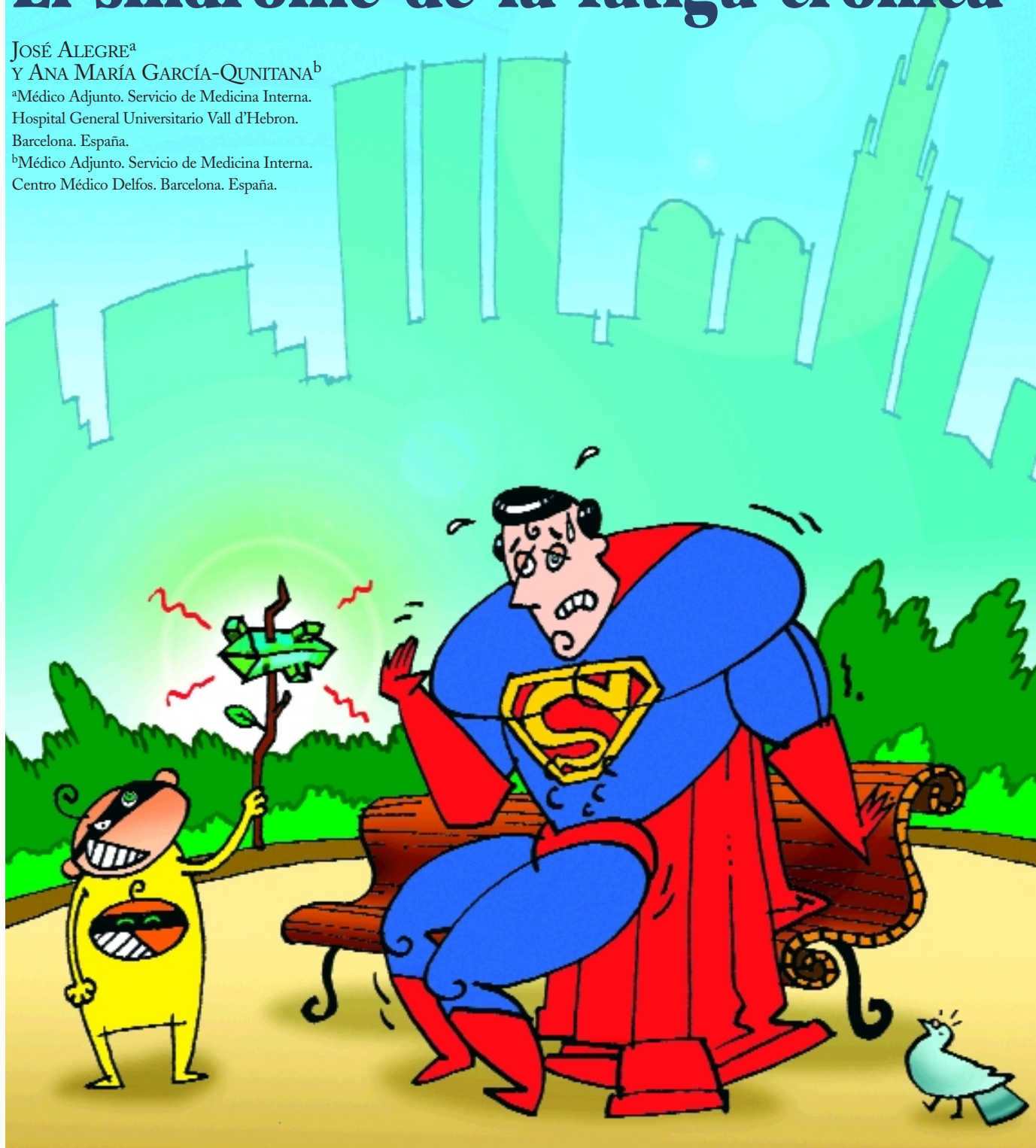


# El síndrome de la fatiga crónica

JOSÉ ALEGRE<sup>a</sup>  
Y ANA MARÍA GARCÍA-QUNITANA<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Médico Adjunto. Servicio de Medicina Interna.  
Hospital General Universitario Vall d'Hebron.  
Barcelona. España.

<sup>b</sup>Médico Adjunto. Servicio de Medicina Interna.  
Centro Médico Delfos. Barcelona. España.



Axel Oliveres

## Puntos clave

- El SFC es un proceso que invalida al paciente.
- Los virus del grupo herpes a través de una alteración en la vía 2'-5' sintetasa son los principales inductores de este proceso.
- La detección en sangre periférica del polipéptido 37 kDA es un marcador biológico de este proceso nosológico.
- La negativización del citato marcador biológico tras la terapia con ampligen se asocia con una mejoría sintomática.
- En el tratamiento del SFC, la terapia conductual cognitiva y el ejercicio físico programado han mostrado su eficacia.

**Tabla 1.** Criterios diagnósticos de Holmes et al o del CDC-1988

#### Criterios mayores

1. Aparición reciente de fatiga debilitante persistente o recurrente o fácil propensión a la fatiga en una persona sin antecedentes de sintomatología similar, que no se resuelve con el descanso (reposo en la cama), que es lo suficientemente intensa como para reducir o alterar la actividad diaria hasta el 50% de los niveles premórbidos durante un periodo al menos de 6 meses.
2. Es necesaria la exclusión de otras condiciones médicas o psiquiátricas que puedan producir una clínica similar, mediante una evaluación minuciosa en el interrogatorio, examen físico y pruebas de laboratorio. Entre las psiquiátricas, cabe excluir los trastornos psiquiátricos no psicóticos (especialmente la depresión no psicótica, los trastornos somatoformes y los de ansiedad), los bipolares y el abuso de sustancias.

#### Criterios menores

##### Síntomas

- Sensación distérmica o escalofríos
- Odinofagia
- Adenopatías dolorosas cervicales o axilares
- Debilidad muscular generalizada e inexplicada
- Mialgia o trastornos musculares
- Fatiga persistente generalizada después de niveles de ejercicio que el paciente toleraba sin problemas antes de la enfermedad
- Cefalea generalizada
- Artralgias migratorias sin derrame articular o hemartrosis
- Trastornos neuropsicológicos (más de uno de los siguientes: ftofobia, escotomas visuales transitorios, pérdida de memoria, irritabilidad excesiva, confusión, dificultades neurocognitivas, incapacidad para concentrarse y la memoria)
- Trastornos del sueño (hipersomnia e insomnio)
- El paciente describe la instauración inicial de los síntomas como agudo (horas) o subagudo (días)

##### Exploración física

- Fiebre (37,6-38,6 oral o 37,8-38,8 rectal)
- Faringitis no exudativa
- Adenopatías axilares o cervicales palpables o dolorosas (< 2 cm)

El paciente debe cumplir los dos criterios mayores y ocho de los criterios menores.

Ann Intern Med 1988;108:387-9.

La fatiga prolongada es un síntoma muy prevalente en la práctica clínica tanto en la atención primaria como en la especializada, y es motivo de preocupación tanto para el paciente como para el médico<sup>1</sup>.

Hay que diferenciar con claridad la fatiga prolongada de la fatiga crónica y del síndrome de fatiga crónica (SFC)<sup>2</sup>.

El SFC es un síndrome caracterizado por fatiga generalizada que condiciona una grave incapacidad a los pacientes, asociada con alteraciones en diversos campos tales como sintomatología muscular, disfunción en el sueño y funciones neurocognitivas. En el diagnóstico de este síndrome es importante una valoración exhaustiva desde el punto de vista de la historia clínica, exploración física, pruebas de laboratorio y técnicas de imagen, junto con la valoración psiquiátrica, para excluir otras causas que cursen con fatiga asociada. Para aceptar que un paciente esté afectado por este síndrome debe cumplir los criterios diagnósticos del Centro de Enfermedades de Atlanta (CDC) propuestos por Holmes et al<sup>3</sup> y los internacionales establecidos por Fukuda et al<sup>4</sup> (tablas 1 y 2).

**Tabla 2.** Criterios diagnósticos de Fukuda o internacionales

1. Fatiga crónica persistente (6 meses como mínimo) o recurrente, inexplicada, que se presenta de nuevo o con un inicio definido, que no es el resultado de esfuerzos recientes, no se alivia con el descanso, ocasiona una reducción considerable de los niveles premórbidos de actividades ocupacionales, educacionales, personales o sociales.
2. De forma concurrente, presenta cuatro o más síntomas, todos ellos persistentes durante seis o más meses y posteriores a la presencia de fatiga. Los 8 síntomas posibles son los siguientes:
  - Trastornos de la concentración o memoria
  - Faringitis
  - Adenopatías cervicales o axilares dolorosas
  - Mialgias
  - Dolor multiarticular sin artritis
  - Cefalea de nuevo tipo, modelo o gravedad
  - Sueño no reparador
  - Malestar postesfuerzo de más de 24 horas de duración

Ann Intern Med 1994;121:953-9.

## Epidemiología

El SFC afecta a adultos jóvenes, entre los 20 y los 40 años, predomina en el sexo femenino y, si bien puede afectar a cualquier nivel sociocultural y económico, es más frecuente en niveles sociales y de estudios medios. En nuestro país desconocemos la prevalencia del SFC. Un estudio realizado en Estados Unidos demuestra una prevalencia entre 75 a 267 casos por 100.000 habitantes<sup>5</sup>, otro estudio poblacional australiano de 1990 indicaba una prevalencia de 37,1 casos por 100.000 habitantes<sup>6</sup>, y uno reciente realizado en Bélgica indicaba una prevalencia del 1% aproximadamente de la población (K. De Meirleir comunicación personal). El SFC es un proceso nosológico que hoy día reduce la actividad diaria y condiciona una incapacidad laboral en más del 70% de los pacientes que presentan esta patología.



## Etiopatogenia

En la etiopatogenia de esta entidad existen hipótesis genéticas (mayor prevalencia de determinados haplotipos del HLA), infecciosas, inmunológicas, de disfunción del sistema nervioso y neuroendocrino<sup>7</sup>. Dentro de las infecciosas, se ha demostrado que diversos agentes infecciosos, tales como el virus de Epstein-Barr, virus herpes 6, pueden desencadenar este síndrome. En las de base inmunológica, hasta en un 30% de estos pacientes se describe antecedentes de enfermedades atópicas, existe cierta similitud clínica y del laboratorio con el síndrome de Sjögren, en un alto porcentaje presentan títulos altos de anticuerpos antinucleares o antitejido, aumentos séricos de los valores de interleucinas e interferones y alteraciones funcionales en las células *natural-killer*. En la disfunción del sistema neuroendocrino se han evidenciado graves alteraciones de las funciones neurocognitivas (atención, concentración, memoria e integración de la información), activación alterada del eje hipotálamo-hipofiso-suprarrenal, grave disfunción del sistema nervioso autónomo (síncope, lipotimias, sudación excesiva) y elevada prevalencia de trastornos de mantenimiento del sueño. En la actualidad, la hipótesis fisiopatológica más aceptada sería que, a partir de una base de predisposición genética, existiría una serie de agentes desencadenantes infecciosos (virus herpes 6 y virus de Epstein-Barr) que condicionarían una serie de alteraciones centradas fundamentalmente en el linfocito *natural-killer* con disfunción de los mismos, lo cual conllevaría un aumento de la respuesta inmunológica (mayor frecuencia de anticuerpos antinucleares, antitejido, antitiroideos, niveles séricos elevados de interleucinas e interferones). El grupo de la Universidad de Miami, con Roberto Patarca y Nancy Klimas, han desarrollado en trabajos de gran interés el tema de las citocinas y el SFC en diversas publicaciones –que se adjunta– y en el que se concluye que las citocinas proinflamatorias, y en particular el TNF- $\alpha$ , jugarían un papel importante en la génesis de la sintomatología asociada con la fatiga crónica. Se han realizado experimentos con autotrasplante de linfocitos, tras hacer modificaciones en relación con las citocinas proinflamatorias de tipo 1 o de tipo 2. En la 5.ª Conferencia de Síndrome de Fatiga Crónica, celebrada en enero de 2001 en Seattle, se presentó un trabajo preliminar con etanercept en 6 pacientes con este síndrome en el que se proponía el interés que puede representar llevar a cabo un estudio controlado, aleatorizado y doble ciego con estas moléculas en el SFC.

## Diagnóstico

### Clínica

La historia clínica es esencial en el diagnóstico del SFC. Se deberá hacer hincapié en la anamnesis de la fatiga: forma y momento de inicio, factores desencadenantes, con especial énfasis en los de tipo infeccioso, su relación con la actividad física, la mejoría con el reposo y el grado de limitación que ocasiona en la actividad cotidiana del paciente. Otro grupo de síntomas de interés en el interrogatorio de los pacientes con SFC son los musculares –dolor y debilidad muscular generalizada–, los relacionados con la esfera neuropsicológica –alteraciones de la memoria, concentración, facilidad de olvido y sintomatología depresiva–, así como los del sistema neurovegetativo –lipotimias, síncope y sudación excesiva. Asimismo, con elevada frecuencia se constatan síntomas de respuesta general, tales como febrícula, odinofagia, aftas bucales recurrentes, poliartralgias y cefalea (tabla 3). El perfil clínico del paciente con SFC es el de una mujer entre 20 y 45 años, que desarrolla la sintomatología asociada con la fatiga crónica –tras un evento agudo, que suele ser un proceso infeccioso– cuyos síntomas invalidan a la paciente para realizar sus tareas habituales.

**Tabla 3.** Síntomas específicos reportados por los pacientes con SFC

Sintoma	Porcentaje
Fatiga	100
Dificultad en la concentración	90
Cefalea	90
Odinofagia	85
Ganglios linfáticos dolorosos	80
Mialgias	80
Artralgias	75
Febrícula	75
Trastornos del sueño	70
Alteraciones psiquiátricas	65
Alergias	55
Calambres abdominales	40
Pérdida de peso	20
Lesiones cutáneas	10
Taquicardia	10
Anorexia	5
Dolor torácico	5
Sudoración nocturna	5

Adaptada de Straus SE. J Infect Dis 1988;157:405.

### Exploraciones

Es imprescindible efectuar una exploración física general, con especial atención en la práctica del balance muscular, exploración de posibles adenopatías y en la detección de puntos dolorosos, que son de utilidad en el diagnóstico diferencial de la fibromialgia, entidad clínica que comparte síntomas con el SFC, pero que ha sido definida como una entidad propia y con unos criterios diagnósticos específicos<sup>8</sup>. En la analítica general destaca la normalidad de la batería bioquímica de rutina, hormonas tiroideas, serologías a virus de las hepatitis y al virus de la inmunodeficiencia humana. En la valoración psiquiátrica es muy importante descartar enfermedades tales como la depresión mayor, tanto en sus variantes típica como atípica, valorar episodios anteriores de ansiedad y depresión, antecedentes de síntomas físicos inexplicables y múltiples, y antecedentes de abuso de alcohol o de otras sustancias. Recientemente se ha descrito un marcador biológico de esta entidad que es la determinación en las células mononucleares en sangre periférica de una L ribonucleasa de bajo peso molecular (Rnase L), que se presenta en el 80% de los pacientes con SFC y el 2% de los controles sanos<sup>9</sup> y están en investigación otras moléculas resultantes de la degradación de la Rnase L, como la G-actina en suero de más fácil determinación, que en un futuro próximo podría ser un criterio diagnóstico.

En el estudio de este síndrome es importante cuantificar y valorar tanto la fatiga como la calidad de vida, y se han propuesto diversos tests, de los cuales la escala de impacto de fatiga, intensidad de fatiga y atribución de la fatiga son los más importantes, y entre los tests de calidad de vida están el SF-36 y el Euroqool-5. Asimismo, es muy importante valorar la disfunción cognitiva con el Symptom Checklist-90 Revised – SCL90-R, tests de función física (Karnofsky Performance Score [KPS]), test de actividades diarias (ADL) y monitorización de la función física con el actímetro, que recoge la actividad diaria durante una semana.

## Tratamiento

Los objetivos básicos del tratamiento sintomático van dirigidos a reducir los niveles de fatiga, el grado de dolor y a mejorar los niveles de actividad, adaptación y calidad de vida de estos pacientes. El ejercicio físico programado y la terapia conductual cognitiva han mostrado una eficacia constatada<sup>10</sup>.

En los diversos tratamientos sintomáticos son importantes la combinación de antidepresivos a dosis bajas junto con antiinflamatorios no esteroideos, en el tratamiento del dolor; los antidepresivos y ansiolíticos en el control del componente de ansiedad y depresión que acompaña a esta entidad, y los mineralocorticoides, como la fludrocortisona, en el tratamiento de la sintomatología del sistema nervioso vegetativo en forma de lipotimia, síncope y sudación profusa.

Es importante resaltar que existe una serie de agentes terapéuticos ampliamente utilizados en muchos pacientes (L-carnitina, sulfato de magnesio, ácidos grasos esenciales, antivirales, amantadina, interferón alfa, inmunoglobulinas intravenosas y glucocorticoides) que no han demostrado efecto beneficioso.

El tratamiento fisiopatológico o etiológico del SFC está en la línea de la hipótesis infectoinmunológica, y en este sentido son importantes los estudios terapéuticos que se están realizando con el (Poly I:Poly C12 U) o ampligen, que por un lado inhibiría la 2'-5' sintetasa viral, y por otro lado modularía la producción de interferón e interleucinas. Tras el tratamiento con ampligen en pacientes con SFC se ha constatado una mejoría clínica y una normalización del sistema 2-5 A sintetasa/Rnasa L.

## Evolución

La presencia de la fatiga de más de 5 años de evolución, las altas puntuaciones en las escalas que cuantifican la fatiga, la presencia de síntomas físicos y la coexistencia de comorbilidad psiquiátrica son factores de mal pronóstico funcional.

## Bibliografía



● Importante ●● Muy importante

1. ● **Chronic Fatigue Syndrome. Clinical practice guidelines-2002.** Working Group of the Royal Australian College of Physicians.  
Importante trabajo de consenso por el grupo australiano, donde destaca el conocimiento de la historia natural de la enfermedad y los factores pronósticos de mala evolución.
2. ● **Estrada MD. Síndrome de Fatiga Crónica.** Agencia de Evaluación de Tecnología e Investigación Médica. Servicio Catalán de la Salud. Departamento de Sanidad y Seguridad Social. Generalidad de Cataluña. Abril 2001.  
Único informe sobre la medicina basada en la evidencia en relación con el SFC en nuestro medio.
3. ● **Holmes GP, Kaplan JE, Gantz NM, Komaroff AL, Schonberg LB, Strauss SE, et al. Chronic fatigue syndrome: a working case definition.** Ann Intern Med 1988;108:387-9.  
Trabajo de referencia en el que se describen los criterios diagnósticos del SFC según el CDC.
4. **Fukuda K, Strauss SE, Hickie I, Sharp CM, Dobbins JG, Komaroff A. The chronic fatigue syndrome: a comprehensive approach to its definition and study.** Ann Intern Med 1994;121:953-9.  
Trabajo de referencia en el que se describen los criterios diagnósticos internacionales del SFC.
5. ● **Buchwald D, Umali P, Umali J, Kith P, Pearlman T, Komaroff AL. Chronic fatigue and the chronic fatigue syndrome: prevalence in a Pacific Northwest health care system.** Ann Intern Med 1995;123:81-8.  
Uno de los pocos estudios epidemiológicos realizados en el SFC, en este caso en Estados Unidos.
6. ● **Lloyd AR, Hickie I, Boughton CR, Spencer O, Wakefield D. Prevalence of chronic fatigue syndrome in an Australian population.** Med J Aust 1990;153:522-8.  
Trabajo de epidemiología del SFC en Australia.
7. ● **Dickinson CJ. Chronic fatigue syndrome. Aetiological aspects.** Eur J Clin Invest 1997;27:257-60.  
Excelente revisión de la etiopatogenia del SFC.
8. ● **Wolfe F. The American College of Rheumatology 1990. Criteria for the classification of fibromyalgia. Report of the multicenter criteria committee.** Arthritis Rheum 1990;33:160-72.  
Trabajo de referencia en el que se describen los criterios diagnósticos de la fibromialgia según el American College of Rheumatology.
9. ● **De Meirleir K, et al. A 37-kDa 2-5A binding protein as a potential biochemical marker for chronic fatigue syndrome.** Am J Med 2000;108:99-105.  
Trabajo de referencia obligada en el que se describe el marcador biológico del SFC.
10. ● **Powell P, Bental RP, Nye FJ, Edwards RH. Randomised controlled trial of patient education to encourage graded exercise in chronic fatigue syndrome.** BMJ 2001;322:1-5.  
Trabajo que pone de manifiesto la eficacia del ejercicio físico programado en el tratamiento del SFC.