

EFFECTO DE LA MEZCLA COMERCIAL DE MINERALES PARA USO INTRAVENOSO METABAS® SOBRE EL SÍNTOMA FATIGA

Santini Vila, María Gabriela

Departamento de Proyectos e Investigación, Fundación SITA, para el estudio y divulgación de la Medicina, Caracas, Venezuela.

Recibido: 04-12-2008

Resumen. Se diseñó un estudio comparativo para investigar si una mezcla intravenosa de minerales tendría un efecto positivo en mejorar el síntoma fatiga en pacientes voluntarios. Se dividieron los pacientes en dos grupos. Fueron evaluados con un cuestionario consistente en 14 preguntas relacionadas con 5 aspectos que en su conjunto definen el síntoma fatiga; Energía y Vitalidad, Trastornos del Sueño, Fuerza Física, Trastornos Cognitivos y Trastornos Emocionales. A un grupo de 25 pacientes se le colocaron 4 infusiones intravenosas de solución fisiológica al 0,9% con una mezcla de minerales para uso intravenoso que contiene Mg, Zn, K, Mn, P, Se, Mo, Co y Li (Metabas®). Y a un grupo placebo de 21 pacientes, se le colocaron 4 infusiones intravenosas de solución fisiológica al 0,9% sin minerales. Se obtuvo una reducción estadísticamente significativa ($p < 0,01$ y en algunos casos $p < 0,001$) en la intensidad de los 14 síntomas investigados en el grupo que recibió los minerales, con respecto al grupo placebo. Encontramos que la administración intravenosa de minerales resultó efectiva en reducir la intensidad de un grupo de síntomas que en su conjunto consideramos definen la fatiga. **Palabras Claves:** Fatiga, Minerales, Metabas.

EFFECT OF THE INTRAVENOUS MIXTURE OF MINERALS METABAS® ON FATIGUE SYMPTOMS

Abstract. A comparative study to investigate if an intravenous mixture of minerals would have a positive effect in improving the symptoms of fatigue in a voluntary group of patients. Two groups were formed. They were evaluated through a questionnaire consisting of 14 questions related to five aspects that jointly defined the fatigue symptom: Energy and Vitality, Sleeping disorders, Physical strength, Cognitive disorders, and Emotional disorders. A group of 25 patients received intravenous infusions of a 0,9% physiological solution with a mixture of intravenous minerals containing Mg, Zn, K, Mn, P, Se, Mo, Co, and LI (Metabas®). Another group of 21 patients, received the 0,9% physiological solution without the minerals. Frequency of the application: twice a week for two weeks, for a total of four infusions. A statistically significant decrease ($p < 0,01$ and in some cases up $p < 0,001$) in the intensity of the 14 symptoms investigated, was obtained in the group that received the minerals compared with the group that did not receive them. We found that the intravenous administration of this group of minerals, resulted in an effective decrease of the intensity of the symptoms associated with fatigue. **Key words:** Fatigue, Minerals, Metabas.

INTRODUCCIÓN

La fatiga representa un síntoma de creciente importancia en las enfermedades crónicas y en el envejecimiento. En la medida que la medicina ha ido progresando en aumentar la sobrevida de los pacientes, se ha ido encontrando con síntomas que aparecen en el transcurso del tiempo, y que afectan considerablemente la calidad de vida de esos pacientes, siendo la fatiga uno de ellos. Ha sido definida como un estado subjetivo de abrumador cansancio, de agotamiento sostenido y disminución de la capacidad de trabajo físico y mental, que no es aliviado por el descanso ⁸.

Su prevalencia en la población general oscila entre 11 y 18% y no se restringe sólo a enfermedades específicas^{23,27}. En población enferma varía entre un 44 y 85%. Fatiga se considera un prominente síntoma discapacitante en una variedad de enfermedades neurológicas, entre ellas la Esclerosis Múltiple donde su presencia representa un impacto severo en la capacidad de realizar actividades de la vida diaria ²². En el Lupus Eritematoso Sistémico se ha observado fatiga en el 76% de los pacientes asociándose a bajo conteo de leucocitos y a mayor incidencia de cefalea, nerviosismo y, signos y síntomas músculo esqueléticos ³¹. En la Enfermedad de Parkinson la fatiga es un síntoma común y no está necesariamente relacionada con depresión, demencia o trastornos del sueño, se le considera independiente, es decir un síntoma en sí misma ²¹. Posterior a los Accidentes Cerebro Vasculares, también

se describe fatiga, y su presencia es un importante predictor tanto de la pérdida de la independencia en valerse por sí mismos de estos pacientes, como en una mayor mortalidad ¹⁶. En un trabajo realizado en población anciana no discapacitada, también se encontró que la fatiga era un determinante para la aparición de incapacidad. En un grupo de pacientes de 75 años a quienes se les hizo un seguimiento por 5 años, la presencia de cansancio en sus actividades diarias representó un riesgo de desarrollar discapacidad para la movilidad y para su independencia en las actividades de vida diaria, comparado con los que no presentaban cansancio ³.

Se ha reportado fatiga post-quirúrgica debido a malnutrición ⁹, en particular asociado a cambios en la concentración de minerales ¹⁰.

Mención aparte merece la fatiga asociada a Cáncer la cual representa el síntoma más frecuentemente reportado por estos pacientes ¹⁷. De acuerdo con investigaciones en el campo oncológico, se considera la fatiga como el síntoma que afecta a más pacientes por más tiempo que cualquier otro síntoma, y es considerado por ellos más importante que el dolor y que las náuseas/vómitos ³⁰. Esta fatiga es atribuible tanto a la enfermedad en sí misma, como a consecuencia de los tratamientos de quimioterapia y radioterapia, y afecta de manera considerable su calidad de vida ^{7,8}.

Algunos de los factores que pueden provocar fatiga en poblaciones con enfermedad conocida son la anemia,

las enfermedades endocrinas, los trastornos del sueño, las enfermedades psiquiátricas y un pobre estado nutricional²⁶.

En la población general encontramos referencia a la asociación entre condiciones de estrés físico o psicosocial con la aparición del síntoma fatiga. Se ha encontrado relación entre las demandas emocionales en el trabajo, inseguridad laboral, demandas físicas o conflictos con los supervisores, con la presentación de fatiga⁶. Una carga de trabajo doméstico con trabajo profesional, estado marital y la presencia de niños pequeños, fue asociada a la aparición de fatiga crónica en población trabajadora femenina¹¹. La presencia de estrés en el trabajo, cambios de trabajo, y trabajo físicamente extenuante fueron factores que se asociaron con trastornos del sueño y se relacionaron con la aparición de fatiga².

Aunque no está totalmente clara cuál es la causa de la fatiga, una posibilidad es el estado nutricional. Los nutrientes son necesarios para el adecuado rendimiento de la función celular.

En particular los minerales participan en la producción de energía por parte de la célula y en los sistemas antioxidantes protectores.

El magnesio y el manganeso participan como cofactores en el Ciclo de Krebs para la producción de energía⁴.

El fósforo, como molécula estructural para la formación del ATP¹².

El zinc forma parte de la estructura de enzimas antioxidantes como la superóxido-dismutasa^{13, 14}.

El selenio es necesario para la adecuada función de la enzima antioxidante glutatión peroxidasa¹⁸.

El manganeso forma parte de la estructura de la Mn superóxido-dismutasa, enzima antioxidante intramitocondrial²⁸.

El molibdeno activa la enzima xantino-oxidasa, necesaria para la producción de ácido úrico, molécula con importante función antioxidante en el plasma¹³.

El potasio y el magnesio asisten en la regulación de la osmolaridad intracelular¹².

El litio tiene funciones en el sistema nervioso central⁵

El magnesio y el ácido málico han sido utilizados para aliviar el síntoma fatiga en la fibromialgia¹.

Considerando la fisiología de los minerales en el cuerpo humano se plantea que la fatiga podría ser aliviada por la administración de minerales que participan en la producción de energía y en la protección de la célula.

Basándose en el concepto de apoyo nutricional se diseñó un estudio comparativo prospectivo ciego con el fin de evaluar la efectividad de una mezcla comercial de minerales para uso intravenoso llamada Metabas® en aliviar el síntoma fatiga.

Metabas® es una marca comercial propiedad de Biotecnoquímica Medicamentos Naturales C.A., Caracas-Venezuela.

PACIENTES Y MÉTODOS

El diseño del trabajo corresponde un estudio prospectivo controlado con placebo.

De un grupo de pacientes que asistieron a consulta en diversas especialidades médicas (Medicina General, Traumatología y Fisiatría) se seleccionaron aquellos que referían presentar el síntoma fatiga.

A este grupo de pacientes se les aplicó un cuestionario de síntomas asociados a fatiga, en base a la definición de «fatiga relacionada con cáncer», que fue desarrollada para el Clasificador Internacional de Enfermedades en su décima revisión²⁰.

Para la medición de la intensidad de los síntomas de fatiga se utilizó una escala simple unidimensional. Se escogió la Escala Análoga Visual de 11 puntos, utilizada por algunos autores para la medición del dolor¹⁹.

Los criterios de inclusión fueron:

Haber presentado alguno de los siguientes síntomas, todos los días o casi todos, durante las últimas 2 semanas:

*fatiga o cansancio severo

*disminución importante de la energía

*mayor necesidad de descanso (desproporcionada con respecto a la cantidad de actividad que ha realizado)

Haber contestado 5 o más preguntas, de las 14 preguntas del cuestionario (Tabla I) en forma positiva, y con un valor de intensidad mayor o igual a 5.

Los criterios de exclusión fueron:

Haber recibido tratamiento por vía intravenosa con alguna mezcla de minerales puros en el último mes, patología psiquiátrica diagnosticada previamente, tratamiento con medicamentos antiarrítmicos y/o psicotrópicos, pacientes con enfermedad aguda febril para el momento de la entrevista.

El total de pacientes seleccionados fue de 46.

El cuestionario contiene 14 preguntas relacionadas con 5 aspectos que en su conjunto definen el síntoma fatiga; Energía y Vitalidad, Trastornos del Sueño, Fuerza Física, Trastornos Cognitivos y Trastornos Emocionales. Las preguntas del cuestionario y la forma de jerarquizar los síntomas dentro de la escala visual se encuentran en la Tabla I.

Se obtuvo el consentimiento informado en todos los pacientes que participaron en el estudio, el cual fue revisado y aprobado por el comité de ética de Fundación Sita.

Se dividieron en dos grupos asignados al azar. Un grupo de 25 pacientes que recibió 4 infusiones intravenosas de una mezcla de minerales (Metabas®) diluida en 250 mL de solución fisiológica al 0,9% (composición del Metabas® en Tabla II), y un grupo placebo, de 21 pacientes, que recibió 4 infusiones intravenosas de 250 mL de solución fisiológica al 0,9% sin minerales. Debido a que ambas infusiones son incoloras, el paciente no sabía cuál estaba recibiendo.

Tabla I. Cuestionario de fatiga

Si la respuesta es no encierre en un círculo el numero 0

Si la respuesta es sí, déle un valor de 1 a 10, siendo el 10 el máximo de la intensidad del síntoma.

0 ---- 1 ---- 2 ---- 3 ---- 4 ---- 5 ---- 6 ---- 7 ---- 8 ---- 9 ---- 10

1) En relación a la sensación de ENERGÍA Y VITALIDAD

- 1- ¿Presenta Ud. sensación de debilidad general?
- 2- ¿Tiene dificultad para completar los trabajos que debe hacer diariamente, debido a la sensación de fatiga?
- 3- ¿Tiene la sensación de no haber dormido suficiente, y se levanta cansado en la mañana?
- 4- Después de un rato de reposo ¿le cuesta volver a la actividad?

2) En relación a TRASTORNOS DEL SUEÑO

- 5- ¿Tiene dificultad para conciliar el sueño a pesar de estar muy cansado?
- 6- ¿Pasa el día con somnolencia o tendencia a dormirse?

3) En relación a FUERZA FÍSICA

- 7- ¿Siente tener menos fuerza física para realizar actividades que antes podía hacer fácilmente?
- 8- Si hace un ejercicio intenso ¿queda con malestar general que le dura varias horas después?

4) En relación a TRASTORNOS COGNITIVOS

- 9- ¿Siente falta de interés o motivación en realizar sus actividades acostumbradas?
- 10- ¿Tiene dificultad para prestar atención o concentrarse en lo que está haciendo?
- 11- ¿Tiene problemas con la memoria inmediata (olvida lo que estaba haciendo o lo que tenía que hacer)?

5) En relación a TRASTORNOS EMOCIONALES

- 12- ¿Le produce molestias emocionales el sentirse cansado(a), tales como tristeza o frustración?
- 13- ¿Se siente frágil emocionalmente, con tendencia al llanto fácil?
- 14- ¿Se siente irritable y con menor tolerancia a los problemas habituales?

Tabla II. Composición del METABAS®

Mg en forma iónica	15,00 mg
Zn en forma iónica	4,00 mg
K en forma iónica	12,00 mEq
Mn en forma iónica	0,70 mg
P en forma iónica	0,40 mg
Se en forma iónica	0,03 mg
Mo en forma iónica	0,05 mg
Co en forma iónica	0,2 mg
Li en forma iónica	0,01 mg
Agua para inyecciones c.s.p	10,00 cc

Las infusiones se colocaron en una vena periférica, con scalp #21, a razón de 60 gotas por minuto, para un tratamiento de aproximadamente 1 hora de duración. La frecuencia fue de 2 veces a la semana, por dos semanas consecutivas.

Entre 4 y 6 días después de finalizado el tratamiento se le volvió a solicitar a los pacientes que llenaran el cuestionario, para cuantificar la intensidad de los síntomas luego de las 4 infusiones.

El análisis estadístico que se utilizó para los datos paramétricos se basa en el porcentaje, promedio, la desviación estandar y el rango. Para medir su significación estadística se utilizó la t de Student y $p < 0,01$.

Se realizó la evaluación de seguridad en todos los pacientes registrándose la aparición de algún efecto adverso, cuantificando su intensidad en leve, moderada o severa, y su relación con la administración de la infusión intravenosa de minerales.

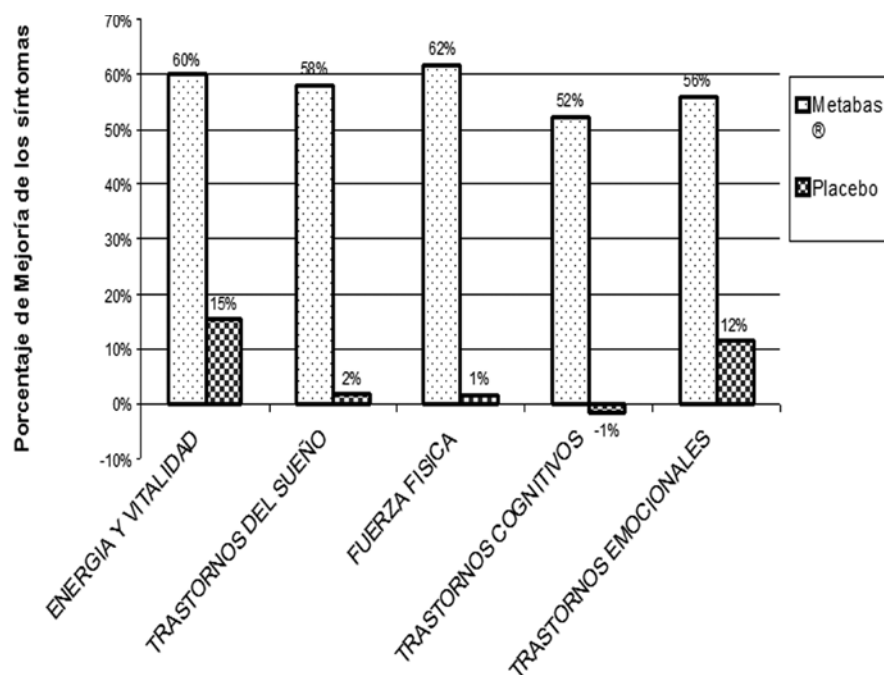
**Figura 1.** Porcentajes de mejoría de los grupos Metabas® y placebo

Tabla III. Datos paramétricos del grupo que recibió infusión con minerales. Grupo Metabas®

Pregunta	Promedio de intensidades		Desviación estándar		Error estándar corregido		t de Student	E.S.
	Antes	Después	Antes	Después	Antes	Después		
1	6,44	2,76	2,10	1,96	0,37	0,30	6,394	**
2	6,36	2,76	2,36	2,18	0,53	0,42	5,596	**
3	7,48	2,68	2,45	2,46	0,59	0,60	6,908	**
4	6,08	2,32	2,53	2,10	0,65	0,37	5,720	**
5	4,68	2,16	3,29	2,37	1,42	0,54	3,107	*
6	5,60	2,12	2,57	2,03	0,68	0,33	5,321	**
7	6,96	2,56	2,32	2,10	0,50	0,37	7,029	**
8	7,24	2,88	2,49	2,11	0,62	0,37	6,685	**
9	5,80	2,56	2,22	2,02	0,44	0,33	5,398	**
10	5,44	2,56	2,45	1,80	0,59	0,24	4,731	**
11	4,64	2,40	2,97	2,29	1,05	0,48	2,986	*
12	6,36	2,64	2,48	2,00	0,61	0,32	5,839	**
13	4,88	2,44	3,27	2,80	1,40	0,88	2,834	*
14	6,16	2,48	2,81	2,33	0,89	0,51	5,042	**

E.S. = Significación estadística. * = $p < 0,01$. ** = $p < 0,001$
 n= 25 individuos

Tabla IV. Datos paramétricos del grupo que recibió infusión sin Minerales, grupo placebo

Pregunta	Promedio de intensidades		Desviación estándar		Error estándar corregido		t de Student	E.S:
	Antes	Después	Antes	Después	Antes	Después		
1	4,67	4,10	2,56	2,51	0,80	0,75	0,731	NS
2	4,48	4,10	2,68	2,77	0,91	1,02	0,453	NS
3	6,10	4,86	2,98	2,99	1,26	1,27	1,344	NS
4	4,81	3,81	2,69	2,82	0,93	1,07	1,174	NS
5	5,29	4,57	3,23	2,50	1,60	0,75	0,802	NS
6	4,24	4,67	2,70	2,44	0,94	0,69	-0,540	NS
7	4,71	4,57	2,12	2,66	0,46	0,89	0,192	NS
8	4,19	4,19	2,48	2,75	0,73	0,99	0,000	NS
9	4,38	4,29	2,78	2,81	1,03	1,06	0,110	NS
10	3,62	4,00	2,75	2,66	0,99	0,90	-0,456	NS
11	4,48	4,29	3,17	3,32	1,52	1,74	0,190	NS
12	5,14	4,62	3,04	3,28	1,34	1,68	0,537	NS
13	5,19	4,57	3,17	2,87	1,52	1,13	0,663	NS
14	4,95	4,33	3,49	2,83	2,02	1,08	0,631	NS

E.S. = Significación estadística. NS = No significativo $p > 0,01$
 n= 21 individuos

RESULTADOS

La distribución por edad y sexo del grupo Metabas® (n=25), masculinos 14 (56%) femeninos 11 (44%), edad promedio 45 ± 15 . Y el grupo placebo (n=21), masculinos 9 (43%) femeninos 12 (47%), edad promedio 46 ± 16 .

En las Tablas III y IV se observan los valores de intensidad de cada síntoma, antes y después de la administración de las infusiones, en el grupo que recibió Metabas® y en el grupo placebo. Los promedios de intensidades de los dos grupos revelan un mayor fatiga en el grupo Metabas $6,01 \pm 0,74$, mientras en el grupo

placebo el promedio es $4,73 \pm 1,15$. Se aprecia que esta diferencia está comprendida dentro del error de la media. Los promedios luego de las infusiones fueron para el grupo Metabas $2,52 \pm 0,43$ y para el placebo $4,35 \pm 1,07$.

Se encuentra que los resultados muestran que hay una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,01$ y en algunos casos $p < 0,001$) para todos los síntomas en el grupo que recibió Metabas® con respecto al grupo placebo, para el cual los resultados no son estadísticamente significativos.

En la Figura 1 vemos representados los porcentajes de mejoría para los 5 grupos de síntomas, tanto del grupo

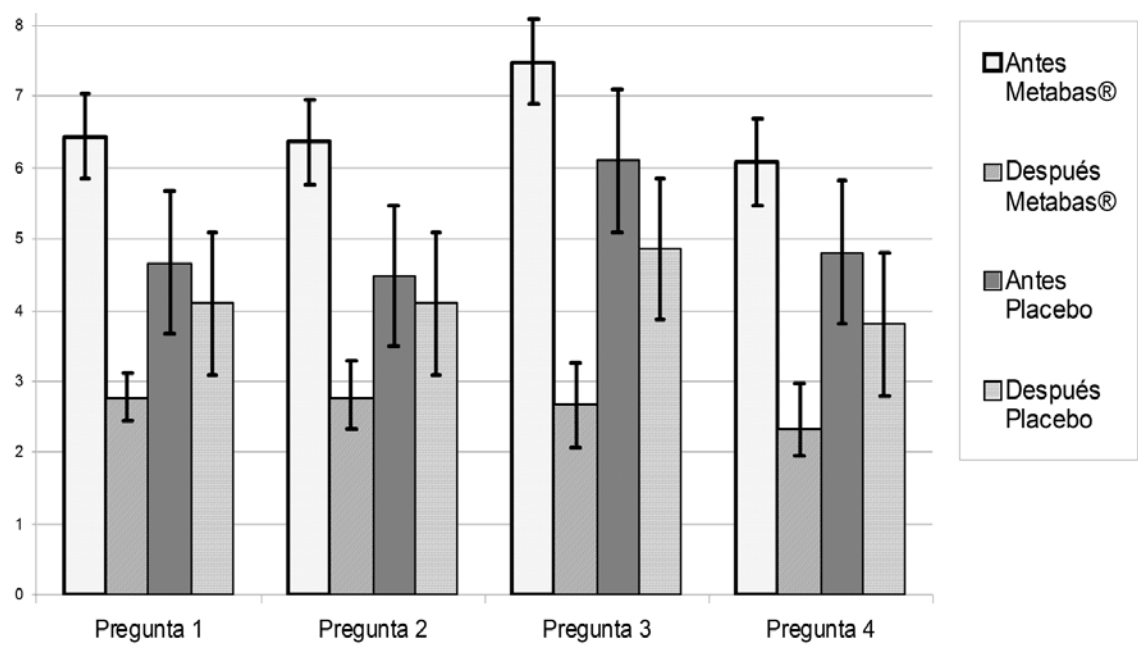


Figura 2. Promedio de intensidad de síntomas relacionados con **Energía y Vitalidad**

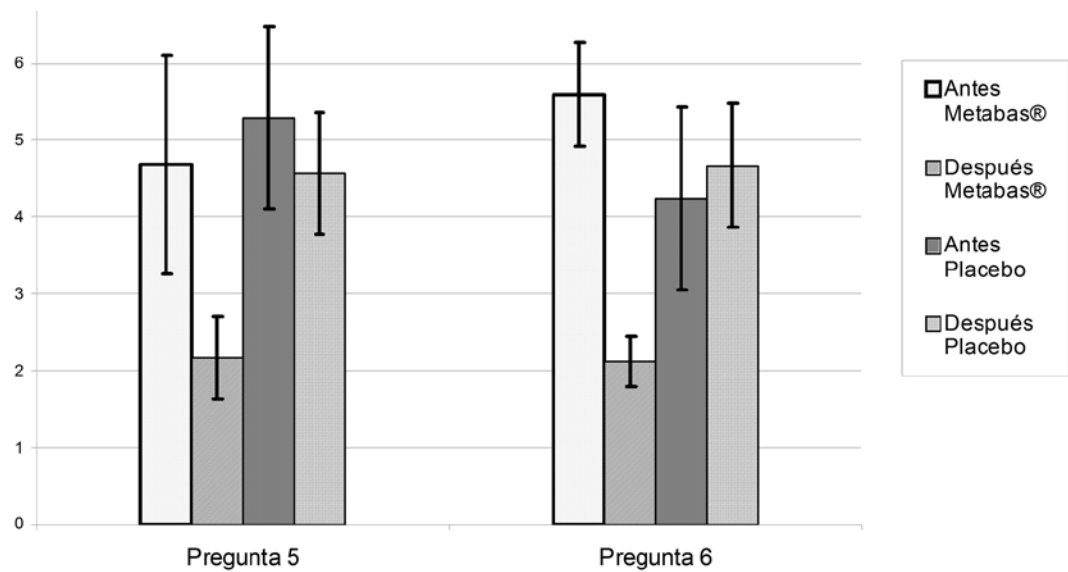


Figura 3. Promedio de intensidad de síntomas relacionados con **Trastornos de sueño**

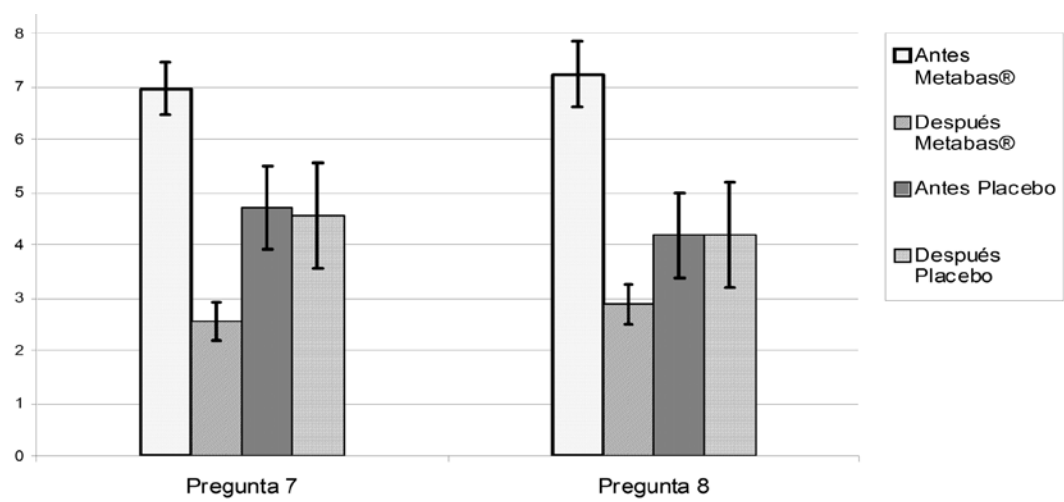


Figura 4. Promedio de intensidad de síntomas relacionados con **Fuerza física**

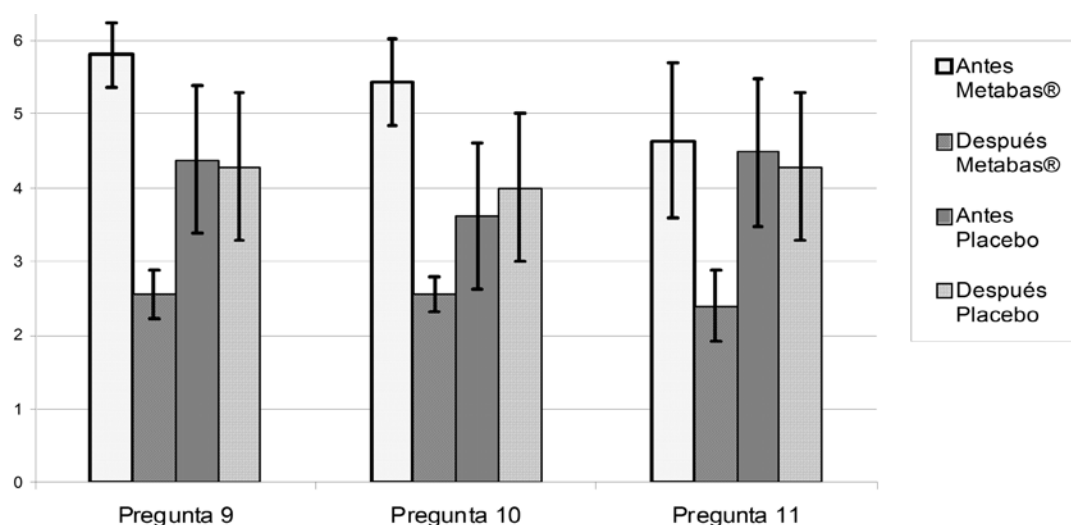


Figura 5. Promedio de intensidad de síntomas relacionados con **Trastornos cognitivos**

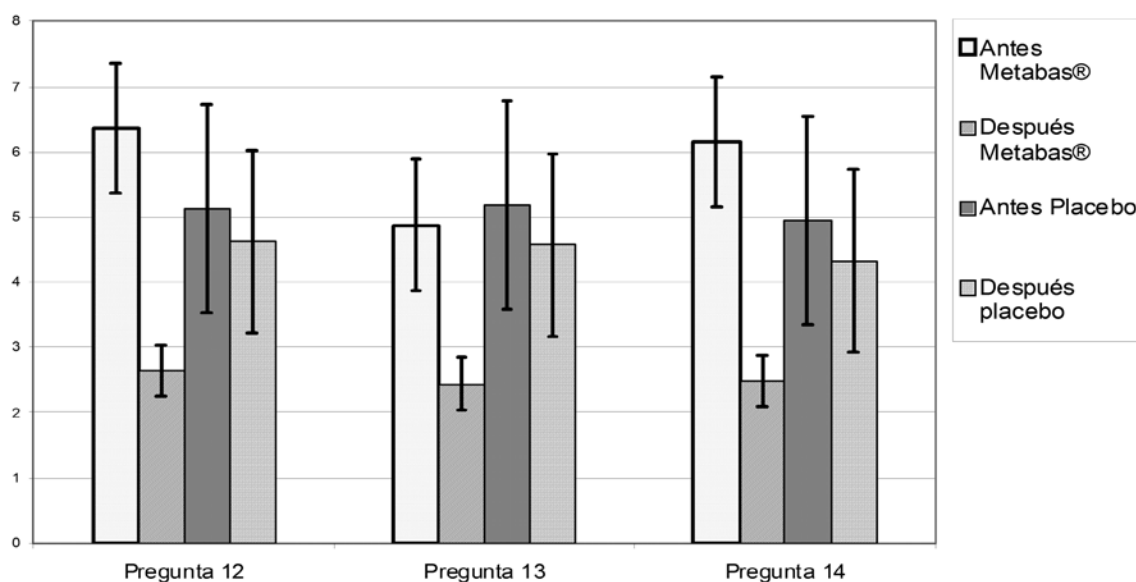


Figura 6. Promedio de intensidad de síntomas relacionados con **Trastornos emocionales**

de pacientes que recibieron Metabas® como del grupo placebo. Se observa una notable diferencia entre la mejoría de síntomas en el grupo Metabas® con respecto al grupo placebo.

Analizando la variación del promedio de intensidad, antes y después del tratamiento en el grupo Metabas®, se observó que los síntomas de los grupos 1, 2 Y 3 (Figuras 2, 3 y 4) correspondientes a ENERGÍA Y VITALIDAD, TRASTORNOS DEL SUEÑO Y FUERZA FÍSICA, fueron los más sensibles al tratamiento y donde la mejoría fue más notable.

En cambio los grupos 4 y 5 (Figuras 5 y 6) correspondientes a TRASTORNOS COGNITIVOS Y TRASTORNOS EMOCIONALES, aunque también se observaron mejorías importantes, fueron menores que para los primeros tres grupos.

No se analizan los resultados del grupo placebo ya que no son estadísticamente significativos.

Con respecto a la evaluación de seguridad, no se obtuvieron reportes sobre efectos secundarios ni

complicaciones posteriores a las infusiones con minerales intravenosos.

DISCUSIÓN

Los resultados obtenidos en este estudio muestran que la mezcla de minerales administrados por vía intravenosa Metabas® es efectiva en reducir de manera significativa la intensidad de un grupo de síntomas que en su conjunto se asocian con la presencia de fatiga, en relación con un grupo placebo en el cual no se observó mejoría significativa.

Comparando el grupo Metabas® y el grupo placebo, se observa que el grupo placebo tenía una menor intensidad de fatiga antes de comenzar el estudio que el grupo Metabas®, sin embargo esto no produjo una diferencia significativa en los resultados de la mejoría de la fatiga obtenida.

Se obtuvo un alivio de un 60% de ENERGÍA Y VITALIDAD en el grupo Metabas® y solo de un 15% en el grupo placebo, y con respecto a FUERZA MUSCULAR

el grupo Metabas® presentó una mejoría del 62% con respecto a 1% en el grupo placebo.

En TRASTORNOS DEL SUEÑO el grupo Metabas® presentó un alivio del 58% y el grupo placebo de un 2%, en TRASTORNOS COGNITIVOS la mejoría fue de 52% para el grupo Metabas® y -1% para el grupo placebo y en TRASTORNOS EMOCIONALES el grupo Metabas® mostró un alivio de un 56% con respecto al grupo placebo que fue de 12%.

En la literatura médica hay reporte del uso de una mezcla de minerales y vitaminas de aplicación intravenosa en pacientes ambulatorios para el alivio de una serie de condiciones como asma, migraña, espasmo muscular y fatiga en lo que es conocido como el Coctel de Myer¹⁵. Sus resultados fueron anecdóticos. Posteriormente en base a esa misma mezcla de minerales se realiza otro estudio, midiendo ahora el alivio en síntomas de fibromialgia, obteniéndose una mejoría significativa en el alivio del dolor, disminución de la fatiga y mejoría de las actividades de vida diaria²⁵. Otro estudio basado en la misma mezcla reporta su efecto en la relación ATP/ADP de los eritrocitos, encontrando que los minerales y vitaminas tienen una acción reguladora en esta relación²⁴.

Estos reportes son comparables con el estudio de Metabas® en la similitud de usar un tratamiento por vía endovenosa de nutrientes en forma ambulatoria, y que en dos de ellos se evaluaba su acción sobre la fatiga. La diferencia es con respecto a la composición de la mezcla utilizada.

El uso de la mezcla de minerales Metabas® como modalidad terapéutica se enmarca dentro de la tendencia a prestar mayor atención a la nutrición celular en relación con cualquier patología. Está en sintonía con las opiniones de un reciente trabajo donde se plantea que es adecuada la vía de administración parenteral para los micronutrientes y se estimula a considerar que los mismos deben ser vistos no sólo como suplementos nutricionales sino además como agentes terapéuticos, dando especial importancia a que no sólo se considere administrarlos a pacientes críticamente enfermos, sino también al adulto con patologías no críticas, como apoyo para su recuperación²⁹.

Una limitante de este estudio es que no se evaluó el estado nutricional de los pacientes antes y después de las pruebas, por esa razón la explicación de la mejoría obtenida solo puede realizarse a través de inferencia de acuerdo a la función que los diferentes minerales cumplen en el organismo.

Se observó que la aplicación de minerales por vía intravenosa fue en nuestro grupo de pacientes un tratamiento seguro, sin efectos secundarios, de fácil administración y buenos resultados.

Se sugiere que esta puede ser una terapia de apoyo en aquellas enfermedades en las cuales la fatiga sea un síntoma de relevancia, además de su uso en población aparentemente sana en las circunstancias como el

estrés o el envejecimiento estén condicionando la presencia de fatiga.

Se recomienda realizar un estudio en un grupo de pacientes con patologías específicas diagnosticadas para demostrar la efectividad de la mezcla Metabas® o una mezcla similar.

Se recomienda repetir un trabajo similar con otros instrumentos de valoración de fatiga que puedan aportar nuevos resultados.

AGRADECIMIENTO

Este trabajo fue posible gracias a la colaboración de la Dra. Digna Vergara, Dr. Adolfo La Roche, Dr. Sergio Sandoval y del Laboratorio Biotecnológica C.A.

REFERENCIAS

1. Abraham GE, Flechas JD. Management of fibromyalgia: Rationale for the use of magnesium and malic acid. *J Nutr Med.*, **3**: 49-59, 1992.
2. Akerstedt T, Fredlund P, Gillberg M, Jansson B. Work load and work hours in relation to disturbed sleep and fatigue in a large representative sample. *J Psychosom Res.*, **53**: 585-588, 2002.
3. Avlund K, Damsgaard MT, Sakari-Rantala R, Laukkanen P, Schroll M. Tiredness in daily activities among nondisabled old people as determinant of onset of disability. *J. Clin. Epidemiol.*, **55**: 965-973, 2002.
4. Bland JS. Mitochondrial biochemistry and physiology, in «New Perspectives in Nutritional Therapies: Improving Patient Outcomes». Healthcomm International, Inc. Gig Harbor, Washington, 1996.
5. Bourre JM. Effects of nutrients (in food) on the structure and function of the nervous system: update on dietary requirements for brain. Part 1: micronutrients. *J. Nutr. Health Aging*, **10**: 377-385, 2006
6. Bultmann U, Kant IJ, Schroer CA, Kasl SV. The relationship between psychosocial work characteristics and fatigue and psychological distress. *Int Arch. Occup. Environ. Health*, **75**: 259-266, 2002.
7. Cella D, Lai JS, Chang CH, Peterman A, Slavin M. Fatigue in cancer patients compared with fatigue in the general United States population. *Cancer*, **94**: 528-38, 2002.
8. Cella D, Peterman A, Passik S, Jacobsen P, Breitbart W. Progress toward guidelines for the management of fatigue. *Oncology*, **12**: 369-377, 1998.
9. Christensen T, Nygaard E, Stage JG, Kehlet H. Skeletal muscle enzyme activities and metabolic substrates during exercise in patients with postoperative fatigue. *Br. J. Surg.*, **77**: 312-315, 1990.
10. Cordova Martinez A, Escanero Marcen JF. Changes in serum trace elements after surgery: value of copper and zinc in predicting post-operative fatigue. *J. Int. Med. Res.*, **20**: 12-19, 1992.
11. DeFatima Marinho de Souza M, Messing K, Menezes PR, Cho HJ. Chronic fatigue among bank workers in Brazil. *Occup Med (London)*, **52**: 187-94, 2002.

12. Dietary Reference Intakes for Calcium, Phosphorus, Magnesium, Vitamin D, and Fluoride. *Institute of Medicine, Food and Nutrition Board. National Academy Press.* Washington DC, 2000, pp 146-189.
13. Dietary Reference Intakes for Vitamin A, Vitamin K, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium and Zinc. *Institute of Medicine, Food and Nutrition Board. National Academy Press,* Washington DC, 2001, pp. 442-501.
14. Dietary Reference Intakes for Vitamin A, Vitamin K, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium and Zinc. *Institute of Medicine, Food and Nutrition Board. National Academy Press,* Washington DC, 2002, pp. 420-441.
15. **Gaby AR.** Intravenous nutrient therapy: the «Myers' cocktail». *Altern. Med. Rev.*, **7**: 389-403, 2002.
16. **Glader EL, Stegmayr B, Asplund K.** Post-stroke fatigue: a 2 year follow-up study of stroke patients in Sweden. *Stroke*, **33**: 1327-1333, 2002.
17. **Glaus A, Crow R, Hammond S.** A qualitative study to explore the concept of fatigue/tiredness in cancer patients and in healthy individuals. *Support Care Cancer*, **4**: 73-74, 1996.
18. **Holben DH, Smith AM.** The diverse role of selenium within selenoproteins: a review. *J. Am. Diet Assoc.*, **99**: 836-843, 1999.
19. **Hwang SS, Chang VT, Kasimis B.** Dynamic cancer pain management outcomes: The relationship between pain severity, pain relief, functional interference, satisfaction and global quality of life over time. *J. Pain Symptom Manage*, **23**: 190-200, 2002.
20. ICD 10th Revision-Clinical Modification. *National Center for Health Statistics.* Division of data services. 6525 Belcrest Road. Hyattsville, MD 20782-2003.
21. **Karlsen K, Larsen JP, Tandberg E, Jorgensen K.** Fatigue in patients with Parkinson's disease. *Mov. Disord* **14**: 237-41, 1999.
22. **Krupp LB, LaRocca NG, Muir-Nash J, Steinberg AD.** The fatigue severity scale. Application to patient with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus. *Arch. Neurol.*, **46**: 1121-3, 1989.
23. **Loge JA, Ekeberg O, Kaasa S.** Fatigue in the general Norwegian population: normative data and associations. *J. Psychosom. Res.*, **45**: 53-65, 1998.
24. **Lonsdale D, Shamberger RJ, Stahl JP, Evans R.** Evaluation of the biochemical effects of administration of intravenous nutrients using erythrocyte ATP/ADP ratios. *Altern. Med. Rev.*, **4**: 37-44, 1999.
25. **Massey PB.** Reduction of fibromyalgia symptoms through intravenous nutrient therapy: results of a pilot clinical trial. *Altern. Ther. Health Med.*, **13**: 32-4, 2007.
26. **Manzullo EF, Escalante CP.** Research into fatigue. *Hematol. Oncol. Clin. North Am.*, **16**: 619-628, 2002.
27. **Pawlikowska T, Chalder T, Hirsch SR, Wallace P, Wright DJ, Wessely SC.** Population based study of fatigue and psychological distress. *BMJ.*, **308**:763-766, 1994.
28. **Rosa GD.** Regulation of superoxide dismutase activity by dietary manganese. *J. Nutr.*, **110**:795-804, 1980.
29. **Sriram K, Lonchyna VA.** Micronutrient supplementation in adult nutrition therapy: practical considerations. *JPEN J. Parenter. Enteral Nutr.*, **33**:548-562. 2009
30. **Stone P, Richards M, A'Hern R, Hardy J.** A study to investigate the prevalence, severity and correlates of fatigue among patients with cancer in comparison with a control group of volunteers without cancer. *Ann. Oncol.*, **11**: 561-567, 2000.
31. **Wysenbeek AJ, Leibovici L, Weinberger A, Guedj D.** Fatigue in systemic lupus erythematosus. Prevalence and relation to disease expression. *Br. J. Rheumatol.*, **32**: 633-635, 1993.

Correspondencia: María Gabriela Santini Vila, Médico Fisiatra, asesora del Departamento de Proyectos e Investigación de la Fundación SITA, para el estudio y divulgación de la Medicina, Calle 11, Edificio Biotecnoquímica, Ofc. 108 La Urbina, Caracas 1073, Venezuela. Apartado 65.026 Caracas 1050. Venezuela.
Correo electrónico: drasantini@gmail.com