

11227
117
209

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E INVESTIGACION

**INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES
DE LOS TRABAJADORES DEL ESTADO**

HOSPITAL REGIONAL LIC. ADOLFO LOPEZ MATEOS

SINDROME DE FATIGA CRONICA

TRABAJO DE INVESTIGACION QUE PRESENTA EL:

DR. CLEMENTE HUMBERTO ZUÑIGA GIL

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALIDAD EN:

MEDICINA INTERNA



[Handwritten signature]

**DR. RAUL VIZUETT MARTINEZ
COORDINADOR DE CAPACITACION Y
DESARROLLO E INVESTIGACION**

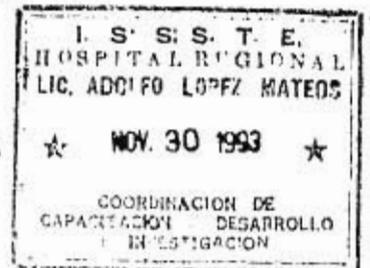
**DR. ENRIQUE ELGUERO PINEDA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE
MEDICINA INTERNA**

FALLA DE ORIGEN



[Handwritten signature]
**DR. JOSE ALFREDO CHAVEZ OEST
COORDINADOR DE MEDICINA INTERNA**

1995





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

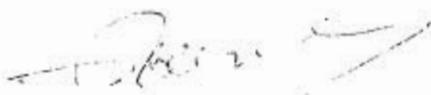
HOSPITAL REGIONAL LIC. ADOLFO LOPEZ MATEOS

SINDROME DE FATIGA CRONICA

AUTOR: DR. CLEMENTE HUMBERTO ZUÑIGA GIL

**DOMICILIO: AV. COLONIA DEL VALLE 519-201
BENITO JUAREZ, CD. DE MEXICO, D.F.**

**ASESOR: DR. ENRIQUE ELGUERO PINEDA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO**



**DR. MARIO DE JESUS JAUREGUI CHIU
VOCAL TITULAR DE INVESTIGACION DE MEDICINA INTERNA**



**DR. ENRIQUE ELGUERO PINEDA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE
MEDICINA INTERNA**



**DR. ENRIQUE MONTIEL TAMAYO
JEFE DE CAPACITACION Y
DESARROLLO E INVESTIGACION**

MEXICO, D.F. NOVIEMBRE 1993

"SINDROME DE FATIGA CRONICA"

"No se que me pasa, a veces me siento tan fatigado y con el cuerpo como si me hubieran dado una tunda, en la noche me despierto sobresaltado, y amezco muy cansado.

En el día me duele la garganta y la cabeza, y ocasionalmente me cuesta trabajo concentrarme, esto aumenta después de alguna actividad importante, solo recuerdo que empecé con un resfriado."

CHARLES DARWIN.

A mi esposa Claudia por su amor, apoyo y tolerancia durante estos años.

A mis futuros hijos por quienes estoy realizando todos mis estudios.

A mis padres y hermanos, ya que sin ellos no hubiera sido todo esto posible.

Al Dr. Enrique Elguero Pineda por su ayuda y dirección durante mis años de residencia.

Agradecimiento especial a la Familia Correa Miramontes por su ayuda en la elaboración de este texto.

INDICE

Resumen	1
Introducción	3
Material y Métodos	18
Resultados	20
Discusión	22
Conclusiones	24
Tablas y Gráficas	25
Bibliografía	32

RESUMEN.

Desde hace más de 200 años, se ha descrito bajo diferentes nombres, un síndrome caracterizado por fatiga crónica y diversos síntomas somáticos. En 1988 Holmes y cols publicaron con apoyo del Center for Disease Control (CDC) los criterios diagnósticos del Síndrome de Fatiga Crónica (SFC) los cuales fueron revisados en 1991 por el National Institutes of Health (NIH). Se han reportado series de casos en Canadá, Estados Unidos, Europa, Asia, Nueva Zelanda, Australia y Africa. Los 3 factores de riesgo más estudiados son el infeccioso, alérgico y psiquiátrico, y se han encontrado alteraciones patológicas en los sistemas inmune, nervioso central y endocrinológico. El objetivo de este estudio es el determinar la frecuencia del SFC en los pacientes que se presentan a la consulta externa cuya principal manifestación es fatiga. Se estudiaron 71 pacientes de ambos sexos mayores de 18 años, de los cuales 44 cumplieron criterios diagnósticos, realizándoles exámenes básicos de laboratorio, subpoblación de linfocitos, serología para varios virus y gamagrama cerebral. De los 44 pacientes fueron 32 hombres y 12 mujeres, el grupo de edad más afectado fue de 31-40 años. Se encontraron anomalías seroinmunológicas en 39 (88%) pacientes, antecedentes de infección por herpesvirus y VEB en 39 y 37 pacientes respectivamente y anomalías gamagráficas en 11 pacientes (25%).

Este estudio concuerda con la mayoría de las series reportadas, excepto que predominó el sexo masculino y que se estudiaron pacientes mexicanos, siendo esta la primer serie reportada en el país.

PALABRAS CLAVES: Fatiga Crónica.

ABSTRACT

Since more than 200 years ago, it has been described under different names, a syndrome characterized by chronic fatigue and multiple somatic symptoms. In 1988 Holmes et al published with the Center for Disease Control (CDC) the diagnostic criteria for Chronic Fatigue Syndrome (CFS), later revised in 1991 by the National Institutes of Health (NIH). Case series have been reported in Canada, USA, Europe, Asia, New Zealand, Australia and Africa. The three best known risk factors are infections, psychiatric disorders and allergies, and pathological changes have been found in the immune, nervous and endocrine systems. The objective of this study was to determine the frequency of CFS in outpatients that referred fatigue as their main symptom. Seventy patients were studied, from both sexes, 18 years or older, 44 patients fulfilled diagnostic criteria. Basic laboratory studies, lymphocytic profile, serological test and cerebral gammagraphy were done. We studied 32 men and 12 women, the most affected age group was 31 to 40 years of age. Serological abnormalities were found in 39 (88%) patients, history of viral infections for HerpesVirus and Epstein-Barr Virus in 39 and 37 patients and gammagraphic abnormalities in 11 (25%) patients.

The results of this study are similar to those reported in other countries, except that men were affected more than women and that Mexican patients were studied, being this the first series reported in this country.

KEY WORDS: Chronic Fatigue

INTRODUCCION

HISTORIA.

Desde hace más de 200 años, se ha descrito bajo diferentes nombres, un síndrome caracterizado principalmente por fatiga crónica y diversos síntomas somáticos, lo que hace aparente que el síndrome de fatiga crónica (SFC), no sea una entidad de origen reciente. Por ejemplo, desde 1750 Sir Richard Manningham [1] publicó un tratado sobre una enfermedad, la cual Hipócrates ya había descrito y se caracterizaba por fiebre, calosfríos intermitentes, alteraciones discretas de la memoria, así como fatiga crónica y "pequeños dolores", a la cual llamó FEBRICULA. En la primera mitad del siglo XIX [1] se describió a la fatiga crónica como "cansancio nervioso", término que el Dr. George Beard cambió a NEURASTENIA, ya que se creía que la fatiga crónica era secundaria a una disminución en la fuerza de los nervios. También en 1871, Da Costa [1] describió un síndrome en soldados de la guerra civil, que consistía en fatiga, "falta de aire", palpitaciones, mareos y dolor torácico, así como cefalea, trastornos digestivos, dificultad para dormir y que generalmente eran precipitados por alguna enfermedad febril aguda, a este síndrome de Da Costa, se le dió el nombre posteriormente, de síndrome de ESFUERZO, ASTENIA NEUROCIRCULATORIA y SINDROME DE IMBALANCE AUTONOMICO, esto antes de que se desechara como una entidad específica en los años cuarentas del siglo XX.

También en 1934, la Dra. Alice Evans [2], reportó un síndrome que se caracterizaba por fatiga crónica y que en algunos casos se relacionaba con infección crónica por Brucella. En los años sesentas y setentas se atribuyeron muchos casos de fatiga

crónica a HIPOGLUCEMIA (40-50mg/dl), descubriendo posteriormente que estas cifras se presentaban también en personas normales que no presentaban manifestaciones, por lo que se desechó este diagnóstico. Actualmente los ecologistas clínicos diagnostican este problema como "SINDROME DE ALERGIA TOTAL" o "ENFERMEDAD DEL SIGLO XX" [3]. Otro grupo más ha atribuido estas manifestaciones a infecciones crónicas por *Candida albicans* [1], sin encontrar una relación directa. Probablemente la mayor confusión actualmente, y por lo que se empezó a estudiar esta enfermedad, es con la infección crónica por el virus Epstein-Barr (VEB) [4]. A inicios de los años ochentas, se realizaron estudios que mostraron que la fatiga crónica podía presentarse posteriormente a un brote de mononucleosis aguda y además que algunos pacientes con fatiga crónica, tenían niveles inusualmente elevados de anticuerpos contra antígenos del VEB [5], sin embargo al continuar los estudios, se hizo aparente que era difícil documentar todos los casos de fatiga crónica como infectados por VEB, además que existían otros pacientes que tenían diagnóstico de FIBROMIALGIA y cuyos síntomas son muy similares al SFC. Como algunos brotes tienen predominio de sintomatología neurológica, en Gran Bretaña, le llaman hasta la fecha NEUROMIASTENIA. En abril de 1987, se reunió un grupo de expertos convocados por la división de enfermedades virales del centro para control de enfermedades (CDC), quienes llegaron al nombre de SFC [6]. Aún así, existe un grupo de científicos quienes proponen el nombre de SINDROME DE FATIGA CRONICA Y DISFUNCION INMUNOLOGICA, denotando los trastornos inmunológicos que presentan estos pacientes.

DEFINICION.

En marzo de 1988, se publicó la definición de SFC según el CDC por Holmes y cols [6] después de haber estudiado los pormenores del síndrome de infección crónica por VEB. La definición se basa únicamente en signos y síntomas, ya que no existe una prueba diagnóstica ya sea de laboratorio o gabinete, y su utilidad es principalmente para la investigación clínica más que para la práctica clínica diaria, ya que en forma intencionada se hizo más énfasis en la especificidad que en la sensibilidad, reconociendo que algunas personas quienes pueden tener una forma menos severa del síndrome o con menos características clínicas, pueden ser excluidas por esta nueva definición. Para el CDC un caso de SFC debe cumplir con los dos criterios mayores y con ocho criterios sintomáticos o 6 sintomáticos y 2 o más criterios físicos.

Criterios mayores:

- 1.- Fatiga de inicio reciente, persistente o fatigabilidad fácil con duración de por lo menos seis meses, que no se resuelve con reposo en cama (sueño), y que disminuye la actividad cotidiana a menos del 50% de la actividad previa a las manifestaciones.
- 2.- Se deben destacar otras alteraciones que producen fatiga crónica como:
 - a) Malignidad.
 - b) Enfermedades autoinmunes.
 - c) Infección localizada (absceso oculto).
 - d) Enfermedad bacteriana crónica o subaguda.
 - e) Enfermedad micótica.

- f) Enfermedad parasitaria.
- g) Enfermedad relacionada con Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH).
- h) Enfermedad psiquiátrica.
- i) Enfermedad inflamatoria crónica.
- j) Enfermedad neuromuscular.
- k) Enfermedad endócrina.
- l) Dependencia o abuso de drogas.
- m) Medicamentos crónicos o agentes tóxicos.
- n) Otras enfermedades crónicas.

Criterios menores:

**Criterios sintomáticos* (iniciando con o después de la fatiga y persistiendo o recurriendo por lo menos durante 6 meses):

- 1.- Fiebre de bajo grado (Oral 37.5-38.6°C) o calosfríos.
- 2.- Dolor faríngeo.
- 3.- Ganglios linfáticos dolorosos cervicales o axilares.
- 4.- Debilidad muscular generalizada.
- 5.- Dolor muscular.
- 6.- Fatiga postesfuerzo durando más de 24 horas.
- 7.- Cefalea generalizada.
- 8.- Artralgias migratorias.
- 9.- Quejas neuropsicológicas.
- 10.- Trastornos del sueño.

11.- Inicio agudo de la sintomatología.

**Criterios físicos* (documentados por médico en por lo menos dos ocasiones con intervalo de un mes):

1.- Fiebre de bajo grado (oral 37.6-38.6°C, rectal 37.8-38.8°C).

2.- Faringitis no exudativa.

3.- Ganglios linfáticos cervicales anteriores o posteriores aumentados de tamaño (menos de 2 cm.) o dolorosos.

En marzo de 1991, se llevó a cabo en el National Institute of Health una reunión entre el National Institute of Allergy and Infectious Disease y el National Institute of Mental Health, un grupo de estudio y evaluación para mejorar la reproductibilidad de resultados y precisión de pruebas en el SFC [7]. En este síndrome se describen dos grupos discretos de pacientes, el primero son pacientes femeninos entre los 30 y 40 años de edad, donde se sospecha un origen infeccioso, y el segundo son pacientes con antecedentes psiquiátricos, en los cuales se sospecha estrés como su origen y que generalmente inician su cuadro en enero. En esta reunión, se designaron diagnósticos psiquiátricos excluyentes (esquizofrenia, alteración bipolar, depresión psicótica y abuso de sustancias) y diagnósticos psiquiátricos incluyentes (depresión mayor, pánico, ansiedad generalizada y trastorno somatoforme). Además de los pacientes con antecedentes infecciosos se incluyeron a pacientes con mononucleosis infecciosa aguda, así como toxoplasmosis, brucelosis y enfermedad de Lyme tratadas en forma adecuada, y se excluyeron pacientes con hepatitis crónica activa (B o C), enfermedad de Lyme mal tratada, infección por VIH y tuberculosis. También se decidió

incluir a los pacientes con fibromialgia.

EPIDEMIOLOGIA.

Algunos autores sugieren que este es el campo en el SFC que se debe estudiar primero [8], otros recomiendan un sistema de análisis de datos que sea único para estudios de SFC y que permita evaluar en forma estadística estudios presentes y futuros [9]. Recientemente el Dr. Klonoff [10], publicó una excelente revisión del SFC donde se menciona que para 1991, el 26% de los pacientes con fatiga crónica referidos al CDC, cumplían criterios para SFC, y que otro 15% cumplía con criterios mayores, pero no con los ocho criterios menores, y que estimaciones de la tasa de prevalencia cruda para SFC sugería un rango entre 2.3 a 7.4 casos por 100,000 habitantes mayores de 18 años de edad. Se han reportado series de casos de SFC en Canadá, Estados Unidos, Europa, Asia, Africa, Australia y Nueva Zelanda, y aunque se han reportado casos en niños [11], la mayoría de las personas afectadas son adultos, con una edad de presentación promedio según algunas series de 35.9 años, y se puede presentar la enfermedad como casos endémicos o inclusive epidémicos como el famoso "Tahoe cluster" [12]. En la mayoría de los estudios, la mujer se ve afectada más comúnmente que el hombre, correspondiendo al sexo femenino entre el 71-76% de los casos, según los criterios diagnósticos utilizados [10]. También la mayoría de los estudios reportan que el SFC afecta más comúnmente a individuos de la raza blanca, clase media alta, con un alto nivel de educación [13], sin embargo esto aún no está bien comprobado por la falta de estudios epidemiológicos adecuados.

VALORACION INICIAL.

Se recomienda como pruebas estándar una biometría hemática completa, química sanguínea, electrolitos séricos incluyendo calcio, un examen general de orina, perfil tiroideo, velocidad de sedimentación globular (VSG), anticuerpos antinucleares (AAN), así como la examinación de puntos dolorosos para fibromialgia. De manera opcional o cuando este indicado se debe solicitar cortisol sérico, factor reumatoide (FR) y niveles de inmunoglobulinas. Como pruebas infectológicas se recomienda PPD, serología para enfermedad de Lyme (en áreas endémicas) y serología para VIH (cuando este indicada). Se cree que los niveles séricos de enzima convertidora de angiotensina I se encuentran aumentados en el SFC, sin embargo esta determinación y otros estudios como resonancia magnética se deben utilizar únicamente como herramientas de investigación.

SIGNOS Y SINTOMAS.

Sabemos que los signos y síntomas del SFC no son específicos y que muchos otros padecimientos orgánicos o psiquiátricos pueden presentarlos, motivo por el cual es difícil el diagnóstico de estos pacientes, aún apegándonos a los criterios del CDC. Algunos autores reportan que el 20-45% de los pacientes con fatiga crónica tienen una alteración orgánica diagnosticable [14]. El SFC afecta principalmente a mujeres de la cuarta década de la vida, refiriendo el 85% de los pacientes un inicio súbito de la enfermedad [15], generalmente de las vías aéreas, aunque en ocasiones del tracto digestivo. Se revisaron varias series, reportando aquí el porcentaje de presentación

de los diferentes síntomas en pacientes que cumplieron criterios diagnósticos del CDC [10]: fatiga 100%, artralgias 90%, fatiga postesfuerzo 85%, depresión 80%, fiebre 80%, mialgias 80% y cefalea, debilidad muscular y faringitis 75% c/u, siendo estas las más frecuentes, pudiendo presentar además entre otros, ansiedad, empeoramiento de sintomatología menstrual, alteraciones visuales, gastroenterológicas, mareos, tos, taquicardia, parestesias y urticaria u otras enfermedades alérgicas en un 40-70% de los casos [15]. En cuanto a los datos encontrados a la exploración física, tampoco encontramos mucha diferencia de una serie a otra, siendo los principales hallazgos por el Dr. Komaroff [15] en aproximadamente 510 pacientes: faringitis (40-60%), adenopatía cervical posterior (20-40%), prueba de Romberg anormal (10-20%), alteraciones en marcha tándem (15-25%), hipotermia (20-30%), hipertermia (10-20%) y rash macular (10-20%), como los más frecuentes. Existen algunos autores [16] que creen que hay la posibilidad de un forma subclínica de la enfermedad en pacientes que no cumplen criterios diagnósticos pero que despiertan con dificultad, cumplen casi con todos sus deberes cotidianos, sin embargo, no pueden lograr tareas estresantes o imaginativas.

LABORATORIO.

En algunos estudios se ha demostrado la presencia de leucocitosis o leucopenia [17, 18] en aproximadamente 20% de los pacientes, según un estudio [18] podemos encontrar linfopenia en 20% de los pacientes, aunque también puede existir linfocitosis relativa [17-20] así como monocitosis. Otras alteraciones encontradas son

un aumento en los títulos de anticuerpos antitiroideos [19] con evidencia de hipotiroidismo en pocos casos, pero con discreta elevación de TSH. En aproximadamente un quinto de los pacientes, se encontró aumento en la velocidad de sedimentación globular [20], y en aproximadamente 20%, elevación de aminotransferasas [17]. Las pruebas inmunológicas han revelado la presencia de un variado número de anticuerpos antinucleares [21], factor reumatoide, antimúsculo liso [20], anticélulas parietales gástricas, antiinsulina, antireceptor de insulina, así como falsos positivos en pruebas para enfermedades venereas [20, 21]. Se refiere además en la bibliografía, la presencia de niveles disminuidos de IgG (subclase IgG1-IgG3), IgA, IgM e IgD [18], aunque otros autores reportan elevación de los títulos de IgG hasta en un 40% de los pacientes [17]. Otros datos encontrados son disminución en complejos antígeno-anticuerpo [20] y alteraciones en la producción de interferón alfa y citoquinas, principalmente interleucina 2 (IL-2) [22].

PATOGENESIS Y FACTORES DE RIESGO.

En realidad es poco lo que se conoce acerca de la patogénesis, aunque es evidente que existen varios factores involucrados, entre ellos infecciones (generalmente virales), alteraciones inmunológicas, stress y depresión entre otros, y que muy probablemente actúen en conjunto en un mismo individuo para hacerlo más susceptible a desarrollar directamente el SFC. Miller y cols [23] encontraron en pacientes con infección crónica por VEB que no presentaban anticuerpos contra el componente nuclear del VEB EBNA-1 en un tercio de ellos, y que estos pacientes

también presentaban títulos elevados contra el antígeno de la cápside VCA y antígeno temprano EA, siendo la patogenia de esto probablemente explicada por un defecto inmunológico inducido por otro virus, stress o depresión. Estos datos pueden ser inclusive marcadores de estrés en estos pacientes.

Dentro de los factores de riesgo más estudiados, es el infeccioso, ya que se cree que el SFC puede estar relacionado con una disfunción inmunológica que se manifiesta por alteraciones serológicas no específicas, posterior a una infección generalmente viral. Entre los virus más estudiados en este síndrome es el VEB. Desde los años ochentas, varios autores, entre ellos Straus y cols [21] y Jones y cols [5], reportaron casos de personas que referían fatiga y otros síntomas que se relacionaban con datos serológicos sugestivos de infección por VEB, sin embargo, posteriormente se descubrió que no todos los pacientes que inclusive cumplen criterios diagnósticos para SFC, presentaban datos de infección por VEB, y que además existían controles que no presentaban SFC y tenían títulos de anticuerpos similares [24]. Posteriormente se encontraron también títulos elevados contra otros virus en pacientes con SFC, siendo entre estos el Herpesvirus Humano tipo 6 (HHV6), que se ha encontrado en 8-100% de los pacientes con SFC [13], sin embargo, solamente una serie ha encontrado diferencias significativas con la población general [25]. Aún no se conoce si el HHV6 es el causal del SFC o si los pacientes con SFC presentan reactivación de esta enfermedad viral o si los títulos elevados de anticuerpos son secundarios a una estimulación policlonal no específica. Se han estudiado otros agentes infecciosos sin hasta la fecha poder comprobar su relación directa con el SFC, entre estos se

encuentran los virus Coxsackie [20], HTLV II [26], Spumavirus [27], Cytomegalovirus [28], hepatitis A [28], Influenza [29], rubeola [29], Varicela-zoster [28] y otros agentes como Brucella abortus [2], E. coli [30], Toxoplasma gondii [28], G. lamblia [28], y Mycoplasma pneumoniae [28].

También se ha asociado el SFC con trastornos alérgicos, por ejemplo, Straus y cols [31] encontraron reactividad cutánea a inhalantes y alimentos en el 50% de pacientes con SFC comprobado, comparado con 20-30% de la población general, y proponen una hipótesis que sugiere que el trastorno subyacente del SFC es un sistema inmune hiperreactor manifestado por atopia y que responde a ciertas infecciones con una liberación sostenida inapropiada de citoquinas (interferón e interleucinas), que a su vez llevan a los síntomas de fatiga crónica. Se ha postulado además un círculo vicioso [10], que consta de una disfunción inmunológica, liberación alterada de citoquinas, síntomas del SFC, depresión y continuación de la disfunción inmunológica o inclusive magnificación de esta. También se ha demostrado una relación entre la severidad de la alergia y la magnitud de la respuesta serológica contra algunos virus, entre ellos VEB, sobre todo cuando además presentan signos y síntomas del SFC [32].

Otro factor primordial de riesgo son los trastornos psiquiátricos incluyendo depresión, trastornos somatoformes y ansiedad. En muchas series se han encontrado alteraciones premorbidas o durante el SFC, sin embargo aún está en cuestión si estas son la causa o la consecuencia de la enfermedad o si son estados con una vía fisiopatogénica común. Algunos autores [33] han encontrado que pacientes con trastornos psiquiátricos pueden presentar un rango variado de anormalidades inmunológicas,

neurológicas, endocrinológicas y musculares, algunas de ellas similares a las encontradas en el SFC. Varios de los datos que nos orientan a pensar en que el SFC sí está relacionado con una mayor predisposición a depresión, es el hecho que esta última es diagnosticada tres veces más frecuente en estos pacientes que en otras enfermedades crónicas, además que es más frecuente que un paciente con SFC haya presentado un episodio de depresión durante su vida [34]. Sin embargo no todos los pacientes con SFC presentan alteraciones psiquiátricas, por lo que este hecho por si solo no explica la enfermedad.

Otros factores que se encuentran en estudio son el síndrome de hipersensibilidad a candidiasis [35], y la ingesta de leche bronca [11].

AFECCION A ORGANOS Y SISTEMAS.

Otra característica del SFC es que se trata de una patología multiorgánica, aunque todavía no se encuentran alteraciones constantes en todos los pacientes en algún órgano y/o sistema, menos aún existe una alteración patológica patognomónica de la enfermedad. Lo que si es cierto, es que se han encontrado alteraciones a nivel inmunológico, neurológico, endocrinológico, musculoesquelético, hematológico, y vestibular principalmente. Como ya se comentó anteriormente, probablemente donde se han encontrado la mayoría de los trastornos en este síndrome es a nivel inmunológico, sin embargo algunos hallazgos han sido inclusive contradictorios. Por lo menos tres series [13, 20, 21], han encontrado dos tipos patológicos de inmunoglobulinas que incluyen complejos inmunes circulantes y autoanticuerpos.

También se han encontrado en pacientes con SFC disminución de algunas inmunoglobulinas y subclases de ellas (ver antes), además de una disminución en la proliferación de linfocitos en respuesta a mitógenos, así como una disminución en la producción de interferón gama por linfocitos y disminución en la citotoxicidad de células asesinas, aunque un aumento en las células citotóxicas activadas, pero disminución de las células inductoras [36], aunque otros estudios [31] proponen lo contrario en cuanto al interferón, y se han observado síntomas similares al SFC en pacientes que reciben interferón como efecto colateral.

En un estudio se les realizó a estos pacientes imagen de resonancia magnética, encontrando en 78% de los casos, múltiples focos con señal de alta intensidad en la sustancia blanca subcortical [37]. También se han encontrado alteraciones electroencefalográficas durante el sueño en estos pacientes [38], así como hipoperfusión por SPECT e hipometabolismo por PET en algunos grupos de pacientes. Ya que el sistema inmune, nervioso central y endocrinológico están relacionados anatómicamente y funcionalmente, se han estudiado también trastornos endocrinológicos que se cree sean secundarios a la disfunción inmunológica y de SNC. Entre estos se encuentra una insuficiencia suprarrenal secundaria probablemente a una deficiencia de hormona liberadora de corticotropina [39]. Esta alteración se ve en otras patologías cuya sintomatología semeja el SFC, sin embargo, lo contrario (hipercortisolismo), se encuentra en pacientes con depresión primaria, por lo que esta diferencia puede significar un perfil hormonal diferente o inclusive distintas vías finales patológicas.

Aunque fatiga denota o sugiere alteración muscular, no se ha encontrado una miopatía específica en SFC, inclusive estos pacientes presentan una fuerza muscular normal durante y después del ejercicio [40], y se cree que la fatiga sea secundaria a una frecuencia cardíaca subnormal durante el ejercicio [41] con una acidosis intracelular secundaria [42].

Dentro de otras alteraciones estudiadas se encuentran trastornos vestibulares [43], como nistagmus espontáneo, nistagmus posicional, probable vestibulitis y disminución unilateral en la respuesta a irrigación calórica.

TRATAMIENTO.

Por razones obvias no existe un tratamiento específico ni 100% efectivo para esta enfermedad, aunque debemos hacer hincapié al manejar estos pacientes, en darles soporte psicológico, manejo sintomático, pero principalmente hacer entender al paciente que tiene una enfermedad real de la cual aún se conoce muy poco. Para el abordaje terapéutico de estos paciente, debemos tomar en cuenta manejo farmacológico y no farmacológico.

En cuanto al manejo no farmacológico, este debe incluir psicoterapia de apoyo, así como ejercicio. En cuanto a la dieta se recomienda una dieta rica o con suplemento de ácidos grasos esenciales [44], así como suplemento de magnesio [45].

En el tratamiento farmacológico debemos manejar sintomaticamente a nuestro paciente, principalmente la depresión. Entre los antidepresivos más estudiados y recomendados se encuentran los antidepresivos tricíclicos [46, 47], bupropion [48]

e inhibidores de la MAO [49]. Los antiinflamatorios no esteroideos pueden manejarse para las mialgias y artralgias y las benzodiazepinas para los trastornos de ansiedad, con los riesgos que estas conllevan. Se han estudiado varios antivirales aunque aún sin obtener resultados convincentes, como el acyclovir [50]. Algunos otros autores recomiendan gamaglobulina intramuscular [51], y tratamiento intravenoso con inmunoglobulina [52], aunque este último ha sido cuestionado severamente por dos estudios [53, 54]. Existen actualmente investigaciones en cuanto al uso de un nuevo medicamento llamado ampligen, el cual ha tenido resultados preliminares alentadores [55]. Como se puede observar, aún no se encuentra un tratamiento definitivo para la enfermedad.

OBJETIVO.

El principal objetivo de nuestro trabajo es el determinar la frecuencia del SFC entre los pacientes que se presentan a la consulta externa refiriendo fatiga como principal manifestación, además de conocer algunas de las características clínicas, inmunológicas y neuropsiquiátricas de los pacientes.

MATERIAL Y METODOS.

Se efectuó un estudio prospectivo exploratorio, de 1º de mayo de 1991 al 30 de septiembre de 1993, se incluyeron pacientes con problema de fatiga de 6 meses de evolución, mayores de 18 años y de ambos sexos, que cumplieron criterios del CDC para diagnóstico de SFC. Se excluyeron pacientes con fatiga atribuible a otro padecimiento y se eliminaron pacientes que abandonaron el estudio.

A todos se les efectuó historia clínica completa, valoración por psiquiatría utilizando los criterios del DSM III R para depresión, biometría hemática completa en STKS coulter, química sanguínea en Astra 8 Beckman, EGO manual con tiras reactivas, velocidad de sedimentación globular (VSG) en tubo de Wintrobe, pruebas de funcionamiento hepático incluyendo aminotransferasas, proteínas, bilirrubinas, colesterol total y triglicéridos en aparato Hitachi Lakeside, reacciones febriles por aglutinación y perfil tiroideo con clinical assays kit por radioinmunoanálisis leído en Nuclear Enterprises NE 1600. Se realizaron coprocultivo, urocultivo, hemocultivo y cultivo de exudado faríngeo a todos los pacientes.

Dentro de los exámenes inmunológicos se determinaron clases de inmunoglobulinas en nefelómetro Heochst, subpoblación de linfocitos por citometría de flujo en Beckton-Dickinson modelo Faschon y serología para toxoplasma, rubeola, cytomegalovirus, herpes simple, VEB, VIH y hepatitis B y C en Beckman Biomek 1000.

Dentro de los exámenes de gabinete a todos los pacientes se les realizó telerradiografía de tórax y gamagrama de flujo cerebral en Starcam de General Electric,

con 20mCu de Tcm99 más DTPA.

Se analizó sexo, edad, síntomas (fatiga, mialgias, debilidad muscular, cefalea, artralgias, alteraciones del sueño, alteraciones de la memoria, dificultad para concentrarse etc.), alteraciones psiquiátricas (depresión y ansiedad), hallazgos de laboratorio anormales y alteraciones en flujograma cerebral. Se presentan resultados, tablas y porcentajes.

RESULTADOS.

Se estudiaron 71 pacientes, eliminándose a 27 quedando en el estudio 44 pacientes que cumplieron criterios diagnósticos para SFC. Se trata de 32 hombres (72.72%) y 12 mujeres (27.27%) [gráfica 1], con un promedio de edad de 36.2 años, con un rango de 18-46 años. La distribución por edades fue la siguiente: 18-30 años 7 pacientes (15.9%), 31-40 años 22 pacientes (50%), 41-50 años 10 pacientes (22.72%), 51-60 años 5 pacientes (11.36%).

Las manifestaciones clínicas que presentaron los pacientes fueron en orden decreciente: fatiga 44 pacientes (100%), mialgias 42 pacientes (95.45%), debilidad muscular 38 pacientes (86.36%), cefalea 37 pacientes (84.09%), artralgias 35 pacientes (79.54%), alteraciones del sueño 32 pacientes (72.72%), alteraciones de la memoria 30 pacientes (68.18%), dificultad para concentrarse 27 pacientes (61.36%), depresión 10 pacientes (22.72%) y ansiedad 7 pacientes (15.9%) [tabla 1].

Las alteraciones encontradas en los resultados de laboratorio de estos pacientes fueron las siguientes: leucocitosis 12 pacientes (27.27%), leucopenia 7 pacientes (15.9%), linfocitosis 24 pacientes (54.54%), linfopenia 11 pacientes (25%). Se encontró en 7 pacientes (15.9%), elevación de la VSG, y presencia de anticuerpos antinucleares y factor reumatoide en un solo caso (2.2%) respectivamente [tabla 2].

Al valorar la subpoblación de linfocitos se encontró un total de 39 pacientes (88.63%) con alteraciones en estos exámenes, de estos 38 (86.36%) presentaron inversión de la relación CD4/CD8, 37 pacientes (84.09%) aumento en la actividad de linfocitos asesinos, 33 pacientes (75%) elevación de los títulos de CD8, 9 (20.45%)

disminución de CD8, mientras que 12 (27.27%) presentaron elevación de CD4 y 19 (43.18%) disminución de títulos de CD4 [gráfica 2].

En cuanto a los títulos de anticuerpos contra antígenos virales, se detectó que 39 pacientes (88.63%) presentaron títulos elevados contra antígenos de virus Herpes simple, en segundo lugar, se encontró que 37 (84.09%) tenían títulos elevados contra virus Epstein Barr y 32 (72.72%) contra Cytomegalovirus, 13 (29.54%) contra el sarampión y 10 (22.27%) contra rubeola. Ningún paciente presentó títulos positivos para hepatitis B o C ni para VIH [tabla 3].

El flujograma cerebral fue normal en 32 pacientes (72.72%), mientras que 11 (25%) mostraron una disminución en el flujo sanguíneo cerebral, y 1 (2.27%) presentó aumento del mismo [gráfica 3].

Veintiún pacientes (47.72%) cumplieron criterios diagnósticos según el DSM III R para depresión mayor y 7 pacientes (15.9%) para ansiedad [gráfica 4].

DISCUSION.

No se encontraron diferencias importantes entre los pacientes estudiados, y lo que se ha reportado en otros países, excepto que en este estudio predominó el sexo masculino, esto probablemente se debe a que la mayoría de las personas económicamente activas en nuestro país y que acuden a la consulta por este tipo de problemas son hombres.

En cuanto a las manifestaciones clínicas, la fatiga fue el motivo de consulta en el 100% de los casos, no existiendo diferencias entre el resto de la sintomatología y lo reportado en otras series, únicamente que en este estudio refirieron depresión al ingreso solamente 10 pacientes (22.72%), comparado con el 80% que se reporta por otros autores [10], sin embargo después de la valoración psiquiátrica se detectó que 47.72% cumplían criterios para este diagnóstico.

Tampoco existieron diferencias importantes entre los resultados de este estudio y lo reportado en otros países en cuanto a los datos de laboratorio. Estos pacientes presentaron principalmente una inversión de la relación CD4/CD8 (86.36%), lo que indica una disfunción inmunológica importante, así como una incidencia elevada de serología positiva contra varios agentes virales, inclusive en un mismo paciente, lo que nos indica una probable estimulación policlonal inespecífica.

Otros datos importantes encontrados en este estudio, son que el 25% de los pacientes, mostraron una disminución en el flujo sanguíneo cerebral, cifra que es mayor de la reportada para personas normales y que puede influir en las alteraciones cognitivas que presentan estos pacientes.

Hasta este momento, no existen estudios en la literatura mexicana a este respecto, al ser la primer serie de pacientes con SFC, con un seguimiento hasta por 30 meses para algunos pacientes, es importante continuar este para descartar la posibilidad de presentación de otras enfermedades a largo plazo, o bien observar el comportamiento de este padecimiento y valorar la efectividad de diferentes tratamientos.

Por otro lado es importante que se efectúen más estudios en nuestra población, para conocer la prevalencia e incidencia en nuestro país.

CONCLUSIONES.

- 1.- El SFC es una enfermedad que existe en nuestro medio en aproximadamente el 61.9% de los pacientes que acuden a la consulta refiriendo fatiga como principal manifestación.
- 2.- El sexo que predominó en el estudio fue el masculino en proporción de 2.6:1.
- 3.- El grupo de edad más afectado fue el de 30-40 años.
- 4.- Las manifestaciones más frecuentes fueron: fatiga, mialgias y debilidad muscular.
- 5.- La alteración de laboratorio más frecuente fue linfocitosis en 54.54% de los pacientes.
- 6.- Un total de 39 pacientes (88.63%) presentaron alteraciones en subpoblación de linfocitos, 38 (86.36%) de ellos con inversión de la relación CD4/CD8.
- 7.- La serología mas frecuentemente alterada fue contra el virus Herpes simple y el VEB.
- 8.- Hubo disminución en el flujo sanguíneo cerebral en el 25% de los pacientes estudiados.
- 9.- La depresión se presentó en el 47.72% y la ansiedad en el 15.9%.

SINDROME DE FATIGA CRONICA

MANIFESTACIONES CLINICAS

TABLA 1

SINTOMA	No. PACIENTES	PROCENTAJE
FATIGA	44	100.00 %
MIALGIAS	42	95.45 %
DEBILIDAD MUSCULAR	38	86.36 %
CEFALEA	37	84.09 %
ARTRALGIAS	35	79.54 %
ALTERACIONES DEL SUEÑO	32	72.72 %
ALTERACIONES DE LA MEMORIA	30	68.18 %
DIFICULTAD PARA CONCENTRARSE	27	61.36 %
DEPRESION	10	22.72 %
ANSIEDAD	7	15.90 %

FUENTE: HRLALM

SINDROME DE FATIGA CRONICA

ALTERACIONES DE LABORATORIO

TABLA 2

RESULTADO	NO. PACIENTES	PORCENTAJE
LEUCOCITOSIS	12	27.27 %
LEUCOPENIA	7	15.90 %
LINFOCITOSIS	24	54.54 %
LINFOPENIA	11	25.00 %
ELEVACION V.S.G.	7	15.90 %
A A N	1	2.20 %
F R	1	2.20 %

FUENTE: HRLALM

SINDROME DE FATIGA CRONICA

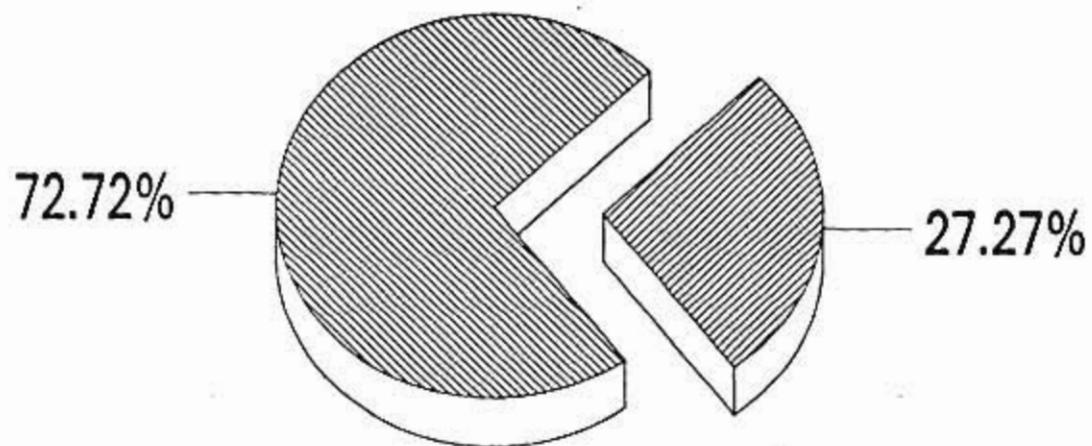
SEROLOGIA POSITIVA

TABLA 3

VIRUS	NO. PACIENTES	PORCENTAJE
HERPES SIMPLE	39	88.63 %
EPSTEIN-BARR	37	84.09 %
CITOMEGALOVIRUS	32	72.72 %
SARAMPION	13	29.54 %
RUBEOLA	10	22.27 %

FUENTE; HRLALM

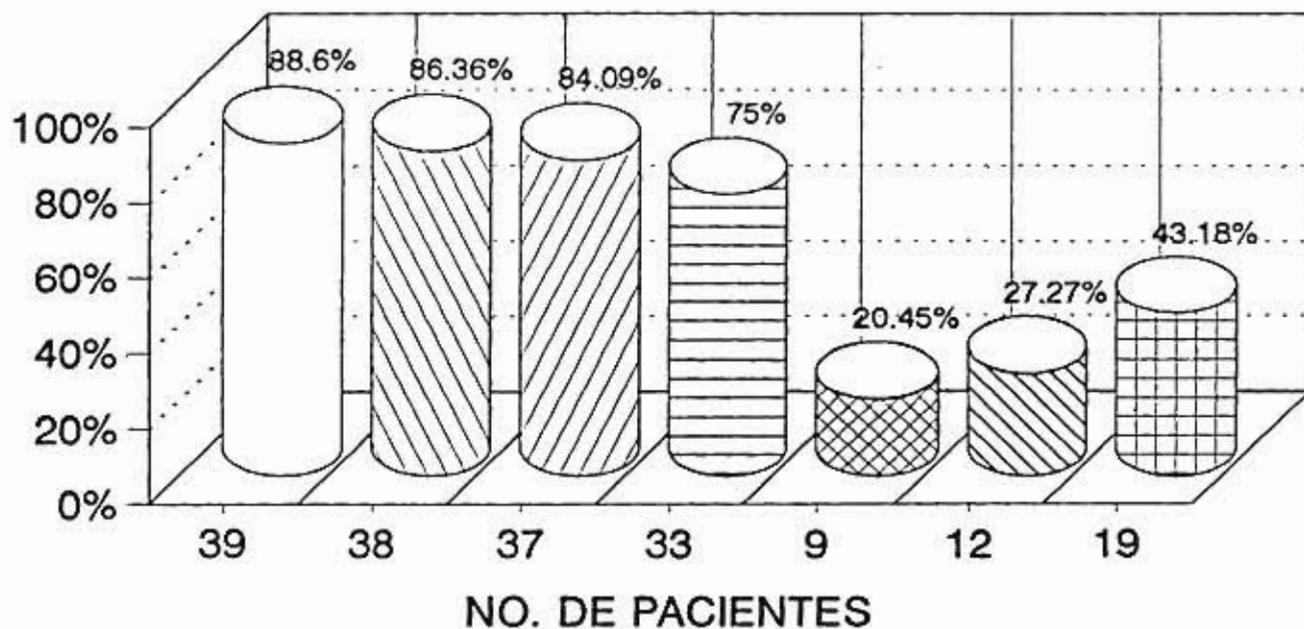
SINDROME DE FATIGA CRONICA DISTRIBUCION POR SEXO GRAFICA #1



■ HOMBRES 32 PACIENTES ■ MUJERES 12 PACIENTES

FUENTE: HRLALM

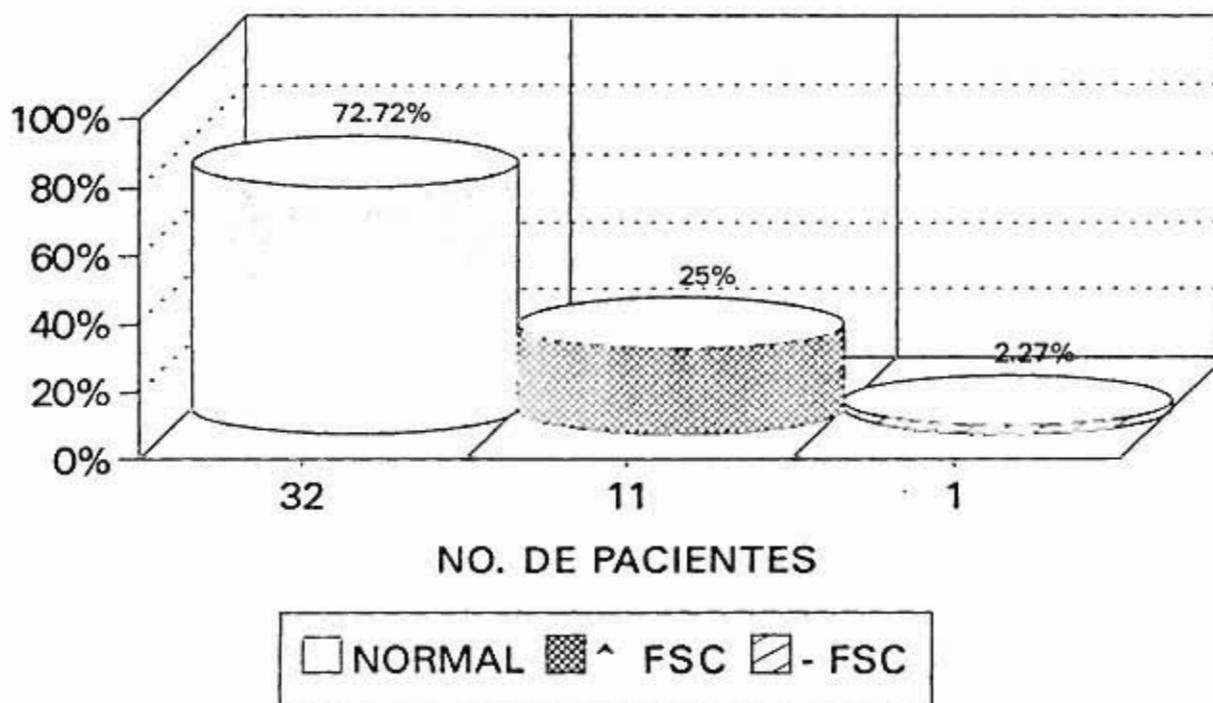
SINDROME DE FATIGA CRONICA ALTERACIONES INMUNOLOGICAS GRAFICA #2



TOTAL
 INVERSION CD4/CD8
 ^ ACT.CEL.ASESINAS
 ^ CD 8
 - CD 8
 ^ CD 4
 - CD 4

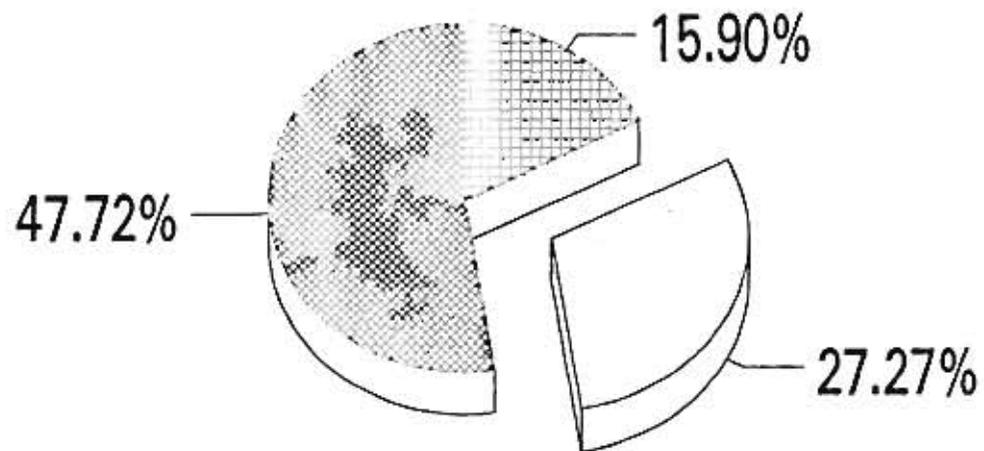
FUENTE: HRLALM

SINDROME DE FATIGA CRONICA ALTERACIONES EN FLUJOGRAMA CEREBRAL GRAFICA #3



FUENTE: HRLALM

SINDROME DE FATIGA CRONICA ALTERACIONES PSIQUIATRICAS GRAFICA #4



ANSIEDAD 7 PACIENTES DEPRESION 21 PACIENTES
SIN ALTERACIONES 12 PACIENTES

FUENTE: HRLALM

BIBLIOGRAFIA.

- 1.- Straus SE. History of chronic fatigue syndrome. Rev infect DIS 1991; 13 (suppl 1) : S2-7.
- 2.- Evans AC. Brucellosis in the United States. Am J Public Health 1947; 37: 139-151.
- 3.- Stewart DE, Raskin J. Psychiatric assesment of patients with "20th century disease" ("total allergy syndrome"). Can Med Assoc J 1985; 133: 1001-1006.
- 4.- Straus SE. The Chronic mononucleosis syndrome. J infect Dis 1988 157: 405-412.
- 5.- Jones JF, Ray C6, Minnich LI. Hicks MJ, Kibler R, Lucas DO. Evidence for active Epstein Barr virus infection in patients with persistent, unexplained illnesses: elevated anti-early antigen antibodies. Ann Intern Med 1985; 102: 1-7.
- 6.- Holmes GP, Kaplan GE, Gantz NM, Komaroff AL, Schonberger LB, Straus SE, Jones JF, Dubois RE, Cunningham-Rundies C, Pahwa S, Tosato G, Zegans LS, Purtilo D, Brown N, Schooley RT, Brus I. Chronic fatigue syndrome: a working case definition, Ann Intern Med 1988; 108: 387-389.
- 7.- Schluderberg A. Straus SE, Peterson P, Blumenthas S, Komaroff A, Spring S, Landay A, Buchwald D. Chronic fatigue syndrome research: definition and medical outcome assessment. Ann Intern Med 1992; 117: 325-331.
- 8.- Grufferman S. Issues and problems in the conduct of epidemilogic Research on

- chronic fatigue syndrome. Rev infect DIS 1991; 13 (suppl 1): S60-S67.
- 9.- Redmond CK. Analysis of clinical, epidemiologic, and laboratory Data on chronic fatigue syndrome. Rev infect DIS 1991; 13 (suppl 1): S90-S93.
- 10.- Klonoff DC. Chronic fatigue syndrome. Clin Infect Dis 1992; 15: 812-823.
- 11.- Bell KM, Cookfair D, Bell DS, Reese P, Cooper L. Risk factors associated with Chronic fatigue syndrome in cluster of pediatric cases Rev infect DIS 1991; 13 (suppl 1): S32-S38.
- 12.- Holmes GP, Kaplan JE, Stewart JA, Hunt B, Pinsky PF, Schonberger LB. A cluster of patients with a chronic mononucleosis-like syndrome: Is Epstein-Barr virus the cause? JAMA 1987; 257:2297-2302.
- 13.- Gold D, Bowden R, Sixbey J, Riggs R, Katon WJ, Ashley R, Obigewitch R, Corey L. Chronic Fatigue: A prospective clinical and virologic study. JAMA July 4, 1990; 264(1): 48-53.
- 14.- Kroenke K. Chronic Fatigue: frequency, causes, evaluation and management. Compr Ther 1989; 15: 3-7.
- 15.- Komaroff AL, Buchwald D. Symptoms and Signs of Chronic Fatigue Syndrome. Rev infect Dis 1991; 13 (suppl 1): S8-S11.
- 16.- Evans AS. Chronic Fatigue Syndrome: thoughts on pathogenesis. Rev Infect Dis 1991; 13 (suppl 1): S56-S59.
- 17.- Buchwald D, Komaroff AL. Review of Laboratory findings for patients with chronic fatigue syndrome. Rev Infect Dis 1991; 13 (suppl 1): S12-S18.
- 18.- Lloyd PO, Wakefield D, Boughton CR, Dwyer JM. Immunological abnormalities

in the chronic fatigue syndrome. *Med J Aust* 1989; 151: 122-124.

- 19.- Weinstein L. Thyroiditis and "Chronic infectious mononucleosis" [letter]. *N Engl J Med* 1987; 317: 1225-1226.
- 20.- Behan PO, Behan WHM, Bell EJ. The postviral fatigue syndrome an analysis of the findings in 50 cases. *J Infect* 1985; 10:211-222.
- 21.- Straus SE, Tosato G, Armstrong G, Lawley T, Preble OT, Henle W, Davey R, Pearson G, Epstein J, Brus I, Blease RM. Persisting illness and fatigue in adults with evidence of Epstein-Barr Virus Infection. *Ann Intern Med* 1985; 102: 7-16.
- 22.- Cheney PR, Dorman SE, Bell DJ. Interleukin-2 and chronic fatigue syndrome. *Ann Intern Med* 1989; 110: 321.
- 23.- Miller G, Grogan E, Rowe D, Rooney C, Heston L, Eastman R, Andiman W, Niederman J, Lenoir G, Henle W, Sullivan J, Schooley R, Vossen J, Straus S, Issukutz T. Selective lack of antibody to a component of EB nuclear antigen in patients with chronic active Epstein-Barr virus infection. *J Infect Dis* 1987; 156: 26-35.
- 24.- Sumaya CV. Serologic and Virologic epidemiology of Epstein-Barr virus: relevance to chronic fatigue syndrome. *Rev Infect Dis* 1991; 13 (suppl 1): S19-S25.
- 25.- Landay AL, Jessop C, Lennette ET, Levy JA. Chronic fatigue syndrome: clinical condition associated with immune activation. *Lancet* 1991; 338: 707-712.
- 26.- Palca J. Does a retrovirus explain fatigue syndrome puzzle ? *Science* 1990; 249: 1240-1241.

- 27.- Martin WJ. Chronic fatigue syndrome [letter]. *Science* 1992; 255:663.
- 28.- Salit IE. Sporadic postinfectious neuromyasthenia. *Can Med Assoc J.* 1985; 133: 659-663.
- 29.- Bell EJ, Mc Cartney RA, Riding MH. Coxsackie B virus and Myalgic encephalomyelitis. *JR Soc Med* 1988; 81: 329-331.
- 30.- Peterson PK, Schenck CH, Sherman R. Chronic fatigue syndrome in Minnesota. *Minn Med* 1991; 74: 21-26.
- 31.- Straus SE, Dale JK, Wright R, Metcalfe DD. Allergy and the chronic fatigue syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 1988; 81: 791-795.
- 32.- Olson GB, Kangon MN, Grsuk GM, Kelley LM, Jones JF. Correlation between allergy and persistent Epstein-Barr virus infections in chronic-active Epstein-Barr virus infected patients. *J Allergy Clin Immunol* 1986; 78: 308-314.
- 33.- Abbey SE, Garfinkel PE. Chronic Fatigue Syndrome and Depression: cause, effect, or covariate. *Rev Infect Dis* 1991; 13(suppl 1): S73-S83.
- 34.- Wood GC, Bentall RP, Gopfert M, Edwards RH. A comparative psychiatric assesment of patients with chronic fatigue syndrome and muscle disease. *Psychol Med* 1991; 21: 619-628.
- 35.- Renfro L, Feder HM Jr., Lane TJ, Manu P, Matthews DA. Yeast connection among 100 patients with chronic fatigue. *Am J Med* 1989; 86: 165-168.
- 36.- Klimas NJ, Salvato FR, Morgan R, Fletcher MA. Immunologic abnormalities in chronic fatigue syndrome. *J Clin Microbiol* 1990; 28: 1403-1410.

- 37.- Buchwald D, Cheney PR, Peterson DC, et al. A chronic illness characterized by fatigue, , neurologic and immunologic disorders, and active human herpesvirus type 6 infection. *Ann Intern Med* 1992; 116: 103-113.
- 38.- Krupp CB, Mendelson WB, Friedman R. An overview of chronic fatigue syndrome. *J Clin Psychiatry* 1991; 52: 403-410.
- 39.- Demitrack MA, Dale JK, Straus SE, et al. Evidence of impaired activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in patients with chronic fatigue syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 73: 1224-1234.
- 40.- Stokes MJ, Cooper RG, Edwards RH. Normal Muscle strenght and fatigability in patients with effort syndromes *BMJ* 1988; 297: 1014-1017.
- 41.- Montague TJ, Marrie Tj, Klassen GA, Bewick DJ, Horacek BM. Cardiac function at rest and with excercise in the chronic fatigue syndrome. *Chest* 1989; 95: 779-784.
- 42.- Arnold DL, Bore PJ, Radda GK, Styles P, Taylor DJ. Excessive intracellular acidosis of skeletal muscle on excercise in a patient with a postural exhaustion/fatigue syndrome a 3 P nuclear magnetic resonance study. *Lancet* 1984; 1: 1367-1369.
- 43.- Furman JM. Testing of vestibular function: an adjunct in the assessment of chronic fatigue syndrome. *Rev Infect DIS* 1991; 13 (suppl 1): S109-S111.
- 44.- Emdres S, Ghorbani R, Kelley VE, et. al. The effect of dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids on the synthesis of interleukin-1 and tumor necrosis factor by mono-nuclear cell. *N. Engl J Med* 1989; 320:

265-271.

- 45.- Cox IM, Campbell MJ, Dowson D. Red blood cell magnesium and chronic fatigue syndrome. *Lancet* 1991; 337: 757-760.
- 46.- Lynch S, Seth R, Montgomery S. Antidepressant therapy in the chronic fatigue syndrome. *Br J Gen Pract* 1991; 41: 339-342.
- 47.- Gracious B, Wisner KL. Nortriptyline in chronic fatigue syndrome: a double-blind, placebo-controlled single case study. *Biol Psychiatry* 1991; 30: 405-408.
- 48.- Goodnick PJ. Bupropion in chronic fatigue syndrome [letter]. *Am J Psychiatry* 1990; 147: 1091.
- 49.- Gantz NM, Holmes GP. Treatment of patients with chronic fatigue syndrome. *Drugs* 1989; 38: 855-862.
- 50.- Straus SE, Dale JK, Tobi M, et al. Acyclovir treatment of the chronic fatigue syndrome: lack of efficacy in a placebo-controlled trial. *N Engl J Med* 1988; 319: 1692-1698.
- 51.- Du Bois RE. Gamma globulin therapy for chronic mononucleosis syndrome. *AIDS Res* 1986; 2 (suppl 1): S191-S195.
- 52.- Lloyd A, Hickie F, Wakefield D, Boughton C, Dwyer J. A double-blind, placebo-controlled trial of intravenous immunoglobulin therapy in patients with chronic fatigue syndrome. *Am J Med* 1990; 89: 561-568.
- 53.- Paterson PK, Shepard J, Macres M, et al. A controlled trial of intravenous immunoglobulin G in chronic fatigue syndrome. *Am J Med* 1990; 89: 554-560.

54.- Behan PO, Behan WM. Postviral fatigue syndrome. *CRC Crit Rev Neurobiol* 1988; 4: 157-178.

55.- Cotton P. Treatment proposed for chronic fatigue syndrome; research continues to compile data on disorder. *JAMA* 1991; 266: 2667-2668.