

IMPACTO DE LA FATIGA CRONICA

Dr. Jose Alegre Martín
Unidad del Síndrome de Fatiga Crónica
Hospital Universitario Vall d' Hebrón - Barcelona

Criterios diagnósticos de FUKUDA

- Fatiga inexplicable, persistente o remitente, de debut, que no es debida al ejercicio, no calma con el reposo y resulta en una reducción substancial de los niveles previos de actividad.

- Cuatro o más de los siguientes, presentes durante 6 meses o más:
  - Deterioro en la memoria o en la concentración.
  - Odinofagia.
  - Ganglios cervicales o axilares dolorosos.
  - Dolor muscular.
  - Poliartralgias.
  - Cefalea de nueva aparición.
  - Sueño no reparador.
  - Fatiga post-ejercicio.

Fukuda et al, Ann Intern Med, 1994

Definición de caso en **niños y adolescentes**

Jason LA, et al.

A Pediatric Case Definition for myalgic Encephalomyelitis and Chronic Fatigue Syndrome.

Journal of Chronic Fatigue Syndrome 2007;13:1-44.

FATIGA CRONICA (Asociada)

- Tratamiento oncológico
- Enfermedad Autoinmune.
- Infección Virus de Hepatitis, VIH, Virus de la Poliomielitis
- Deporte de elite.

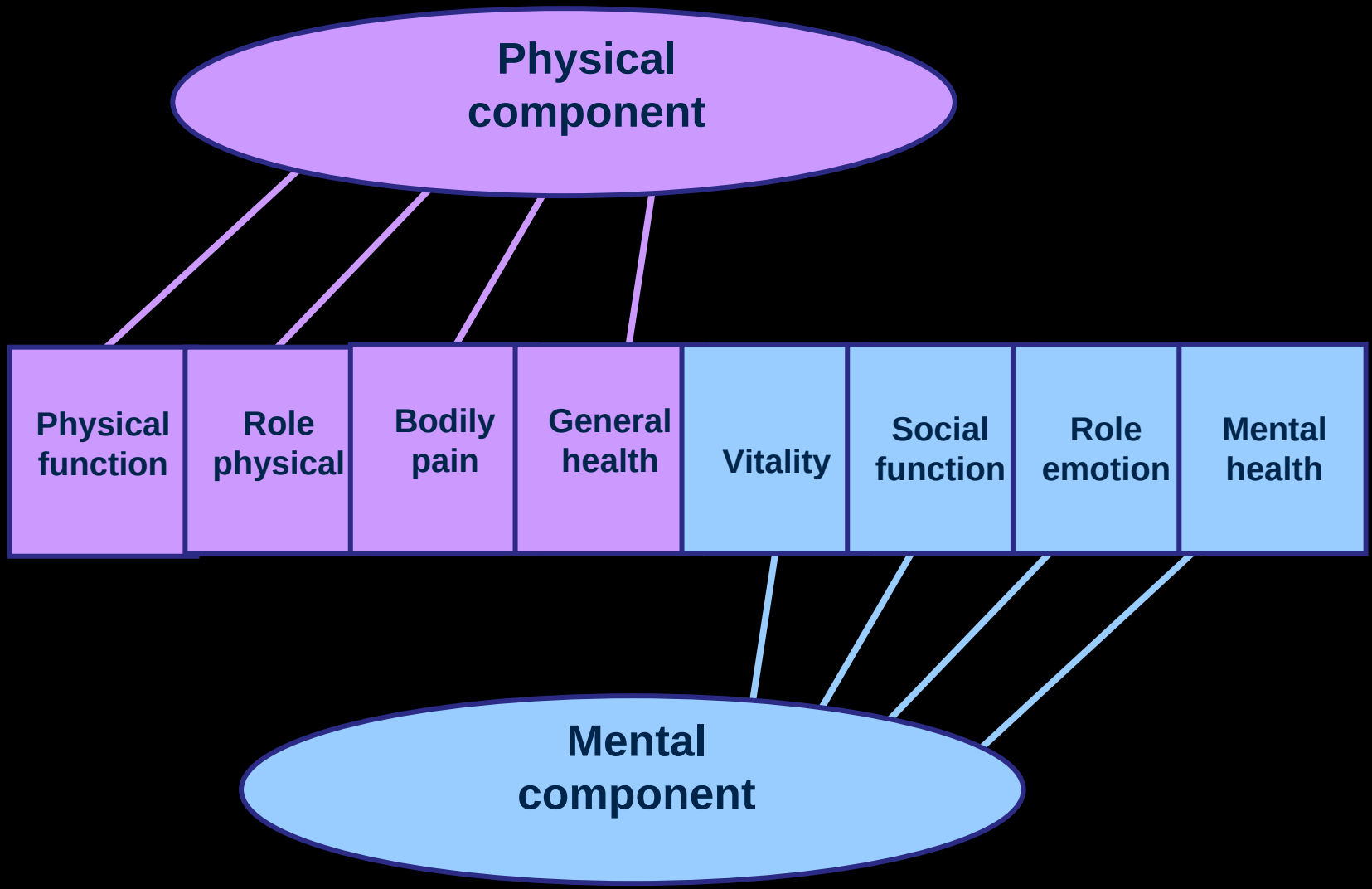
Técnicas de cuantificación de la FATIGA y CALIDAD DE VIDA

SFC: CUANTIFICACION DE SINTOMAS

➔Fatigue Impact Scale (FIS)

- Funciones cognitivas.
- Actividad física.
- Aspectos sociales
- 40 ítems, con 5 puntuaciones O-4.
- Score global, físico, psíquico y social.

SF-36 Two-Component Model

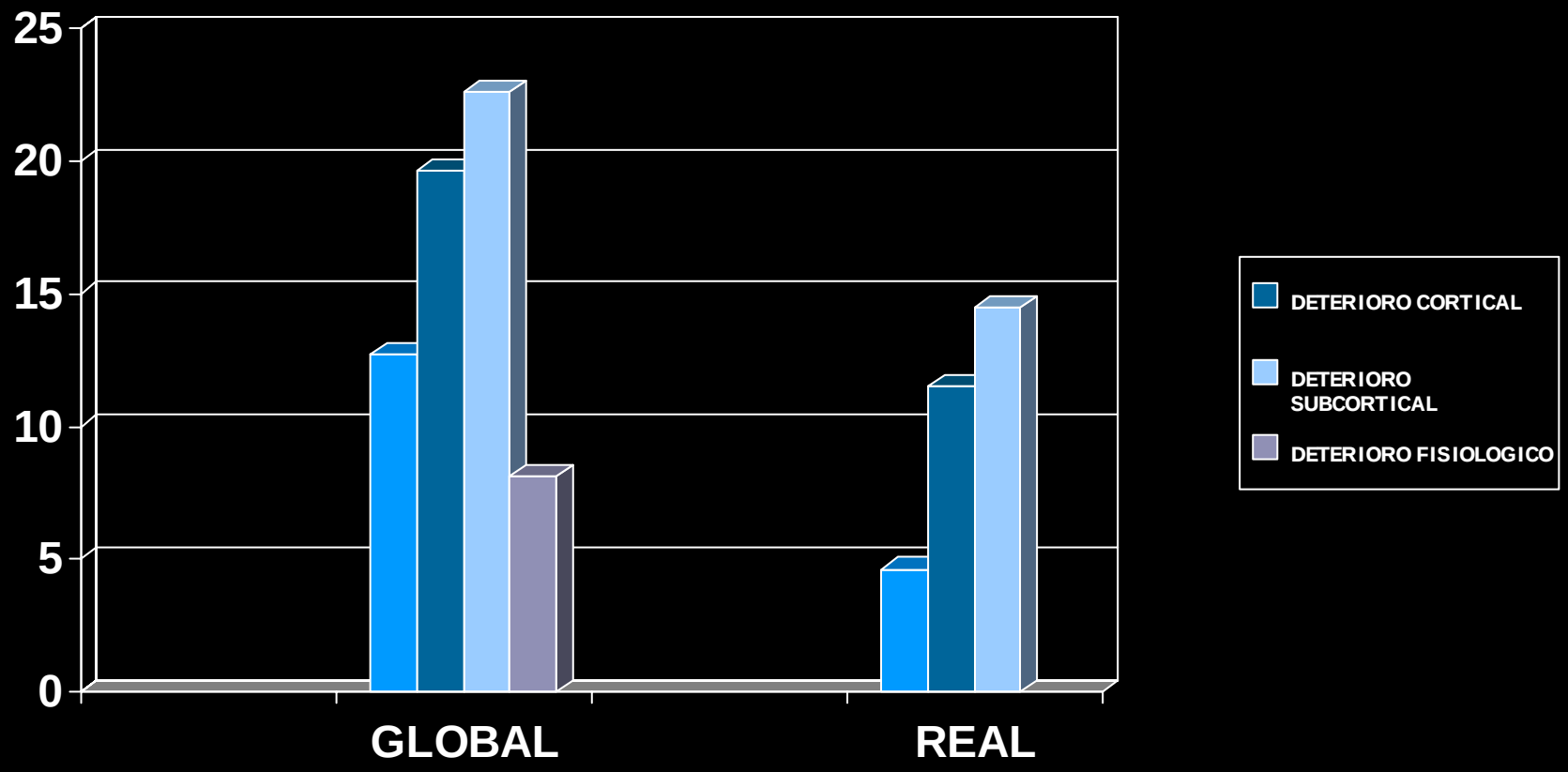


Ware JE Jr, Sherbourne CD. *Med Care.* 1992;30:473-483.

Alteración neuropsicológica (Disfunción neurocognitiva)

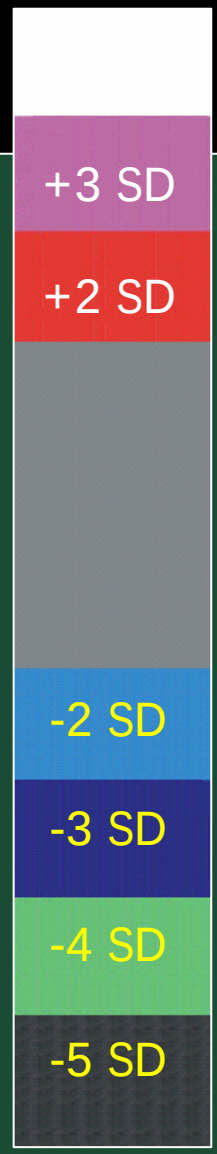
- Deterioro de la memoria operativa
- Alteración en el procesamiento de la información y planificación de tareas
- Dificultad en la integración de nueva información
- Dificultad en mantener la atención, en la lectura y el aprendizaje
- Distrés psicológico: ansiedad, depresión

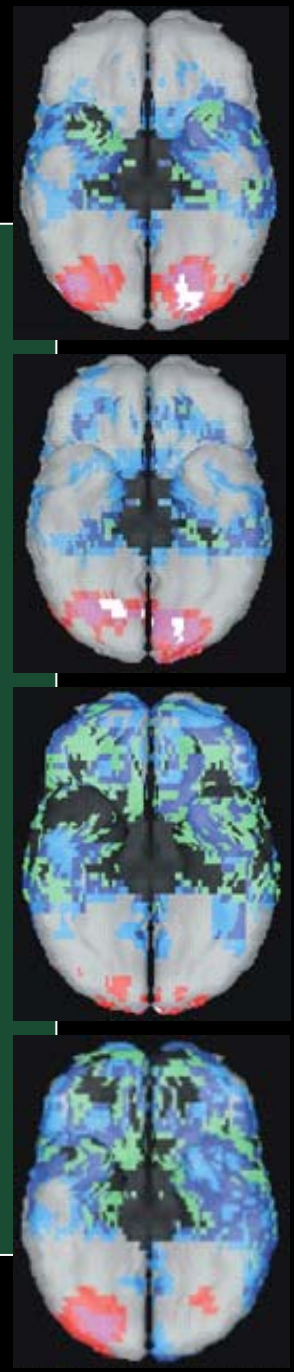
Disfunción Neurocognitiva

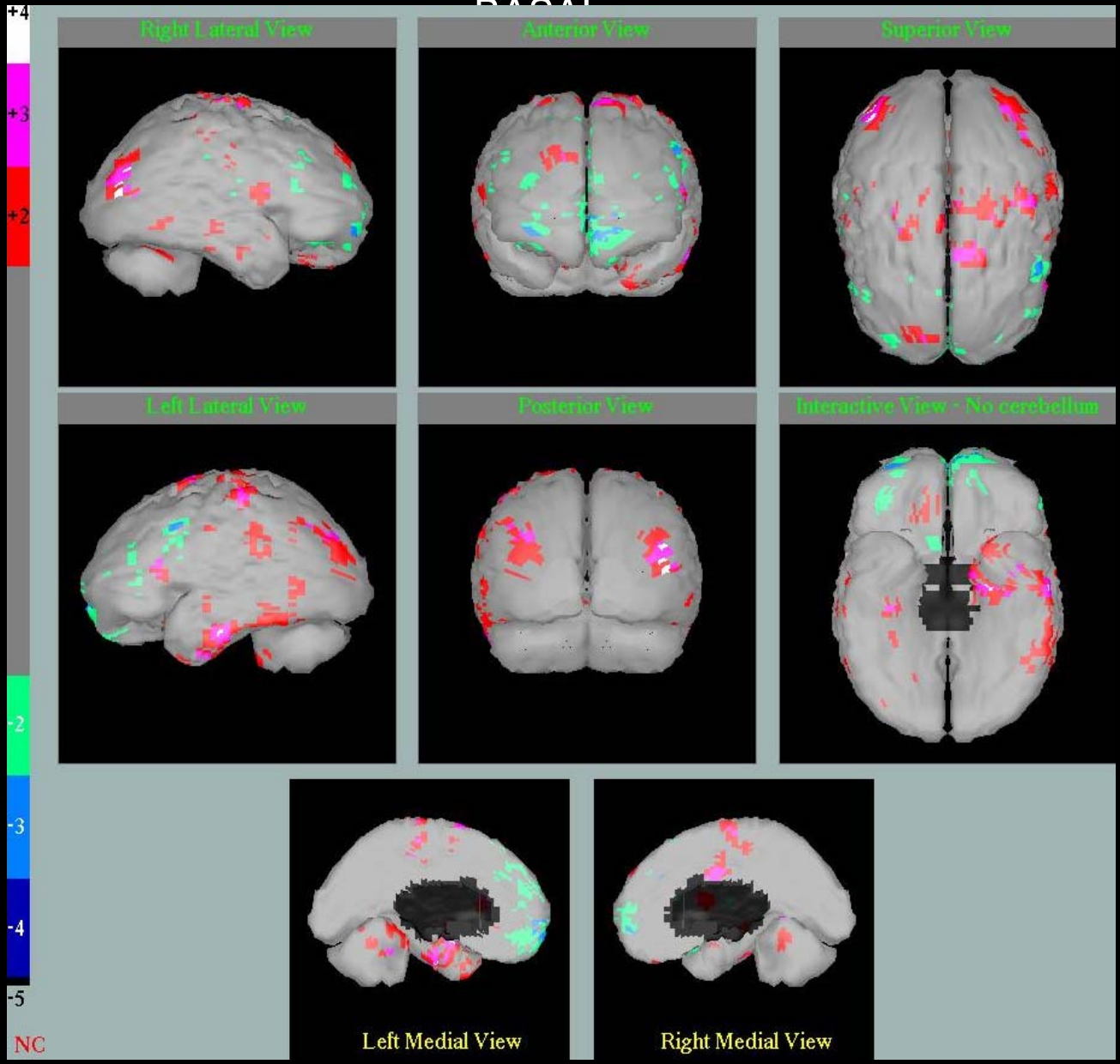


3D images:
semiquantitative evaluation

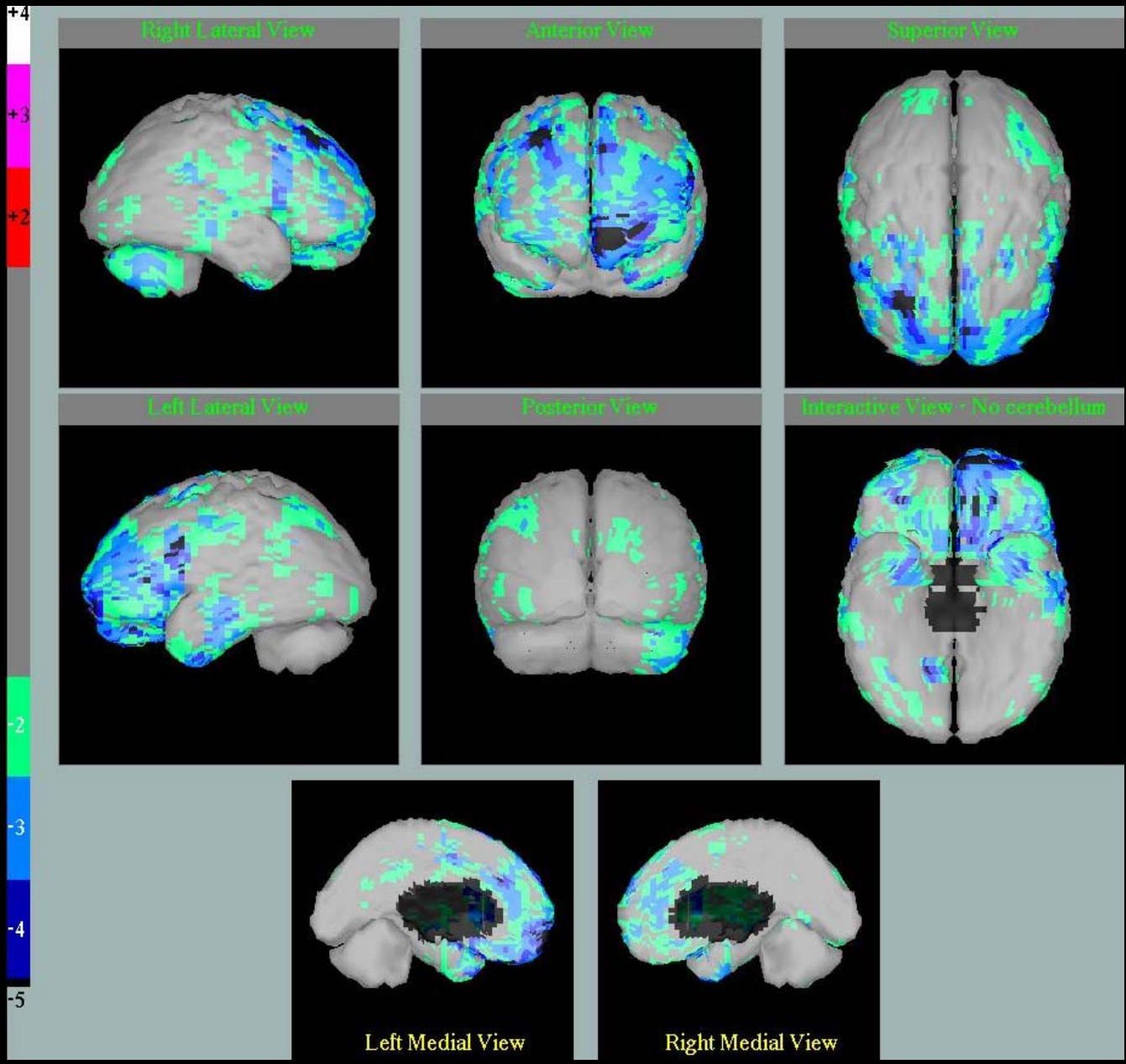
1. **Normal**
2. **Abnormal > - 2 SD**
   - **Mild hypoactivity**
   - **Moderate hypoactivity**
   - **Severe hypoactivity**






+4
+3
+2
-2
-3
-4
-5
NC
Right Lateral View
Anterior View
Superior View
Left Lateral View
Posterior View
Interactive View - No cerebellum
Left Medial View
Right Medial View

POST-EXERCICI



Síndrome de Fatiga Crónica:

INTOLERANCIA AL ESFUERZO FISICO



Optimización de la evaluación en el paciente diagnosticado de SFC

	Carga	VO_2/kg	VO_2 teórico	VO_2
	(W)	*(ml/kg/min)*	*%*	*L/min*
SFC	76.4±30.1	16.2±4.9	63.19	1.17±0.37
Control	129.5±30.3	23.9±6.1	88.60	1.30±0.27

Control > SFC 69.5 % 47.5 % 40.2 %

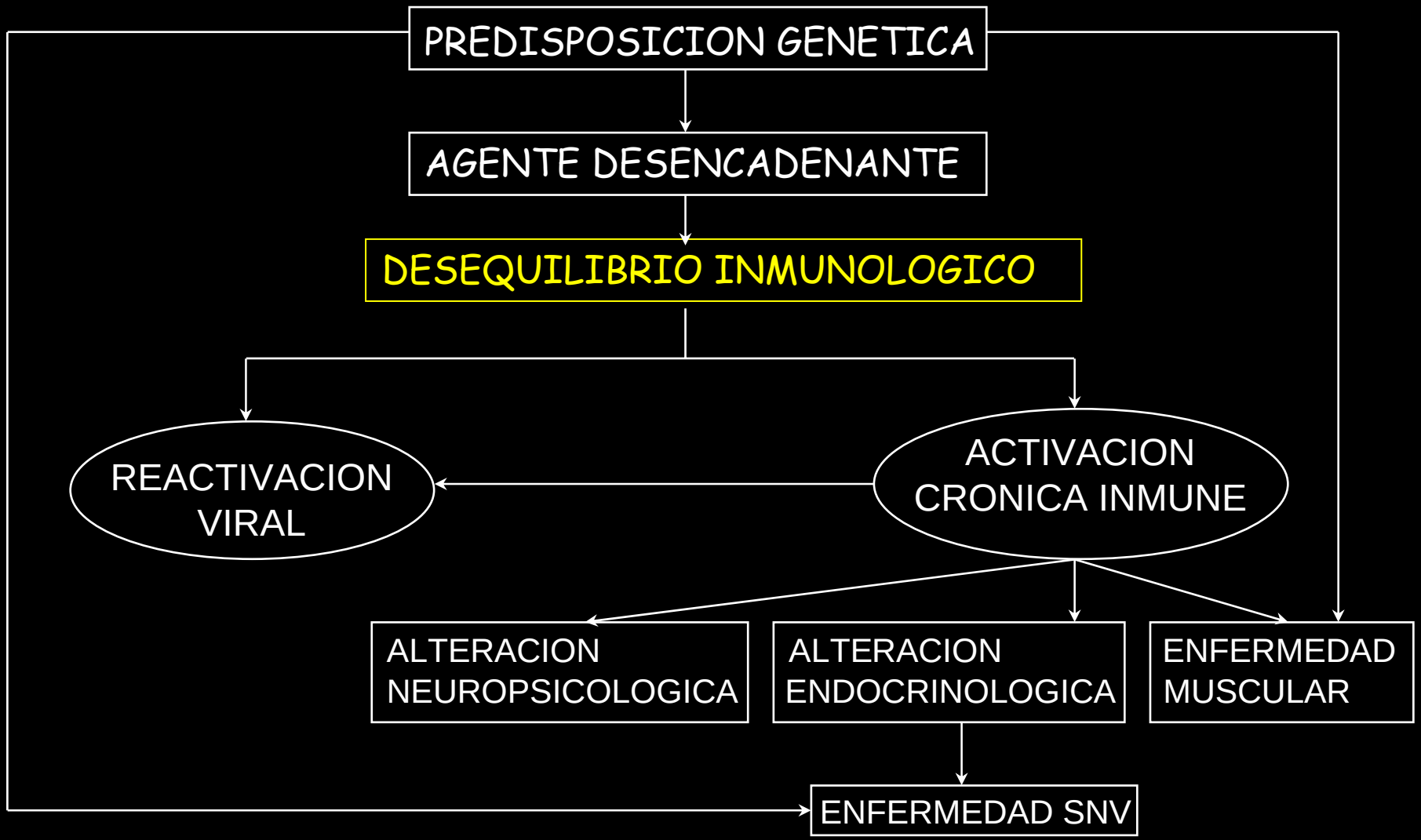
Estudio de COMORBILIDADES

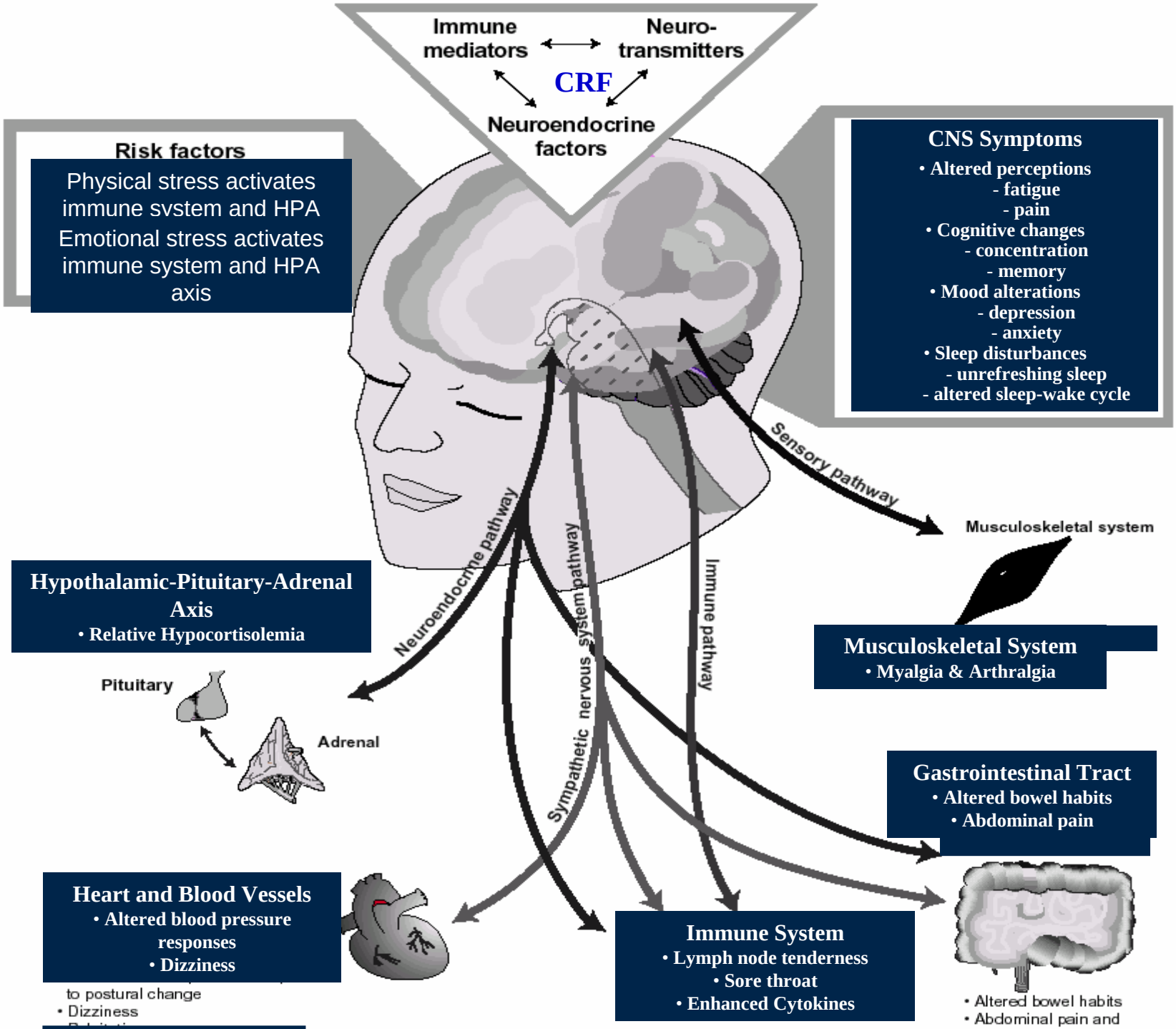
- Fibromialgia
- Síndrome Seco
- Síndrome Miosfacial
- Trastorno Psiquiátrico
- Disfunción Sexual y Familiar.
- Hipersensibilidades.

Disfunción neurovegetativa

- Sintomatología frecuente: intolerancia al ortostatismo, lipotimia, síncope, alteración de la sudoración
- Acción anómala y prolongada de la Ach en la vasodilatación arterial
- Déficit del clearance de norepinefrina por alteración adquirida o genética del gen que la transporta

TRATAMIENTO BASADO EN LA PATOGENIA

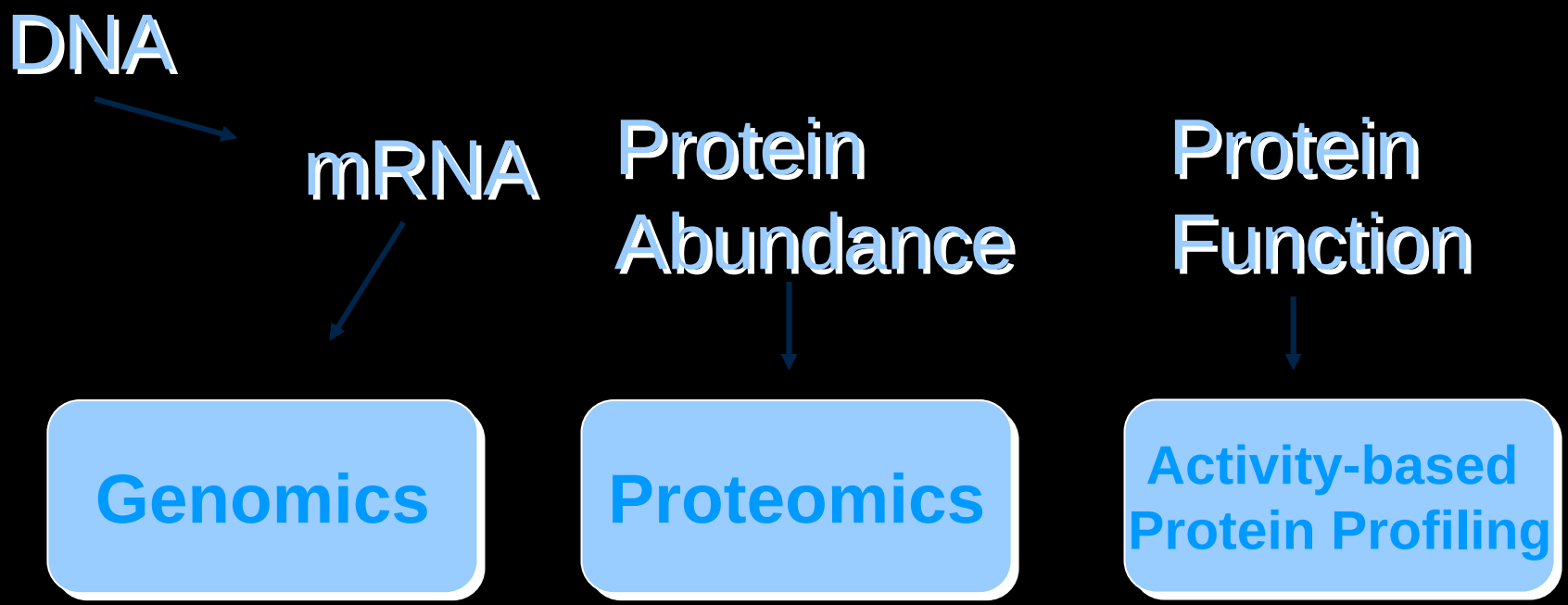



Immune mediators
Neuro-transmitters
CRF
Neuroendocrine factors
Risk factors
Physical stress activates immune svstem and HPA
Emotional stress activates immune system and HPA axis
CNS Symptoms
• Altered perceptions
- fatigue
- pain
• Cognitive changes
- concentration
- memory
• Mood alterations
- depression
- anxiety
• Sleep disturbances
- unrefreshing sleep
- altered sleep-wake cycle
Sensory pathway
Musculoskeletal system
Musculoskeletal System
• Myalgia & Arthralgia
Neuroendocrine pathway
Sympathetic nervous system pathway
Immune pathway
Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis
• Relative Hypocortisolemia
Pituitary
Adrenal
Gastrointestinal Tract
• Altered bowel habits
• Abdominal pain
Heart and Blood Vessels
• Altered blood pressure responses
• Dizziness
to postural change
• Dizziness
Immune System
• Lymph node tenderness
• Sore throat
• Enhanced Cytokines
• Altered bowel habits
• Abdominal pain and

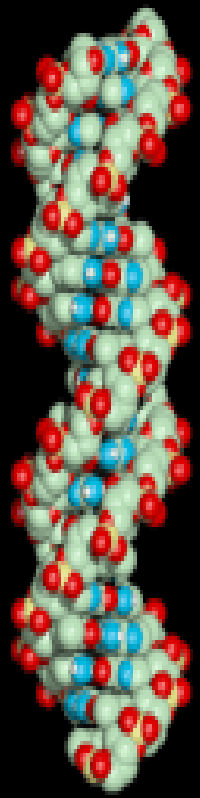
GENETICA EN SFC

- Muy frecuente la historia familiar.
- 128 familias controladas en el grupo multidisciplinar Español.
- Perfiles genéticos en fibromialgia y SFC.
- Genes del transporte de la serotonina y actividad de los canales iónicos tras el ejercicio físico.
- Genes de la activación de las células T y función neuronal y mitocondrial.
- Desarrollo de un DNA Chip diagnostico. Rokutan K. 8 ICFS, USA). 9 Genes de la mRNA expresión.

Molecular Epidemiology Laboratory Strategy



Banco de ADN



"Identificación de factores genéticos de susceptibilidad para la Fibromialgia y el Síndrome de Fatiga Crónica"

- Auspiciado por Esteve
- Gestionado por la Fundación Genoma España a través de sus plataformas (Banco Nacional de ADN y CeGen)
- Con la colaboración de:
  - Fundación FF
  - Hospital Clínic
  - Hospital Vall d'Hebron
  - Hospital del Mar
  - Centro de RHB de Madrid
  - Hospital de Guadalajara

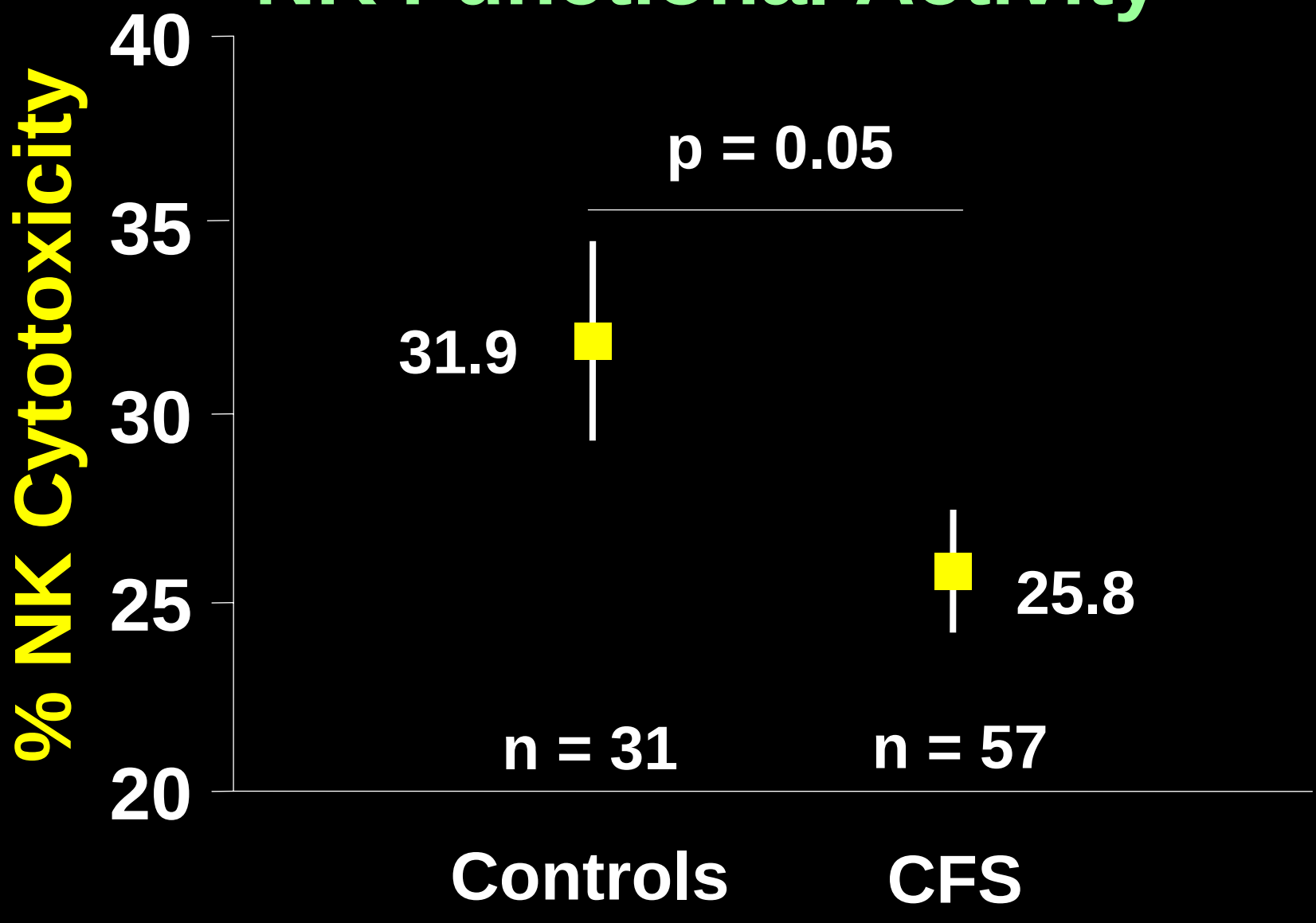
Factores Infecciosos

- Antecedente de infección en > 80%: síndrome viral, respiratoria, GI, urinaria
- Virus: EBV, enterovirus, VH-6, retrovirus, parvovirus B19
- Bacterias intracelulares: Borrelia, Rickettsia, Mycoplasma, Chlamydia

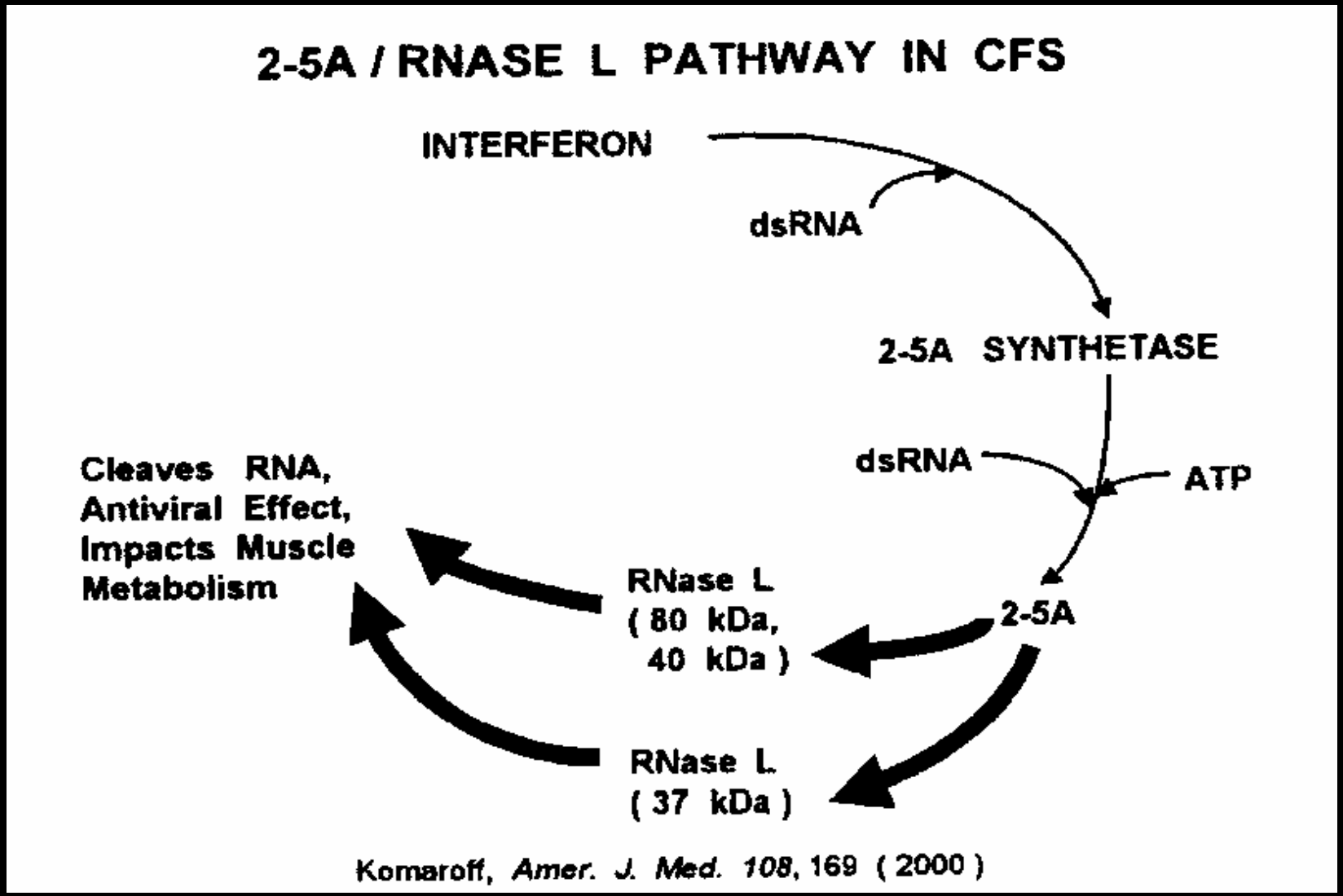
Desequilibrio Inmunológico

- Disminución función células NK
- Disminución respuesta linfocitos T a mitógenos
- Alteración en el cociente Th2/Th1, con predominio de las citoquinas proinflamatorias
- Mayor porcentaje de fenómenos autoinmunes:
  - >incidencia de reacciones atópicas y de hipersensibilidad retardada
  - 70% antecedentes de rinitis
  - 30-35% Test cutáneos (+)
  - síndrome seco
  - fenómeno de Raynaud
- Más antecedentes familiares de enfermedades autoimmunes

NK Functional Activity



Desequilibrio Inmunológico

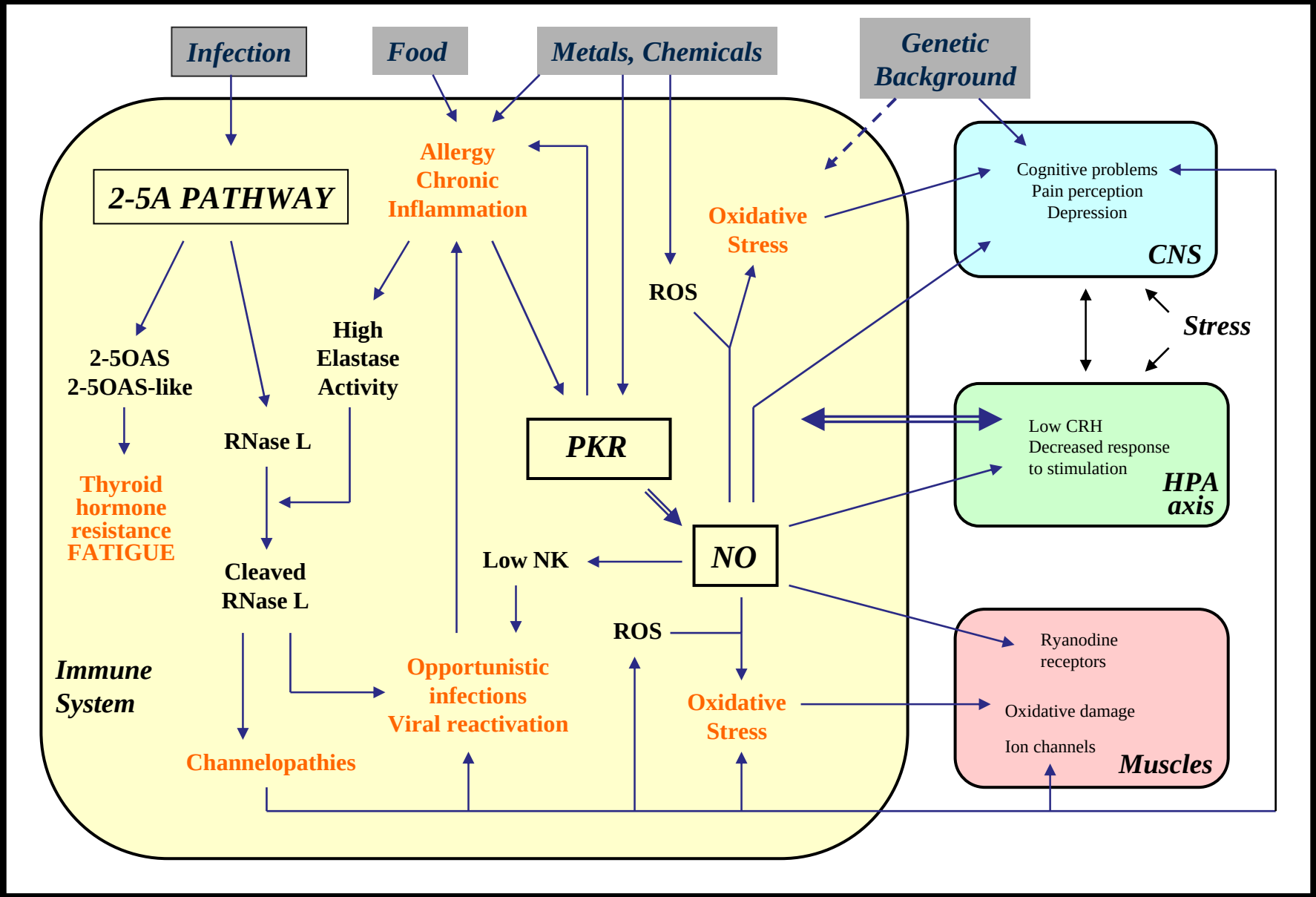


RESULTS

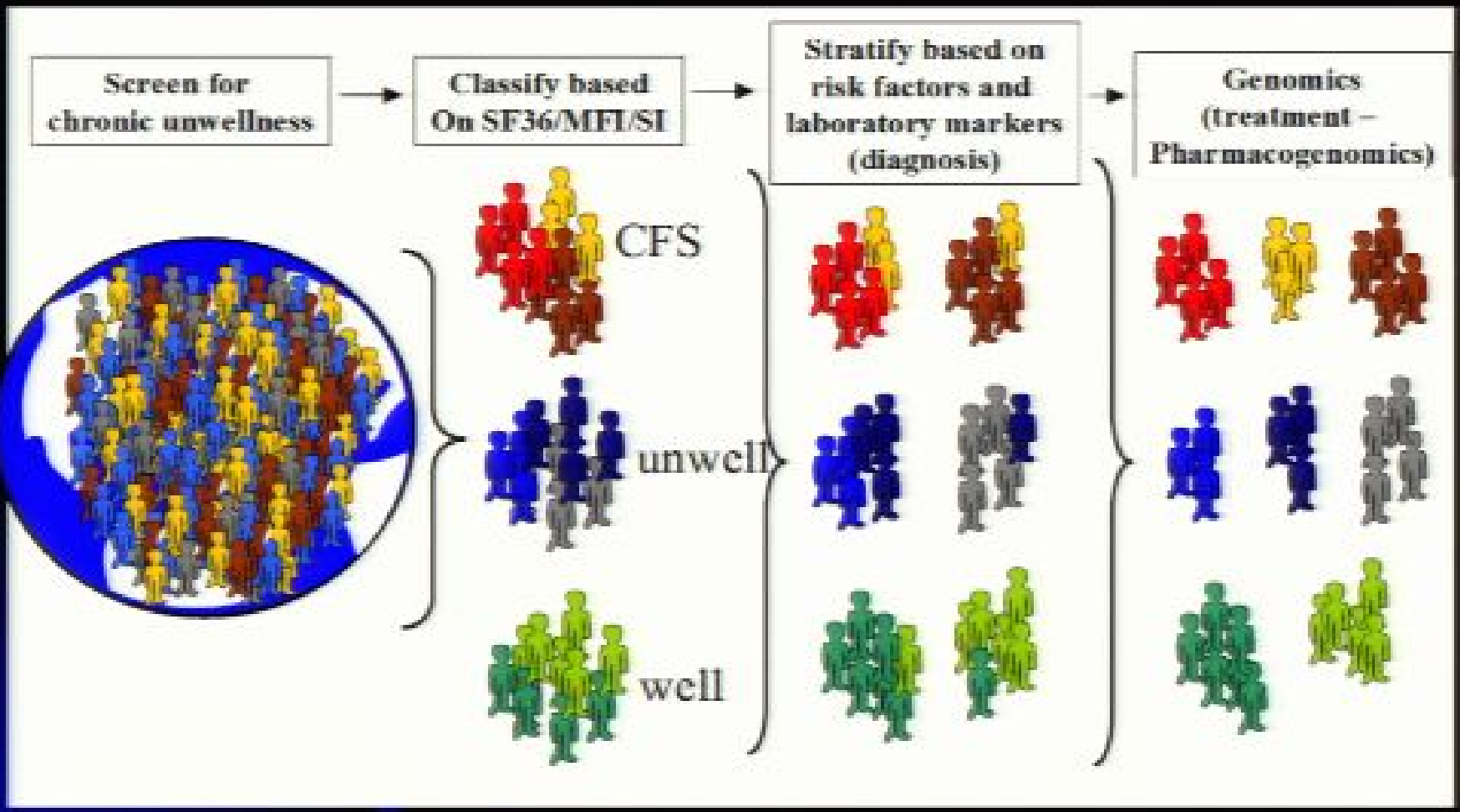
Byological marker in peripheral blood monocyte

Rnase L ratio	> 0.5	→ 93%
Rnase L activity	> 50	→ 84%
Elastase activity	> 70	→ 96%
PKR activity	> 2	→ 13%

Immune dysregulation pathways in CFS



Integrated Model for Diagnosis and Treatment



ESTRÉS OXIDATIVO Y SFC.

- Niveles de isoprostanos (stress oxidativo), correlaciona con fatiga, dolor e intolerancia al ejercicio.

- Alteraciones en la peroxidación y estado antioxidante y relación con los niveles de transferrina.

- Suplementos de magnesio mejora el equlibrio oxidante-antioxidante en el SFC.

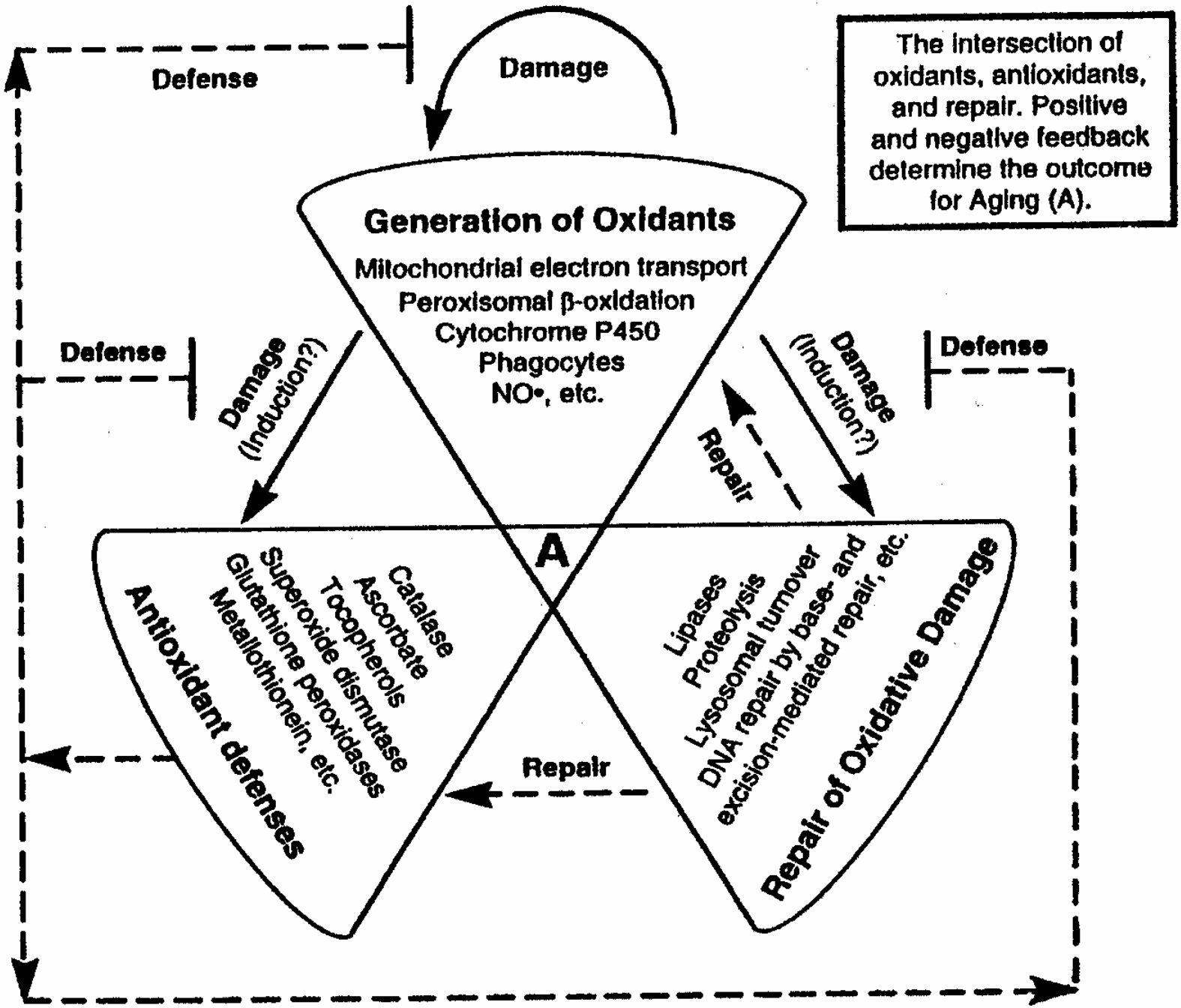
Aumento del estrés oxidativo y disminución de la función antioxidante – Relación sintomas.

Kennedy Gw. Free Radic Biol Med 2005.

Manuel B. Lif Sci 2001.

Manuel B. JACN 200.

Vecchiet J. Neuros Let 2003.



The intersection of oxidants, antioxidants, and repair. Positive and negative feedback determine the outcome for Aging (A).

Effects of excess NO production on the immune system

NO

Inhibition of NK and T cell-mediated activities

Clinical and Applied Immunology Reviews 2002

Natural killer cell function in chronic fatigue syndrome

Mary Ann Fletcher[a,b,*], Kevin J. Maher[a,b], Nancy G. Klimas[a,b]

[a]*E. M. Papper Laboratory of Clinical Immunology, University of Miami School of Medicine*
[b]*Center for Behavioral Medicine Research, Miami Veterans Administration Medical Center*
P.O. Box 016960 Miami, FL 33101, USA

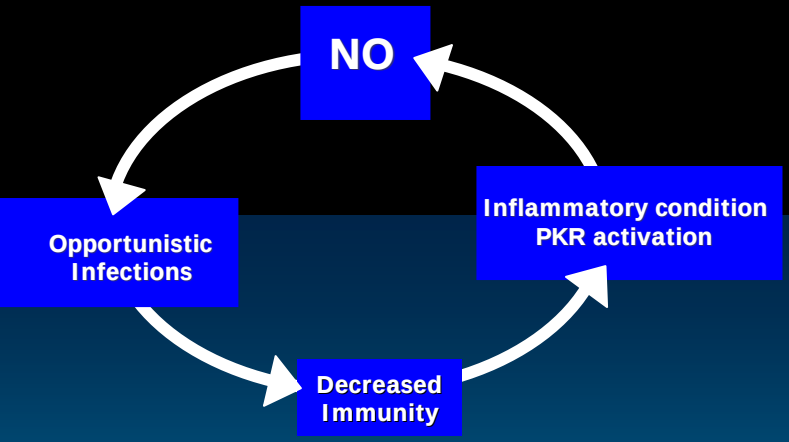
Generation of peroxinitrite

Medical Hypothesis 2000

Elevated, sustained peroxynitrite levels as the cause of chronic fatigue syndrome

M. L. Pall

Department of Biochemistry/Biophysics and Program in Basic Medical Sciences, Washington State University, WA, USA



Muscular dysfunction:
Presence of oxidative stress markers that correlate with musculoskeletal symptoms:

Neuroscience Letters 2003

Relationship between musculoskeletal symptoms and blood markers of oxidative stress in patients with chronic fatigue syndrome

Jacopo Vecchiet[a], Francesco Cipollone[a], Katia Falasca[a], Andrea Mezzetti[a], Eligio Pizzigallo[a], Tonino Bucciarelli[b], Silvana De Laurentis[a], Giannapia Affaitati[a], Domenico De Cesare[a], Maria Adele Giamberardino[a]

[a]*Department of Medicine and Science of Aging, 'G. D'Annunzio' University of Chieti, Italy*
[b]*Department of Biochemical Science, 'G. D'Annunzio' University of Chieti, Italy*

Central nervous system and neuroendocrine dysfunction ?
Oxidative stress may alter blood-brain barrier permeability.
NO may participate, together with cytokines like IL-1β, IL-6, TNF-α, in the regulation of the HPA axis.

International Association for

IACFS

CFS is associated with High Allostatic Load in Georgia

Elizabeth M. Maloney DrPH, MS[1], James F. Jones[1], Christine Heim[2], Roumiana Boneva[1], William C. Reeves[1].

[1]Chronic Viral Diseases Branch, Division of Viral and Rickettsial Diseases, Centers for Disease Control and Prevention, 1600 Clifton Road, MS-A15, Atlanta, GA; [2]Department of Psychiatry & Behavioral Sciences, Emory University School of Medicine, Atlanta, GA. E-mail: evm3@cdc.gov

8th International IACFS Conference
on Chronic Fatigue Syndrome,

Inflammation and Arterial Stiffness in Patients with Chronic Fatigue Syndrome

VA Spence PhD, F Khan PhD, G Kennedy PhD, C Underwood MB ChB & JJF Belch MD

Bahia Mar Beach Resort
Ft. Lauderdale, Florida, U.S.A.

ALOSTASIS

Mantenimiento de la HOMEOSTASIS (adaptación al cambio)

Sterling y Eyer (1988)

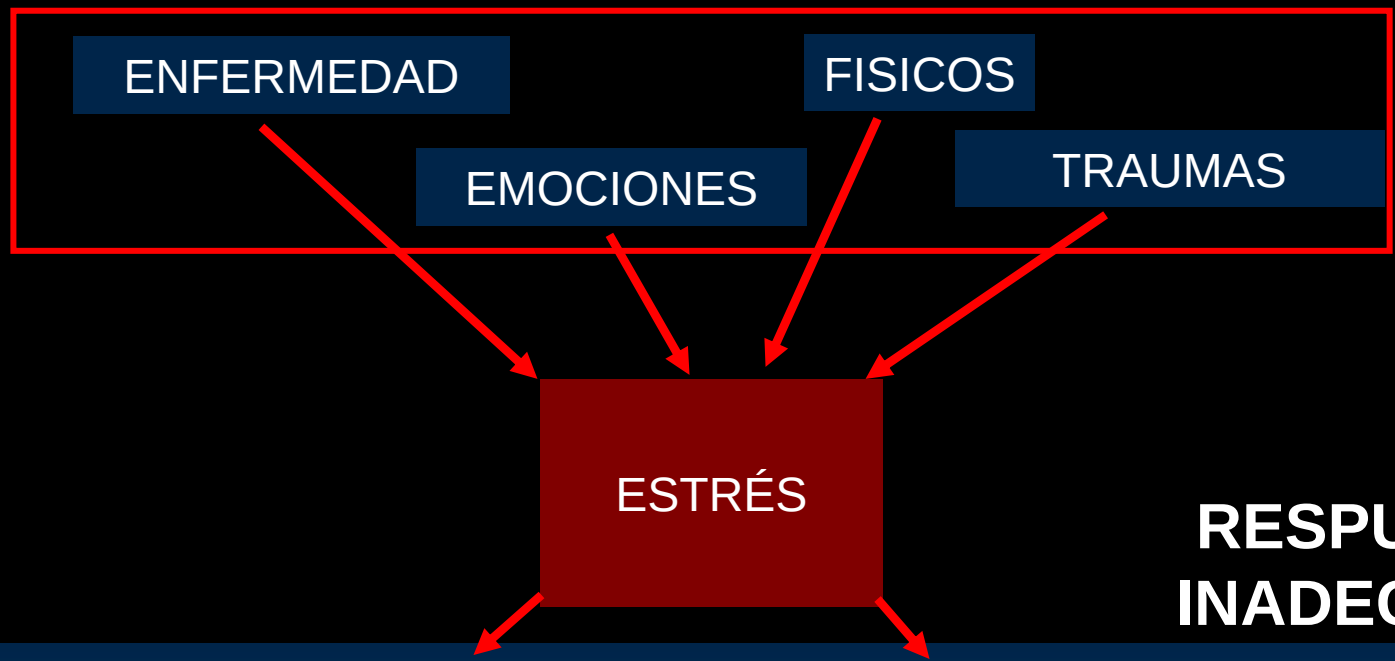
CARGA ALOSTATICA

Cambios que se producen como resultadod e una adaptación a cambios habituales o no rutinarios (enfermedad, físicos y emocionales, traumas etc...) que generan estrés.

Mc Ewen y Stellar (1993)

Maloney EM et al. Pharmacogenomics 2006;7(3) 467-473

EXPOSICION CRONICA



RESPUESTA INADECUADA

EJE HIPOTALAMO HIPOFISARIO ADRENAL	SISTEMA NERVIOSO SIMPATICO

Cortisol, DHEA, Adrenalina, Noradrenalina, Aldosterona

Maloney EM et al. Pharmacogenomics 2006;7(3) 467-473

CARGA ALOSTATICA

Cuanto mayor es...

> riesgo de mortalidad

> Enfermedad coronaria

> Deterioro cognitivo

> Deterioro físico funcional

SFC : Disminución cortisol P y U

Karlamangla AS et al. J Clin Epidemiol 2002;55:696-710
Seeman TE et al. Arch Intern Med 1997;157:2259-2268

CARGA ALOSTATICA

Box 1. Allostatic load components and respective risk categories.

Cardiovascular

- Diastolic blood pressure (BP) (recumbent 30 min) > 90
- Systolic BP (recumbent 30 min) > 140
- Aldosterone ≤ 4.5 ng/dL (lowest quartile)

Metabolic

- Waist:hip ratio (highest quartile)
- Males: > 0.95
- Females: > 0.87

Inflammatory

- Albumin < 3.6 g/dL (lowest quartile)
- C-reactive protein ≥ 5.0 mg/L (highest quartile)
- Interleukin-6 ≥ 82.2 (highest quartile)

Hypothalamic–pituitary–adrenal axis

- Cortisol (lowest quartile)
  - Males: < 26.5 mcg/24 h
  - Females: < 13.0 mcg/24 h
- Dehydroepiandrosterone sulfate (lowest quartile)
  - Males: ≤ 79.5 µg/dL
  - Females: ≤ 15.5 µg/dL
- Epinephrine > 24.0 pg/mL (highest quartile)
- Norepinephrine ≥ 433.0 pg/mL (highest quartile)

Risk quartiles are given in parentheses.

Población estudiada

43 SFC

60 NO SFC

Maloney EM et al. Pharmacogenomics 2006;7(3) 467-473

RESULTADOS CARGA ALOSTATICA

Table 3. Odds ratios for association of chronic fatigue syndrome with high level of allostatic load.

Allostatic load level	Adjusted OR (95% CI)*	Adjusted‡ OR (95% CI)
Low (≤ 2)	1.00	1.00
High (> 2)	2.48 (1.06–5.80)	1.89 (0.75–4.75)

**Adjusted for age, sex and BMI.*
‡Adjusted for age, sex, BMI and education.
Cut-off is based on median value of allostatic load among controls.
BMI: Body mass index; CI: Confidence interval; OR: Odds ratio.

Table 4. Odds ratios for association of chronic fatigue syndrome with a gradient of allostatic load.

Allostatic load level	Adjusted* OR (95% CI)	Adjusted‡ OR (95% CI)
Low (≤ 2)	1.00	1.00
Medium (3–4)	2.04 (0.82–5.09)	1.43 (0.53–3.90)
High (5–7)	4.43 (1.17–16.79)	4.62 (1.01–21.15)
P-test for trend	p = 0.02	p = 0.06

**Adjusted for age, sex and BMI.*
‡Adjusted for age, sex, BMI and education.
BMI: Body mass index; CI: Confidence interval; OR: Odds ratio.

Maloney EM et al. Pharmacogenomics 2006;7(3) 467-473

CARGA ALOSTATICA. Georgia

OBJETIVO

Valoración de los niveles del indice alostatico en 113 CSF, 264 ISF y 124 NF

INDICE ALOSTATICO

8 Factores cardiovasculares y 5 factores metabólicos

RESULTADOS

ALI más elevados en

55,5% SFC y 57,2% ISF vs 39,5% NF **p=0,01 y p=0,001**

INFLAMACION Y SFC

- **SFC: Correlación de procesos (peroxidación lipídica con niveles elevados de isoprostanos en relación con la mialgia postejercicio**

- **El estado prooxidante implica >RCV**

- **PCR está elevada en SFC** (Buchwald D et al. J Rheumatol 1997;24:272-376)

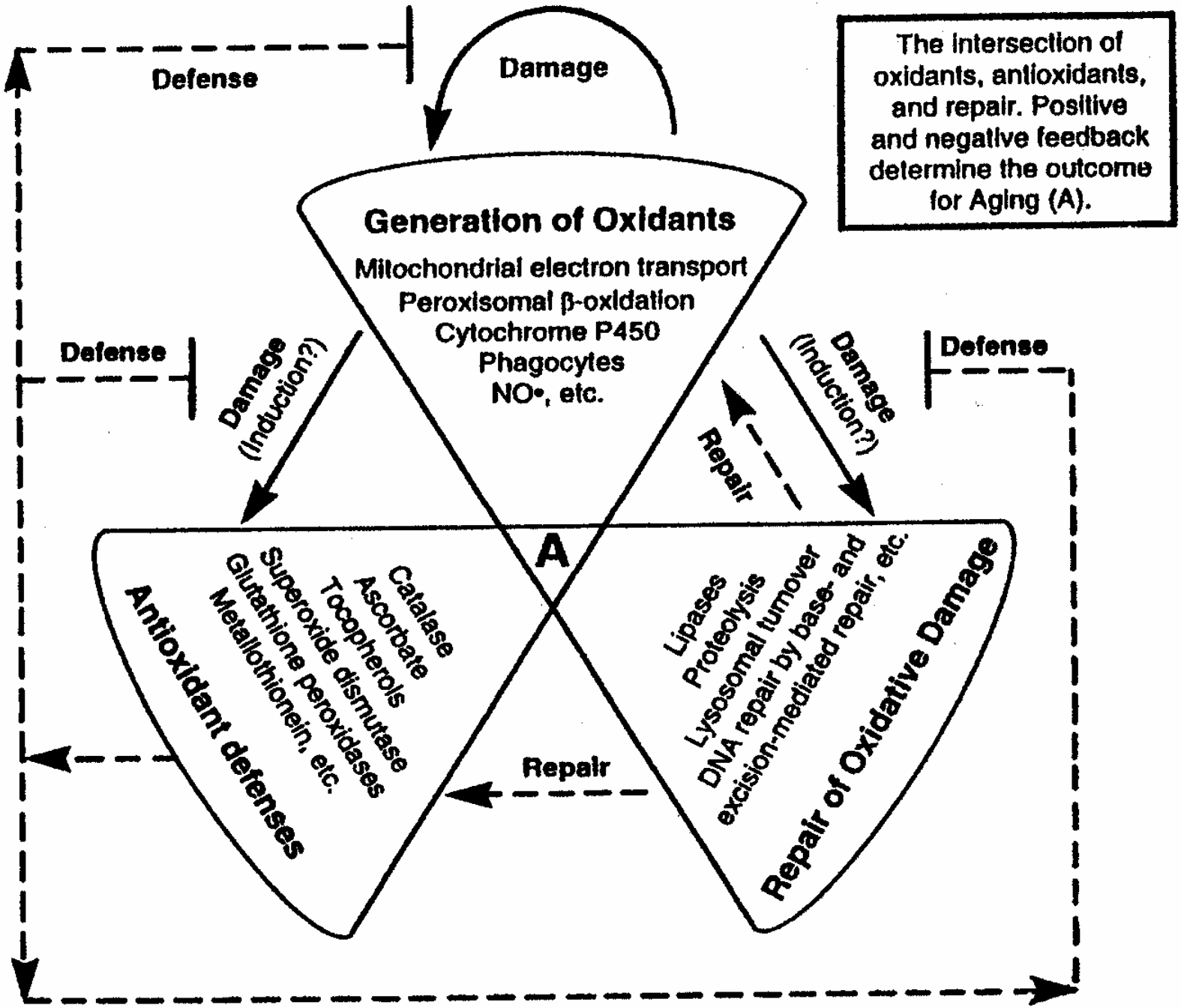
- **La PCR , 8 isoprostaglandina, ox LDL están aumentados y corrrelacionan con stiffness arterial. En la regresión múltiple fue la PCR**

Spence VA et al CONGRESO DE sfc miami 2007

Consideraciones finales

* El síndrome metabólico es una condición frecuente y puede servir para evaluar el riesgo cardiovascular

* El elevado riesgo cardiovascular así como la alta prevalencia de Síndrome metabólico en las enfermedades reumáticas e inflamatorias, hacen pensar que una actuación sobre el síndrome metabólico puede participar en el control de la actividad y el pronóstico de dichas enfermedades.



The intersection of oxidants, antioxidants, and repair. Positive and negative feedback determine the outcome for Aging (A).

Effects of excess NO production on the immune system

NO

Inhibition of NK and T cell-mediated activities

Clinical and Applied Immunology Reviews 2002

Natural killer cell function in chronic fatigue syndrome

Mary Ann Fletcher[a,b,*], Kevin J. Maher[a,b], Nancy G. Klimas[a,b]

[a]*E. M. Papper Laboratory of Clinical Immunology, University of Miami School of Medicine*
[b]*Center for Behavioral Medicine Research, Miami Veterans Administration Medical Center*
P.O. Box 016960 Miami, FL 33101, USA

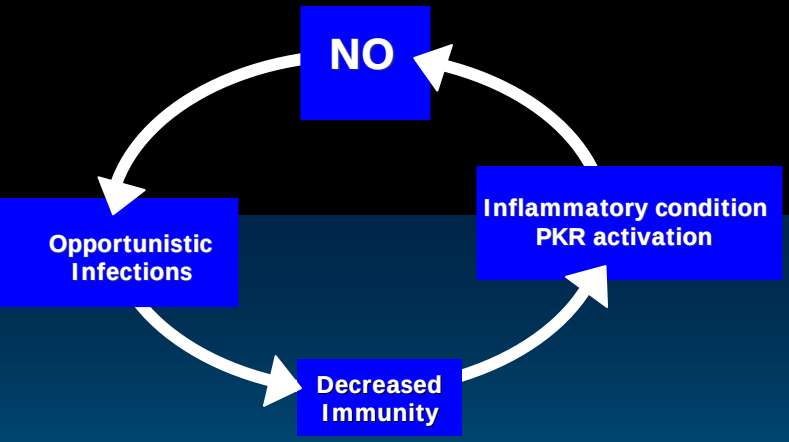
Generation of peroxinitrite

Medical Hypothesis 2000

Elevated, sustained peroxynitrite levels as the cause of chronic fatigue syndrome

M. L. Pall

Department of Biochemistry/Biophysics and Program in Basic Medical Sciences, Washington State University, WA, USA



Muscular dysfunction:
Presence of oxidative stress markers that correlate with musculoskeletal symptoms:

Neuroscience Letters 2003

Relationship between musculoskeletal symptoms and blood markers of oxidative stress in patients with chronic fatigue syndrome

Jacopo Vecchiet[a], Francesco Cipollone[a], Katia Falasca[a], Andrea Mezzetti[a], Eligio Pizzigallo[a], Tonino Bucciarelli[b], Silvana De Laurentis[a], Giannapia Affaitati[a], Domenico De Cesare[a], Maria Adele Giamberardino[a]

[a]*Department of Medicine and Science of Aging, 'G. D'Annunzio' University of Chieti, Italy*
[b]*Department of Biochemical Science, 'G. D'Annunzio' University of Chieti, Italy*

Central nervous system and neuroendocrine dysfunction ?
Oxidative stress may alter blood-brain barrier permeability.
NO may participate, together with cytokines like IL-1β, IL-6, TNF-α, in the regulation of the HPA axis.