

Metilación y Glutación, claves para el Síndrome de Fatiga Crónica

Rich Van Konynenburg, Ph.D.
Investigador Independiente/Consultor
richvank@aol.com

Orthomolecular Health Medicine Society
14th Annual Scientific Meeting
San Francisco
29 de Febrero – 2 de Marzo 2008

La conclusión

- Se ha desarrollado una hipótesis bioquímica comprensiva para explicar la etiología, patogénesis, patofisiología y sintomatología del Síndrome de Fatiga Crónica (SFC).
- Las características bioquímicas claves de esta hipótesis son un bloqueo parcial crónico del ciclo de metilación en la sintasa de metionina y una merma crónica del glutatión.
- Esta hipótesis explica la predisposición genética observada, las anomalías bioquímicas observadas y muchos síntomas aparentemente disparatados del SFC que son informados en la literatura peer-reviewed y observados clínicamente.
- Hay pruebas de laboratorio disponibles para comprobar esta hipótesis y para determinar si se aplica en un paciente particular. Hasta el momento parece que se puede aplicar a la mayoría de pacientes con SFC.
- Esta hipótesis también se está probando mediante el tratamiento ortomolecular, incluyendo formas bioquímicamente activas de la vitamina B12 y del folato. Se está aplicando actualmente en al menos varios centenares de pacientes, por al menos diez médicos clínicos y está produciendo significativos beneficios en la mayoría de pacientes. Se planea un estudio clínico preliminar de este tratamiento.

Temas por tratar

- **La historia de la merma del Glutathión — hipótesis del bloqueo del ciclo de Metilación (GD-MCB)**
- **Descripción del glutathión**
- **Descripción del ciclo de metilación y las vías bioquímicas asociadas**
- **Etiología del SFC según esta hipótesis**
- **Patogénesis del SFC según esta hipótesis**
- **El papel de los polimorfismos genéticos en el SFC**
- **Explicación con esta hipótesis de las anomalías bioquímicas, la patofisiología y los síntomas observados en el SFC**

Temas por tratar (continuación)

- **¿Por qué el SFC es más prevalente en las mujeres?**
- **Pruebas de laboratorio para comprobar esta hipótesis y para determinar si se aplica en cierto caso del SFC**
- **Probar la hipótesis con un tratamiento basado en esta hipótesis**
- **Resultados hasta ahora de las pruebas de la hipótesis**
- **Algunas preguntas que siguen sin responder**
- **Estudio clínico planeado**
- **Referencias**

Historia de la hipótesis GD-MCB

- La presencia de numerosos síntomas disparatados en el SFC han sugerido al autor presente que tiene que haber una anomalía bioquímica fundamental que afecta muchos tipos de células.
- En 1999 el Dr. Paul Cheney, M.D. informó de una merma “casi universal” del glutatión en el SFC [1,2]. Desde hace algunos años, los Dres. Derek Enlander, M.D. [3] y Patricia Salvato, M.D. [4] tratan a pacientes con SFC con glutatión.
- El autor presente informó en Octubre 2004 que muchas características del SFC pueden ser directamente responsables de la merma del glutatión, pero que los intentos directos por subir el glutatión fueron transitorios. Se sospecha que hay círculos viciosos [5].
- S. Jill James, Ph.D., et al. informaron que en el autismo hay una merma de glutatión combinada con un bloqueo del ciclo de metilación. Subir el bloqueo del ciclo de metilación con metilcobalamina, ácido folínico y betaína también restauró el nivel normal del glutatión, sugiriendo que estos dos fenómenos están vinculados (Dic. 2004) [6].

Historia de la hipótesis del GD-MCB (continuación)

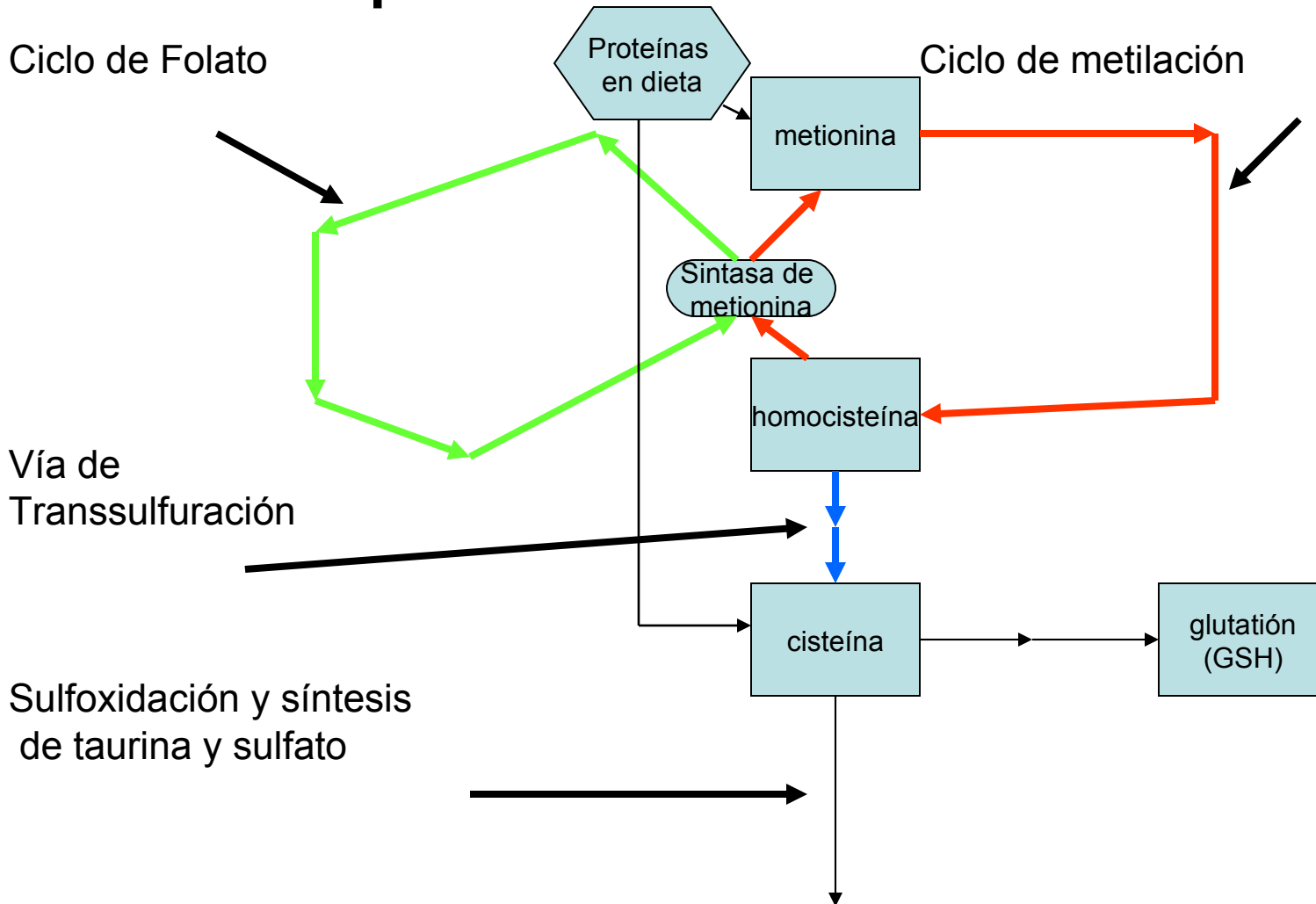
- El presente autor notó similitudes en la bioquímica y en algunos síntomas entre el autismo y el SFC y sospechó que el mismo mecanismo era implicado, y que por esto tenían que ser efectivos tratamientos similares [7]. Unas pocas personas con SFC intentaron los tratamientos de Defeat Autism Now (DAN!) y de Yasko.
- El presente autor presentó la hipótesis del GD-MCB para el SFC en la conferencia de la IACFS en enero 2007 [8]
- A finales de enero 2007, el presente autor sugirió probar la hipótesis con un abordaje de tratamiento ortomolecular simplificado para SFC (que implica siete suplementos) extraídos del programa de tratamiento completo de Amy Yasko, Ph.D., N.D., utilizado primariamente en el autismo [9].
- El 19-Feb-2007 algunos pacientes con SFC empezaron el abordaje del tratamiento simplificado. La cantidad de suplementos disminuyó a cinco. El gasto se redujo a menos de \$3.00 por día. Los resultados iniciales fueron bastante llamativos. Su uso se extendió vía grupos de apoyo on-line y pronto unos pocos clínicos empezaron a utilizarlo en sus consultas, algunos en respuesta a informes de sus pacientes. Actualmente hay, en todo el mundo, al menos varios centenares de pacientes con SFC que se tratan por el bloqueo del ciclo de metilación y la mayoría informa de una mejoría continuada. Todavía no se han hecho pruebas clínicas estructuradas.

Glutación—¿Qué es y qué hace?

(10-14)

- Un tripéptido compuesto de glutamato, cisteína y glicina
- Se encuentra en todas la células, sangre, bilis y en el fluido epitelial de la capa que cubre los pulmones
- Sintetizado por las células, particularmente en el hígado
- La sustancia celular más abundante en tiol – forma reducida de azufre.
- Tiene formas reducidas y oxidadas, GSH y GSSG
- El ratio de GSH a GSSG controla el potencial de redox en las células
- Sirve como base del sistema antioxidante, quelando especies de oxígeno reactivo
- Conjugua varias clases de toxinas para su eliminación del cuerpo en la Fase II de la desintoxicación, y quela los radicales libres generados durante la Fase I de la desintoxicación en general
- Apoya al sistema inmune, especialmente la inmunidad célula-mediada
- Juega un papel importante en la síntesis de las proteínas que contienen cisteína
- Participa en la producción de bilis
- Tiene otros muchos papeles

Ciclo de metilación y vías bioquímicas asociadas (15-20)

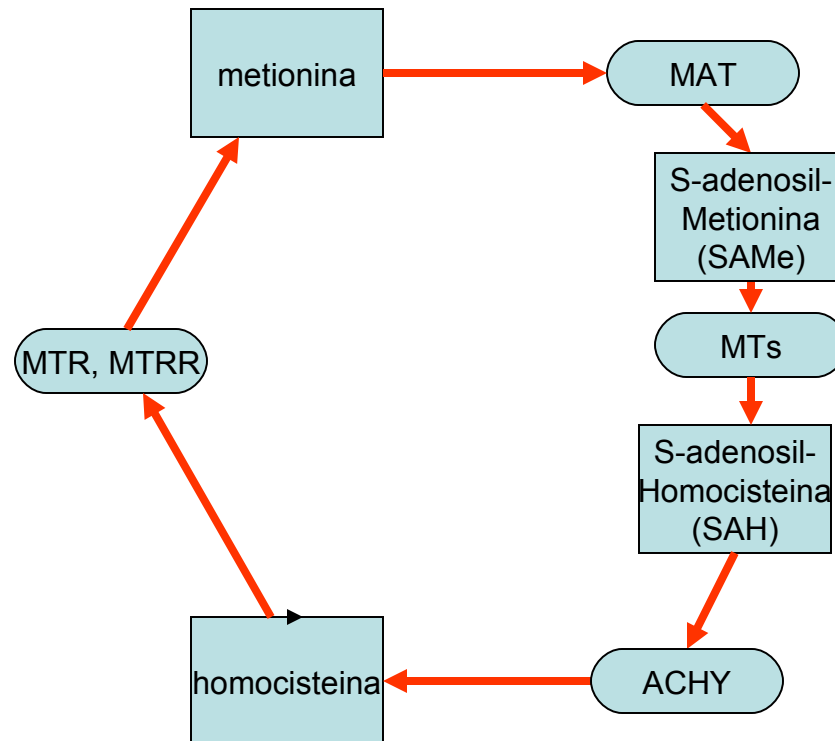


¿Qué hace el ciclo de metilación?

(21)

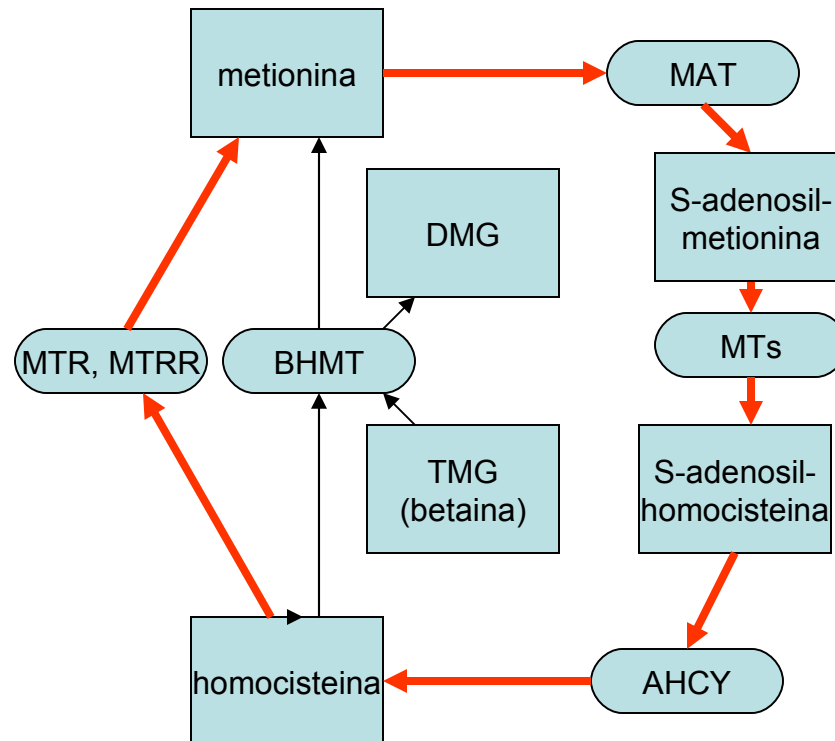
- Proporciona grupos de metilo (CH_3) para una gran cantidad de reacciones bioquímicas del cuerpo.
- Controla el metabolismo global del azufre, equilibrando la necesidad de grupos de metilo, de GSH para controlar el estrés oxidativo y de otros metabolitos de azufre, incluyendo cisteína, taurina y sulfato.
- Coordina la producción de ADN nuevo con el suministro de grupos de metilo que se utilizan para metilar el ADN, entre otros muchos papeles.

Ciclo de Metilación (básico) (15-20)

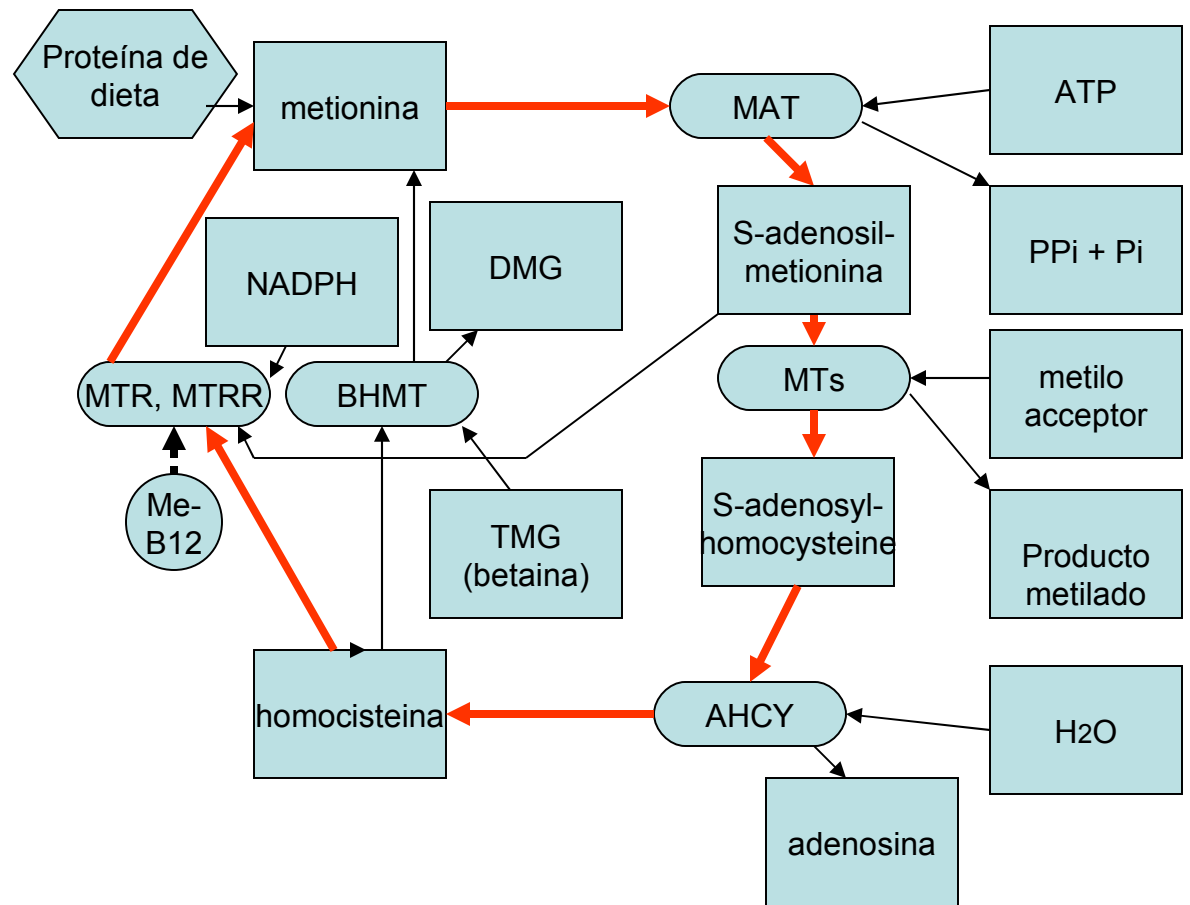


Ciclo de **Metilación** (básico) con la vía de BHMT añadida (15-20)

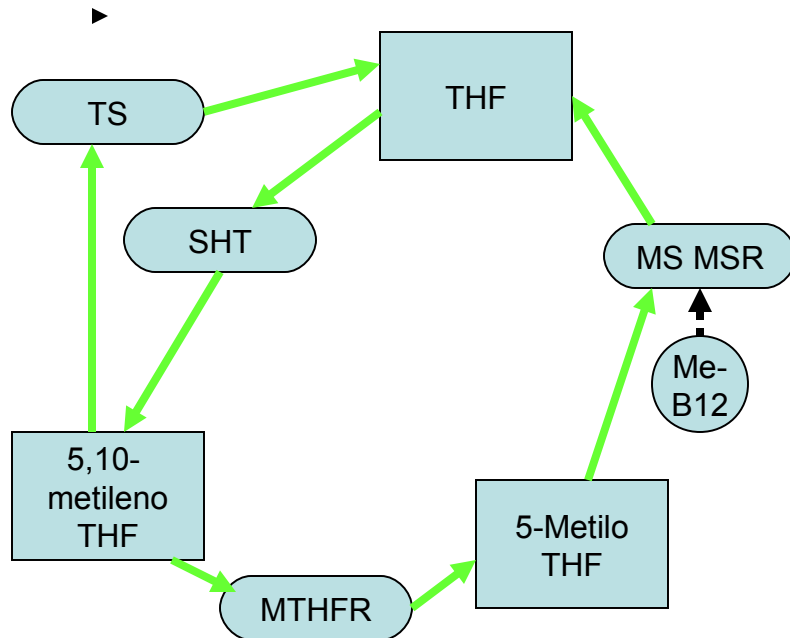
[Note que el BHMT solamente se encuentra en células de hígado y riñones(22).]



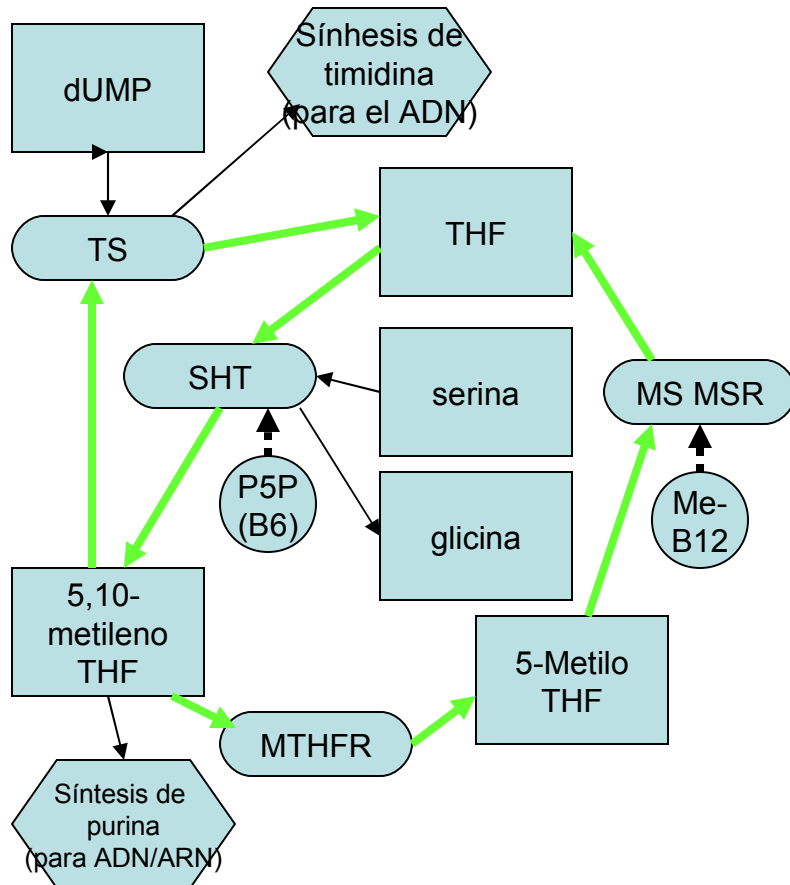
(completo) ciclo de Metilación (15-20)



(básico) ciclo de Folato (15-20)

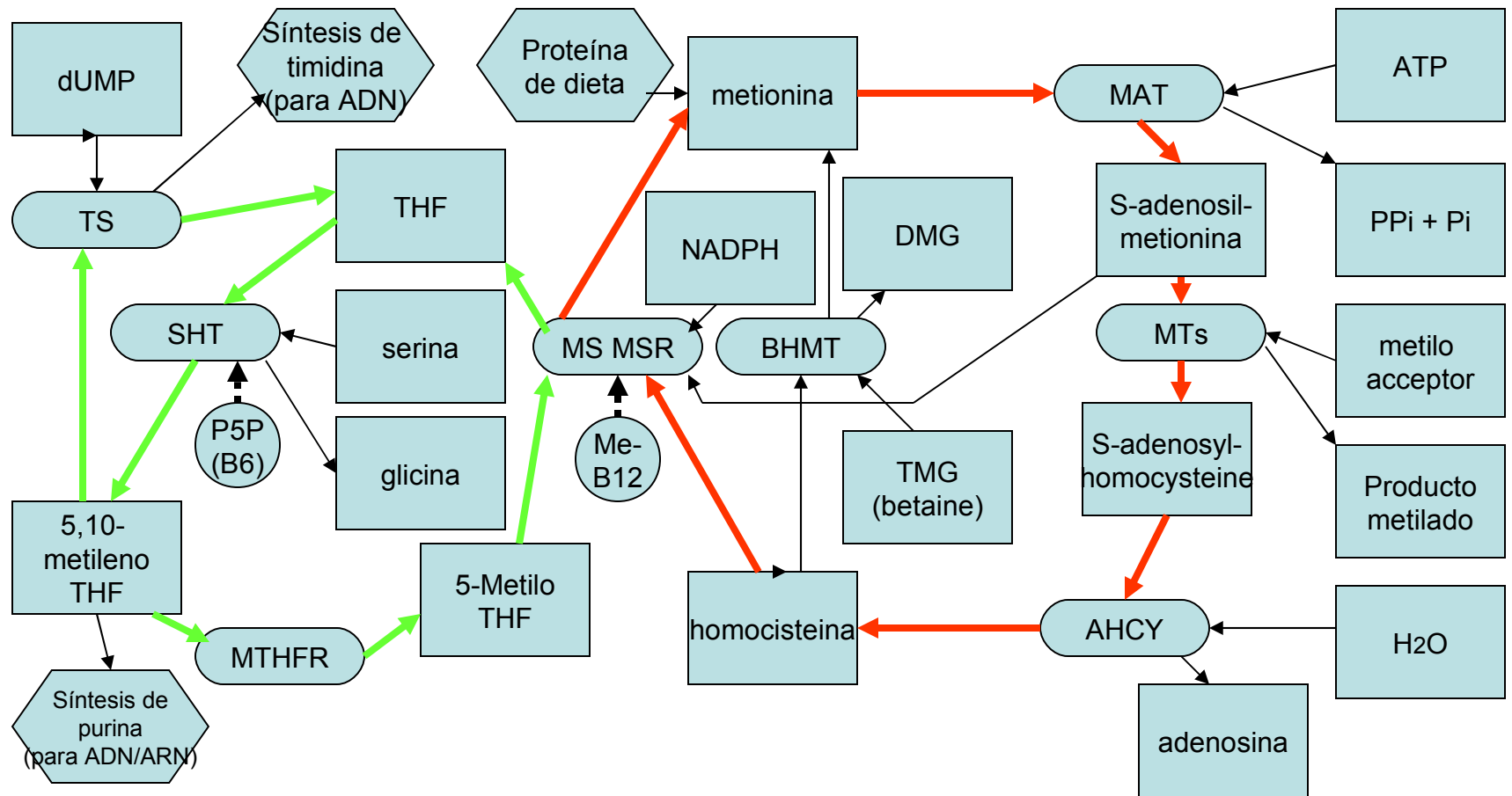


ciclo de **Folato** (más completo) (15-20)

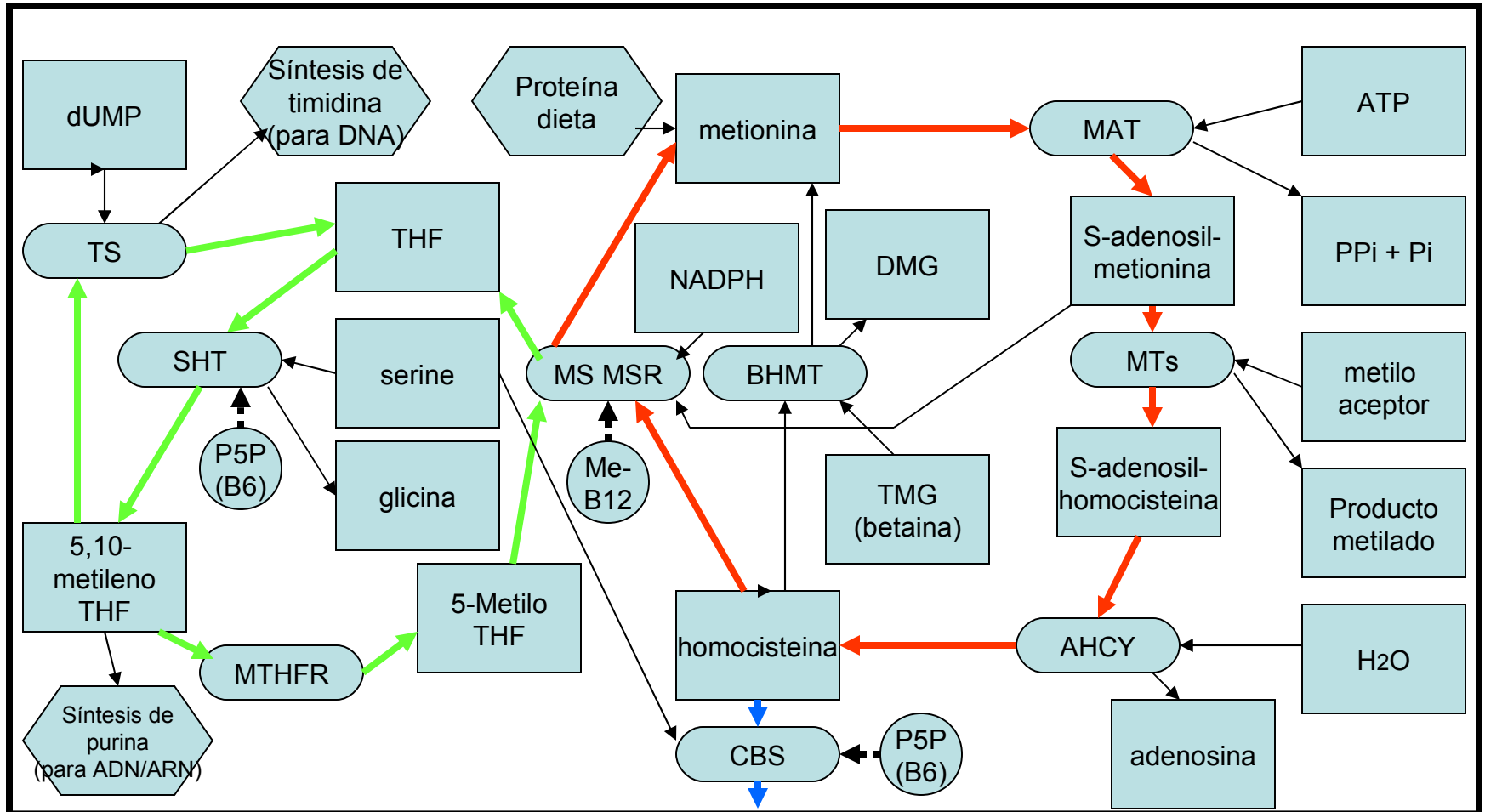


(15-20)

(15-20)

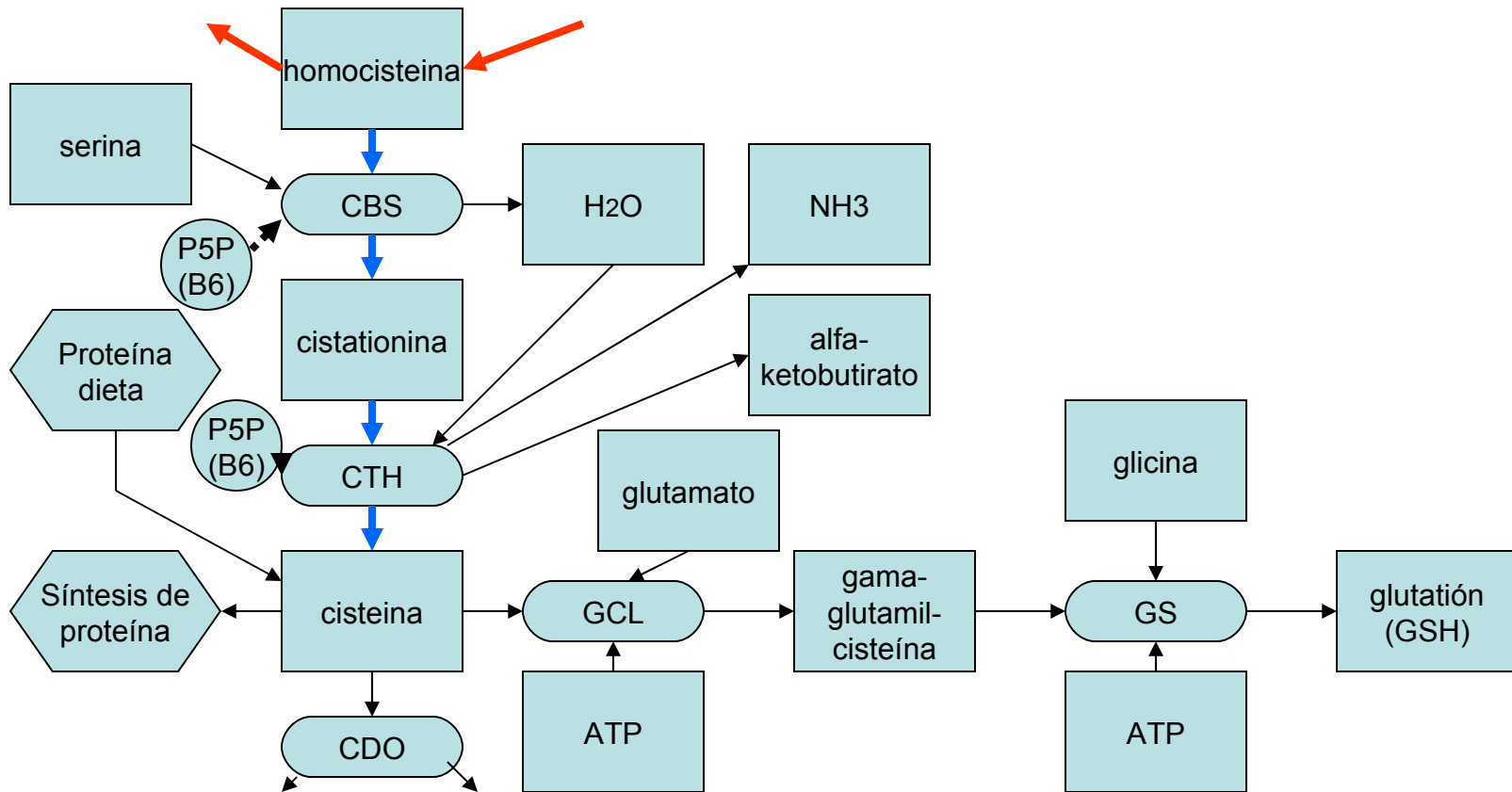


Ciclos de **Metilación** y **Folato** (combinados) (mostrando vínculo con vía de **transsulfuración** via **CBS**) (15-20)

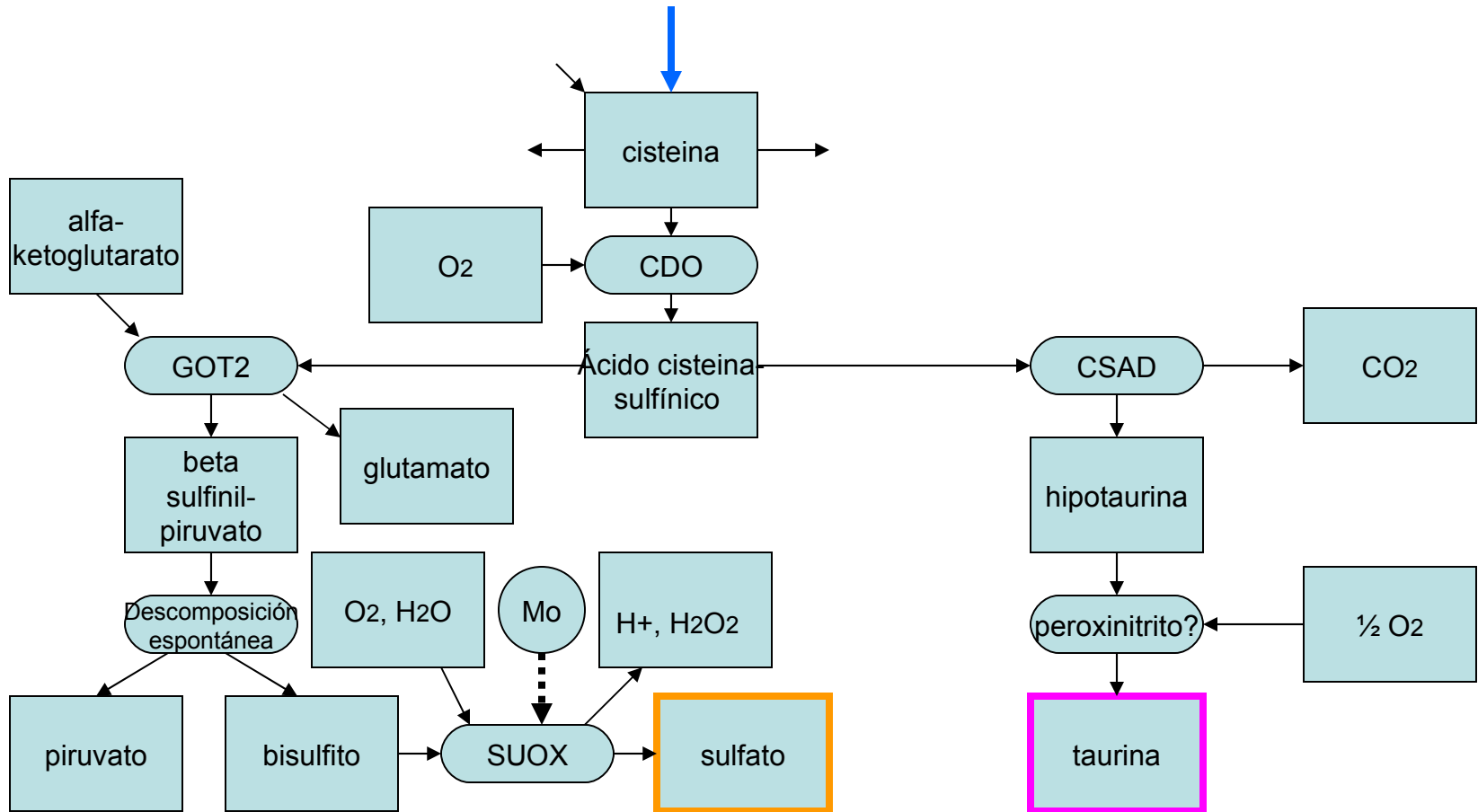


Vía de Transsulfuración (15-20)

[Note que solamente se encuentra una vía completa de transsulfuración en las células de hígado, riñones, páncreas, intestino, lente ocular y (con mucho menos capacidad) en el cerebro (22-24).]



Sulfoxidación y síntesis de sulfato y taurina (15-20)



Etiología del SFC según esta hipótesis

Predisposición genética (25)

y

1. Alguna combinación de una variedad de estresores físicos, químicos, biológicos y o psicológicos/emocionales. La combinación particular que difiere de un caso al otro eleva inicialmente el cortisol y la epinefrina y merma el glutatión reducido intracelular (GSH) (1,2,26-30)

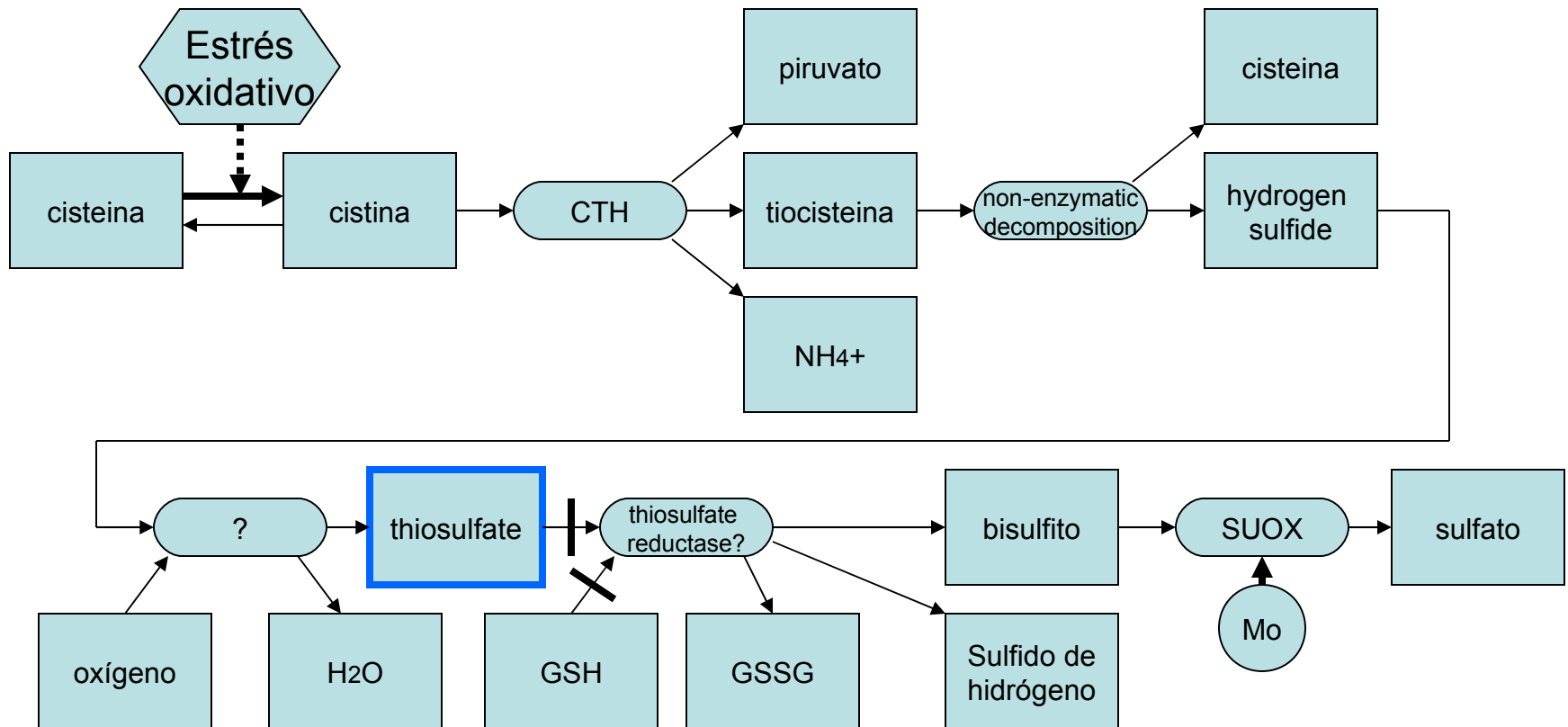
o

2. Estresores combinados con polimorfismos genéticos en enzimas que utilizan glutatión (GSH) (31)

La patogénesis más común del SFC según esta hipótesis

1. Los estresores bajan el glutatión (GSH) (1,2,26-30), que produce estrés oxidativo (27, 28,30, 33-44), permite que las toxinas se acumulan (45-48) y quitan la protección de la B12 (49).
2. El estrés oxidativo bloquea parcialmente la sintasa de la metionina (MTR) (50) y cambia la cisteína en cistina.
3. Las toxinas acumuladas (probablemente especialmente mercurio) reaccionan con gran parte de la B12 (49, 51,52).
4. El bloqueo parcial de la sintasa de metionina (MTR) se vuelve crónica.
5. El cistationina-gamma-liasa (CTH) convierte la cistina en sulfido de hidrógeno, que luego se convierte en tiosulfato (53).
6. Los metabolitos del sulfato se agotan y forman tiosulfato que es excretado, bajando la metionina.
7. El nivel intracelular de la cisteína se vuelve demasiado bajo para poder restaurar el nivel de glutatión al normal.
8. El círculo vicioso que resulta se vuelve crónico.

La vía de cistationina gamma liasa (CTH) ^(53, 54) desvía la cisteína en tiosulfato en condiciones de estrés oxidativo (hipótesis)



Una patogénesis menos común según esta hipótesis

1. Hay polimorfismos genéticos en las peroxidasas del glutatión (GPx) y/o las transferasas del glutatión (GST's), de manera que no se utiliza efectivamente el glutatión (31).
2. Los estresores llevan a los mismos efectos que arriba, incluso aunque no caiga el nivel de glutatión o que esté elevado (27).
3. El estrés oxidativo lleva a un bloqueo parcial de la sintasa de metionina (MTR) (50) y se acumulan las toxinas (45-48), reaccionando con la B12 (49, 51, 52).
4. El bloqueo parcial se vuelve crónico.

¿Por qué ocurren estos procesos patogénicos en la gente que desarrolla SFC, pero no en las otras personas?

- Un factor mayor es probablemente las diferencias en las combinaciones de los polimorfismos genéticos heredados.
- Todavía no se ha hecho un completo estudio genómico de los polimorfismos que son más frecuentes en el SFC que en la población general.
- Hay evidencia de estudios en familias y en gemelos y también de estudios de polimorfismos limitados que hay un componente genético en el desarrollo del SFC (25).

Polimorfismos genéticos (SNPs) asociados con el SFC

- Hasta ahora se han encontrado unos SNPs génicos de las siguientes proteínas con una frecuencia más alta en el SFC en general o en un subgrupo, solos, o en combinación:

Sistema inmune:

- Tumor necrosis factor (TNF) (55)
- Interferón gamma (IFN-gamma) (55)

Sistemas de Neurotransmisores:

- Triptófano hidroxilasa 2 (TPH2) (56,57)
- Serotonina transporter (5-HTT) gene promoter (58)
- Serotonina receptor subtipo HTR2A (25)
- Monoamina oxidasa A (MAO A) (56)
- Monoamina oxidasa B (MAO B) (56)
- Catecol-O-metiltransferasa (COMT) (57)

Eje HPA:

- Enzima convertidora de angiotensina (ACE) (59)
- Proopiomelanocortina (POMC) (56)
- Corticosteroide binding globulin (CBG) (60)
- Glucocorticoid receptor--nuclear receptor subfamily3, grupo C, miembro 1 (NR3C1) (56, 57, 61)

Todas las proteínas juegan papeles en la patogénesis descrita con esta hipótesis.

Explicar las anomalías bioquímicas observadas, la patofisiología y los síntomas con esta hipótesis

- Abordaje de “Experimento Gedanken”: examinar las funciones normales de glutatión y metilación, y considerar que se puede esperar si no son ejecutadas estas funciones.
- Se encontró que con este abordaje “experimento gedanken” se reproducen en detalle muchas características observadas en el SFC.
- Las características que no fueron descubiertas y explicadas con este abordaje se pueden seguir con estas mismas causas al empezar con las características y pensar qué las podría causar, i.e. razonar en la dirección opuesta.
- El resultado de este proceso de pensamiento bi-direccional es esencialmente todas las características observadas en el SFC se pueden explicar específicamente con esta hipótesis.

¿Qué se puede esperar si el glutatión está mermado y se observa esto en el SFC?

- Estrés oxidativo — observado (27,28,30,33-44).
- Disfunción mitocondrial y bajo output de ATP, llevando, por ejemplo, a fatiga física en los músculos esqueléticos — observado; y disfunción diastólica en el corazón, llevando a bajo output cardíaco — observado (62)
- Acumulación de toxinas, incluyendo metales pesados — observado (5, 45, 46).
- Cambio de la respuesta inmune a Th2 — observado (63).
- Incapacidad de células-T para proliferar en response a mitógenos — observado (64).
- Reactivación de infecciones virales de familia herpes — observado (65).
- Problemas de tiroides — observado (66).
- Baja secreción y desregulación de ciertas proteínas secretorias que contienen cisteína, incluyendo ACTH, hormona antidiurética y perforina (67).
El nivel bajo de ACTH lleva a embotamiento del eje HPA — observado (68), hormona antidiurética baja lleva a alto volumen diario de orina y sed constante — observado (69), y perforina baja lleva a baja actividad citotóxica de las células asesinas naturales y de las células T CD8 (“asesinas”) — observado (70).

¿Qué cosas se pueden esperar si estuviese disminuida la capacidad de metilación y se observa esto en el SFC?

- La sobre-expresión de muchos genes debido a la falta de silenciación génica por la metilación — se observa (71).
- Disminución de síntesis de colina y creatina — ratio anormal de colina hacia creatina observado en el cerebro (72-75).
- Disminución de síntesis de carnitina — déficit observado (76).
- Disminución de síntesis de coenzima Q-10 — se observa que la suplementación es beneficiosa (77).
- Disminución de síntesis de proteína básica de mielina — se observa lenta velocidad de procesamiento cerebral (78).

¿Cómo explica esta hipótesis la prevalencia más alta de SFC en mujeres que en hombres?

- Durante sus años potencialmente reproductivos, se producen más estrógenos en las mujeres y estas se tienen que metabolizar.
- Algunas personas (mujeres y hombres) heredan polimorfismos en los genes que codifican para algunas de las enzimas desintoxicadoras implicadas en el metabolismo de los estrógenos (enzimas CYP1B1, COMT y GST).
- En las mujeres estos polimorfismos pueden llevar a un ciclo de redox cuando se metabolizan los estrógenos. Esto añade un perjuicio adicional hacía la depleción del glutatión y del desarrollo del estrés oxidativo.
- El estrés oxidativo inicia la patogénesis del SFC.
- (Para más detalles, mire el póster de 2007 en IACFS: <http://phoenix-cfs.org/Gender%20CFS%20Konynenburg.htm>)

Pruebas de laboratorio

- El panel de metilación (ofrecido por Vitamin Diagnostics, Inc., y el European Laboratory de Nutrientes) es el más definitivo para la detección del bloqueo del ciclo de metilación y la merma de glutatión.
- Los análisis de orina por los ácidos metilmalónico y formiminoglutámico (“figlu”) también son muy útiles. Cuando estos están elevados, indican bajo nivel, respectivamente de adenosilcobalamina y tetrahidrofolato. Cuando están elevados, tanto el ácido metilamalónico y el figlu, es muy probable que la sintasa de metionina está parcialmente bloqueada.

Panel de Metilación (Vitamin Diagnostics, Inc. y European Laboratory de Nutrientes)

Los metabolitos que se miden:

- S-adenosilmetionina (células sanguíneas rojas)
- S-adenosilhomocisteina (células sanguíneas rojas)
- Adenosina
- 5-metilo tetrahidrofolato (suero)
- 10-formil tetrahidrofolato (suero)
- 5-formil tetrahidrofolato (ácido folínico) (suero)
- Tetrahidrofolato (suero)
- Ácido fólico (suero)
- Ácido folínico (sangre completa)
- Ácido fólico (células sanguíneas rojas)
- Glutación (GSH) (suero)
- Glutación oxidado (GSSG) (suero)

Hasta ahora el autor presente ha visto siete resultados de este panel en pacientes con SFC. Seis mostraron un bloqueo parcial del ciclo de metilación y la merma de glutatión reducido relacionado con el glutatión oxidado. El séptimo tiene bloqueado el ciclo de metilación pero normal el nivel de glutatión. Se necesitan datos de más pacientes.

Comprobar la hipótesis GD-MCB con un tratamiento basado en ella

- La meta mayor de tal tratamiento es subir la actividad de la sintasa de metionina.
- Parece que la mejor manera de hacerlo es con una aplicación simultánea de formas bioactivas de vitamina B12 y de formas bioactivas de folato, ya que ambas son necesarios para la sintasa de metionina (MTR), y a menudo ambas son deficientes.
- También sería útil la ayuda de la vía BHMT ya que esta promueve la síntesis de SAME, lo que apoya la metionina sintasa reductasa (MTRR).
- También podría ser útil un apoyo nutricional general porque muchos pacientes con SFC tienen deficiencias nutricionales.

“Abordaje de tratamiento simplificado”

- Derivado de parte del “paso 2” del programa de bloqueo completo del ciclo de metilación desarrollado por Amy Yasko, Ph.D., N.D. y primariamente utilizado en el autismo (9).
- Consiste en cinco suplementos nutricionales que se ingieren diariamente:
 1. Hidroxocobalamina (2,000 microgramos, sublingual)
 2. 5-Metil tetrahidrofolato (200mcg)
 3. Combinación de [ácido fólico, 5-metilo tetrahidrofolato y ácido folínico] (200 mcg), cianocobalamina (125 mcg), calcio (22.5 mg), fosforo (17.25 mg) y factor intrínstico (5 mg)
 4. Un suplemento multi-vitamínico, multi-mineral que incluye antioxidantes, trimetilglicina, nucleótidos, suplementos para apoyar el metabolismo del azufre, un alto ratio de magnesio / calcio, sin hierro, ni cobre (hasta dos tabletas)
 5. Complejo de fosfatidil serina (un softgel)

Nota: Incluso aunque este tratamiento solamente consiste en suplementos nutricionales, los pacientes que lo siguen tienen que estar bajo cuidado médico. De esta manera cualquier asunto individual de salud que pueda surgir será debidamente abordado.

Composición del suplemento multi-vitaminas, multi-minerales utilizado en el “abordaje del tratamiento simplificado”

- Tamaño de las tomas: 6 Tabletas (note que en el tratamiento se utilizan hasta 2 tabletas por día)
- **Cantidad por toma:** Vitamina A (como palmitato) 5000 IU, Vitamina C (ácido ascórbico) 500 mg, Vitamina D (como colecalciferol) 400 IU, Vitamina E (como d-alfa tocoferil succinate) 400 IU, Vitamina K (como fitonadiona) 40 mcg, Vitamina B-1 (como benfotiamina) 25 mg, Vitamina B-2 (como riboflavina) 12.5 mg, Niacina (como niacinamida) 37.5 mg, Vitamina B-6 (como piridoxal-5-fosfato) 12.5 mg, Ácido fólico 100 mcg, Vitamina B-12 (cianocobalamina B12) 250 mcg, Biotina 150 mcg, Ácido Pantoténico (como d-calcio pantotenato) 50 mg, Calcio (como calcio d-glucarata) 25 mg, Magnesio (como citrata, óxido) 100 mg, Zinc (como monometionina) 5 mg, Selenio (como L-selenometionina) 100 mcg, Manganeseo (como arginato) 1 mg, Cromo (como polinicotinato) 100 mcg, Molibdeno (como amino acid chelate) 75 mcg, Potasio (como citrato) 5 mg, polvo de flores de Brócoli 160 mg, Citrus bioflavonoides 50 mg, Colina (como bitartrato) 25 mg, Inositol 25 mg, PABA (para-amino ácido benzoico) 5 mg, Ajo (Allium sativum) polvo de bulbo 200 mg, L-metionina 150 mg, Milk thistle (Silybum marianum) extracto de semillas 100 mg, N-acetil-cisteína 75 mg, Pino (Pinus maritimus) bark extracto 25 mg, Taurina 250 mg, extracto de raíz Turmerica (Curcuma longa) 50 mg, Factor Intrínseco 5 mg, Trimetilglicina (TMG) 50 mg, Libre del Complejo Nucleotido 100 mg, Boron 1 mg, L-Carnitina (Tartrato) 100 mg.
- (Ref.: <http://www.holisticheal.com>)

Resultados del tratamiento

- Informes informales de clínicos
- Informes informales de pacientes

Cambios beneficiosos

Síntomas de desintoxicación y de die-off

Serios efectos adversos informados por
unos pocos pacientes.

Informes informales de clínicos (con su permiso)

- David Bell, M.D. (Lyndonville, NY): “Tengo una buena respuesta al tratamiento en aprox. 50% de mis pacientes a largo plazo que no habían respondido particularmente bien a las terapias estándar basadas en los síntomas. Estoy muy animado...”
- Karen Vrchota, M.D. (Winona, MN): “78 de los 109 pacientes [72%] tienen una mejoría marcada.” Los pacientes mejoran “lentamente, semana tras semana, mes tras mes. Los que comenzaron en Julio 2007 todavía no llegaron al pico; es decir que siguen mejorando.”
- Neil Nathan, M.D. (Springfield, MO): “Tengo ahora unos 75 pacientes con el protocolo, y tengo resultados de unos 60. En líneas generales 70% informó de una mejoría notable y 15 a 20% informó de una mejoría marcada. 30 a 40 % informa de reacciones de alguna manera. La mayoría muy leves.” “Está claro que esto funciona. Ahora tenemos que definir cómo utilizarlo de forma óptima.”

Informes informales de clínicos (con su permiso) (continuación)

- Derek Enlander, M.D. (NYC): Utiliza su propio protocolo que incluye tratamiento con ciclo de metilación (pero no incluye 5-metilo THF), Dr. E. informa que tiene a 112 pacientes con el tratamiento y que 65 a 70% de ellos muestra mejoría.
- Sarah Myhill, MB BS (Gales): La Dra. M. tiene 10-12 SFC pacientes con su paquete de suplementos de metilación, pero todavía no tiene feedback de todos. Informa, no obstante, que “No hay duda que para algunos se trata de una intervención muy valiosa.”
- Jacob Teitelbaum, M.D. (Hawaii): “Algunos doctores de los *Fibromyalgia and Fatigue Centers of America* empezaron a utilizar el protocolo. Estoy excitado sobre su potencial y esperando feedback.”

Cambios beneficiosos informados por varios pacientes

- Mejoría del sueño (aunque inicialmente unos pocos informaron de un incremento de las dificultades para dormir).
- Final de la necesidad y de la intolerancia de continuar con la suplementación con hormona tiroidea.
- Terminó la micción excesiva y nocturna.
- Restauración de temperatura corporal normal desde valores más bajos.
- Restauración de presión sanguínea normal desde valores más bajos.
- Iniciación de ataque por el sistema inmune contra infecciones a largo plazo.
- Incremento de energía y capacidad para aumentar nivel de actividad sin fatiga o malestar post-esfuerzo. Se acabaron los “crashes.”
- Se disipa la niebla mental, incrementa la capacidad cognitiva, vuelve la memoria.
- Alivio de síntomas de hipoglucemia.
- Mejoría de la tolerancia al alcohol.
- Disminución del dolor (aunque algunos experimentaron temporalmente aumento del dolor, y también aumento de cefaleas, presumiblemente como resultado de la desintoxicación).

Cambios beneficiosos informados por varios pacientes (continuación)

- Amigos y terapeutas notan y informan de mejorías de la condición del paciente.
- Necesidad de ajustar la relación con la pareja porque ya no se necesitan tantos cuidados. Necesidad de aclarar responsabilidades más equilibradas en la relación en vista de la salud mejorada y el aumento del deseo y de la capacidad de ser asertivo.
- Vuelve la capacidad de leer y retener lo que se lee.
- Vuelve la capacidad de ducharse de pie.
- Vuelve la capacidad de sentarse durante largo rato.
- Vuelve la capacidad de conducir largas distancias.
- Mejoría de la tolerancia al calor.
- Sentirse inusualmente tranquilo.
- Sentirse "más normal y parte del mundo."
- Capacidad de dejar el apoyo hormonal sin experimentar problemas por ello.
- Disminución de la sensación de estar bajo estrés.
- Pérdida del exceso de peso.

Síntomas relacionados con desintoxicación y die-off informados por varios pacientes

- Cefaleas, “cabeza pesada,” “cefaleas con pesadez.”
- Alternación de periodos de mental “fuzziness” y mayor claridad mental.
- Sentirse “muggy-headed” o “blah” o enfermo por la mañana.
- Malestar pasajero, síntomas estilo gripe.
- Incremento de fatiga pasajera, fatiga que va y viene, sentirse más cansado y sluggish, debilidad.
- Mareos.
- Irritabilidad.
- Sensación de disparos en el cerebro: “bing, bong, bing, bong,” “el cerebro que se mueve muy de prisa.”
- Depresión, sentirse abrumado, emociones fuertes.
- Mayor necesidad de “siestas curativas.”
- Nódulos linfáticos hinchados o dolorosos.
- Fiebres leves.
- Nariz que gotea, “sniffles de bajo grado,” estornudos, tos.

Síntomas relacionados con desintoxicación y die-off informados por varios pacientes (continuación)

- Dolor de garganta.
- Rashes.
- Picores.
- Incremento de la sudoración, sudor con olor inusual.
- Sabor “Metálico” en la boca.
- Náuseas pasajeras, “enfermo en el estómago.”
- Calambres/dolor abdominal.
- Incremento de movimientos intestinal.
- Diarrea, heces sueltas, urgencias.
- Color de heces inusual, .ej. verde.
- Micción temporalmente incrementada.
- Sed temporalmente incrementada.
- Orina clara.

Serios efectos adversos informados por unos pocos pacientes

- Exacerbación de enfermedad autoinmune comórbida.
- Exacerbación de multinodular goiter autónomo comórbido.
- Cesación de la peristáltica durante dos semanas.
- Persistente fiebre baja de origen desconocida.
- Brote de enfermedad Lyme que estaba controlada con antibióticos.

Conclusiones de esta experiencia: Incluso a pesar de que este tratamiento solo consiste en suplementos nutricionales, se necesitan pruebas clínicas estructuradas para determinar cuantitativamente y para aprender cómo se puede aplicar con seguridad.

Algunas preguntas que siguen sin respuesta

1. ¿Para cuales PWCs esto sería un apropiado abordaje de tratamiento?
2. ¿Para qué fracción de la entera población de PWCs será beneficioso este tratamiento?
3. ¿Cómo se puede identificar con antelación a los PWCs de los que se sospecha experimentarán efectos adversos con este tratamiento, para poder evitar estos efectos?
4. ¿Hay PWCs que son demasiado debilitados para poder tolerar los procesos de desintoxicación y die-off que son resultado de este tratamiento? En caso positivo ¿Sería el tratamiento completo de Yasko apropiado para ellas?
5. ¿Producirá el tratamiento simplificado una mejoría continuada en el tiempo para los que lo encuentran beneficioso? ¿Y se curarán?
6. ¿Será este tratamiento simplificado efectivo en casos de "fibromialgia pura" como parece serlo en muchos casos de SFC?
7. ¿Cómo se puede seguir mejorando este tratamiento?

Estudio clínico planeado

- Objetivo: Determinar la efectividad de un tratamiento para quitar el bloqueo del ciclo de metilación
- 100 pacientes que satisfacen los criterios diagnósticos de SFC y de fibromialgia, en una consulta (Dr. Neil Nathan, M.D., Springfield, MO)
- Consentimiento informado
- Pruebas de laboratorio (2X): panel de metilación, caracterización de ciertos polimorfismos, panel tiroideo incluyendo autoanticuerpos
- Cuestionarios para reunir los datos pertinentes y evaluar los síntomas (3X)
- Tratamiento—"abordaje de tratamiento simplificado" (5 suplementos al día)
- Diarios de pacientes
- Duración del tratamiento — seis meses

Este estudio no será aleatorio, doble ciego, ni placebo controlado, pero se espera que demuestre que el tratamiento valga un estudio más controlado.

La conclusión

- Se ha desarrollado una hipótesis comprensiva bioquímica para explicar la etiología, patogénesis, patofisiología y sintomatología del Síndrome de Fatiga Crónica (SFC).
- Las características bioquímicas clave de esta hipótesis son un bloqueo parcial crónico del ciclo de metilación en la sintasa de metionina y una merma crónica del glutatión.
- Esta hipótesis explica la predisposición genética observada, las anomalías bioquímicas observadas, y muchos síntomas del SFC aparentemente disparatados, como informado en la literatura peer-reviewed y observado clínicamente.
- Hay pruebas de laboratorio disponibles para comprobar esta hipótesis y para determinar si es aplicable a un paciente particular. Hasta ahora parece aplicarse a la mayoría de pacientes con SFC.
- Esta hipótesis también se está probando con un tratamiento ortomolecular que incluye formas bioquímicamente activas de vitamina B12 y folato. Se está aplicando actualmente en al menos varios centenares de pacientes por al menos diez clínicos y está produciendo significativos beneficios en la mayoría de pacientes. Se planea un estudio clínico preliminar con este tratamiento.

Lectura adicional

- Van Konynenburg, R.A., “Is Glutathione Depletion an Important Part of the Pathogenesis of Chronic Fatigue Syndrome?” poster paper, AACFS 7th Intl. Conf., Madison, WI, October 8-10, 2004 - <http://phoenix-cfs.org/GluAACFS04.htm>
- Van Konynenburg, R.A., “Glutathione Depletion—Methylation Cycle Block, A Hypothesis for the Pathogenesis of Chronic Fatigue Syndrome,” poster paper, 8th Intl. IACFS Conf. on CFS, Fibromyalgia, and Other Related Illnesses, Fort Lauderdale, FL, January 10-14, 2007
<http://phoenix-cfs.org/GSH%20Methylation%20Van%20Konynenburg.htm>
- Van Konynenburg, R.A., “Why is the Prevalence of Chronic Fatigue Syndrome Higher in Women than in Men?” poster paper, 8th Intl. IACFS Conf. on CFS, Fibromyalgia, and Other Related Illnesses, Fort Lauderdale, FL, January 10-14, 2007
<http://phoenix-cfs.org/Gender%20CFS%20Konynenburg.htm>
- Van Konynenburg, R.A., “Simplified Treatment Approach Based on the Glutathione Depletion-Methylation Cycle Block Pathogenesis Hypothesis for Chronic Fatigue Syndrome (CFS),” article, July 18, 2007 -
<http://phoenix-cfs.org/GSHMethylDepITheoryJuly07.htm>
and - <http://phoenix-cfs.org/GSHMethylTrtPlanJuly07.htm>

Referencias

1. Cheney, P.R., Evidence of glutathione deficiency in chronic fatigue syndrome, American Biologics 11th International Symposium (1999), Vienna, Austria, Tape no. 07-199, available from Professional Audio Recording, P.O. Box 7455, LaVerne, CA 91750 (phone 1-800-227-4473).
2. Cheney, P.R., Chronic fatigue syndrome, lecture presented to the CFIDS Support Group of Dallas-Fort Worth, Euless, TX, on May 15, 1999. Video tape available from Carol Sieverling, 513 Janann St., Euless, TX 76039.
3. Enlander, D., personal communication, 2007.
4. Salvato, P., CFIDS patients improve with glutathione injections, CFIDS Chronicle (Jan/Feb 1998).
5. Van Konynenburg, R.A., "Is Glutathione Depletion an Important Part of the Pathogenesis of Chronic Fatigue Syndrome?" poster paper, AACFS 7th Intl. Conf., Madison, WI, October 8-10, 200
<http://phoenix-cfs.org/GluAACFS04.htm>
6. James, S.J., Cutler, P., Melnyk, S., Jernigan, S., Janak, L., Gaylor, D.W., and Neubrandner, J.A., Metabolic biomarkers of increased oxidative stress and impaired methylation capacity in children with autism, Clin. Nutrit. 2004; 80:1611-1617.
7. Van Konynenburg, R.A., Chronic fatigue syndrome and autism, Townsend Letter for Doctors and Patients, October 2006, paper available at http://www.findarticles.com/p/articles/mi_mOISW/is_279/ai_n16865315/print
8. Van Konynenburg, R.A., "Glutathione Depletion—Methylation Cycle Block, A Hypothesis for the Pathogenesis of Chronic Fatigue Syndrome," poster paper, 8th Intl. IACFS Conf. on CFS, Fibromyalgia, and Other Related Illnesses, Fort Lauderdale, FL, January 10-14, 2007
<http://phoenix-cfs.org/GSH%20Methylation%20Van%20Konynenburg.htm>

Referencias (continuación)

9. Yasko, A. and Gordon, G., The Puzzle of Autism: Putting it All Together, Matrix, Payson, AZ (2006).
10. Wu, G., Fang, Y.-Z., Yang, S., Lupton, J.R., and Turner, N.D., Glutathione metabolism and its implications for health, J. Nutr. (2004) 134:489-492.
11. Dickinson, D.A., Moellering, D.R., Iles, K.E., Patel, R.P., Levonen, A.-L., Wigley, A., Darley-Usmar, V.M., and Forman, H.J., Cytoprotection against oxidative stress and the regulation of glutathione synthesis, Biol. Chem. (2003) 384:527-537.
12. Lu, S.C., Regulation of hepatic glutathione synthesis: current concepts and controversies, FASEB J. (1999) 13:1169-1183.
13. Kidd, P.M., Glutathione: systemic protectant against oxidative and free radical damage, Alt. Med. Rev. (1997) 1:155-176.
14. Lomaestro, B.M., and Malone, M., Glutathione in health and disease: pharmacotherapeutic issues, Ann. Pharmacother. (1995) 29:1263-1273.
15. Devlin, T. M., editor, Textbook of Biochemistry With Clinical Correlations, Sixth Edition, Wiley-Liss, Hoboken, NJ (2006).
16. Finkelstein, J.D., Inborn errors of sulfur-containing amino acid metabolism, J. Nutr. 136: 1750S-1754S (2006).
17. Stipanuk, M.H., Londono, M., Lee, J.-I., Hu, M., and Yu, A.F., Enzymes and metabolites of cysteine metabolism in nonhepatic tissues of rats show little response to changes in dietary protein or sulfur amino acid levels, J. Nutr. 132: 3369-3378 (2002).

Referencias (continuación)

18. Pangborn, J., and Baker, S.M., Autism: effective biomedical treatments, Autism Research Institute, San Diego, CA (2005).
19. Reed, M.C., Nijhout, H.F., Neuhouser, M.L., Gregory, J.F. III, Shane, B., James, S.J., Boynton, A., and Ulrich, C.M., A mathematical model gives insights into nutritional and genetic aspects of folate-mediated one-carbon metabolism, *J. Nutr.* 136: 2653-2661 (2006).
20. Fontana, M., Amendola, D., Orsini, E., Boffi, A. and Pecci, L., Oxidation of hypotaurine and cysteine sulphinic acid by peroxynitrite, *Biochem. J.* 389: 233-240 (2005).
21. Deth, R., Muratore, C., Benzecry, J., Power-Charnitsky, V.A., and Waly, M., How environmental and genetic factors combine to cause autism: a redox/methylation hypothesis, *Neurotoxicology* 29 (1): 190-201 (2008).
22. Finkelstein, J.D., Methionine metabolism in liver diseases, *Am J Clin Nutr* 77: 1094-5 (2003).
23. Persa, C., Pierce, A., Ma, Z., Kabil, O., and Lou, M.F., The presence of a transsulfuration pathway in the lens: a new oxidative stress defense system, *Experimental Eye Research* 79: 875-886 (2004).
24. Vitvitsky, V., Thomas, M., Ghorpade, A., Gendelman, H.E., and Banerjee, R., A functional transsulfuration pathway in the brain links to glutathione homeostasis, *J Biol Chem* 281(47): 35785-35793 (2006).
25. Smith, A.K., Dimulescu, I., Falkenberg, V.R., Narasimhan, S., Heim, C., Vernon, S.D., and Rajeevan, M.S., Genetic evaluation of the serotonergic system in chronic fatigue syndrome, *Psychoneuroendocrinology* 33(2): 188-197 (2008).
26. Droge, W. and Holm, E., Role of cysteine and glutathione in HIV infection and other diseases associated with muscle wasting and immunological dysfunction, *FASEB J* (1997), 11:1077-1089.

Referencias (continuación)

27. Richards, R.S., Roberts, T.K., Dunstan, R.H., McGregor, N.R., and Butt, H.L., Free radicals in chronic fatigue syndrome: cause or effect?, *Redox Report* (2000) 5 (2/3):146-147.
28. Manuel y Keenoy, B., Moorkens, G., Vertommen, J., Noe, M., Neve, J., and De Leeuw, I., Magnesium status and parameters of the oxidant-antioxidant balance in patients with chronic fatigue: effects of supplementation with magnesium, *J Amer Coll Nutrition* (2000), 19(3): 374-382.
29. Kurup, R.K., and Kurup, P.A., Hypothalamic digoxin, cerebral chemical dominance and myalgic encephalomyelitis, *Intern J Neurosci* (2003), 113:683-701.
30. Kennedy, G., Spence, V.A., McLaren, M., Hill, A., Underwood, C., and Belch, J.J., Oxidative stress levels are raised in chronic fatigue syndrome and are associated with clinical symptoms, *Free Radic Biol Med* (2005), 39(5): 584-589.
31. Hashimoto, T., Hashimoto, K., Miyatake, R., Matsuzawa, D., Sekine, Y., Inada, T., Ozaki, N., Iwata, N., Harano, M., Komiyama, T., Yamada, M., Sora, I., Ujike, H., and Iyo, M., Association study between polymorphisms in glutathione-related genes a methamphetamine use disorder in a Japanese population *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2008 Jan 9 [Epub ahead of print].
32. Babior, B.M., and Bunn, H.F., Chapter 92: Megaloblastic anemias, pp. 601-607 in *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 16th edition, D.L. Kasper et al., eds., McGraw-Hill, New York (2005).
33. Ali, M., Ascorbic acid reverses abnormal erythrocyte morphology in chronic fatigue syndrome, abstract, *Am. J. Clin. Pathol.* (1990); 94:515.
34. Ali, M., Hypothesis: chronic fatigue is a state of accelerated oxidative molecular injury, *J. Advancement in Med.* (1993); 6 (2): 83-96.

Referencias (continuación)

35. Richards, R.S., Roberts, T.K., McGregor, N.R., Dunstan, R.H., and Butt, H.L., Blood parameters indicative of oxidative stress are associated with symptom expression in chronic fatigue syndrome, *Redox Report* (2000); 5 (1): 35-41.
36. Fulle, S., Mecocci, P., Fano, G., Vecchiet, I., Vecchini, A., Racciotti, D., Cherubini, A., Pizzigallo, E., Vecchiet, L., Senin, U., and Beal, M.F., Specific oxidative alterations in vastus lateralis muscle of patients with the diagnosis of chronic fatigue syndrome, *Free Radical Biol. and Med.* (2000); 29 (12): 1252-1259.
37. Manuel y Keenoy, B., Moorkens, G., Vertommen, J., and De Leeuw, I., Antioxidant status and lipoprotein peroxidation in chronic fatigue syndrome, *Life Sciences* (2001); 68: 2037-2049.
38. Vecchiet, J., Cipollone, F., Falasca, K., Mezzetti, A., Pizzigallo, E., Bucciarelli, T., De Laurentis, S., Affaitati, G., De Cesare, D., Giamberardino, M.A., Relationship between musculoskeletal symptoms and blood markers of oxidative stress in patients with chronic fatigue syndrome, *Neuroscience Letts.* (2003); 335: 151-154.
39. Smirnova, I.V., and Pall, M.L., Elevated levels of protein carbonyls in sera of chronic fatigue syndrome patients, *Molecular and Cellular Biochem.* (2003); 248: 93-95.
40. Jammes, Y., Steinberg, J.G., Mambrini, O., Bregeon, F., and Delliaux, S., Chronic fatigue syndrome: assessment of increased oxidative stress and altered muscle excitability in response to incremental exercise, *J. Intern. Med.* (2005); 257 (3): 299-310.
41. Maes, M., Mihaylova, I. and Leunis, J.C., Chronic fatigue syndrome is accompanied by an IgM-related immune response directed against neopitopes formed by oxidative or nitrosative damage to lipids and proteins, *Neuro Endocrinol. Lett.* (2006); 27 (5): 615-621.

Referencias (continuación)

42. Richards, R.S., Wang, L., and Jelinek, H., Erythrocyte oxidative damage in chronic fatigue syndrome, Arch. Med. Res. (2007); 38 (1): 94-98.
43. Maes, M., Mihaylova, I., and Bosmans, E., Not in the mind of neurasthenic lazybones but in the cell nucleus: patients with chronic fatigue syndrome have increased production of nuclear factor kappa beta, Neuro Endocrinol. Lett. 28(4), 456-462 (2007).
44. Spence, V.A., Kennedy, G., Belch, J.J., Hill, A., and Khan, F., Low grade inflammation and arterial wave reflection in patients with chronic fatigue syndrome, Clin. Sci. (Lond.) (2007) Nov. 21 [Epub ahead of print].
45. Dunstan, R.H., Donohoe, M., Taylor, W., Roberts, T.K., Murdoch, R.N., Watkins, J.A., and McGregor, N.R., A preliminary investigation of chlorinated hydrocarbons and chronic fatigue syndrome, Med J Aust 1995 Sep 18;163(6):294-7.
46. Racciatti, D., Vecchiet, J., Ceccomancini, A., Ricci, F., and Pizzigallo, E., Chronic fatigue syndrome following a toxic exposure, Sci Total Environ. 2001 Apr 10;270(1-3):27-31.
47. Nogue, S., Fernandez-Sola, J., Rovira, E., Montori, E., Fernandez-Huerta, J.M. and Munne, P., Multiple chemical sensitivity: study of 52 cases, Med Clin (Barc). 2007 Jun 16;129(3):96-8; quiz 99.
48. Lindh, U., Hudecek, R., Danersund, A., Eriksson, S., Lindvall, A., Removal of dental amalgams and other metal alloys supported by antioxidant therapy alleviates symptoms and improves quality of life in patients with amalgam-associated ill health, Neuro Endocrinol Lett. 2002 Oct-Dec;23(5-6):459-82.

Referencias (continuación)

49. Watson, W.P., Munter, T. and Golding, B.T., A new role for glutathione: protection of vitamin B12 from depletion by xenobiotics, *Chem. Res. Toxicol.* 17: 1562-1567 (2004).
50. Deth, R., Muratore, C., Benzecry, J., Power-Charnitsky, V.A., and Waly, M., How environmental and genetic factors combine to cause autism: A redox/methylation hypothesis, *Neurotoxicology*. 2008 Jan;29(1):190-201.
51. DeSimone R.E., Penley, M.W., Charbonneau, L., Smith, S.G., Wood, J.M., Hill, H.A., Pratt, J.M., Ridsdale, S., and Williams, R.J., The kinetics and mechanism of cobalamin-dependent methyl and ethyl transfer to mercuric ion, *Biochim Biophys Acta* 1973 May 28;304(3):851-63.
52. Waly, M., Olteanu, H., Banerjee, R., Choi, S-W., Mason, J.B., Parker, B.S., Sukumar, S., Shim, S., Sharma, A., Benzecry, J.M., Power-Charnitsky, V-A., and Deth, R.C., Activation of methionine synthase by insulin like growth factor-1 and dopamine: a target for neurodevelopmental toxins and thimerosal, *Molec Psychiatry*. 2004, Apr;9(4):358-70.
53. Stipanuk, M.H., Sulfur amino acid metabolism: pathways for production and removal of homocysteine and cysteine, *Annu Rev Nutr* 24: 539-577 (2004).
54. Stipanuk, M.H., and Beck, P.W., Characterization of the enzymic capacity for cysteine desulfhydration in liver and kidney of rat, *Biochem J* 206: 267-277 (1982).
55. Carlo-Stella, N., Badulli, C., De Silvestri, A., Bazzichi, L., Martinetti, M., Lorusso, L., Bombardieri, S., Salvaneschi, L., and Cuccia, M., A first study of cytokine genomic polymorphisms in CFS: positive association of TNF-857 and IFNgamma 874 rare alleles, *Clin. Exp. Rheumatol.* (2006); 24 (2): 179-182.

Referencias (continuación)

56. Smith, A.K., White, P.D., Aslakson, E., Vollmer-Conna, U., and Rajeevan, M.S., Polymorphisms in genes regulating the HPA axis associated with empirically delineated classes of unexplained chronic fatigue, *Pharmacogenomics* (2006); 7 (3): 387-394.
57. Goertzel, B.N., Pennachin, C., Coelho, L. de S., et al., Combinations of single nucleotide polymorphisms in neuroendocrine effector and receptor genes predict chronic fatigue syndrome, *Pharmacogenomics* (2006); 7 (3): 475-483.
58. Narita, M., Nishigami, N., Narita, N., Yamaguti, K., Okado, N., Watanabe, Y., and Kuratsune, H., Association between serotonin transporter gene polymorphism and chronic fatigue syndrome, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* (2003); 311 (2): 264-266.
59. Vladutiu, G.D., and Natelson, B.H., Association of medically unexplained fatigue with ACE insertion/deletion polymorphism in Gulf War veterans, *Muscle Nerve* 30(1): 38-43 (2004).
60. Torpy, D.J., Bachmann, A.W., Gartside, M., Grice, J.E., Harris, J.M., Clifton, P., Easteal, S., Jackson, R.V., Whitworth, J.A., Association between chronic fatigue syndrome and the corticosteroid-binding globulin gene ALA SER224 polymorphism, *Endocr. Res.* (2004); 30 (3): 417-429.
61. Rajaveen, M.S., Smith, A.K., Dimulescu, I., Unger, E.R., Vernon, S.D., Heim, C., and Reeves, W.C., Glucocorticoid receptor polymorphisms and haplotypes associated with chronic fatigue syndrome, *Genes Brain Behav.* (2007), 6:167-176,
62. Peckerman, A., LaManca, J.J., Dahl, K.A., Chemitiganti, R., Qureishi, B., and Natelson, B.H., Abnormal impedance cardiography predicts symptom severity in chronic fatigue syndrome, *Am. J. Med. Sci.* (2003); 326(2):55-60.

Referencias (continuación)

63. Skowera, A., Cleare, A., Blair, D., Bevis, L., Wessely, S.C., and Peakman, M., High levels of type 2 cytokine producing cells in chronic fatigue syndrome, *Clin. Exp. Immunol.* (2004) 135:294-302.
64. Maher, K.J., Klimas, N.G., and Fletcher, M.A., Immunology, chapter 7 in *Handbook of Chronic Fatigue Syndrome* (2003), L.A. Jason, P.A. Fennell, and R.R. Taylor, eds., Wiley, Hoboken, NJ, pp. 124-151.
65. Komaroff, A.L., and Buchwald, D.S., Chronic fatigue syndrome: an update, *Annual Reviews of Medicine* (1998) 49:1-13.
66. Wikland, B., Lowhagen, T., and Sandberg, P.O., Fine-needle aspiration cytology of the thyroid in chronic fatigue, *Lancet* (2001); 357 (9260): 956-957.
67. Chakravarthi, S., and Bulleid, N.J., Glutathione is required to regulate the formulation of native disulfide bonds within proteins entering the secretory pathway, *J Biol Chem* (2004); 279(38): 39872-39879.
68. Demitrack, M.A., Dale, J.K., Straus, S.E., Laue, L., Listwak, S.J., and Kruesi, M.J., Evidence for impaired activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in patients with chronic fatigue syndrome, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* (1991); 73(6): 124 1234.
69. Bakheit, A.M., Behan, P.O., Watson, W.S., and Morton, J.J., Abnormal arginine-vasopressin secretion and water metabolism in patients with postviral fatigue syndrome, *Acta Neurol. Scand.* (1993); 87 (3): 234-238.
70. Maher, K.J., Klimas, N.G. and Fletcher, M.A., Chronic fatigue syndrome is associated with diminished intracellular perforin, *Clin. Exp. Immunol.* (2005); 142 (3): 505-511.

Referencias (continuación)

71. Kerr, J., Burke, B., Petty, R., Gough, J., Fear, D., David, M., Axford, J., Dalgleish, A., and Nutt, D., Seven genomic subtypes of chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis (CFS/ME): a detailed analysis of gene networks and clinical phenotypes, *J. Clin. Pathol.* published online 5 Dec 2007; doi: 10.1136/jcp.2007.053553.
72. Tomoda, A., Miike, T., Yamada, E., Honda, H., Moroi, T., Ogawa, M., Ohtani, Y., and Morishita, S., Chronic fatigue syndrome in childhood, *Brain & Development* (2000); 22: 60-64.
73. Puri, B.K., Counsell, S.J., Saman, R., Main, J., Collins, A.G., Hajnal, J.V. and Davey, N.J., Relative increase in choline in the occipital cortex in chronic fatigue syndrome, *Acta Psychiatr. Scand.* (2002); 106: 224-226.
74. Chaudhuri, A., Condon, B.R., Gow, J.W., Brennan, D. and Hadley, D.M., Proton magnetic resonance spectroscopy of basal ganglia in chronic fatigue syndrome, *NeuroReport* 2003; 14 (2): 225-228.
75. Levine, S., Cheney, P., Shungu, D.C., and Mao, X., Analysis of the metabolic features of chronic fatigue syndrome (CFS) using multislice 1H MRSI, abstract, conference syllabus, Seventh Intl. AACFS Conference on Chronic Fatigue Syndrome, Fibromyalgia and Other Related Illnesses, Madison, WI, U.S.A., October 8-10, 2004.
76. Kuratsune, H., Yamaguti, K., Takahashi, M., Misaki, H., Tagawa, S., and Kitani, T., Acylcarnitine deficiency in chronic fatigue syndrome, *Clinical Infectious Diseases* (1994); 18(Suppl.): S62-S67.
77. Langsjoen, P.H., Langsjoen, P.H. and Folkers, K., *Clin. Investig.* (1993); 71(8 Suppl): S140-S144.
78. Michiels, V., and Cluydts, R., Neuropsychological functioning in chronic fatigue syndrome: a review, *Acta Psychiatr Scand.* 2001 Feb;103(2):84-93.

Metabolismo del folato

Brody and Shane

