales son bloqueadas en la médula y no llegan al cerebro, donde el dolor se hace consciente. En cambio, en el dolor crónico este filtro está deteriorado y se sabe que su función depende de los mensajeros que liberan los neurotransmisores GABA (moléculas sintetizadas por neuronas de la médula espinal).

Cabe mencionar que las benzodiazepinas facilitan la neurotransmisión mediada por el GABA, específicamente por los receptores GABA_A, que tienen un sitio de reconocimiento a las benzodiazepinas.

Otros agentes ansiolíticos como el bromazepam podrían estar indicados en los casos en que el SFC se encuentra asociado con el trastorno de ansiedad generalizada ya que este fármaco, en dosis de 4,5 mg fraccionado en tres tomas, es efectivo en el tratamiento de los trastornos de ansiedad

generalizada. Produce mejoría del componente psíquico y conductual de la ansiedad, pero es particularmente efectivo en el tratamiento de los síntomas somáticos (cardiovasculares, respiratorios, vasomotores, neurológicos, gastrointestinales, sexuales y ginecológicos, musculares, dermatológicos). Con el uso de bromazepam también se observa mejoría en los trastornos del sueño, menor tensión e irritabilidad, disminución de los síntomas fóbicos, obsesivos y del ánimo deprimido, además mejora los hábitos alimentarios y sexuales. Todo ello llevaría al restablecimiento de la actividad y de las interacciones del paciente con el medio familiar y laboral. En general es de una alta eficacia, muestra una buena tolerancia y la frecuencia de aparición de efectos adversos es por lo común baja. Sin embargo, se deberá tener en cuenta el riesgo potencial de dependencia y síndrome de abstinencia, por lo que no deberá usarse por períodos prolongados (Heerlein, 2002).

Es importante señalar que el tratamiento con benzodiazepinas no debe ser prolongado ya que el uso continuado de estas sustancias provoca la aparición de una dependencia que es intensa en el caso de que se consuman dosis mayores de lo habitual (Le, Mihic y Hu, 1992). La interrupción brusca del consumo de estos fármacos desencadena un síndrome de abstinencia que aparece entre las 24 y 48 horas posteriores y que puede manifestarse como insomnio, agitación, ansiedad, sudoración, irritabilidad, temblor, ansiedad y angustia.

Asimismo, los antidepresivos, especialmente los inhibidores de la recaptación de serotonina (IRSS), son drogas de primera elección en el tratamiento del SFC, y son particularmente efectivos en el tratamiento del componente psíquico de la ansiedad, en aquellos casos en que el SFC se asocia con cuadros de ansiedad (Heerlein, 2002).

Conclusiones

La mayor parte de las benzodiazepinas son medicamentos que permiten reducir los síntomas de ansiedad que se observan en los trastornos de esta. Al hablar de síntomas de ansiedad, se hace referencia esencialmente a dos tipos de síntomas: síntomas físicos de ansiedad: palpitaciones, sensación de nudo en la boca del estómago, sensación de nudo en la garganta, temblor, tartamudeo, sudoración, tensión muscular, respiración rápida y entrecortada,

etc.; a síntomas de ansiedad no propiamente físicos, como la sensación que denominamos de aprensión (sensación de que en cualquier momento va a pasar algo o voy a perder el control). Además de la ansiedad, se han identificado varios factores que inciden como causantes del SFC, como son factores genéticos y de estrés, entre otros. Mayor investigación sobre los factores de predisposición o desencadenadores del SFC nos ayudaría a entender en mayor medida esta enfermedad y su tratamiento con los fármacos como las benzodiazepinas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Asociación Catalana de afectados por el Síndrome de Fatiga Crónica (2003). Barcelona, España. http://www.sanytel.com/descargas/GuiaSFC_cast.pdf Alegre, recuperado el 16 de julio de 2009.
- Bertolína, J. M. y Bertolínb, V. (1993) Síndrome de fatiga crónica: investigaciones biológicas y psicopatológicas. *Medicina Clínica*, 101: 67-75.
- Brailowsky, S. (1995) Las sustancias de los sueños: *Neurofarmacología*. Cap. XVIII. Edit. SEP-Fondo de Cultura Económica, México.
- Carruthers, B.M., Jain A.K., De Meirleir, K.L., Peterson, D.L., Klimas, N.G., Lerner, A.M., Bsted, A.C., FlorHenry, P., Joshi, P., Powles, A.C.P., Sherkey, J.A., van de Sande, M.I. (2003). Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: Clinical Working Case Definition, Diagnostic and Treatment Protocols. A Consensus Document. *Journal of Chronic Fatigue Syndrome* 11(1):7115.
- Chauchard, P. (1971). La Fatiga. Oikos- Tau Ediciones. Barcelona
- Fernandez-Solá, J. (2008). Identification of differential genetic profiles in severe forms of fibromyalgia and chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis: a population-based genetic association study. *Journal of Clinical Research* 2008; 11: 1–24.
- Fernández Solá, A., Cuscó Segarra, A. y García Fructuoso, F. J. (2009). Afectación cognitiva en enfermos con fibromialgia, síndrome de fatiga crónica y fatiga crónica asociada a depresión. *Aceptado para publicación en el XXXV Congreso Nacional de la Sociedad Española de Reumatología, Murcia, 20-22 mayo de 2009.*
- Friedberg, F. y Jason, L. A. (1998). Understanding Chronic Fatigue Syndrome. American Psychological Association. Washington, DC, USA.
- García Blanco, S., Poca Dias, V., C Santos Pereira, Torrente Segarra, V. A Fernández Solá, A., Cuscó Segarra, A., García Fructuoso, F. J. (2009). Afectación cognitiva en enfermos con fibromialgia, síndrome de fatiga crónica y fatiga crónica asociada a depresión. *Aceptado para publicación en el XXXV Congreso Nacional de la Sociedad Española de Reumatología, Murcia, 20-22 mayo de 2009.*
- García-Fructuoso, F. J., Lao-Villadoniga, J. I., Santos, C., Poca-Dias, V. y Fernández-Solá, J. (2008). Identification of differential genetic profiles in severe forms of fibromyalgia and chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis: a population-based genetic association study. *Journal of Clinical Research* 2008; 11: 1–24.
- Griebel, G., Perrault G., Simiand J., Cohen C., Granger P., Depoortere H., Francon D., Avenet P., Schoemaker H., Evanno Y., Sevrin M., George P. y Scatton B. (2003). SL651498, a GABA receptor agonist with subtype-selective efficacy, as

a potential treatment for generalized anxiety disorder and muscle spasms. *CNS Drug Reviews*. 9: 3-20.

- Heerlein, A. (2002). Tratamientos farmacológicos antidepresivos, *Revista chilena de neuro-psiquiatría*; 40 (1): 21-45.
- Hobbs, W. R., Rall, T. W. y Verdoom, T. A. (1998). Hipnóticos y sedantes: Etanol. *Farmacología Terapéutica*. México, Editorial Manual Moderno.
- Holmes, G.P., Kaplan, J.E., Gantz, N.M., Komaroff, A.L., Schonberger, L.B., Straus, S.E. (1988). Chronic Fatigue Syndrome: a working case definition. *Ann of Intern Med* 1988; 108:387-389.
- Iversen, L. (2004). GABA pharmacology-what prospects for the future? *Biochemical Pharmacology*. 68:1537-1540
- Jason, L.A., Richman, J., Rademaker, A., Jordan, K., Plioplys, A., Taylor, R., Mc Cready, W., Cheng-Fang, H. y Plioplys, S. (1999). A community-based study of Chronic Fatigue Syndrome. *American Medical Association*. www.archinternmed.com, June 16, 2006.
- Jason, L., Fennell, P. y Taylor, R. (2003). Handbook of Chronic Fatigue Syndrome. John Wiley y Sons, Inc. N.J., USA
- Klein, R. L. y Harris, A. (1996). Regulation of GABA_A receptor structure and function by chronic drug treatments in vivo and with stably transfected cells. *Journal Pharmacology*. 70: 1-15.
- Le, D.A., Mihic, S. J. y Wu, H. P. (1992). Animals models of drug addiction. *Neuromethods*. The Humana Press Inc. 24.
- McNamara, R. K. y Shelton, R. W. (1997). Tolerance develops to the spatial learning deficit produced by diazepam in rats. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 56: 383-389.
- Moldofsky, H. (1989). Nonrestorative sleep and symptoms after a febrile illness in patients with fibrositis and chronic fatigue syndromes. *J Rheumatol*. 16 Supl 19: 150-153.
- Moldofsky, H. (1993). Fibromyalgia, sleep disorder and chronic fatigue syndrome. *CIBA Foundation Symp* 173:262-279.
- Nutt, D. J. y Malizia, A. L. (2001). New insights into the role of the GABA_A benzodiazepine receptor in psychiatric disorder. *The British Journal of Psychiatric*. 179: 390-396.
- O' Brien, C. P. (1996). Adicción y Abuso de Sustancias. En Goodman, L. y Gilman, G. L. (Eds.). *Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica* (pp. 598-599): México: MacGraw-Hill.

Organización Mundial de la Salud <http://www.who.int/es/>, recuperado el 22 de mayo de 2009.

Sanger, D. J., Jol, D. y Perrault, G. (1995). Benzodiazepine (w) receptor partial agonists and the acquisition of conditioned fear in mice. *Psychopharmacology*. 121: 104-108.

Schmitt, U., Luddens, H. y Hiemke, C. (2001). Behavioral analysis indicates benzodiazepine-tolerance mediated by the benzodiazepine binding-site at the GABA_A-receptor. *Progress. Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 25: 1145-1160.

Sternbarch, L. H. (1980). Benzodiazepines Today and Tomorrow, R.G. Priest, U. Vianna-Filho, R. Amrein, R. M. Skreta (Eds.), MTP Press Ltd, England, 5.

(www.institutferran.org/fatiga_cronica, recuperado el 25 de junio de 2009.

(www.ei-resource.org/sindrome-de-fatiga-cronica.asp), recuperado el 13 de agosto de 2009.