



Universitat Autònoma de Barcelona

**ADVERTIMENT.** L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  [http://cat.creativecommons.org/?page\\_id=184](http://cat.creativecommons.org/?page_id=184)

**ADVERTENCIA.** El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

**WARNING.** The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>



Universitat Autònoma  
de Barcelona

# FACTORES PREDICTORES DE LA DISCAPACIDAD LABORAL EN EL SÍNDROME DE FATIGA CRÓNICA

Tesis presentada por

MÒNICA FARO COLOMÉS

Para optar al Grado de Doctor

Departament de Medicina

Programa de doctorat en Medicina

Directores

José Alegre Martín

Tomás Fernández de Sevilla

Barcelona, 2017

La buena lluvia sabe cuándo caer.  
Se presenta solo cuando la primavera la invita.  
Dejándose llevar por el viento, humedece la noche.  
Y cuida de la tierra en un silencio discreto.

Lluvia. Du Fu (712-770).

Anchee Min. La buena lluvia sabe cuándo caer.

La Dra Maria Vernet aviat farà 16 anys va dir que jo seria la propera en  
llegir una tesi al CAP Terrassa Nord..

## Agradecimientos

- Al Dr. José Alegre Martín, director, por su confianza desde el inicio.
- Al Dr. Tomas Fernandez de Sevilla Ribosa, por haber aceptado la codirección de la tesis doctoral.
- A la Sra. Luisa Aliste, por su ayuda en el análisis estadístico.
- Al Dr. Jesús Castro, biólogo del Grupo de Fatiga Crónica del Hospital Vall d'Hebrón, por su ayuda en la tesis doctoral.
- Sra. Carmen Pérez-Ventana, bibliotecària de l'Hospital de Terrassa, sense la seva ajuda molts dels articles de la bibliografia no estarien citats.
- Companys i amics del CAP Terrassa Nord, centre on exerceixo com a metge de família. No vull deixar-me a cap dels residents, en especial l'Almudena.
- A tots els pacients, les dades dels quals están incloses en aquesta tesi.
- I últims, però no menys importants, al Nil, la Maite i l'Oriol.

## ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN .....	5
2. JUSTIFICACIÓN .....	27
3. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS .....	31
4. PACIENTES Y MÉTODO .....	34
5. RESULTADOS .....	52
6. DISCUSIÓN .....	84
7. CONCLUSIONES .....	103
8. LIMITACIONES .....	106
9. BIBLIOGRAFÍA .....	108
10. ANEXOS .....	120
A. Pies de tablas	
B. Pies de figuras	
C. Abreviaturas	

# INTRODUCCIÓN

La fatiga es un sentimiento de agotamiento de mente y cuerpo que sigue a un esfuerzo, asociado a un deseo de descanso y a un rechazo o incapacidad para realizar cualquier otro esfuerzo (Critchley, 1978).

La fatiga prolongada es un síntoma muy prevalente en la práctica clínica tanto a nivel de la atención primaria como especializada y es un frecuente motivo de preocupación tanto para el paciente como para el médico. Hay que diferenciar claramente 1) La fatiga prolongada pero inferior a 6 meses, situación que incluye habitualmente cuadros que se autolimitan sin tratamiento. 2) La fatiga crónica idiopática, que consiste en una fatiga prolongada de curso superior a 6 meses, sin el resto de sintomatología que acompaña al síndrome de fatiga crónica tal como la sintomatología muscular, sueño y función cognitiva y que no se conoce bien la historia natural de dicho proceso y finalmente 3) se define el síndrome de fatiga crónica (SFC) con criterios específicos (Fukuda, 1994).

En el amplio espectro etiológico de la fatiga crónica invalidante, destacan en el momento actual, por su relevancia, la fatiga crónica asociada al superviviente de cáncer (Khatcheressian et al., 2013), de tal forma que se calcula que entre el 10-15% de los pacientes que sobreviven al cáncer pueden desarrollar un cuadro de fatiga crónica invalidante, lo que ha condicionado que en diversos centros oncológicos en Estados Unidos, se hayan constituido unidades de estudio de este problema emergente y

prevalente. Otro subgrupo de relevancia, lo constituye la fatiga crónica asociada a las enfermedades inmunoinflamatorias, tales como la esclerosis múltiple (EM) (Morris et al., 2017), artritis reumatoide (AR) (Abbasi et al., 2014), síndrome de Sjögren (Qanneta et al., 2014), sarcoidosis (Atkins et al., 2017) y enfermedad inflamatoria intestinal (Huppertz-Hauss et al., 2017), con un perfil clínico determinado, de tal forma que cuando el órgano diana de la enfermedad inmunoinflamatoria determinada está con escasa actividad o silente, la fatiga crónica se hace más evidente y condiciona una importante limitación funcional (Overman et al., 2015). Además de la AR, la fatiga está presente en muchas enfermedades reumatológicas, oscilando entre el 35% en enfermedad articular degenerativa y el 82% en la fibromialgia (FM). En la AR está presente en el 41% de los pacientes y en el lupus eritematoso sistémico en el 52%. (Overman et al., 2015).

Otro grupo de gran interés, que además nos puede ayudar en el estudio de los mecanismos patogénicos, lo representa la fatiga crónica asociada a infecciones intracelulares crónicas, tales como la asociada a la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (Lee et al., 2014), hepatitis crónica B y C (Adinolfi et al., 2015), el síndrome postpolio (Dencker et al., 2015) y la enfermedad de Lyme crónica (Patrick et al., 2015). En este apartado se ha comprobado recientemente como en los pacientes con fatiga crónica asociada a la infección por el virus del hepatitis C y que han



recibido tratamiento antivírico con éxito en la erradicación del mismo, no se han modificado las alteraciones neurocognitivas (Dirks et al., 2017).

El SFC es una entidad clínica bien definida que condiciona una intensa fatiga física y mental invalidante, que produce una severa incapacidad a los pacientes interfiriendo en gran manera su actividad laboral y en sus tareas de vida diaria. Además de la fatiga, estos pacientes acompañan una sintomatología característica de tipo inflamatorio, muscular, disfunción en el sueño y alteración de funciones cognitivas. La Organización Mundial de la Salud clasifica el SFC como una enfermedad del sistema nervioso central (G93.3).

En el diagnóstico de dicho síndrome es importante realizar un correcto diagnóstico diferencial de otras causas de fatiga prolongada, realizando una valoración exhaustiva desde el punto de vista de la historia clínica, exploración física, pruebas de laboratorio, técnicas de imagen y la valoración psiquiátrica. Asimismo, se requiere el cumplimiento de los criterios diagnósticos del Centro de Enfermedades de Atlanta (CDC) propuestos por Fukuda (Fukuda et al., 1994). En 2003 se propuso una nueva definición del SFC creada con la intención de excluir los casos psiquiátricos, a través del documento canadiense de consenso de casos sobre SFC (Carruthers et al., 2003), que son útiles y complementarios a los criterios del CDC y nos permiten estudiar los bloques sintomáticos

(neurológico, muscular, cognitivo, neurovegetativo e inmunológico). En el 2011 dichos criterios se actualizaron, proponiendo como criterio obligatorio la fatiga post-esfuerzo (Carruthers et al., 2011) y recientemente se ha publicado un documento de consenso con el objeto de revisar la evidencia de la variedad de criterios diagnósticos y recomendar una nueva terminología para referirse a esta entidad, por parte del Instituto de Medicina en Estados Unidos, denominándola síndrome de intolerancia sistémica (Committee, 2015).

En el diagnóstico del SFC, la historia clínica es esencial. Se deberá hacer hincapié en la anamnesis de la fatiga: forma y momento de inicio, factores desencadenantes, con especial atención en los de tipo infeccioso, su relación con la actividad física, la no mejoría con el reposo y el grado de limitación que ocasiona en la actividad cotidiana del paciente. Es importante el estudio de la cefalea, con sus características diferenciales y su dificultad en el manejo terapéutico de la misma (Ravindran 2011). Asimismo, es de importancia el estudio de las alteraciones del sueño, en la que predomina el sueño no reparador. Respecto al estudio de la disfunción del sueño en el SFC destacan las medidas de la calidad del sueño, siendo un buen instrumento subjetivo para medirlo, el cuestionario de calidad del sueño de Pittsburgh (PSQI) (Buysse et al., 1999) y como prueba objetiva el estudio polisomnográfico del sueño (Jackson y Bruck, 2012).

En los bloques sintomáticos, destacan el muscular que incluye sintomatología como dolor, debilidad muscular generalizada, fatiga post-esfuerzo físico, dificultad para movimientos finos por dolor y contracturas musculares, la sintomatología neurológica (hipersensibilidad sensorial, ataxia, dismetría, alteraciones visuales, descoordinación motora), síntomas neurocognitivos (alteraciones de la memoria, concentración, cálculo, planificación de tareas, facilidad de olvido entre otros), el bloque neurovegetativo (inestabilidad cefálica, lipotimias, síncope y sudoración excesiva, hipotensión ortostática, temblor o alteraciones del ritmo intestinal) y finalmente la sintomatología inmunoinflamatoria (febrícula, odinofagia, aftas bucales recurrentes, poliartralgias, entumecimiento matutino, infecciones como herpes o candidas) (Ruiz et al., 2011; Carruthers et al., 2003).

Es imprescindible realizar una exploración física general, con especial atención en la práctica del balance muscular, adenopatías y en la detección de puntos dolorosos, que son de utilidad como diagnóstico diferencial de la FM, entidad clínica que comparte síntomas con el SFC, pero que ha sido definida como una entidad propia y con unos criterios diagnósticos específicos (Wolfe et al., 1990). En la analítica general destaca la batería bioquímica de rutina, hormonas tiroideas, serologías a virus de las hepatitis y al virus de la inmunodeficiencia humana. La valoración psiquiátrica es importante en el SFC y se realiza mediante la Entrevista Clínica

Estructurada para los Trastornos del Eje I y II para los diagnósticos del DSM-IV-TR y se deben descartar enfermedades tales como la depresión mayor y valorar episodios anteriores de ansiedad y depresión, antecedentes de síntomas físicos inexplicables y múltiples (posibles trastornos somatomorfos), rasgos de personalidad ciclotímica especialmente cuando se asocian con alexitimia y antecedentes de abuso de alcohol o de otras sustancias.

El SFC junto a la complejidad sintomática que presenta, como consecuencia de su carácter multisistémico, se asocia a diferentes fenómenos comórbidos tales como síndrome seco, síndrome miofacial, trastorno adaptativo, distimia, trastorno de angustia, trastorno de pánico, alteraciones de la personalidad, hiperlaxitud ligamentosa, fascitis plantar, enfermedad vertebral degenerativa o mecánica, tendinopatía del hombro, sensibilidad química múltiple (HQM) o FM, epicondilitis, síndrome del túnel carpiano, osteoporosis, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, riesgo vascular, endometriosis, tiroiditis, con una prevalencia superior a la que se observa en el paciente no afecto del SFC (Faro et al., 2014; Calvo et al., 2015).

En el estudio de este síndrome es importante cuantificar y valorar tanto la fatiga como la calidad de vida, habiéndose propuesto diversos tests, dentro de los cuales los más importantes son la escala de impacto de fatiga (Fisk et al., 1994) y dentro de los tests de calidad de vida más aplicables en el SFC

están el SF-36 (Alonso et al., 1995) y el EuroQol-5 (EuroQol, 1990). También son útiles en la valoración los tests de función física (Karnofsky Performance Score (Mor et al., 2002), test de actividades diarias (Hsieh et al., 2012) y monitorización de la función física con el actímetro, que recoge la actividad diaria durante una semana. Así mismo debe valorarse la presencia concomitante de estados ansiosos mediante el cuestionario STAI (State-Trait Anxiety Inventory) o el HARS (Hamilton Anxiety Rating Scale) (Biswas et al., 2017) o depresivos mediante el cuestionario BDI (Beck Depression Inventory) o el HDRS (Hamilton Depression Rating Scale) (Lemmens et al., 2017), ya que son susceptibles de mejorar con tratamiento y así trataríamos posibles factores de perpetuación del cuadro y el grado de afectación psicopatológica con el Symptom Checklist-90 Revised-SCL90-R (Elliott et al., 2016).

En la estratificación de la fatiga son de relevancia y basados en los bloques sintomáticos, en el capítulo muscular y más específicamente en el estudio de la intolerancia al ejercicio físico, la práctica de exploraciones ergométricas para determinar el consumo máximo de oxígeno, la carga máxima y la frecuencia cardíaca máxima alcanzada tras la prueba máxima ergométrica (Javierre et al., 2007), estas medidas nos facilitarían por un lado, poder determinar la capacidad funcional física del individuo tanto en

las actividades de la vida laboral como personal y poder diseñar programas de ejercicio físico individualizado.

Se han descrito alteraciones funcionales del metabolismo oxidativo y expresión génica de enzimas musculares del metabolismo aeróbico y disminución en la actividad y capacidad oxidativa mitocondrial después del ejercicio físico (Gerwyn et al., 2017). Diversos estudios en pacientes con SFC han mostrado reducción del metabolismo oxidativo muscular, disfunción mitocondrial, aumento de láctico/piruvato durante el ejercicio, hallazgos electrofisiológicos en el electromiograma (EMG) y alteraciones en el metabolismo del óxido nítrico (Suarez et al., 2010) y de la Rnasa L monocitaria (Meeus et al., 2008), por lo que se abogaría por una posible alteración inmune intracelular en la génesis de la discapacidad en el ejercicio físico en los pacientes afectados de SFC.

El mecanismo por el que los pacientes con SFC presentan dolor es complejo. Es poco probable que los factores musculo-esqueléticos lo expliquen y posiblemente sea un síntoma más de los relacionados con la sensibilización central. Esta idea está respaldada por los hallazgos de hiperalgesia generalizada (incluyendo un aumento generalizado de la respuesta a estímulos dolorosos) y la analgesia endógena disfuncional en respuesta a estímulos térmicos nocivos. El dolor catastrófico y la depresión contribuyen en parte al dolor del SFC. El hecho de que el dolor aumente

con el ejercicio, se debe posiblemente a la falta de analgesia endógena y la activación de varios genes en respuesta al ejercicio físico en el SFC y también se considera en la génesis del mismo, el eje hipotálamo-hipofiso-suprarrenal y el sistema inmune (Nijs et al., 2012).

En la sintomatología neurocognitiva, con alteraciones en la atención, concentración, memoria inmediata y disminución de la velocidad de procesamiento, condiciona una discapacidad funcional importante a los pacientes con SFC, causando una interferencia en el quehacer diario y de una forma muy marcada en el ámbito laboral y de relación. A través de diversas baterías neuropsicológicas, se han puesto de manifiesto alteraciones en la atención, concentración, planificación, memoria operativa, dificultad en la lectura y el cálculo y en la integración de la nueva información (Santamarina et al., 2014). Las manifestaciones clínicas de la disfunción neurocognitiva guardan una estrecha relación con el resto de la sintomatología, de forma que cuando existe un nuevo brote de la enfermedad, la disfunción de las funciones cerebrales se altera en el mismo sentido que el resto de los síntomas. Se ha descrito una falta de relación entre la sintomatología y evaluación de los mismos, ya sea mediante medidas cognitivas subjetivas (autoinformes) y pruebas cognitivas objetivas (Cvejic et al., 2016). Algunos autores explican esta discrepancia entre medidas subjetivas y objetivas a que el enfermo con SFC muestra una

distorsión perceptiva de sus capacidades que le lleva a sobrevalorar sus capacidades premórbidas y a infravalorar su capacidad cognitiva actual. Se han objetivado alteraciones en la atención y en funcionamiento motor, así como en la velocidad de procesamiento de la información. La fatiga es predictora de la atención y las funciones ejecutivas, y los factores emocionales de la alteración de la memoria verbal (Santamarina-Pérez et al., 2014). Las percepciones subjetivas de dificultades cognitivas en el SFC están influenciadas por factores relacionados con la salud mental y física, asociándose peores estados de salud con mayores quejas cognitivas subjetivas. (Cvejic et al., 2016). Cockshell et al. demuestran enlentecimiento de la velocidad de procesamiento de la información no siendo consecuencia de otras variables relacionadas como depresión, fatiga o velocidad motora (Cockshell et al., 2013).

En la sintomatología neurovegetativa, que es muy prevalente en estos pacientes, incluye cuadros de vértigos, mareos, episodios de hipotensión ortostática, palpitaciones, lipotimias, síncope, alteraciones en la sudoración, disnea de esfuerzo, disfunción intestinal con diarreas alternando con estreñimiento, urgencia miccional, disuria, nicturia y dolor en la zona de vejiga urinaria, disfunción sexual y alteraciones en la acomodación visual, entre otros.



En la valoración subjetiva de dicha disfunción, disponemos de un cuestionario que valora dicha sintomatología (Pierangeli et al., 2015). La valoración objetiva, se puede realizar la práctica de la mesa basculante, donde podemos observar diferentes tipos de respuesta: hipotensión ortostática, con una disminución en la presión arterial sistólica de al menos 20 mmHg, con un aumento de al menos 10 latidos por minuto en la frecuencia cardíaca, al adoptar la posición ortostática, el síndrome de taquicardia postural, con un exceso de taquicardización (aumento de más de 30 latidos por minuto o más de 120 latidos durante 10 minutos), la hipotensión postural tardía, en la que el descenso en la tensión arterial se produce después de diez minutos de estar en posición de pie, la reacción vasodepresora, en la que se comprueba un descenso en la tensión arterial, asociado con un aumento en la frecuencia cardíaca al menos 10 latidos por minuto, la reacción cardioinhibitoria, en la que se comprueba un descenso en la tensión arterial, pero no asociado al aumento en la frecuencia cardíaca, la reacción vaso-vagal, en la que se constata una combinación de la reacción vasodepresora y cardioinhibitoria y la intolerancia ortostática, con un descenso de más de 20-25 mmHg en la presión sistólica, dentro de los tres minutos de adoptar la posición ortostática, junto a síntomas neurovegetativos tales como mareos, alteraciones visuales y lipotimias y síncope.

Junto a la práctica de la mesa basculante, la urodinamia, la manometría digestiva y recientemente métodos para valorar la variabilidad de la frecuencia cardíaca con el uso de dispositivos móviles (Nardelli et al., 2017).

En los circuitos diagnósticos del paciente afecto del SFC, si bien el diagnóstico definitivo del SFC debe hacerse en la atención especializada (Unidades de SFC), la sospecha diagnóstica la realiza, en la mayoría de los casos, el médico de atención primaria (MAP), tal como se contempla en el Documento de Consenso de 2011 del Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya (Grup de Treball sobre fibromiàlgia i síndrome de fatiga crònica, 2011). Una revisión de la literatura permite observar que persiste la necesidad de establecer circuitos de coordinación entre AP y atención especializada y de aumentar el conocimiento de la enfermedad (Roser et al., 1995; Hansen et al., 2016) y en nuestro medio existe documento de consenso sobre el SFC en atención primaria (Fernández et al., 2009).

Actualmente no se conoce con exactitud los mecanismos etiopatogénicos del SFC. Las hipótesis etiopatogénicas más plausibles son las de base genética (mayor prevalencia de determinados haplotipos del HLA), infecciosa, neuroendocrinológica o inmunológica (Mensah et al., 2017). Dentro de las infecciosas, se ha demostrado que diversos agentes

infecciosos, tales como el virus de Epstein-Barr y el virus herpes 6 pueden desencadenar dicho síndrome y se conoce que un 70% de los pacientes asocian el inicio del SFC con una infección vírica, siendo las infecciones del tracto respiratorio superior e inferior las más frecuentes. Las actuales investigaciones apuntan hacia una reactivación de estos microorganismos latentes, tales como el virus de Epstein Barr, el citomegalovirus, el virus herpes 6, los enterovirus y los retrovirus y también la de microorganismos bacterianos como las brucelas, micoplasmas, borrelias y chlamidias (Morris et al., 2016). Se cree que el agente patógeno al infectar las células, causaría un desequilibrio inmunológico que conduciría al desarrollo de la sintomatología del SFC y, luego, podría ser eliminado dejando al sistema inmune en un estado de activación persistente. La activación crónica inmune estaría caracterizada por una disregulación de la respuesta inmune humoral y celular, con una producción anormal de citoquinas con predominio de las de tipo inflamatorio (Th2: IL-4, IL-5, IL-10) y por tanto inhibición de la respuesta Th1 (IL-2, IFN gamma) que es esencial para una respuesta antiviral efectiva. La respuesta Th2 induce la producción de anticuerpos y ello explicaría los fenómenos de autoinmunidad observados en algunos pacientes por estimulación continua (Nguyen et al., 2017). La activación de las células CD4 y CD8 en enfermos con SFC, que pueden ser el resultado de infecciones intercurrentes u otras condiciones relacionadas, expresa o induce a mediadores solubles (citoquinas), que pueden ser a su

vez los responsables de algunos de los síntomas clínicos, como por ejemplo la alteración neuropsicológica, endocrinológica o la enfermedad muscular. Así mismo cuando una célula es infectada por un virus, se activan los mecanismos de acción antiviral que consisten en inhibir la producción de proteínas (acción de la Protein Kinasa R), bloquear la replicación viral o destruir el material genómico (RNA) o mRNA virales mediante la activación de la 2-5 oligoadenilato sintetasa (2-5OAS) que a su vez activa la Rnasa L (Suhadolnik et al., 1994).

En las de base inmunológica, se describe hasta en un 30% de estos pacientes antecedentes de enfermedades atópicas y existe cierta similitud clínica y del laboratorio con el síndrome de Sjögren ya que un alto porcentaje presentan títulos altos de anticuerpos antinucleares o antitejido, aumentos séricos de los valores de interleukinas e interferones y alteraciones funcionales en las célula natural-killer (Nguyen et al., 2017).

En el momento actual una hipótesis fisiopatológica robusta, sería que sobre una base de predisposición genética, existirían una serie de agentes desencadenantes infecciosos y no infecciosos, condicionarían una serie de alteraciones centradas fundamentalmente en el linfocito natural-killer con disfunción de los mismos, lo que conllevaría a un aumento de la respuesta inmunológica (mayor frecuencia de anticuerpos antinucleares, antitejido, antitiroideos, niveles séricos elevados de interleukinas e interferones) .

Toda esta respuesta inflamatoria e inmunológica condicionaría a nivel tisular (músculo esquelético, SNC), una disfunción celular que conllevaría los diversos síntomas y signos del SFC (Mensah et al., 2017).

Otra línea de investigación reciente sería la inclusión del SFC, dentro de los síndromes de sensibilización central (SSC). En dichos síndromes existiría un incremento de la excitabilidad de las neuronas del SNC, especialmente en las neuronas medulares de segundo orden, encargadas de transmitir hacia el encéfalo información aferente que, procedente de los nociceptores periféricos, alcanza la médula espinal por medio del sistema aferente primario. En un estado de sensibilización central (SC), las neuronas hiperexcitables se activan con mayor facilidad ante la entrada de señal nociceptiva periférica, tienden a amplificar la transmisión de información nociceptiva hacia centros superiores, y pueden de esta manera contribuir a la generación de estados clínicos de dolor patológico. Se manifiesta a través de dolor espontáneo o persistente, ampliación de los campos receptivos de las neuronas nociceptivas medulares, así como de hiperalgesia o sensación de dolor desproporcionado ante estímulos nocivos, y alodinia o sensación de dolor ante estímulos inocuos. Parece que fenómenos de plasticidad neuronal inducidos por la actividad aferente del sistema nervioso periférico intervienen en el desarrollo de la SC, con el desencadenante de una señal nociceptiva de gran intensidad desde la

periferia (Azkue et al., 2007). Implica mecanismos descendentes y ascendentes, que contribuyen a la hiperrespuesta del sistema nervioso central a una variedad de estímulos. Es importante notar que una alteración en las vías centrales pueden afectar a la fatiga del músculo periférico. En términos de deterioro central, la percepción de fatiga durante el ejercicio no siempre es anormal y sirve durante un esfuerzo físico significativo. Por lo tanto, sugiriendo la presencia de una señal de músculo periférico al sistema nervioso central, para asegurar fatiga, se limita a un cierto nivel, evitando daños al individuo. Sin embargo, es plausible que la fatiga periférica experimentada por SFC sea el resultado directo de una señal excesiva de retroalimentación, que conduce a una percepción desproporcionada de la fatiga precozmente asociado con la actividad física. Existe evidencia para sugerir un papel de hiperalgesia en el SFC según lo descrito por Nijs y colegas (Nijs et al., 2012).

En el SFC, se ha definido evidencias con peso específico en alteraciones inmunoinflamatorias (Glassford et al., 2017), señales de neurotransmisión (Morris et al., 2016), disfunción del microbioma (Nagy-Szakal et al., 2017) y anomalías metabólicas y mitocondriales (Castro-Marrero et al., 2013), entre otras, que pueden ser de relevancia en el diagnóstico y tratamiento del SFC (Green et al., 2015).

Actualmente no existe tratamiento etiológico de esta entidad y que modifique la historia natural del proceso hacia la cronicidad. 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. En los diversos tratamientos sintomáticos son importantes la combinación de antidepresivos de perfil activador noradrenérgico excepto cuando predomina el dolor y la ansiedad en que pueden ser preferibles los serotoninérgicos junto a antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) en el tratamiento del dolor (Estrada, 2001). Se cree que los antidepresivos pueden actuar de dos formas, por los efectos sobre la ansiedad y depresión y también independientemente de su efecto antidepresivo, por sus efectos inmunológicos al disminuir la producción de interferon-gamma y endocrinológicos por sus efectos moduladores sobre el eje del estrés a nivel suprahipotalámico. Los mineralocorticoides como la fludrocortisona en el tratamiento de la sintomatología del sistema nervioso vegetativo en forma de lipotimia, síncope y sudoración profusa (Cleare et al., 1999).

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 reguladores de la respuesta inmune tales como el poli I, poli 12 ampligen, a través de la

modulación de los receptores Toll (Strayer et al., 2012), el rituximab con los CD20 (Fluge et al., 2011) y la alfa-1-antitripsina con la inhibición de la proteólisis de la Rnasa inducida por la elastasa monocitaria (Alegre et al., 2013).

El ejercicio físico programado y la terapia conductual cognitiva han mostrado una eficacia constatada (Prins et al., 2001; Powell et al., 2001). Una revisión reciente de la Cochrane concluye que el tratamiento con ejercicio es beneficioso y mejora la fatiga, no existiendo evidencia de que pueda empeorar los resultados (Larun et al., 2016). Tiene un efecto positivo sobre el sueño, la función física y la salud general autopercebida, pero no se pueden sacar conclusiones sobre los resultados del dolor, la calidad de vida, la ansiedad, la depresión, la tasa de abandono y los recursos de los servicios de salud y se sugiere que se precisen más estudios para investigar el tipo, la duración y la intensidad de la intervención de ejercicio programado que sea mas beneficiosa. En la revisión reciente del Grupo de Fatiga Crónica del Hospital Universitari Vall d'Hebron (HUVH) (Castro-Marrero et al., 2017a), se recomiendan los suplementos nutricionales en los pacientes cuando hay un déficit comprobado. Se debe individualizar el tratamiento y la terapia cognitivo-conductual y otros tipos de asesoramiento y terapias conductuales. La terapia de ejercicio gradual debe ser realizado de forma individualizada, conociendo previamente la capacidad funcional física a



través de la realización de una prueba ergométrica y por profesional altamente cualificado en la prescripción de ejercicio físico. Otras intervenciones adicionales de mayor envergadura deberían incorporar enfoques de medicina integradora personalizada, en base a estudios de biomedicina para la identificación de futuras dianas para identificar a los pacientes con SFC que responderían a cada tipo de tratamiento.

Epidemiológicamente, el SFC afecta a adultos jóvenes, entre los 20 y 40 años, predomina en el sexo femenino del 75 al 85% según las series (Dansie et al., 2012; Prins et al., 2006) y si bien puede afectar a cualquier nivel sociocultural y económico es más frecuente en niveles sociales y de estudios medios y aunque no hay estudios epidemiológicos en Cataluña ni en España, la prevalencia estimada en los estudios epidemiológicos realizados en Estados Unidos, se sitúa entre el 0,07 y el 0,3% de la población general (Buchwald et al., 1995) y en Australia es de 37 casos por 100.000 habitantes (Lloyd et al., 2005) y para otros grupos la prevalencia se estima entre el 0,2% y el 2,6% de la población general (Nacul et al., 2011; Reyes et al., 2003). Su incidencia anual de 14,8 casos por 100.000 habitantes en el Reino Unido. Desde el año 2001 ha sufrido un declive gradual, con predominio en clases sociales altas (menor incidencia en clases sociales bajas) (Collin 2017)

Se calcula que en Estados Unidos hay entre 836.000 y 2,5 millones de afectados de SFC (Komaroff et al., 2015). El coste sanitario directo e indirecto por paciente de SFC se ha estimado alrededor de 9.436 dolares (Lloyd et al., 1992), y el coste económico directo e indirecto de la enfermedad a la sociedad se estima entre 17 y 24 billones de dolares al año (Komaroff et al., 2015). Por otra parte se conoce que la calidad de vida de los pacientes con SFC, es significativamente peor que el de otras enfermedades crónicas, lo que conlleva importantes alteraciones en el trabajo y en la vida familiar (Anderson et al., 1997).

La evolución del paciente con SFC en la actualidad con los tratamientos basados en la evidencia de la terapia cognitivo-conductual y el ejercicio físico programado y el tratamiento sintomático es hacia la cronicidad en la mayoría de los casos. La sintomatología neurológica moderada o severa puede fluctuar y hay un subgrupo de pacientes que están encamados, confinados en casa o en silla de ruedas (Wiborg et al., 2010). Factores que se hayan implicado en el empeoramiento del curso clínico son esfuerzo excesivo físico o mental, infecciones, privación de sueño, vacunaciones, estrés de múltiples causas (problemas económicos o familiares, estigma de la enfermedad,...), coexistencia de otras patologías, las altas puntuaciones en las escalas de fatiga, dolor y peor calidad de vida y sueño (Ruiz E, 2011).

El síndrome de fatiga crónica es un proceso nosológico que en el momento actual, reduce la actividad diaria y condiciona una incapacidad laboral en más del 70% de los pacientes. Refieren un cuadro clínico de más de 5 años de evolución, altas puntuaciones en las escalas que cuantifican la fatiga, presencia de síntomas físicos y la presencia de comorbilidad psiquiátrica (Castro-Marrero et al., 2017b). Así Jason LA et al (1999), estudiando la importancia de los subtipos sociodemográficos en el síndrome de la fatiga crónica constata que las mujeres, pertenecientes a ambientes sociales bajos y que no trabajan, presentan más disfunción funcional, severidad de los síntomas y alteraciones en el funcionalismo psicosocial que los hombres.

## JUSTIFICACIÓN

El SFC definido por los criterios clínicos según el CDC o de Fukuda, afecta predominantemente a mujeres en edad laboral y que presentan un trabajo cualificado. Los pacientes con SFC tienen alteraciones en las actividades de la vida diaria, en las responsabilidades familiares y en las relaciones sociales, pero donde mayor impacto social y económico tiene el SFC es en el ámbito laboral en los adultos y en el escolar en los niños.

En nuestro entorno, el tiempo medio transcurrido desde el inicio de la sintomatología hasta la primera visita en unidades especializadas es de unos 10 años, que se traduce en un diagnóstico tardío además de la demora en el inicio de tratamientos basados en la evidencia. Todo ello conlleva un mayor gasto sanitario debido al elevado número de visitas médicas y a la práctica de exploraciones complementarias. Los pacientes con SFC gastan más en servicios de salud que la población general, pero son los costes derivados del absentismo laboral los que marcan las diferencias. Es una enfermedad caracterizada por la variabilidad clínica a lo largo del tiempo, con algunos picos de mejora o empeoramiento, pero sin evidencia de recuperación funcional total.

En la sintomatología destacan dos grupos sintomáticos muy expresivos y demostrativos en el campo de la valoración de la incapacidad laboral de estos pacientes. Por un lado dentro de la sintomatología muscular, destaca la intolerancia al ejercicio físico, que condicionará una severa limitación

funcional en las actividades de predominio físico y por otro lado dentro de la sintomatología neurocognitiva, las alteraciones en la concentración y memoria, que condicionará una severa limitación funcional en las actividades de predominio intelectual.

De ahí, que se puede afirmar, que hoy el SFC, es un proceso médico que condiciona una incapacidad laboral en un elevado porcentaje de pacientes y se entiende porque en diferentes trabajos, se constata un alto porcentaje de pacientes que no trabajan en el momento del diagnóstico.

En la valoración pericial del paciente con SFC, en gabinetes específicos, se realizan exploraciones sofisticadas en la valoración de la intolerancia al ejercicio físico, tales como las pruebas ergométricas máximas y de la disfunción cognitiva, con la realización de baterías neuropsicológicas específicas y de estudios de neuroimagen tanto basal como estimulada, que precisan de medios técnicos y humanos altamente especializados, que solo se disponen en determinados centros.

Así mismo, en nuestra comunidad, se le da mucha importancia en la manejo diagnóstico terapéutico de estos pacientes, la conexión entre primaria y especializada.

Y en los dos ámbitos, se puede realizar un protocolo clínico terapéutico exhaustivo, donde se pueden valorar aspectos sociodemográficos, sintomatología, presencia de fenómenos comorbidos, tales como la fibromialgia, la hipersensibilidad química múltiple y la patología de

artropatía degenerativa y ligamentosa, entre otros. Y en la estratificación del complejo de la fatiga crónica, se pueden utilizar escalas autoadministrables, que valoren la fatiga, dolor, ansiedad-depresión, sintomatología psicopatológica, calidad de vida y sueño y todo ello constituir parámetros de severidad, en la valoración del paciente afecto de SFC. De gran utilidad, en la derivación del paciente desde Atención Primaria a las Unidades Especializadas, recientemente acreditadas por el Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya y en la valoración funcional del mismo.

Basados en estas premisas nos planteamos el presente trabajo para poder estudiar si los datos sociodemográficos, clínicos, fenómenos comorbidos y de estratificación del complejo de la fatiga (a través de cuestionarios autoadministrados) en una serie amplia de pacientes afectados del SFC, realizado en una Unidad Especializada, (pero que también se podría haber realizado en el ámbito de la Atención Primaria), nos permiten diferenciar, a los pacientes que trabajan de los que no trabajan y puedan servir de guía para una óptima valoración funcional del paciente.

## HIPÓTESIS Y OBJETIVOS



## HIPÓTESIS

El SFC es un proceso nosológico de reciente descripción que condiciona una severa disfunción en actividades de predominio físico y también intelectual que tiene importantes repercusiones en el campo laboral, social, familiar y personal. En este trabajo nos planteamos las siguientes hipótesis en forma de pregunta.

¿Qué datos epidemiológicos, clínicos, terapéuticos y de la estratificación del complejo de la fatiga, que puedan ser utilizados en atención primaria y/o especializada diferenciarán a los pacientes que trabajan frente a los que no trabajan en el SFC?

¿Los pacientes de sexo femenino, de mayor edad, inicio gradual, desencadenante no identificado, trabajo no especializado y bajo nivel de estudios, tendrán mayor incapacidad laboral?

¿Los pacientes con más número de síntomas musculares, neurocognitivos, neurológicos, neurovegetativos e inmunoinflamatorios, tendrán mayor incapacidad laboral?

¿Los pacientes con un mayor número de fenómenos comórbidos, tendrán mayor incapacidad laboral?.

¿Las altas puntuaciones en las escalas de medición de la fatiga, ansiedad, depresión y sintomatología psicopatológica, predicirán un mayor porcentaje de incapacidad laboral?

¿La calidad de vida y del sueño se relacionarán con la mayor porcentaje de incapacidad laboral?

## OBJETIVOS

### Principal

Determinar cuáles son los factores predictores de incapacidad laboral en los pacientes diagnosticados de SFC.

### Secundarios

- Valorar si el tiempo desde el inicio de los síntomas al diagnóstico, predicen la limitación laboral
- Analizar si la sintomatología muscular, cognitiva, neurológica, neurovegetativa e inmunoinflamatoria, predice la incapacidad laboral.
- Valorar si la presencia de fenómenos comórbidos, está asociado a un mayor porcentaje de incapacidad laboral.
- Analizar si las puntuaciones en las escalas de medida de la fatiga, dolor, ansiedad-depresión y síntomas psicopatológicos predicen la incapacidad laboral.
- Valorar la importancia de los cuestionarios de calidad de vida SF-36 y de sueño PSQI, en la predicción de la discapacidad laboral.

## PACIENTES Y MÉTODO

## TIPO DE ESTUDIO

Transversal con casos consecutivos incluidos tras el diagnóstico del SFC.

## POBLACIÓN A ESTUDIO

Pacientes mayores de 18 años atendidos en la Unidad de fatiga crónica del HUVH.

## PERIODO DE ESTUDIO

Enero 2008 hasta diciembre de 2016.

## CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Diagnóstico de SFC según los criterios de Fukuda (Fukuda et al., 1994).
- Aceptación de participación en el estudio mediante consentimiento informado.
- Pacientes de los que se disponga de la situación laboral en el momento del diagnóstico.

## CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Negativa a la participación en el estudio.

- Individuos en los que no pueda ser valorada su situación laboral en el momento del diagnóstico: amas de casa, jubilación por edad, pacientes en paro, pacientes sin historia laboral previa.

## FUENTE

La recogida de datos fue realizada por dos internistas especialistas en la patología. Los datos que se incluyeron fueron:

## VARIABLES

### Dependiente

- Situación laboral en el momento del diagnóstico
  - Activos
  - Inactivos: baja laboral, invalidez

### Independientes

- Sociodemográficas

Edad, sexo, estado civil, profesión, nivel educativo.

La clasificación de la profesión procede de lo publicado en diversos trabajos. Aunque algunos no parecen excluyentes entre sí, el propio paciente o el profesional que realiza la entrevista incluye al paciente en una categoría. Las categorías son: trabajador no especializado, trabajador

especializado, administrativo, docente, autónomo, liberal, artesano-artista, estudiante, ama de casa.

Nivel educativo: se le pregunta al paciente el nivel de estudios alcanzado.

Las categorías son: estudios primarios, graduado escolar, bachillerato/FP, estudios universitarios, sabe leer y escribir, no sabe leer ni escribir.

- Clínicas

- Antecedentes familiares: SFC, FM, enfermedades autoinmunes, enfermedades reumatológicas, enfermedades tiroides.
- Antecedentes personales: fatiga crónica, dolor crónico, psicopatología previal al dolor o fatiga, enfermedades inmunes.
- Características de la fatiga
  - Desencadenante aparente: traumatismo físico, intoxicación, acontecimiento vital estresante, intervención quirúrgica, proceso infeccioso, transfusión, embarazo-parto, cirugía bariátrica, ninguno.
  - Forma de inicio: súbito, gradual, insidioso, no recuerda
  - Curso evolutivo: continuo, brotes.
  - Edad de inicio, tiempo de evolución.
  - Nivel de fatiga: medida por la escala analógica visual.

- Características del dolor
  - Edad de inicio, tiempo de evolución.
  - Nivel de dolor medido por la escala analógica visual.
- Presencia de sueño no reparador.
- Presencia de cefalea recurrente.
- Sintomatología muscular, cognitiva, neurológica, neurovegetativa e inmunológica. (en base a las especificadas en los criterios diagnósticos de Carruthers et al., 2003).
- Comorbilidades: para el diagnóstico de las comorbilidades se siguieron los siguientes criterios diagnósticos.
  - Fibromialgia (FM): criterios ACR 1990 (Wolfe et al., 1990).
  - Síndrome miofascial: presencia de dolor, debilidad y claudicación de la articulación temporo-mandibular (Dworkin et al., 1992).
  - Síndrome seco: presencia de sequedad bucal más sequedad ocular.
  - Los criterios diagnósticos de tiroiditis se basaron en la combinación de hallazgos clínicos, presencia de anticuerpos antiperoxidasa y antitiroglobulina y una ecografía tiroidea compatible (Caturegli et al., 2014).
  - Endometriosis: examen histológico (Bulun, 2009).

- Hipersensibilidad química múltiple (HQM): recomendaciones del consenso para el diagnóstico de HQM (McKeown-Eyssen et al., 2001).
- Hiperlaxitud ligamentosa: criterios revisados de Brighton de 1998 (Tinkle et al., 2009).
- Ansiedad generalizada, depresión, ataques de pánico, distimia, trastorno de personalidad, trastorno adaptativo: criterios DSM-IV-TR (SCID-I/P) (Frances et al., 1994).
- Tendinopatía de hombro: sintomatología referida por el paciente y ecografía (Alvarez et al., 2011).
- Enfermedad vertebral degenerativa o mecánica: historia clínica, examen físico y resonancia magnética (Clarencon et al., 2016)
- Fascitis plantar: historia clínica, examen físico (Johnson et al. 2014).
- Epicondilitis: examen físico en la mayoría de casos y en caso de requerirse exploraciones de imagen (radiología, resonancia magnética) (Amin et al., 2015).
- Síndrome del túnel carpiano: hallazgos clínicos y exploración compatibles, EMG. (Goldfarb et al., 2016).
- Hipercolesterolemia: niveles de colesterol total plasmático mayores a 240 mg/dL (6.2 mmol/L) (Durrington, 2003).



-Hipovitaminosis D: niveles plasmáticos de 25-0H-Vitamin D inferiores a 20 ng/ml (Thacher et al., 2011).

## ESCALAS DE VALORACIÓN:

### Escala analógica visual (EVA)

### Cuestionario de intensidad de fatiga (Krupp et al., 1989)

Fue diseñada por Krupp y col. para la valoración de este síntoma en neurología. Consta de 9 ítems con respuesta tipo Likert con 7 posibilidades, de intensidad creciente y que puntúan entre 1 y 7. El total es la suma de todos los ítems. Esta escala se ha mostrado adecuada para valorar la intensidad de la fatiga fundamentalmente en cuadros neurológicos como esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico y poliomielitis, aunque también se ha utilizado en trastornos del sueño. Su principal utilidad radica en distinguir entre sujetos sanos y sujetos con enfermedades neurológicas y en la valoración de la respuesta al tratamiento farmacológico o entrenamiento aeróbico. No está validada en castellano, se ha utilizado una traducción del inglés al castellano.

### Escala de impacto de fatiga FIS 40 (Fisk et al., 1994)

Diseñada por Fisk y colaboradores en 1994, evalúa los efectos de la fatiga en la calidad de vida de pacientes afectados de enfermedades somáticas, especialmente neurológicas y examina la percepción de limitación funcional que la fatiga ha ocasionado en el último mes. Incluye tres subescalas de percepción de impacto de la fatiga: función cognoscitiva (10 ítems), función física (10 ítems), función psicosocial (20 ítems). Cada ítem se puntúa de 1 a 4, desde “ausencia de problema” hasta “problema máximo”. El máximo de puntuación es de 160 puntos. Se considera significativa cuando el resultado es igual o superior a 120 puntos. No está validada en castellano, se ha utilizado una traducción del inglés al castellano.

### Escala de impacto de fatiga FIS 8 (Fisk 2002)

Fue desarrollada y validada para ser una medida de respuesta de los cambios diarios en la fatiga. Los ítems para la escala diaria de impacto por fatiga (D-FIS o FIS 8) fueron seleccionados del conjunto de artículos originales de la FIS a través de análisis Rasch de los datos existentes. Se ha demostrado ser una buena medida de respuesta al cambio y es una medida válida de la experiencia subjetiva diaria de la fatiga.

### Escala de calidad de vida SF-36 (Alonso et al., 1995)

Es una escala genérica que proporciona un perfil del estado de salud y es aplicable tanto a los pacientes como a la población general. Ha resultado útil para evaluar la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) en la población general y en subgrupos específicos, para comparar la carga de muy diversas enfermedades, detectar los beneficios en la salud producidos por un amplio rango de tratamientos diferentes y valorar el estado de salud de pacientes individuales. Sus buenas propiedades psicométricas, que han sido evaluadas en más de 400 artículos, y la multitud de estudios ya realizados, que permiten la comparación de resultados, lo convierten en uno de los instrumentos con mayor potencial en el campo de la CVRS.

Consta de 36 preguntas que exploran 8 dimensiones del estado de salud:

- Función física: grado en el que la falta de salud limita las actividades físicas de la vida diaria, como el cuidado personal, caminar, subir escaleras, coger o transportar cargas, y realizar esfuerzos moderados e intensos.
- Rol físico: grado en el que la falta de salud interfiere en el trabajo y otras actividades diarias, produciendo como consecuencia un rendimiento menor del deseado, o limitando el tipo de actividades que se puede realizar o la dificultad de las mismas.

- Dolor corporal: mide la intensidad del dolor padecido y su efecto en el trabajo habitual y en las actividades del hogar.
- Salud general: valoración personal del estado de salud e incluye la situación actual y las perspectivas futuras y la resistencia a enfermar.
- Vitalidad: sentimiento de energía y vitalidad, frente al de cansancio y desánimo.
- Función social: mide el grado en el que los problemas físicos o emocionales derivados de la falta de salud interfieren en la vida social habitual.
- Rol emocional: grado en el que los problemas emocionales afectan al trabajo y otras actividades diarias, considerando la reducción del tiempo dedicado, disminución del rendimiento y del esmero en el trabajo.
- Salud mental: valoración de la salud mental general, considerando la depresión, ansiedad, autocontrol y bienestar general.

El cuestionario permite el cálculo de 2 puntuaciones sumario, la componente sumario física (PCS) y la mental (MCS), mediante la combinación de las puntuaciones de cada dimensión. Esta validada en castellano y es la versión que se ha utilizado.

## Inventario de síntomas psicopatológicos SCL-90-R (Elliott et al., 2006)

Es un instrumento de cuantificación sintomática que permite evaluar una amplia gama de síntomas psicopatológicos.

Se muestra útil para realizar una evaluación inicial de pacientes como método objetivo para el gravamen del síntoma, medir el progreso del paciente (antes, durante y después del tratamiento) y como medida de los resultados del tratamiento y en ensayos clínicos para ayudar a medir los cambios en síntomas tales como depresión y ansiedad. No resulta ser un instrumento adecuado para la valoración dimensional del trastorno ni para su diagnóstico.

Cuenta con 3 niveles de información diferenciados: 3 índices globales, 9 dimensiones sintomáticas primarias de salud mental y 1 nivel de síntomas discretos. Los 3 índices globales son el índice de severidad global, el total de síntomas positivos y el índice de malestar positivo. El primero es un muy buen indicador del nivel actual de la severidad del malestar. Combina el número de síntomas reconocidos como presentes con la intensidad del malestar percibido. El segundo indica la tendencia a no mostrarse como realmente se está (más positiva o más negativa a la realidad). Y la tercera pretende evaluar el estilo de respuesta indicando si la persona tiende a exagerar o a minimizar los malestares.

También incluye siete ítemes que no se incorporan a las nueve dimensiones pero que tienen relevancia clínica: poco apetito, problemas para dormir, pensamientos acerca de la muerte o el morir, comer en exceso, despertarse muy temprano, sueño intranquilo, sentimientos de culpa.

Se considera indicativa de una persona en riesgo puntuaciones totales iguales o superiores a 65 y presencia de patología severa puntuaciones totales iguales o superiores a 80. Está validada en castellano y la versión que se ha utilizado.

#### Escala hospitalaria de ansiedad y depresión (HADS) (Herrero et al., 2003)

Fue originalmente diseñada por Zigmond y Snaith (1983) como instrumento de screening para la detección de pacientes con trastornos afectivos en respuesta ante los importantes inconvenientes que instrumentos ampliamente utilizados como el GHQ (General Health Questionnaire) presentaban, sobre todo cuándo debían ser utilizados en pacientes afectados de trastornos somáticos.

Para evitar las posibles altas puntuaciones engañosas que implica la evaluación de síntomas somáticos cuyo origen se presume psicógeno, Zigmond y Snaith (1983), al desarrollar la Hospital Anxiety Depression Scale (HADS), no incluyeron ningún ítem que hiciera referencia a

funciones físicas o síntomas somáticos. Consta de dos series de siete cuestiones –una representa la subescala de ansiedad y la otra la de depresión– siendo ambos conceptos psicopatológicos de ansiedad y depresión independientes. Cada ítem es valorado según una escala de cuatro puntos de frecuencia que va desde 0 a 3. Los ítems pertenecientes a la escala de depresión se refieren casi exclusivamente al estado anhedónico (5 de los 7 ítems componentes reflejan una incapacidad para experimentar placer), que se considera el rasgo central de la enfermedad depresiva y el mejor marcador clínico e indicador de mecanismos neurobiológicos alterados en la misma, pretendiendo la detección de trastornos del humor relativamente leves, como son aquellos que se presentan en ámbitos de asistencia no psiquiátricos. El paciente que cumplimente el instrumento debe referir cómo se siente en el momento presente incluyendo los días previos. Las puntuaciones mayores de 10 se consideran indicativas de morbilidad. Una puntuación de 8-10 se interpreta como caso borderline o fronterizo, y las puntuaciones inferiores a 8 indican ausencia de morbilidad significativa.

A pesar de la palabra "hospital" que figura en su denominación de origen, el HADS puede también ser utilizado en el trabajo comunitario, ya que es bien aceptado y fácil de cumplimentar, y suministra una clara distinción entre los dos conceptos de ansiedad y depresión. El HADS ha sido

comparado con escalas de valoración clínica, con entrevistas estandarizadas e instrumentos de cribaje como el GHQ y en todos estos estudios el instrumento ha demostrado una alta especificidad y sensibilidad en la detección de ansiedad y depresión en el paciente físicamente enfermo. Esta validada en castellano y se utilizó dicha versión.

### Cuestionario de Pittsburg de calidad del sueño (Buysse et al., 1989)

Aunque existe una diversidad de herramientas para el diagnóstico de los trastornos del sueño, el Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) ha sido considerado como una de las más apropiadas para valorar de forma cuantitativa la calidad del sueño en una amplia variedad de poblaciones clínicas. Fue desarrollado por el Departamento de Psiquiatría de la Universidad de Pittsburgh en 1988. Es un cuestionario breve, sencillo y bien aceptado por los pacientes. En población general, se puede utilizar como elemento de cribaje para detectar “buenos” y “malos” dormidores. En población psiquiátrica, puede identificar pacientes que presentan un trastorno del sueño concomitante con su proceso mental. Es capaz de orientar al clínico sobre los componentes del sueño más deteriorados. Permite la monitorización de los pacientes para: seguir la historia natural del trastorno del sueño que presentan; la influencia de la alteración del



sueño sobre el curso de los procesos psiquiátricos; la respuesta a los tratamientos específicos, etc. Como instrumento autoadministrado puede ser difícil de aplicar en pacientes con bajo nivel cultural. El PSQI ofrece una medida estandarizada y cuantitativa de la calidad del sueño que rápidamente identifica a “buenos” y “malos” dormidores, pero no proporciona un diagnóstico, aunque orienta al clínico hacia las áreas del sueño más deterioradas.

Es un cuestionario que evalúa tanto aspectos cualitativos como cuantitativos de la calidad del sueño en el mes previo a la aplicación del mismo. Consta de 24 preguntas, de las cuales 19 deben de ser respondidas por el propio sujeto y las 5 restantes por el compañero de habitación si lo hubiere. Tras la corrección se obtienen 7 puntuaciones que nos informan sobre diversos aspectos de la calidad del sueño: la calidad subjetiva, la latencia (entendiéndose como el tiempo que el paciente cree que tarda en dormirse), la duración, la eficiencia habitual (que valora el porcentaje de tiempo que el paciente cree que está dormido sobre el total de tiempo que permanece acostado), las perturbaciones (aquellas alteraciones como dolor, frío, nicturia, tos, etc.), el uso de hipnóticos, y la disfunción diurna (presentándose como la facilidad de quedarse dormido mientras se realiza alguna actividad o como un mayor cansancio diurno). A cada uno de estos componentes se le asigna una puntuación discreta que puede ir de 0 a 3;

indicando una puntuación de 0 que no existen problemas al respecto, mientras que una de 3 señala problemas graves. El sumatorio de todas ellas nos dará una puntuación total con un máximo de 21, presentando originalmente un punto de corte de 5 para catalogar a los sujetos entre «buenos dormidores» (menor o igual a 5) y «malos dormidores».

La versión validada al castellano del PSQI demostró tener, en la población general, una consistencia interna (Coeficiente  $\alpha$  de Crombach) de 0,81, con una sensibilidad de 88,63%, una especificidad del 74,99% y un valor predictivo positivo de 80,66%.

- Tratamiento que realiza en el momento de la inclusión en el estudio
  - Farmacológico:antidepresivos (tricíclicos, duales, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina), anticonvulsivantes, opioides (menores, mayores), AINEs, analgésicos, ansiolíticos.
  - Terapia cognitivo-conductual
  - Terapia de ejercicio físico programado
  - Programa de tratamiento multidisciplinar
  - Terapias no regladas

## ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Por tal de facilitar el análisis y la comprensión de los resultados las variables continuas: edad de inicio del dolor y de la fatiga, la escala EVA fatiga y dolor, sintomatología muscular, cognitiva, neurológica, inmunológica y disfunción neurovegetativa, y las escalas FIS8, FIS40, intensidad de la fatiga, SF36, SCL90R, HAD i PSQI, se ha categorizado en función del valor de su mediana.

## MÉTODO ESTADÍSTICO

En primer lugar se ha realizado una descripción de la muestra mediante frecuencias relativas y absolutas, de dispersión y tendencia central: media, mediana, desviación tipo, mínimo, máximo y el número válido de casos.

Se ha comprobado la homogeneidad de la muestra mediante: la prueba de Kolmogorov-Smimov para verificar que la muestra se ajusta a la distribución normal y la prueba de Levene para comprobar la homogeneidad de variancias.

Se ha estudiado la asociación entre variables categóricas mediante el coeficiente de correlación de Pearson (prueba  $\chi^2$ ) como medida de asociación.

Las comparaciones de medias entre variables continuas se han realizado mediante la prueba no paramétrica U de Mann-Whitney para muestras independientes.

Se ha calculado el índice de consistencia interna, alfa de Chronbach, para evaluar la fiabilidad de los ítems relacionados con la sintomatología muscular, cognitiva, neurológica e inmunológica y la disfunción neurovegetativa, con la finalidad de valorar la capacidad de obtener resultados consistentes en mediciones sucesivas del mismo fenómeno. Se ha aceptado para valores de alfa es superior o igual a 0,70.

Para evaluar qué variables pronostican la incapacidad laboral se ha realizado un regresión logística univariante para cada una de las variables estudiadas. El análisis multivariante se ha realizado mediante un análisis de regresión logística mediante el método por pasos hacia atrás manteniendo fijas las variables sexo y edad.

El error tipo I se ha fijado en un 5% basado en una desviación normal estandarizada ( $p < 0.05$ ) con un IC del 95%. Se ha utilizado el paquete estadístico SPSS v21.0 (licencia oficial).

## RESULTADOS

De los 1757 pacientes registrados, se incluyeron los pacientes activos y los inactivos que estaban de baja o que tenían una incapacidad. Estaban activos laboralmente en el momento del diagnóstico 450 pacientes (25.6%) e inactivos 1103 (62.8%). De los pacientes inactivos, estaban de baja 418 pacientes y tenían una incapacidad 218 pacientes. Por tanto, se estudiaron un total de 1086 pacientes: 450 activos (41,4%) y 636 inactivos (58.6%).

Tabla 1.

**Tabla 1.** Selección de los pacientes afectados de SFC para el estudio de incapacidad laboral

		n	%
Pacientes registrados		1086	
Situación laboral	Activo	450	41.5
	Inactivo	636	58.4
Tipo de Inactivo	Baja	418	
	Incapacidad	218	

El porcentaje de mujeres es superior al de hombres, 90% de los pacientes activos y 90.1% de los pacientes inactivos, sin diferencias significativas (DS) entre los dos grupos.

Del total de pacientes estudiados, el 39.4% se sitúa en la franja de los 41 a 50 años. El 27.3% de los activos eran  $\leq 40$  años frente al 20,4% de los inactivos y mayores de 50 años el 32,2% de los activos frente el 40.9% de los inactivos ( $p=0.004$ ). En el análisis univariante (tabla 2) se constata que la edad es un factor diferencial, presentando los mayores de 50 años más riesgo de pertenecer al grupo de inactivos, con un aumento del 70% de ser inactivos respecto a los  $\leq 40$  años (OR 1.70, IC95% 1.12-1.84,  $p = 0.004$ ).

**Tabla 2.** Análisis univariante. Variables socio-demográficas de los pacientes estudiados.

		n	OR	IC(95%)	p
<b>Grupo de edad</b>	1 $\leq 40$	253	1		<b>0.004 *</b>
	2 41 - 50	428	1.28	0.94 - 1.75	0.123
	3 $> 50$	405	<b>1.70</b>	<b>1.23 - 2.34</b>	<b>0.001 *</b>
<b>Edad inicio fatiga</b>	0 Menor edad inicio	577	1		
	1 Mayor edad inicio	502	<b>1.34</b>	<b>1.05 - 1.71</b>	<b>0.019 *</b>
<b>Edad inicio dolor</b>	0 Menor edad inicio	532	1		
	1 Mayor edad inicio	520	<b>1.44</b>	<b>1.12 - 1.84</b>	<b>0.004 *</b>

Dicha diferenciación se mantiene en el multivariado (OR 2.21, IC95% 1.41-3.46,  $p < 0.001$ ) (tabla 3).

**Tabla 3.** Análisis multivariante de los pacientes estudiados. Modelo por pasos atrás.

		<b>n</b>	<b>OR</b>	<b>IC(95%)</b>	<b>p</b>
<b>Sexo</b>	Hombre	108	1		
	Mujer	978	0.96	0.56 – 1.65	0.894
<b>Grupo de edad</b>	<=40	253	1		0.088
	41 - 50	428	1.34	0.85 – 2.10	0.208
	>50	405	<b>1.80</b>	<b>1.06 – 3.05</b>	<b>0.029 *</b>
<b>Edad inicio dolor</b>	Menor edad inicio	532	1		
	Mayor edad inicio	520	1.40	0.94 – 2.07	0.096
<b>EVA fatiga</b>	Menor fatiga	645	1		
	Mayor fatiga	441	<b>2.10</b>	<b>1.48 – 2.97</b>	<b>&lt;0.001 *</b>
<b>S. Neurológica</b>	Menor síntoma	480	1		
	Mayor síntoma	606	0.73	0.50 – 1.05	0.089
<b>D. Neurovegetativa</b>	Menor síntoma	674	1		
	Mayor síntoma	412	<b>1.83</b>	<b>1.24 – 2.68</b>	<b>0.002 *</b>
<b>Hiperlaxitud ligamentosa</b>	No	719	1		
	Si	365	1.38	0.96 – 1.99	0.084
<b>FIS 8</b>	Menor fatiga	563	1		
	Mayor fatiga	514	<b>1.57</b>	<b>1.09 – 2.25</b>	<b>0.015 *</b>
<b>SF36. Físico</b>	Menor CV	542	1		
	Mayor CV	541	<b>0.45</b>	<b>0.31 - 0,65</b>	<b>&lt;0.001 *</b>
<b>SF36. Mental</b>	Menor CV	542	1		
	Mayor CV	541	<b>0.52</b>	<b>0.34 – 0.78</b>	<b>0.002 *</b>
<b>HAD</b>	No sintomatología	250	<b>1</b>		<b>0.002 *</b>
	Dudoso	240	<b>2.04</b>	<b>1.25 – 3.33</b>	<b>0.004 *</b>
	Sintomatología	583	0.95	0.60 – 1.51	0.841

**OR:** odds ratio; **IC(95%);** Variables fijas sexo y edad.



En cuanto a la profesión, el 47.3% de los activos y el 41.2% de los inactivos eran trabajadores no especializados, tenían un trabajo especializado el 23.3% de los activos y el 28.1 de los inactivos ( $p < 0.001$ ).

Tabla 4.

**Tabla 4.** Descripción de los pacientes afectados de SFC según su situación laboral.

		Situación laboral						p
		Activo		Inactivo		Total		
		n	%	n	%	n	%	
<b>Sexo</b>	Hombre	45	10.0	63	9.9	108	9.9	0.959
	Mujer	405	90.0	573	90.1	978	90.1	
<b>Edad (agrupada)</b>	<=40	<b>123</b>	<b>27.3</b>	130	20.4	253	23,3	0.004*
	41 - 50	182	40.4	246	38.7	428	39.4	
	>50	145	32,2	<b>260</b>	<b>40.9</b>	405	37,3	
<b>Estado civil</b>	Casado	272	60.6	<b>428</b>	<b>67.4</b>	700	64.6	0.028*
	Soltero	<b>107</b>	<b>23.8</b>	107	16.9	214	19.7	
	Separado	60	13.4	90	14.2	150	13.8	
	Viudo	10	2.2	10	1.6	20	1.8	

<b>Profesión</b>	Trabajador no especializado	<b>213</b>	<b>47.3</b>	262	41.2	475	43.7	<0.001*
	Trabajador especializado	105	23.3	179	28.1	284	26.2	
	Administrativo	92	20.4	111	17.5	203	18.7	
	Docente	14	3.1	15	2.4	29	2.7	
	Autonomo	7	1.6	7	1.1	14	1.3	
	Liberal	16	3.6	23	3.6	39	3.6	
	Artesano-artista	1	.2	5	.8	6	.6	
	Estudiante	2	.4	1	.2	3	.3	
	Ama de casa	.		33	5.2	33	3.0	
<b>Nivel educación</b>	E.Primarios	69	15.3	109	17.1	178	16.4	0.506
	Graduado escolar	66	14.7	105	16.5	171	15.7	
	Bach. / FP	188	41.8	248	39.0	436	40.1	
	E.Universitarios	126	28.0	169	26.6	295	27.2	
	Sabe leer y escribir	1	.2	5	.8	6	.6	
	Total	450		636		1086		

No había DS entre los dos grupos en la presencia de antecedentes familiares, personales, desencadenante aparente y forma de inicio de la fatiga. Tabla 5.

**Tabla 5.** Antecedentes y forma de inicio de dolor y fatiga

		Situación laboral							p
		Activo		Inactivo		Total			
		n	%	n	%	n	%		
Antecedentes Familiares	No	277	61.6	410	64.5	687	63.3	0.327	
	Si	173	38.4	226	35.5	399	36.7		
Antecedentes Personales	No	69	15.3	106	16.7	175	16.1	0.556	
	Si	381	84.7	530	83.3	911	83.9		
Desencadenante aparente	Trauma físico	20	4.4	44	6.9	64	5.9	0.082	
	Intoxicación	4	.9	10	1.6	14	1.3		
	AVE	83	18.4	142	22.3	225	20.7		
	IQ	18	4.0	29	4.6	47	4.3		
	Proceso Infeccioso	61	13.6	80	12.6	141	13.0		
	Embarazo	43	9.6	71	11.2	114	10.5		
	Cirugía bariátrica	1	.2	0	0.0	1	.1		
	Otros	137	30,4	145	22,8	282	26,0		
	Ninguno	83	18,4	115	18,1	198	18,2		
Forma de inicio	Súbito	69	15.3	105	16.5	174	16.0	0.856	
	Gradual	332	73.8	459	72.2	791	72.8		
	Insidioso	48	10.7	69	10.8	117	10.8		
	No recuerda	1	.2	3	.5	4	.4		
Curso evolutivo de la fatiga continuo	No	47	10.4	50	7.9	97	8.9	0.142	
	Si	403	89.6	586	92.1	989	91.1		

Tipo continuo	Mejoria desde inicio	8	2.0	4	.7	12	1.2	0.131
(n=989)	Empeoramiento desde inicio	395	98.0	581	99.1	976	98.7	
	No consta	.		1	.2	1	.1	
	Total	450		636		1086		

En los pacientes activos la edad de inicio de la fatiga y el dolor fue menor que en los inactivos. El inicio de la fatiga se situaba en 36 (DE 10.3) años en los activos y de 37.8 (DE 9.5) años en los inactivos ( $p=0,002$ ) y el inicio del dolor de 36.6 (DE10,2) años en los activos y de 38.4 (DE 9.5) años en los inactivos ( $p=0.002$ ). En el análisis univariante (tabla 2), la edad de inicio de la fatiga y del dolor son un factor diferencial, a mayor edad de inicio, más riesgo de pertenecer al grupo de inactivos, OR 1.34, IC95% 1.05-1.71,  $p =0.019$  para la edad de inicio de la fatiga y OR 1.44, IC95% 1.12-1.84,  $p=0.004$  para la edad de inicio del dolor. Dicha diferenciación no se mantiene en el multivariado.

Globalmente, el tiempo de evolución de la fatiga y del dolor fue de 123 meses y 114 meses respectivamente lo que supone una demora en el diagnóstico de unos 9 años aproximadamente. No había DS en el tiempo de evolución de la fatiga y del dolor (tabla 6).

**Tabla 6.** Dolor y fatiga de pacientes afectos de SFC

N=1086	Situación laboral						p
	Activo		Inactivo		Total		
	n	media ; DE ; mediana	n	media ; DE ; mediana	n	media ; DE ; mediana	
Edad inicio fatiga	449	36.0 ; 10.3 ; 36.0	630	37.8 ; 9,5 ; 38.0	1079	37.0 ; 9,9 ; 38.0	0.002*
Edad inicio dolor (años)	433	36.6 ; 10.2 ; 37.0	619	38.4 ; 9,5 ; 39.0	1052	37.7 ; 9,8 ; 38.0	0.002*
Tiempo evolución fatiga	447	119.1 ; 91.6 ; 96.0	630	125.6 ; 104.5 ; 96.0	1077	122.9 ; 99.4 ; 96.0	0.839
Tiempo evolución dolor (meses)	447	109.4 ; 94.9 ; 96.0	631	117.4 ; 103.7 ; 96.0	1078	114.1 ; 100.2 ; 96.0	0.301

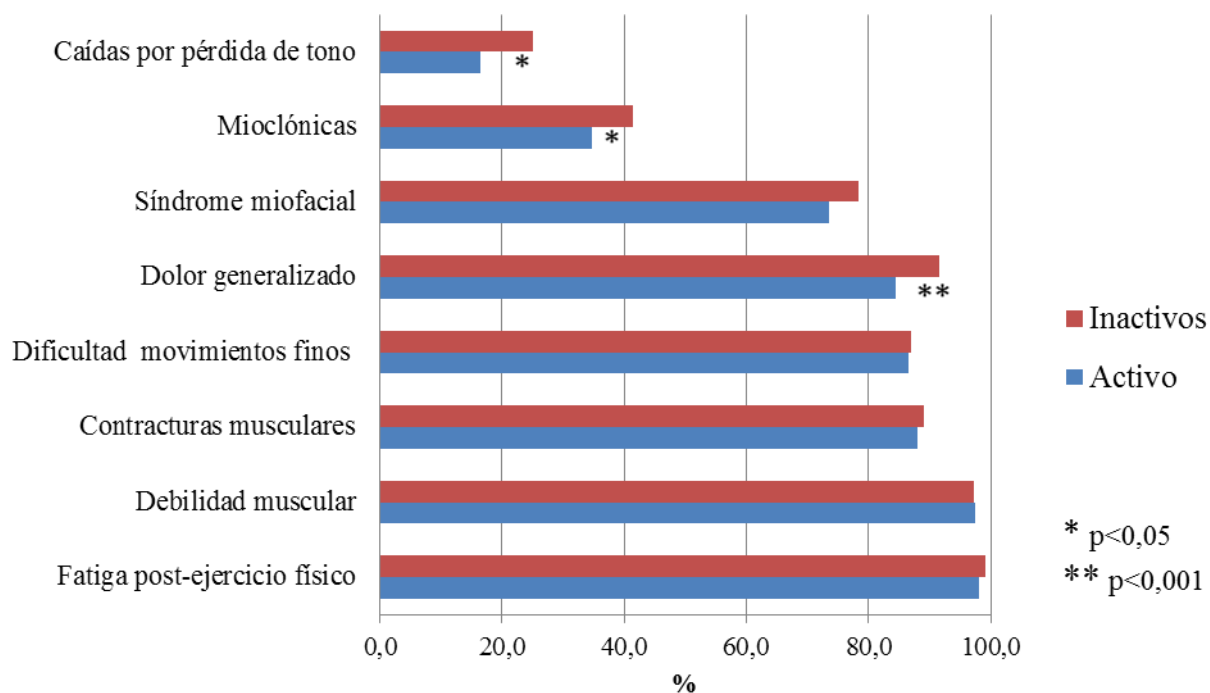
El 86,5% de los pacientes referían clínica de cefalea recurrente, pero no había DS entre los dos grupos. Presentaban sueño no reparador el 98,3%, sin DS entre los grupos. Tabla 7.

**Tabla 7.** Cefalea recurrente y sueño no reparador de pacientes de SFC

		Situación laboral						p
		Activo		Inactivo		Total		
		n	%	n	%	n	%	
Cefalea recurrente	No	64	14.2	83	13.1	147	13.5	0.578
	Si	386	85.8	553	86.9	939	86.5	
Sueño no reparador	No	8	1.8	10	1.6	18	1.7	0.794
	Si	442	98.2	626	98.4	1068	98.3	
	Total	450		636		1086		

Los pacientes inactivos tenían mayor número de síntomas musculares, cognitivos, neurológicos, neurovegetativos e inmunológicos que los activos laboralmente ( $p < 0.001$  en el global de todos los grupos). Por bloques sintomáticos, la sintomatología cognitiva y la de la disfunción neurovegetativa fueron los más prevalentes. Sintomatología muscular: la fatiga post-ejercicio físico (99% en inactivos y 98% en activos) es la más prevalente en los dos grupos, seguida de la debilidad muscular (97% en inactivos y 97.6% en activos) y las mioclonías (41,5% en inactivos y 34.7% en activos) y las caídas por pérdida de tono (25% en inactivos y 16.4% en activos) los síntomas menos prevalentes. Hay DS en el dolor generalizado, las mioclonías y las caídas por pérdida de tono, siendo más frecuentes en los pacientes inactivos (figura 1).

**Figura 1. Sintomatología muscular de pacientes afectos de SFC**



En el análisis univariante (tabla 8), presentar más síntomas un factor de riesgo de ser inactivo respecto a tener menos sintomatología (OR 1.50, IC95% 1.15-1.96,  $p=0.002$ ). Dicha diferenciación no se mantiene en el multivariante.

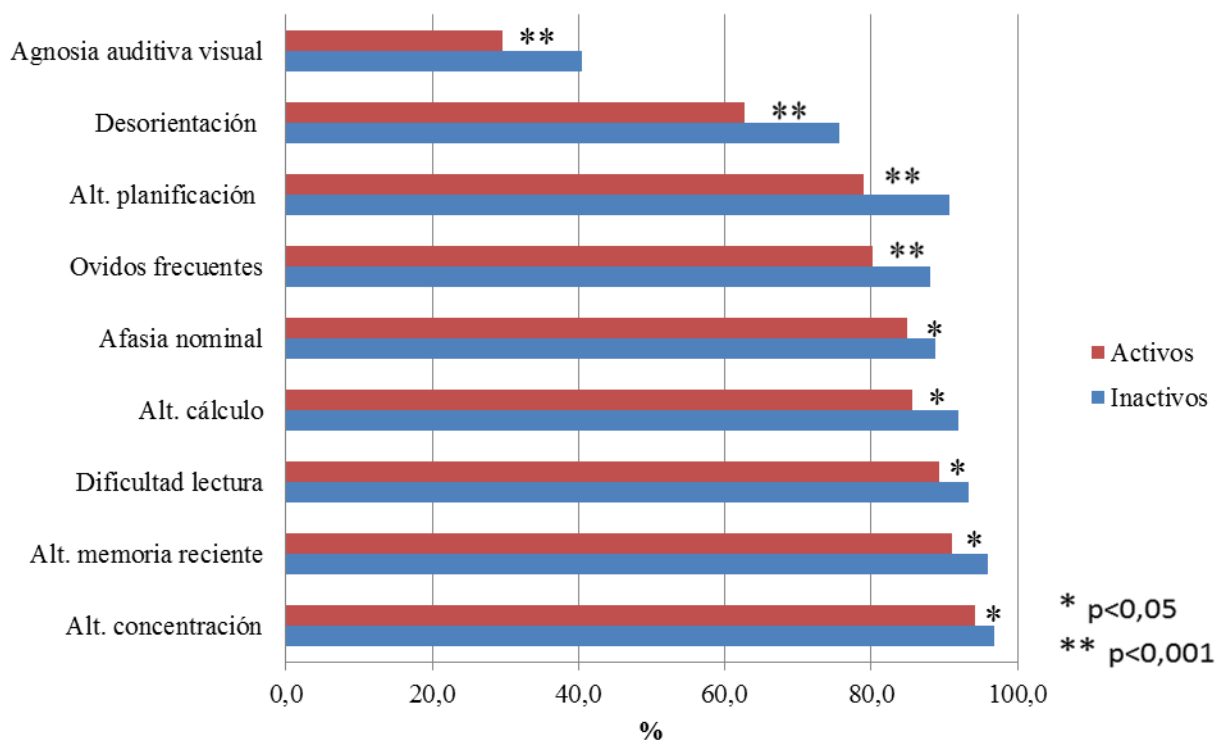
**Tabla 8.** Análisis univariante. Sintomatología de los pacientes afectos de SFC

		<b>n</b>	<b>OR</b>	<b>IC(95%)</b>	<b>p</b>
<b>S. Muscular</b>	Menor síntoma	313	1		
	Mayor síntoma	773	<b>1.50</b>	<b>1.15 - 1,96</b>	<b>0.002 *</b>
<b>S. Cognitiva</b>	Menor síntoma	792	1		
	Mayor síntoma	294	<b>1.74</b>	<b>1.31 – 2.30</b>	<b>&lt;0.001 *</b>
<b>S. Neurológica</b>	Menor síntoma	480	1		
	Mayor síntoma	606	<b>1.66</b>	<b>1.30 – 2.13</b>	<b>&lt;0.001 *</b>
<b>D. Neurovegetativa</b>	Menor síntoma	674	1		
	Mayor síntoma	412	<b>2.21</b>	<b>1.71 – 2.87</b>	<b>&lt;0.001 *</b>
<b>S. Inmunológica</b>	Menor síntoma	599	1		

En cuanto a la sintomatología cognitiva, todos los síntomas menos los episodios de afasia nominal son más prevalentes en los pacientes inactivos de forma significativa. Las alteraciones en la concentración, en la memoria reciente, dificultad en la lectura y en el cálculo son los 4 síntomas más prevalentes, y son referidos por los dos grupos en más del 85% de los pacientes. Destacar las diferencias en la presencia de alteraciones en la planificación de tareas con un 90.7% y 78.9% en pacientes inactivos e inactivos respectivamente, la confusión con olvidos frecuentes (88.1% y 80.2% en inactivos e inactivos) y la agnosia auditiva y visual, esta última presente en el 40.4% de los pacientes inactivos y en el 29.6% de los pacientes activos (figura 2).



Figura 2. Sintomatología cognitiva de pacientes afectos de SFC

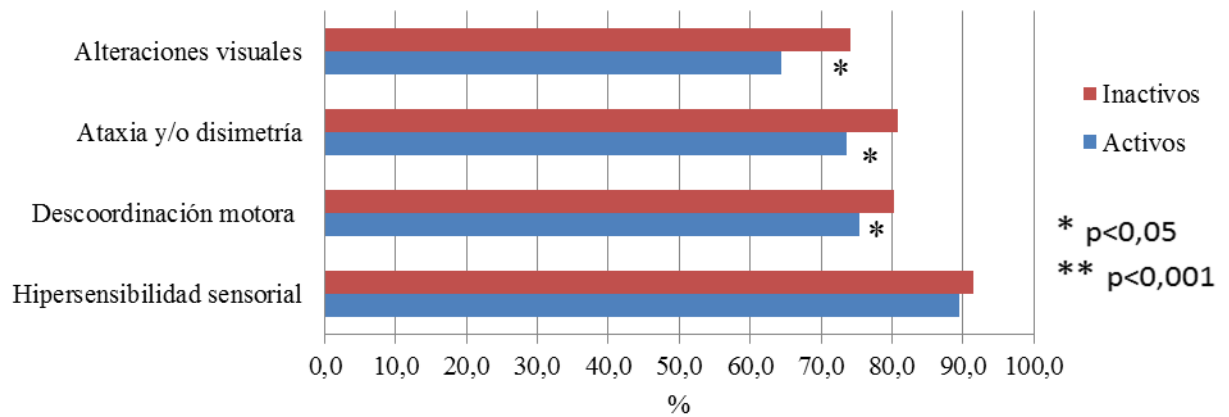


En el análisis univariante (tabla 8), presentar mayor número de síntomas es factor de riesgo de ser inactivo respecto a tener menos síntomas (OR 1.74, IC95% 1.31-2.30,  $p < 0.001$ ). Dicha diferenciación no se mantiene en el multivariado.

De la sintomatología neurológica, la hipersensibilidad sensorial es el síntoma más prevalente en los dos grupos, alrededor del 90% pero sin DS. La ataxia, las alteraciones visuales y la descoordinación motora son menos

prevalentes pero difieren de forma significativa en los dos grupos (figura 3).

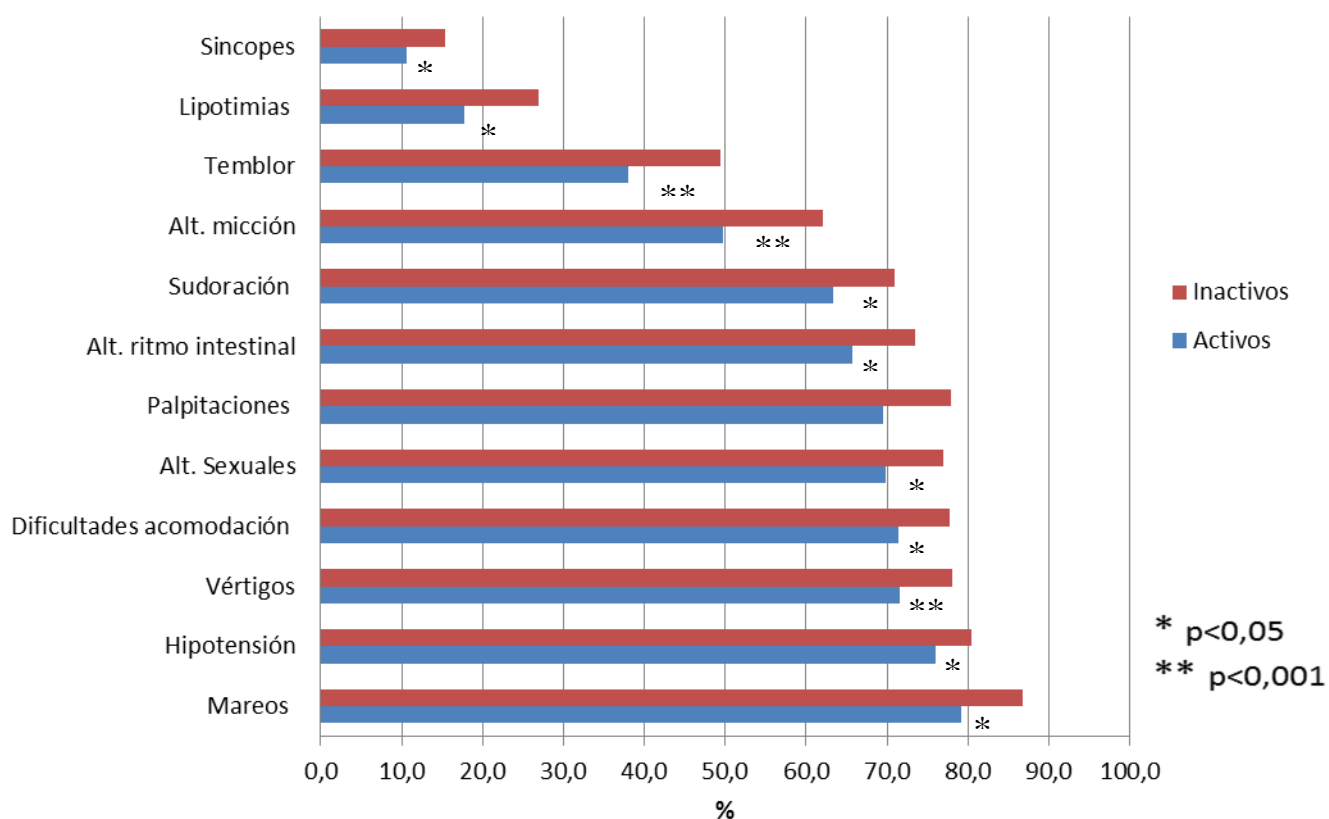
Figura 3. Sintomatología neurológica de pacientes afectados de SFC



En el análisis univariante (tabla 8), presentar más sintomatología es factor de riesgo de ser inactivo (OR 1.66, IC95% 1.30-2.13). Las diferencias no se mantienen en el multivariante.

En la disfunción neurovegetativa todos los síntomas son más prevalentes en los pacientes inactivos de forma significativa. La inestabilidad cefálica, los episodios de hipotensión ortostática, los vértigos y las dificultades en la acomodación visual son la sintomatología más prevalente en los dos grupos, con un porcentaje mayor al 70%. Como sintomatología neurovegetativa menos presente están los síncope y las lipotimias (menos del 30%) pero aún así más presentes en los pacientes inactivos. Figura 4.

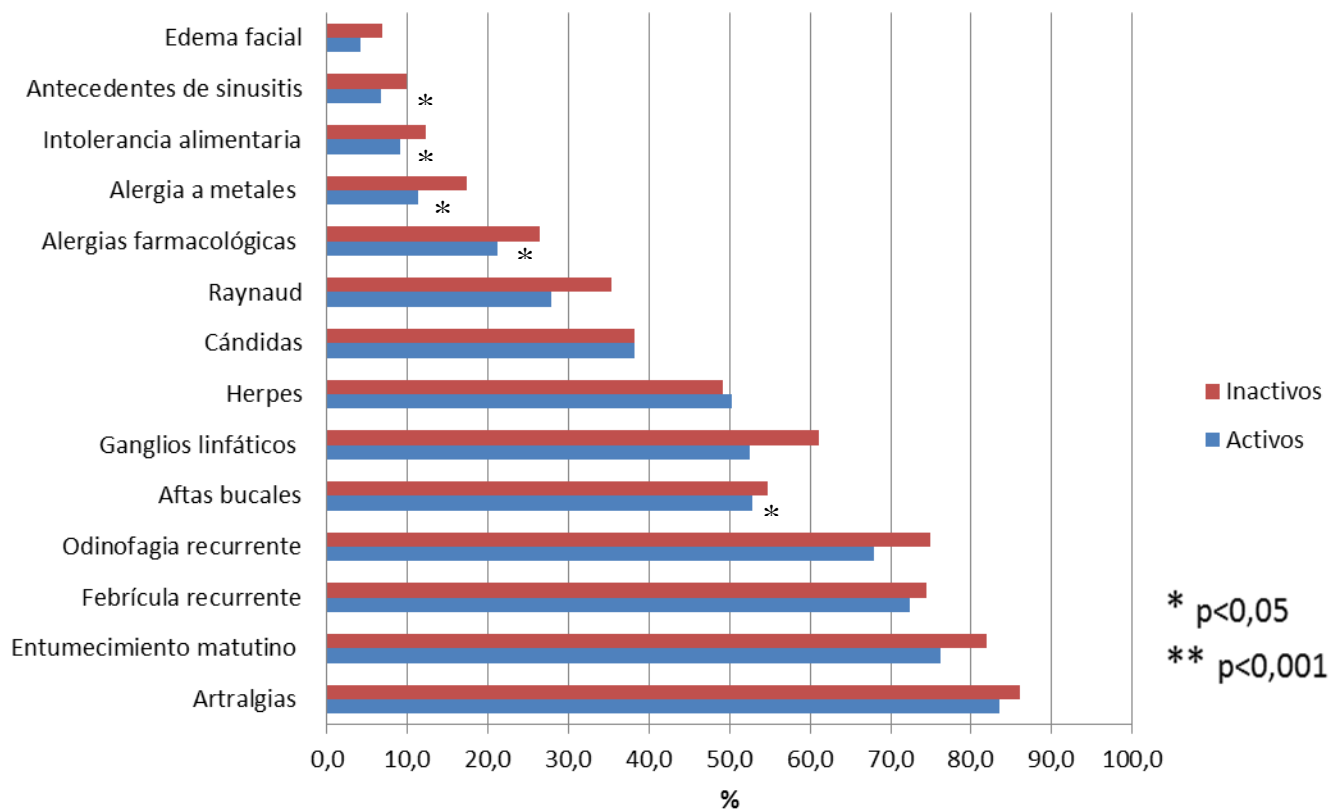
Figura 4. Sintomatología neurovegetativa de pacientes afectos de SFC



En el análisis univariante (tabla 8), presentar mayor número de síntomas es factor de riesgo de ser inactivo respecto a tener menos sintomatología (OR 2.21 IC95% 1.71-2.87, p<0.001). Dicha diferenciación se mantiene en el multivariado (OR 1.83 IC95% 1.24-2.68, p =0.002) (tabla 3).

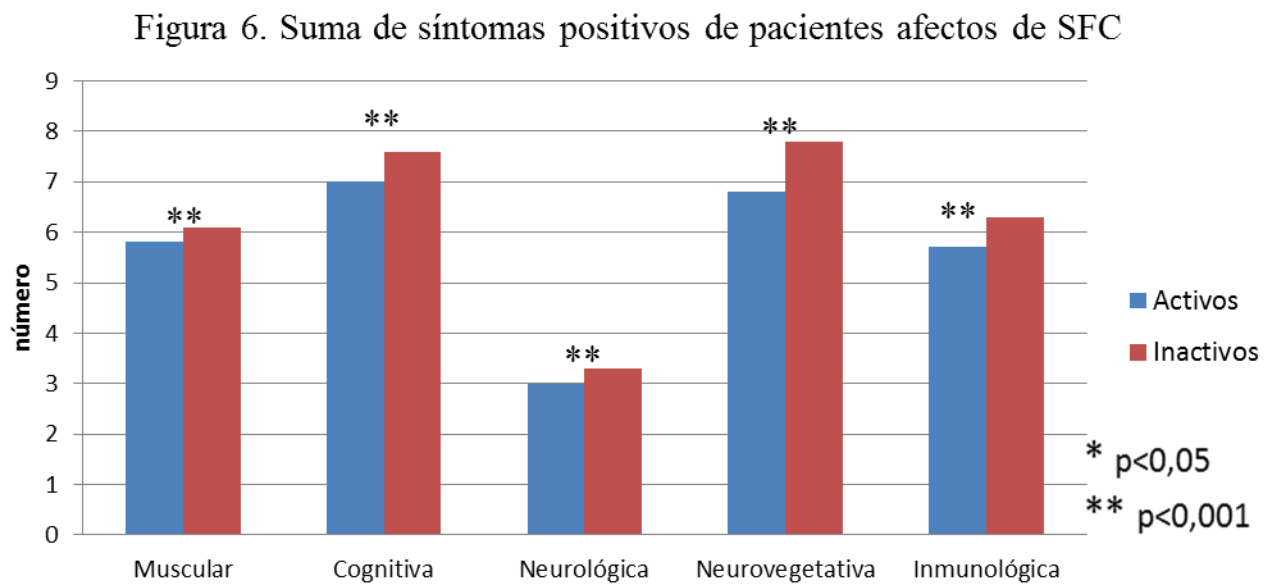
Sintomatología inmunológica: de los 14 síntomas, seis, las alergias farmacológicas múltiples, la intolerancia alimentaria, la alergia a metales, los antecedentes de sinusitis, los antecedentes de aftas bucales y los antecedentes de candidiasis eran más frecuentemente referidos por los pacientes inactivos. La sintomatología más presente en los dos grupos eran las artralgias migratorias (85% aproximadamente), el entumecimiento matutino generalizado, la odinofagia recurrente y la febrícula recurrente en más del 75% de los pacientes pero sin presentar diferencias entre los grupos. Figura 5.

Figura 5. Sintomatología inmunológica de pacientes afectados de SFC



En el análisis univariado (tabla 8), presentar mayor número de síntomas es factor de riesgo de ser inactivo respecto a tener menos sintomatología (OR 1.56 IC95% 1.22-2.00,  $p=0.006$ ). Dicha diferenciación no se mantiene en el multivariado.

La media del número de síntomas presentes en cada paciente de cada grupo sintomático era mayor de forma significativa en los pacientes inactivos ( $p<0.001$ ). Figura 6.



Los pacientes inactivos tenían más comorbilidades. Del global, el síndrome seco, el trastorno de angustia y el dolor mandibular eran las más prevalentes. La fibromialgia (46% en activos, 62% en inactivos) y la enfermedad vertebral degenerativa o mecánica (49% activos, 59% inactivos) fueron las comorbilidades con mayor significación estadística entre los dos grupos ( $p < 0.001$ ). Figuras 7 y 8.

Figura 7. Comorbilidades de pacientes afectados de SFC (1)

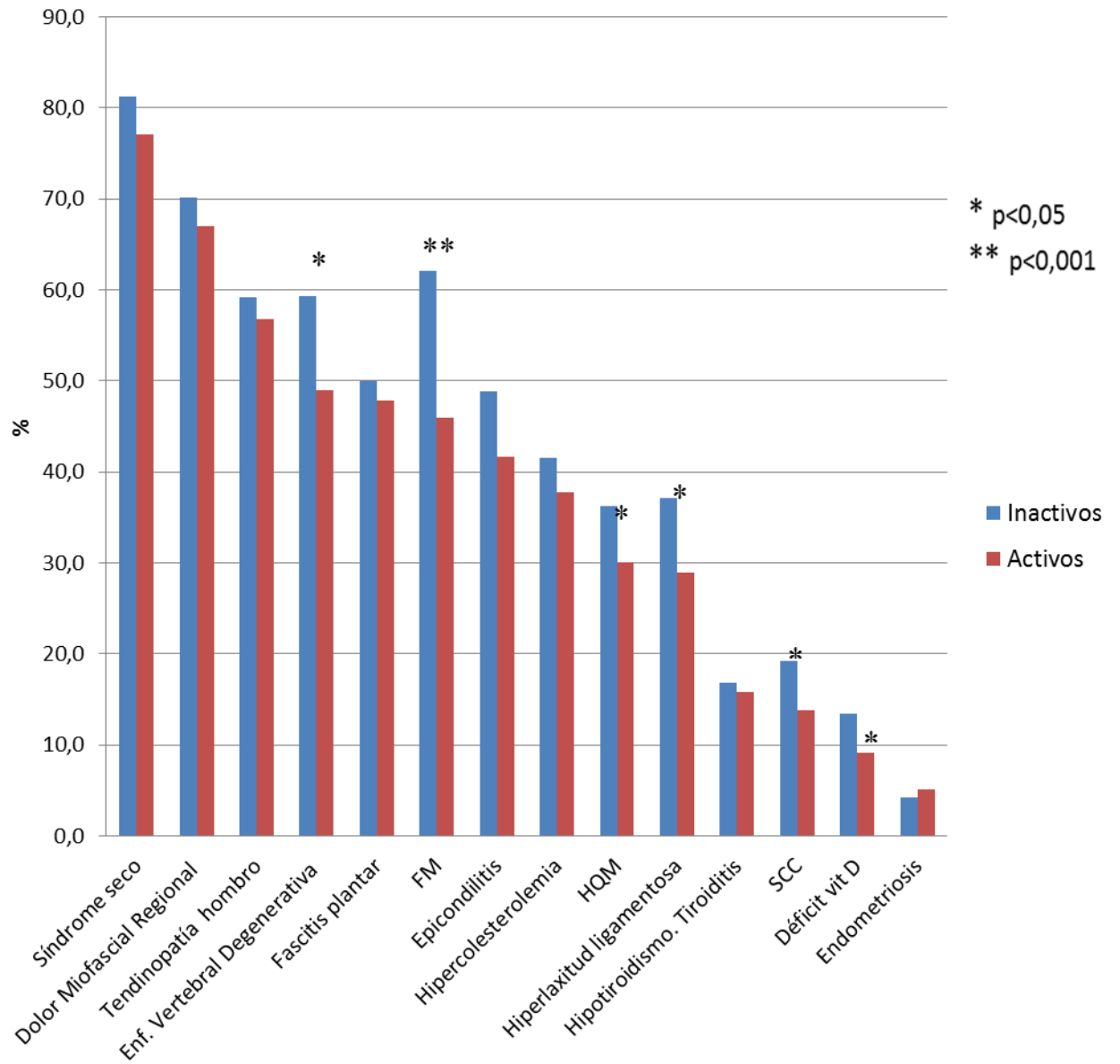
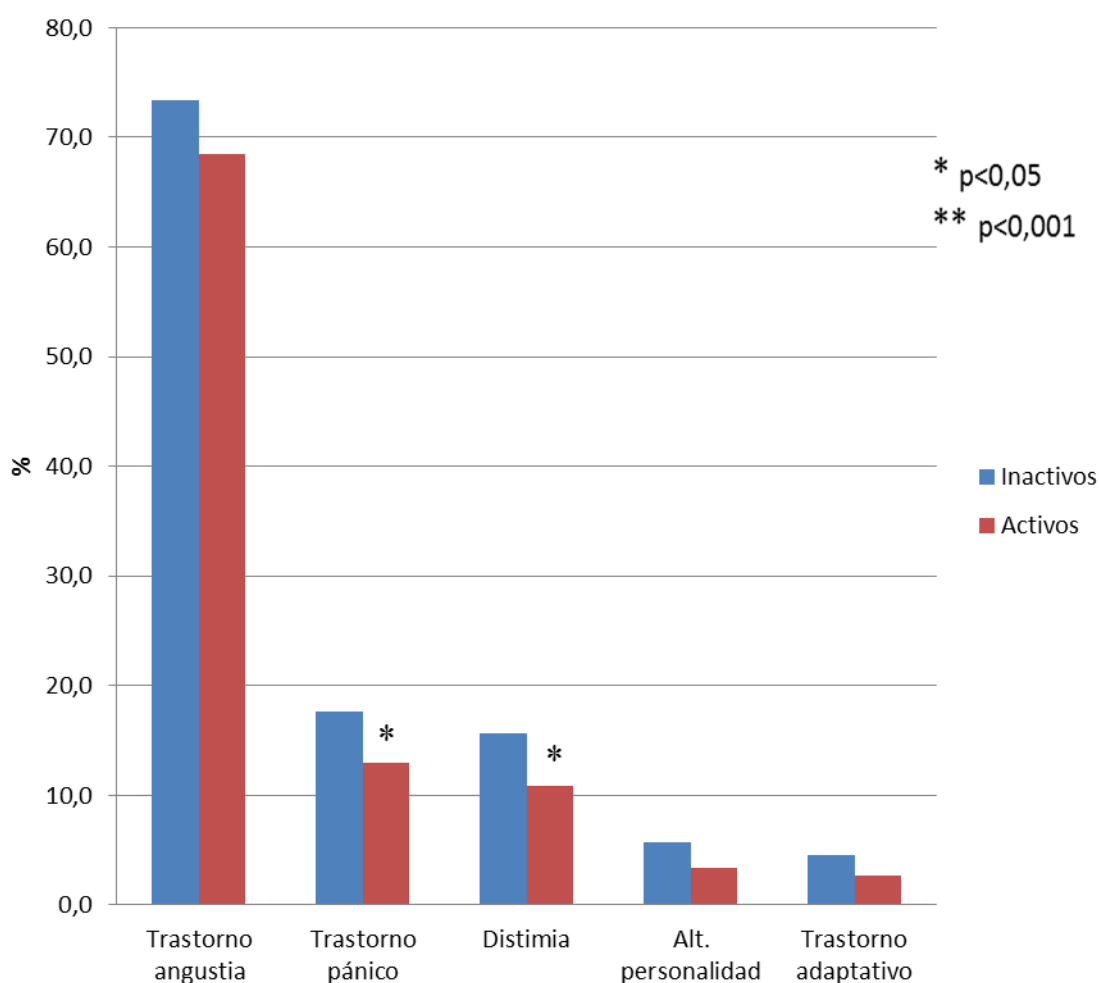


Figura 8. Comorbilidades de pacientes afectos de SFC (2)



En el análisis univariante (tabla 9), la FM, la enfermedad vertebral degenerativa, la epicondilitis, el síndrome del túnel carpiano, el déficit de vitamina D, la HQM, la distimia, el trastorno de pánico y la hiperlaxitud ligamentosa son factor de riesgo para estar inactivo, destacando los dos primeros. Los pacientes con FM tienen un aumento del 92% de ser inactivos respecto los que no tienen FM (OR 1.92, IC95% 1.50-2.45,  $p < 0.001$ ) y la presencia de enfermedad vertebral degenerativa aumenta en un 48% el riesgo de ser inactivo (OR 1.52, IC95% 1.19-1.94,  $p < 0.001$ ).



**Tabla 9.** Análisis univariante. Comorbilidades de los pacientes afectados de SFC.

		n	OR	IC(95%)	p
<b>Fibromialgia</b>	0 No	484	1		
	1 Si	601	<b>1.92</b>	<b>1.50 - 2.45</b>	<b>&lt;0.001 *</b>
<b>Enf. Vertebral Degenerativa</b>	0 No	487	1		
	1 Si	596	<b>1.52</b>	<b>1.19 - 1.94</b>	<b>&lt;0.001 *</b>
<b>Epicondilitis</b>	0 No	586	1		
	1 Si	497	<b>1.34</b>	<b>1.05 - 1.71</b>	<b>0.018 *</b>
<b>Síndrome del túnel carpiano</b>	0 No	900	1		
	1 Si	184	<b>1.49</b>	<b>1.07 - 2.08</b>	<b>0.019 *</b>
<b>Osteoporosis</b>	0 No	956	1		
	1 Si	126	1.53	1.03 - 2.27	0.034 *
<b>HQM</b>	0 No	719	1		
	1 Si	365	<b>1.32</b>	<b>1.02 - 1.71</b>	<b>0.035 *</b>
<b>Distimia</b>	0 No	934	1		
	1 Si	148	<b>1.51</b>	<b>1.05 - 2.18</b>	<b>0.027 *</b>
<b>Trastorno de pánico</b>	0 No	914	1		
	1 Si	170	<b>1.44</b>	<b>1.02 - 2.03</b>	<b>0.036 *</b>
<b>Hiperlaxitud ligamentosa</b>	0 No	719	1		
	1 Si	365	<b>1.45</b>	<b>1.12 - 1.88</b>	<b>0.005 *</b>

Ninguna de las comorbilidades mantiene las diferencias en el análisis multivariante.

Respecto al tratamiento recibido previamente al diagnóstico, no había diferencias entre los dos grupos. El 76% de los pacientes habían recibido tratamiento farmacológico, el 2.4% terapia cognitivo-conductual, tratamientos alternativos el 1.4%, el 0.5% terapia de ejercicio programado y ningún paciente había estado dentro de un programa de tratamiento multidisciplinar. Tabla 10.

**Tabla 10.** Tratamiento de pacientes afectos de SFC

	Situación laboral						p
	Activo		Inactivo		Total		
	n	%	n	%	n	%	
Tratamiento farmacológico	340	75.6	481	75.7	821	75.7	0.942
Terapia cognitivo-conductual	8	1.8	18	2.8	26	2.4	0.264
Terapia de ejercicio físico programado	2	.4	3	.5	5	.5	0.947
Programa de tratamiento multidisciplinar	.	.	.	.	.	.	.
Tratamientos alternativos	6	1.3	9	1.4	15	1.4	0.910
Otros	20	4.5	32	5.0	52	4.8	0.657
Total	450		636		1086		

El dolor y la fatiga medidos por la escala EVA fueron más intensos en los pacientes inactivos con DS ( $p=0.002$ ). La media de fatiga fue de 8.3;1.1 puntos en los pacientes inactivos frente a 8.1;1.0 puntos en activos y la media del dolor de 7.5;1.8 en inactivos frente a 7.3;1.9 en activos (tabla 11).

**Tabla 11.** EVA de pacientes afectados de SFC

	Situación laboral						p
	Activo		Inactivo		Total		
N=1086	n	media ; DE ; mediana	n	media ; DE ; mediana	n	media ; DE ; mediana	
EVA fatiga	450	8.1 ; 1.0 ; 8.0	636	8.4 ; 1.2 ; 8.0	1086	8.3 ; 1.1 ; 8.0	<0.001*
EVA dolor	450	7.3 ; 1.9 ; 8.0	636	7.6 ; 1.8 ; 8.0	1086	7.5 ; 1.8 ; 8.0	<0.001*

En el análisis univariante (tabla 12) tener mayor fatiga es factor de riesgo de ser inactivo (OR 2.24 IC95% 1.73-2.89,  $p<0.001$ ) o tener mayor fatiga duplica en 2.24 la probabilidad de ser inactivo.

**Tabla 12.** Análisis univariante. Cuestionarios y escalas

		n	OR	IC(95%)	p
<b>EVA fatiga</b>	0 Menor fatiga	645	1		
	1 Mayor fatiga	441	<b>2.24</b>	<b>1.73 - 2.89</b>	<b>&lt;0.001 *</b>
<b>EVA dolor</b>	0 Menor dolor	846	1		
	1 Mayor dolor	240	<b>1.75</b>	<b>1.29 - 2.38</b>	<b>&lt;0.001 *</b>
<b>FIS 8</b>	0 Menor fatiga	563	1		
	1 Mayor fatiga	514	<b>2.44</b>	<b>1.90 - 3.13</b>	<b>&lt;0.001 *</b>
<b>FIS 40</b>	0 Menor fatiga	512	1		
	1 Mayor fatiga	463	<b>2.60</b>	<b>2.00 - 3.39</b>	<b>&lt;0.001 *</b>
<b>Intensidad Fatiga</b>	0 Menor fatiga	562	1		
	1 Mayor fatiga	506	<b>2.32</b>	<b>1.81 - 2.98</b>	<b>&lt;0.001 *</b>
<b>SF36. Físico</b>	0 Menor CV	542	1		
	1 Mayor CV	541	<b>0.48</b>	<b>0.38 - 0.62</b>	<b>&lt;0.001 *</b>
<b>SF36. Mental</b>	0 Menor CV	542	1		
	1 Mayor CV	541	<b>0.66</b>	<b>0.52 - 0.84</b>	<b>&lt;0.001 *</b>
<b>SCL90R - GSI</b>	0 Menor síntoma	448	1		
	1 Mayor síntoma	430	<b>1.98</b>	<b>1.51 - 2.61</b>	<b>&lt;0.001 *</b>
<b>HAD</b>	0 No sintomatología	250	1		<b>&lt;0.001 *</b>
	1 Dudoso	240	<b>1.86</b>	<b>1.30 - 2.67</b>	<b>&lt;0,001 *</b>
	2 Sintomatología	583	<b>1.82</b>	<b>1.35 - 2.45</b>	<b>&lt;0,001 *</b>
<b>PSQI</b>	0 Menor calidad sueño	572	1		
	1 Mayor calidad sueño	446	<b>1.47</b>	<b>1.14 - 1.90</b>	<b>0.003 *</b>

Dicha diferenciación se mantiene en el multivariante (OR 2.09 IC95% 1.47-2.97,  $p < 0.001$ ), tabla 3. Mayor nivel de dolor también es factor de riesgo de ser inactivo (OR 1.75 IC95% 1.29-2.38,  $p < 0.001$ ) pero no se mantiene en el multivariado.

Los pacientes inactivos obtienen puntuaciones mayores con DS en los dos cuestionarios de impacto de la fatiga, FIS 8 y FIS 40, en este último en el global y en los tres decatipos que valora ( $p < 0.001$ ). Los pacientes inactivos refieren mayor intensidad de la fatiga medida por la escala de intensidad de la fatiga ( $p < 0.001$ ). Figura 9, 10 y 11.

Figura 9. FIS 8 de pacientes afectos de SFC

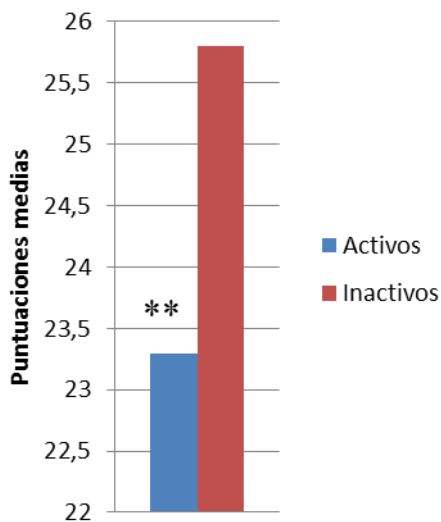
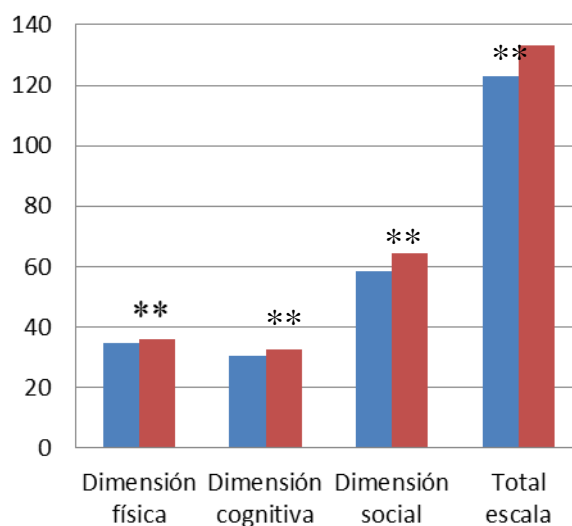
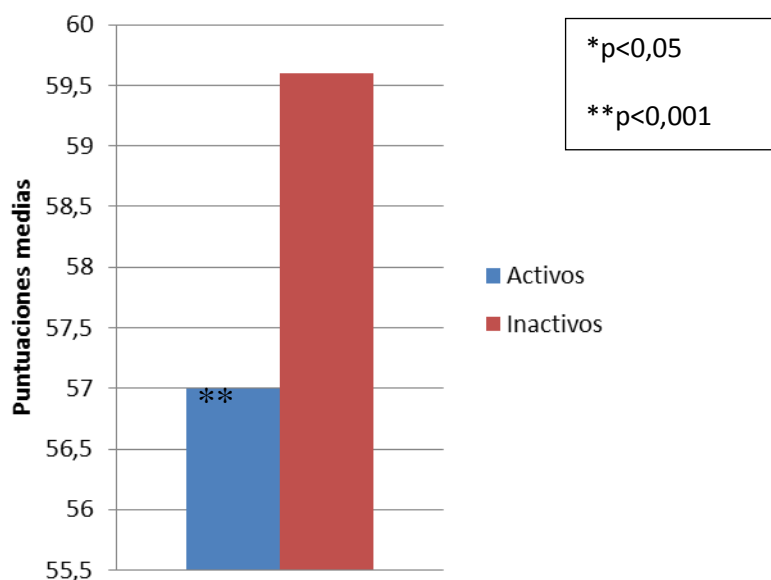


Figura 10. FIS 40 de pacientes afectos de SFC



**Figura 11.** Intensidad de fatiga de pacientes afectos de SFC

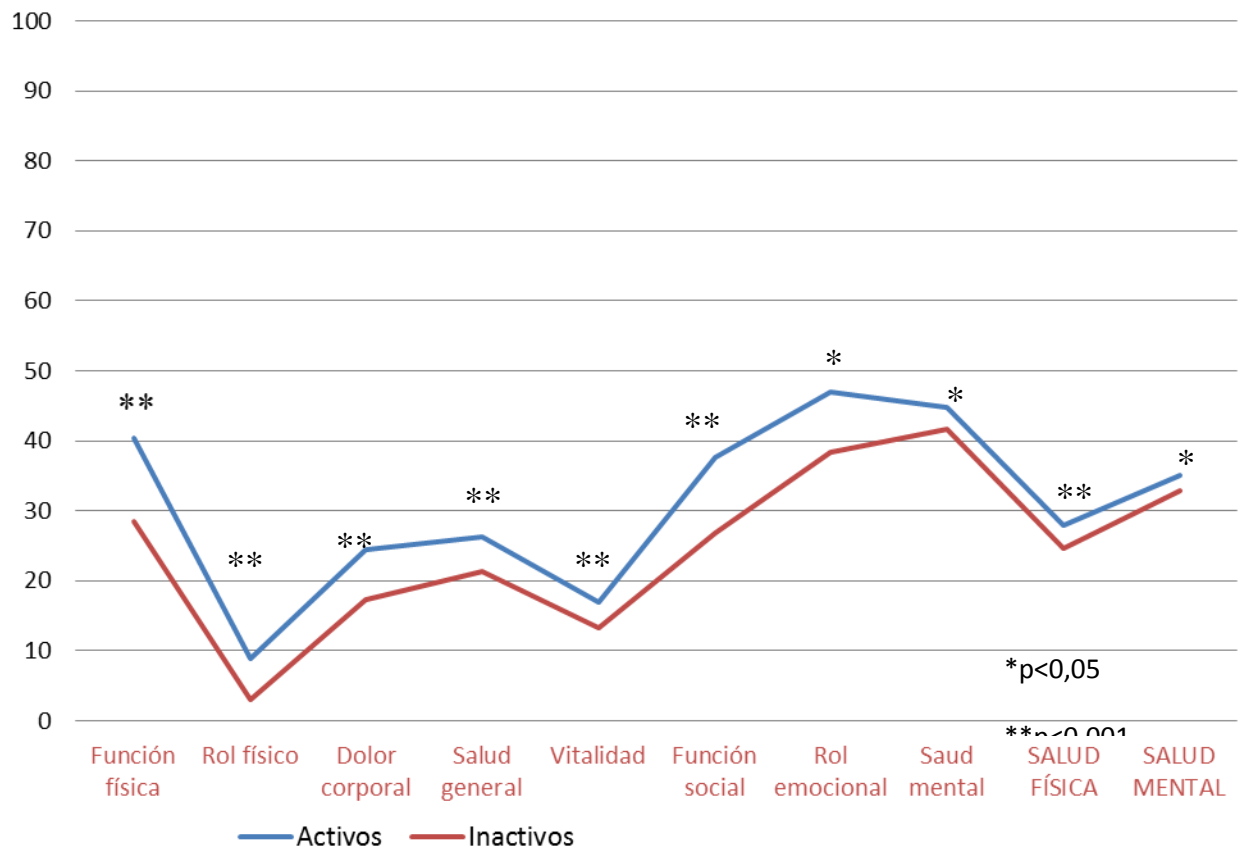


En el análisis univariante mayores puntuaciones en las tres escalas son factor de riesgo para ser inactivo. Para el cuestionario FIS 8, OR 2.44 IC95% 1.90-3.13,  $p<0.001$ ; FIS 40, OR 2.60 IC95% 2.00-3.39,  $p<0.001$ ; intensidad de fatiga, OR 2.32 IC95% 1.81-2.98,  $p<0.001$  (tabla 12). En el multivariante, el FIS 8 mantiene las diferencias, los pacientes con mayor fatiga tienen un aumento del 49% de ser inactivos respecto a tener menor fatiga (OR 1.51 IC95% 1.04-2.18,  $p=0.030$ ).

La calidad de vida está afectada en todos los pacientes, obteniéndose puntuaciones medias globales inferiores a 45 puntos en todos los decatipos. En la comparativa entre activos e inactivos, todos los decatipos y los totales físico y mental muestran DS con una peor calidad de vida en los inactivos. Las puntuaciones más bajas se dan en el rol físico (3.1;13.1 en inactivos y

8.8;20.8 en activos), vitalidad (13.9;14.1 en inactivos y 16.98;14.1 en activos) y el dolor corporal (17.3;17.0 en inactivos y 24.5;19.2 en activos). Todos los decatipos muestran DS con  $p < 0.001$  menos el rol emocional ( $p = 0.001$ ) y la salud mental ( $p = 0.012$ ). En el total de salud física y mental, se afecta globalmente más la salud física y es la que muestra mayores diferencias entre grupos,  $p < 0,001$  frente a  $p = 0,004$  en salud mental (Figura 12).

Figura 12. Calidad de vida SF-36 de pacientes afectos de SFC

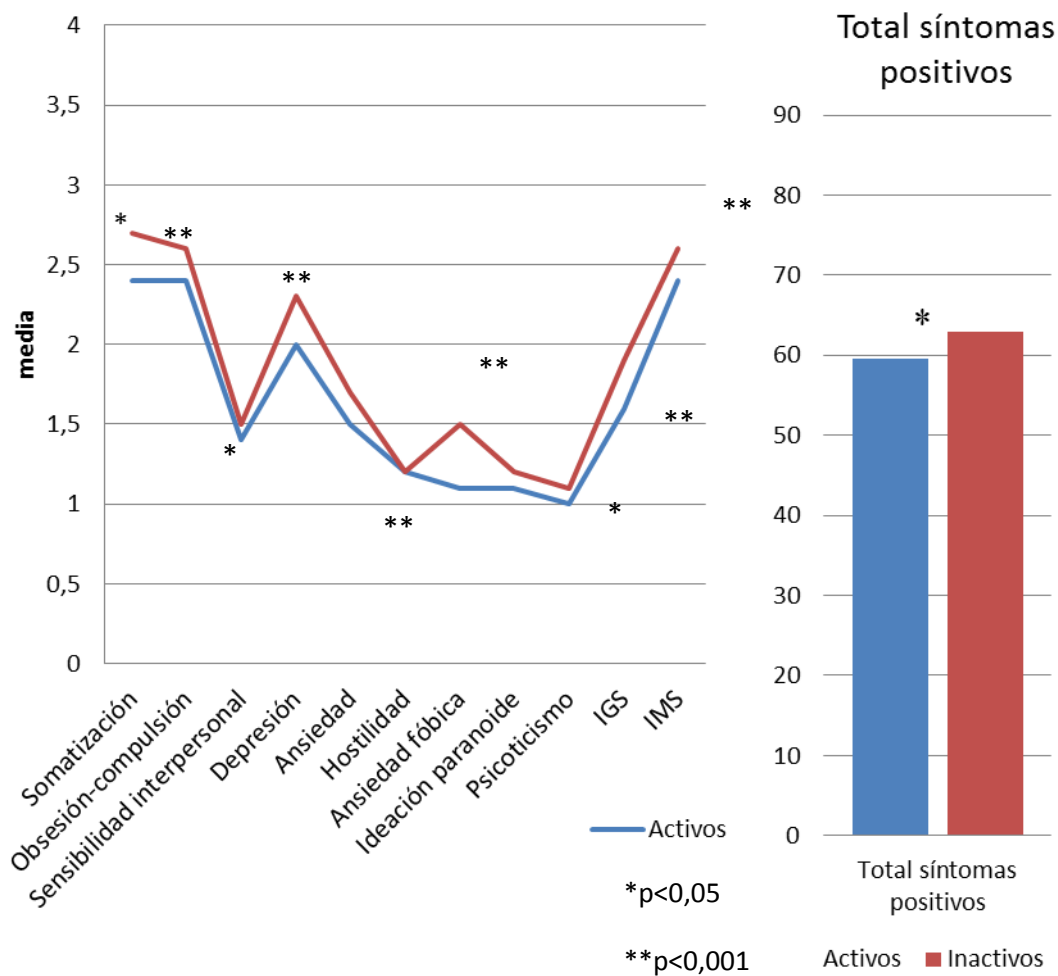


El análisis univariado muestra que una mayor calidad de vida física y/o mental es un factor protector de ser inactivo, con un OR 0.48 IC95% 0.38-0.62,  $p < 0.001$  para la calidad de vida física y OR 0.66 IC95% 0.52-0.84,  $p < 0.001$  para la calidad de vida mental (tabla 12). Estas diferencias se mantienen en el análisis multivariado (OR 0.45 IC95% 0.31-0.66,  $p < 0.001$  para la calidad de vida física y OR 0.50 IC95% 0.33-0.75,  $p < 0.001$  para la calidad de vida mental). Tabla 3.

En el cuestionario de sintomatología psicopatológica SCL90R, los tres índices globales los pacientes inactivos puntúan peor de forma significativa. El índice de severidad global y el índice de malestar positivo) tienen una  $p < 0.001$  mientras que el valor de los síntomas totales positivos tiene una  $p = 0.002$ . De los 9 decatipos, excepto hostilidad e ideación paranoide, la sintomatología evaluada es más intensa en los pacientes inactivos con DE. Figura 13.



Figura 13. Cuestionario de sintomatología psicopatológica SCL90R de pacientes afectados de SFC



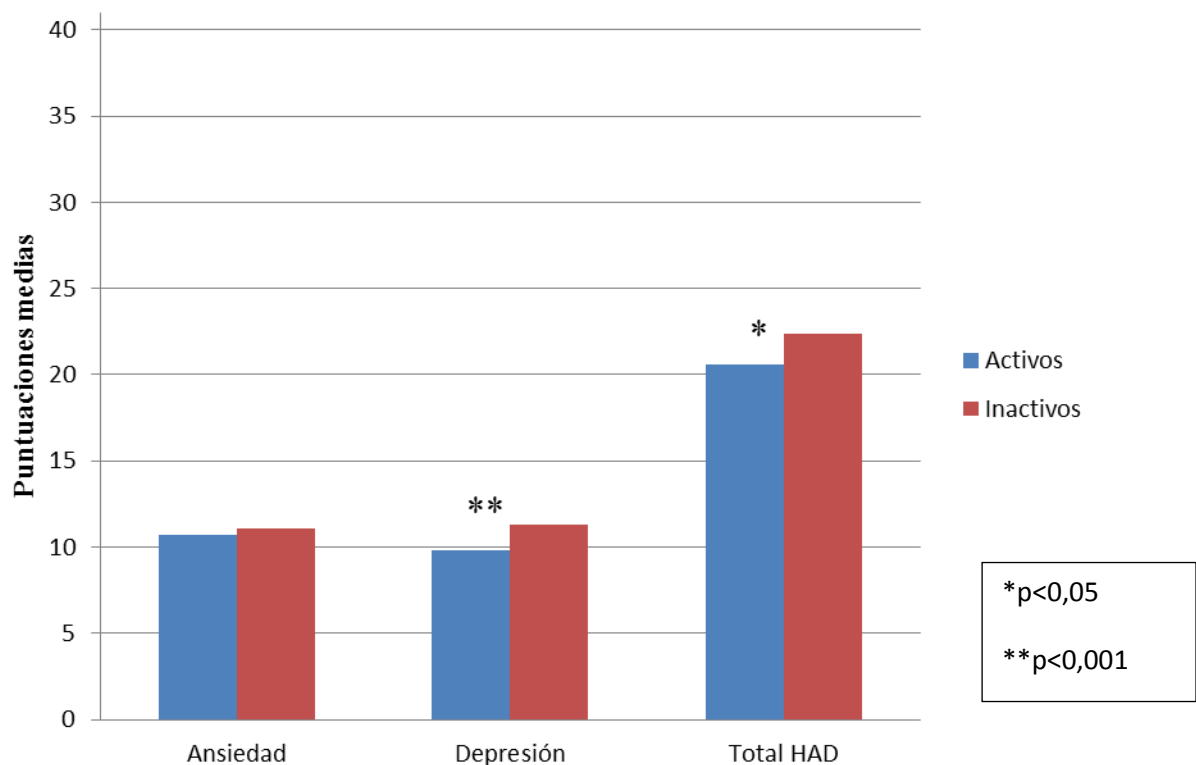
IGS: índice global somático

IMS: índice de malestar somático positivo

El análisis univariado muestra que los pacientes con mayores puntuaciones en este cuestionario tienen un aumento de riesgo de ser inactivo, con OR 1.98 IC95% 1.51-2.61,  $p < 0.001$  (tabla 12). Estas diferencias no se mantienen en el análisis multivariado.

En el cuestionario HAD, la media de las puntuaciones en la subescala ansiedad fue de 10.7;4.8 en pacientes activos y de 11.1;4.7 en pacientes inactivos ( $p=0.209$ ) y en la subescala depresión de 9.8;4.8 en pacientes activos y de 11.3;4.6 en pacientes inactivos ( $p<0.001$ ). Figura 14

**Figura 14.** Cuestionario HAD de pacientes afectados de SFC

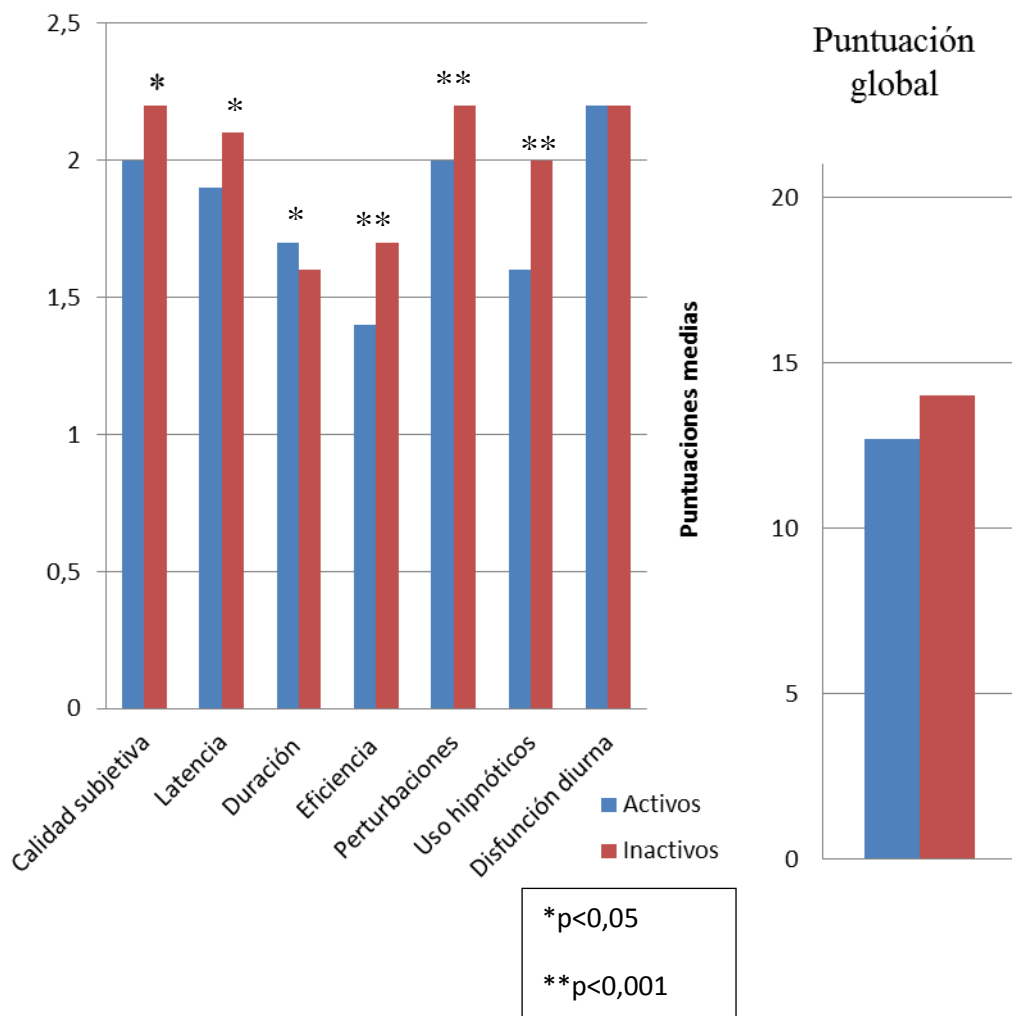


El análisis univariante muestra que los pacientes con puntuaciones dudosas o sintomáticos tienen un aumento de riesgo de ser inactivo, con OR 1.86 IC95% 1.30-2.67,  $p<0.001$  en la sintomatología dudosa y OR 1.82 IC95% 1.35-2.45,  $p<0.001$  cuando hay sintomatología (tabla 12). Estas diferencias

se mantienen en el análisis multivariado pero sólo en la sintomatología dudosa (OR 1.98 IC95% 1.20-3.26,  $p=0.007$ ) (tabla 3).

El índice de calidad del sueño de Pittsburgh muestra que los pacientes con SFC, ya sean activos o inactivos tienen una mala calidad del sueño, con puntuaciones totales superiores a 5 en los dos casos pero con diferencias significativas ( $p<0.001$ ) indicando que los inactivos duermen peor que los activos (figura 15).

**Figura 15.** Cuestionario calidad del sueño Pittsburgh de pacientes SFC.



En el análisis univariante, una menor calidad del sueño se relaciona con el riesgo de estar inactivo (tabla 12). Las diferencias no se mantienen en el análisis multivariado.

## DISCUSIÓN

## **La incapacidad laboral en el paciente diagnosticado del síndrome de fatiga crónica en una Unidad de Referencia Hospitalaria.**

En el presente estudio el 58.4% de los pacientes estaban inactivos por incapacidad temporal o permanente. Estos resultados son acordes con los encontrados en una revisión de 15 estudios realizados entre 1966 – 2004 por Taylor en 2005, cuyo análisis mostró que la tasa de desempleo en los pacientes afectos de SFC oscilaba entre el 35% y el 69% (Taylor et al., 2005). Este porcentaje se sitúa en el 54% en el estudio de Ross et al. (2004), en el que se incluye la comparativa con un grupo control siendo la minusvalía laboral en estos últimos del 9%. Este porcentaje se mantiene en un estudio del año 2011 con un 50% de inactividad laboral (Collin et al., 2011).

En una enfermedad afín, la FM, que además es una comorbilidad frecuente en el SFC, el grado de desocupación varía del 34 al 77% (Palstam et al., 2012) y en nuestro ámbito, el estudio de Collado et al. en el que se analiza el impacto familiar, laboral y social de pacientes con FM procedentes de la Atención Primaria, el 66% no trabajaban y el 23% tenían algún grado de incapacidad permanente. (Collado et al., 2014).

Se han realizado estudios similares en EM, una patología que comparte con el SFC síntomas como fatiga, depresión y sintomatología muscular y que es

más frecuente en mujeres. Diversos estudios señalan que la minusvalía laboral se sitúa entorno al 30-40% (27% Flensner et al., 2013), (38% Cadden et al., 2015).

### **Influencia de las variables sociodemográficas en la incapacidad laboral en el paciente afecto del síndrome de fatiga crónica.**

En nuestro estudio, tener más de 50 años en el momento del diagnóstico, mayor edad en el inicio de la fatiga y del dolor son factores de riesgo de estar inactivo. No hay diferencias significativas entre los pacientes activos e inactivos en el estado civil y en la profesión.

La proporción de mujeres es algo superior a la de la literatura, variando del 80.6% (Kidd et al., 2016), 77% (Collin et al., 2011), 70% (Regal, 2011). En el estudio de Collin et al. (2011) el sexo masculino se relacionó con la inactividad laboral.

La edad también se relacionó con la inactividad en el estudio de Collin et al. (2011), en el análisis multivariado. Los pacientes procedían de unidades especializadas, con un porcentaje de mujeres menor (77%) y eran más jóvenes, con una proporción de pacientes  $\leq 40$  años del 58.5% en el grupo de activos y del 45% en los inactivos respecto al 27% de los activos y el 20% de los inactivos en nuestro estudio, pero el porcentaje de pacientes

>50 años que no trabajan es similar (65% en nuestro estudio y 68% en el de Collin et al., 2011).

Entre el inicio de la sintomatología y el diagnóstico de la enfermedad puede pasar 1 año en el 67-77% de los pacientes y al menos 5 años en 29% de los pacientes (IOM, 2015). En nuestro estudio el tiempo de evolución de la fatiga cuando los pacientes son atendidos en la unidad es superior (media de  $10 \pm 8$  años y mediana de 8 años).

La proporción de casados nuestro estudio es superior a la del estudio de Regal (2011), el 64% frente al 46%.

### **La sintomatología clínica y los fenómenos comórbidos en la minusvalía laboral.**

En el presente estudio observamos que los pacientes inactivos están más sintomáticos que los pacientes activos. No obstante la prevalencia de sintomatología en activos e inactivos es muy elevada, sobretodo la muscular, la cognitiva y la neurológica.

Estos datos están en la línea de la revisión de Taylor Kielhofner, en la que incapacidad para trabajar se relacionaba con la severidad de la sintomatología (Taylor et al., 2005).



En el estudio univariado la presencia de mayor número de síntomas es indicadora de inactividad laboral en todos los grupos clínicos, pero en el multivariado solo se mantiene la sintomatología neurovegetativa.

Ya en el año 1993 un estudio observó que el 90% de los pacientes referían dificultades de concentración y memoria, siendo las quejas cognitivas más frecuentes los olvidos, la distraibilidad, las dificultades de concentración y la disminución en la capacidad de razonamiento (Grafman et al., 1993). En cuanto a la sintomatología cognitiva, en nuestro estudio más del 90% de los pacientes refieren alteraciones de la concentración, de la memoria reciente, dificultad para la lectura y del cálculo, siendo más frecuentes en los pacientes inactivos. Estos datos coinciden con trabajos previos del grupo, en los que se demuestra que los pacientes con SFC tienen afectada la atención y la velocidad de procesamiento de la información (Santamarina et al., 2014).

No hay estudios similares en los que se analicen las diferencias en sintomatología entre pacientes que trabajan y que no trabajan en el SFC pero sí existen en FM o en EM. Un estudio mostró que los pacientes con FM con mayor afectación en la capacidad para trabajar refieren mayor intensidad de dolor, fatiga y rigidez. (Palstam et al., 2012). En el estudio de Cadden realizado en pacientes con EM, la función cognitiva (velocidad de procesamiento y memoria) fue predictora de empleo. (Cadden et al., 2015).

En el estudio univariado las comorbilidades que se asociaron a la inactividad laboral fueron la FM, la enfermedad vertebral degenerativa, la HQM y la distimia y el trastorno de pánico entre otras. Estas diferencias no se mantienen en el estudio multivariado.

La presencia de comorbilidades empeora la discapacidad tal como demuestra el estudio de Brown et al. En dicho estudio compararon cuatro grupos de pacientes, todos con SFC, según si tenían HQM o FM asociadas. En los que coexistían las dos comorbilidades tenían peor calidad de vida medida por el cuestionario SF-36, depresión y severidad de los síntomas que los pacientes que presentaban solo SFC (Brown et al., 2007).

En nuestro estudio queremos destacar en primer lugar las diferencias en la prevalencia de FM, 62% de los pacientes inactivos frente al 46% de los pacientes activos laboralmente, que en el estudio univariado se traduce en que los pacientes con FM tienen un aumento de un 92% de ser inactivos respecto a los que no tienen FM. Un estudio previo publicado en 2014 ya demostró que la FM empeora los parámetros clínicos, la fatiga y la percepción de la calidad de vida en los pacientes con SFC. Además, los pacientes con FM tienen con mayor frecuencia otros fenómenos comórbidos asociados tales como dolor miofascial regional, síndrome seco, tendinopatías y trastornos psicológicos, entre otros (Faro et al., 2014).

Los datos presentados están acordes con el estudio de Assefi et al. en el que se analizaron las consecuencias económicas, ocupacionales y personales de pacientes con SFC, FM o ambos. En este estudio la presencia FM determina la inactividad laboral (39% de los pacientes con SFC sin FM, 66% de los pacientes con SFC con FM) (Assefi et al., 2003). En otro estudio la FM era un factor de riesgo de no mejoría en pacientes con SFC estudiados en un periodo de 30 meses (Ciccone et al., 2010).

En nuestro estudio la presencia de comorbilidades incluídas como psicopatología es baja, excepto el trastorno de angustia que está presente en el 71% de los pacientes. Así, el trastorno adaptativo está presente en el 3.8% de la serie; la distimia en un 13.7% del total de pacientes (más prevalente en los pacientes inactivos); el trastorno de pánico en el 13% de los pacientes activos y en el 17.6% de los inactivos; alteración de la personalidad en el 4.7%. En el análisis univariado sólo el trastorno de pánico y la distimia se relacionan con el riesgo de estar inactivo pero no se mantiene en el multivariado.

En nuestro entorno, el estudio de Regal, realizado con pacientes con SFC evaluados en una unidad de valoración de incapacidades (más de 1 año en incapacidad temporal), el 54% de los pacientes tenían psicopatología (trastorno ansioso-depresivo, depresión, trastornos adaptativos o distimia) (Regal, 2011).

En un artículo de revisión del año 2004 sólo la depresión parecía asociarse a la disfunción laboral en el SFC aunque concluyen que se necesitan estudios longitudinales y de intervención para determinar las características asociadas con la incapacidad (Ross et al., 2004).

Otro estudio concluye que en pacientes con SFC la depresión se relaciona con el absentismo laboral pero de forma independiente a la fatiga (Handlandsmyth et al., 2009).

**El impacto de la fatiga, dolor, disfunción del sueño, psicopatología y deterioro de la calidad de vida en el historial laboral del paciente afecto del síndrome de fatiga crónica.**

Los pacientes inactivos obtienen mayores puntuaciones en las cuatro escalas utilizadas para medir la fatiga (EVA de fatiga, FIS 8, FIS 40 y escala de intensidad de fatiga). En análisis univariado puntuaciones mayores de estas cuatro escalas son factor de riesgo para estar inactivo, mientras que en el multivariado se reduce a la escala EVA y al FIS 8. Hecho importante a remancar es que la puntuación global del FIS-40 en pacientes activos e inactivos es superior a 120, lo que indica una gran afectación y que la fatiga influye en la discapacidad laboral de estos pacientes.

Estos datos están en la línea con el estudio de Knudsen et al. o en el de Collin et al. En el primero constatan que los pacientes con una incapacidad tenían más fatiga física que los pacientes que se mantenían activos (Knudsen et al., 2011). En el de Collin et al. la fatiga se valoró con la escala de Chalder y los pacientes inactivos tenían más fatiga pero en el estudio multivariado la fatiga no se mantuvo como factor de riesgo de incapacidad. (Collin et al., 2011).

La medición de la fatiga se ha utilizado en los pacientes con SFC para cuantificar la existencia de variaciones clínicas a lo largo del tiempo, como en el estudio de Friedberg et al. en 2009 con el cuestionario de intensidad de fatiga (Friedberg et al., 2009).

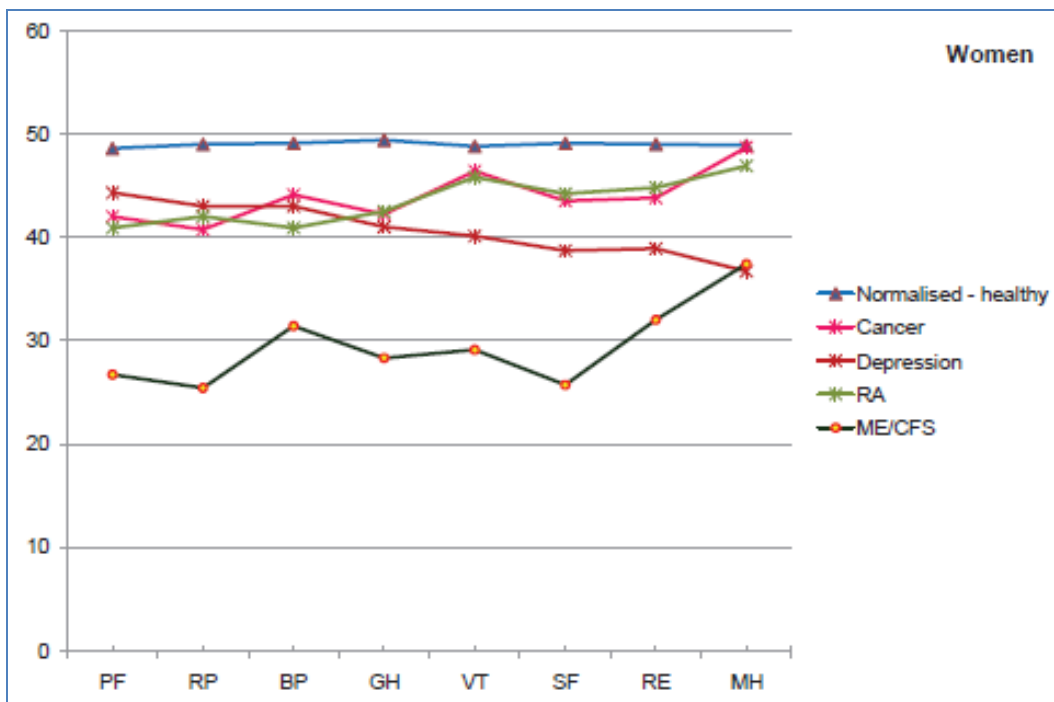
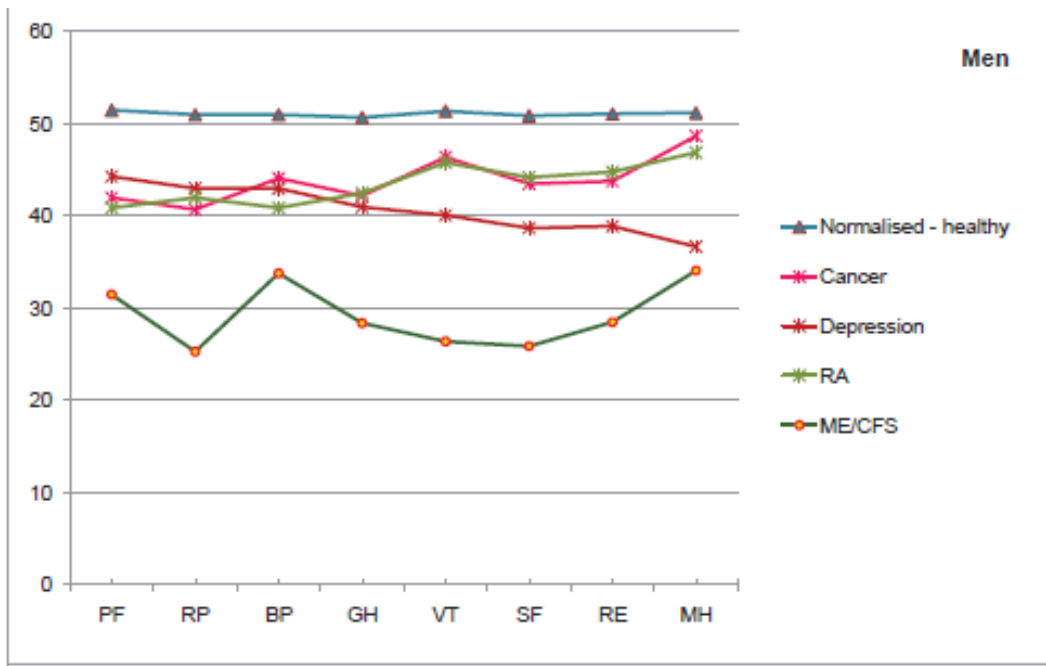
La fatiga es un síntoma referido por pacientes con FM. Las mujeres afectas de FM que trabajaban referían menos fatiga física y mental, medida por el FIQ (cuestionario de impacto de la FM), en el estudio de Palstam et al. (2012).

La fatiga también fue predictora de incapacidad en los pacientes con EM tal como lo demuestran Cadden et al. (2005). A partir de las subescalas física, cognitiva y social del FIS 40 y de la escala de intensidad de fatiga crearon un “score/puntaje o puntuación” de fatiga y compararon las medias

obtenidas entre pacientes activos e inactivos, obteniendo un OR 2.90 (IC 1.22-6.90).

La utilización del cuestionario de calidad de vida SF-36 en el SFC para medir la funcionalidad ha sido desarrollado por diversos autores. Nacul et al. 2011 compararon la calidad de vida en el SFC con la de otras patologías crónicas como la depresión, el cáncer y la AR. Los resultados que obtuvieron se presentan en la figura 1 se constata que los pacientes con peores puntuaciones en el SF-36, fueron los diagnosticados de SFC.

**Figura 16:** Puntuaciones de los decatipos del SF-36 en hombres y mujeres con SFC, otras enfermedades crónicas y sanos. Fuente: Collin et al., BMC Public Health. 2011;11:402.



El decatipo función física del SF-36 se ha mostrado útil en pacientes con SFC como instrumento de valoración de cambio después de una terapia de rehabilitación (Wearden et al., 2010), como parámetro para clasificar a pacientes con mejoría o sin mejoría en un periodo de tiempo (Ciccone et al., 2010). Las variaciones en la función física han relacionado con los cambios de tipo subjetivo percibidos por el paciente con SFC (Friedberg et al., 2009).

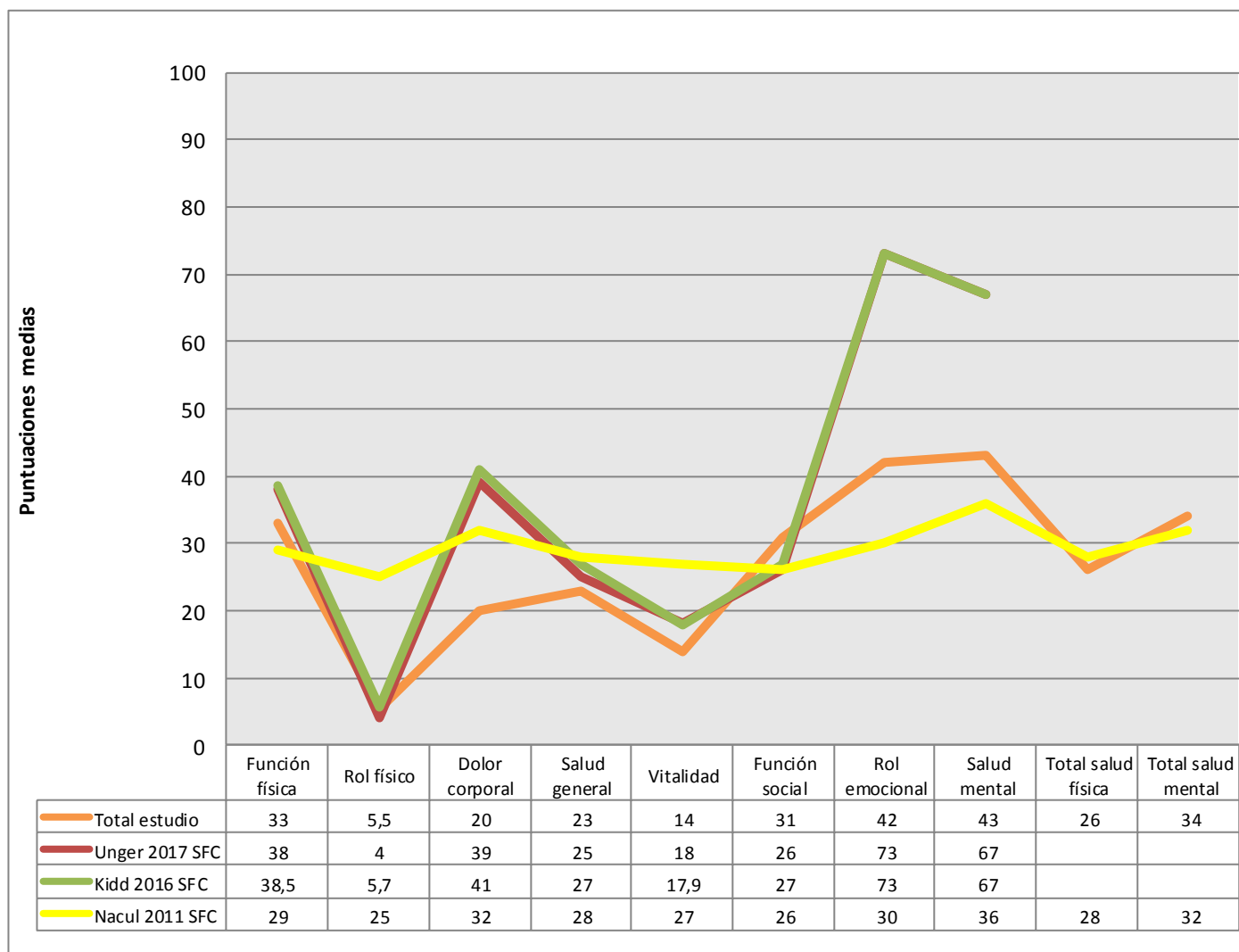
Se ha estudiado también qué decatipos del SF-36 diferencian mejor los pacientes con SFC de los controles sanos. El rol emocional era el que peor discriminaba entre el SFC y los controles y en el decatipo de función física no había diferencias significativas en actividades no estresantes como bañarse o andar a paso lento, pero sí había diferencias si se aumentaba la intensidad de la actividad (Jason et al., 2011). Nacul et al sugirieron que el decatipo rol físico podría ser una medida adecuada de resultado en el SFC ya que era el más afectado (Nacul et al., 2011) y se ha sugerido que puntuaciones medias individuales por debajo de 40 y puntuaciones medias grupales menores a 47 podrían indicar función afectada (Ware et al., 2007).

En la figura 2 se presentan las medias de las puntuaciones de todos los decatipos y de los totales físico y mental del cuestionario SF-36 de nuestro estudio y de 3 estudios publicados de pacientes con SFC (Unger 2017, Kidd 2016, Nacul 2011). Y se observa como los pacientes de nuestro



estudio tienen peor calidad de vida que los del resto de estudios y que los resultados en el dominio físico fueron inferiores a los de salud mental. En el estudio de Unger et al. (2017) los pacientes procedían de unidades especializadas en SFC en Estados Unidos y en el de Kidd et al. (2016) del Reino Unido y Noruega, algunos de unidades especializadas y otros no. Las puntuaciones de ambos estudios son superponibles en todos los decatipos. Las puntuaciones de los decatipos del estudio de Nacul et al. (2011) muestran menor variabilidad que las del resto de los estudios. Los decatipos con mayores puntuaciones son salud mental y rol emocional y en casi todos los estudios vitalidad y rol físico son los que tienen peores puntuaciones medias. Destaca también la confluencia de las puntuaciones en función física en todos los estudios menos en el de Nacul. A pesar de las claras diferencias en todos los decatipos entre nuestro estudio y el de Nacul et al. (2011), en los globales de salud física y mental ambos estudios son superponibles.

**Figura 17:** Comparativa de las puntuaciones de los decatipos del cuestionario de calidad de vida SF-36 en estudios con SFC.



Por otro lado los resultados de nuestro estudio son consistentes con el de Collin et al. en que la interrupción de la ocupación se asociaba con una peor función física del SF-36 en el análisis multivariado. Los pacientes de dicho estudio tenían una mejor calidad de vida ya que puntuaban

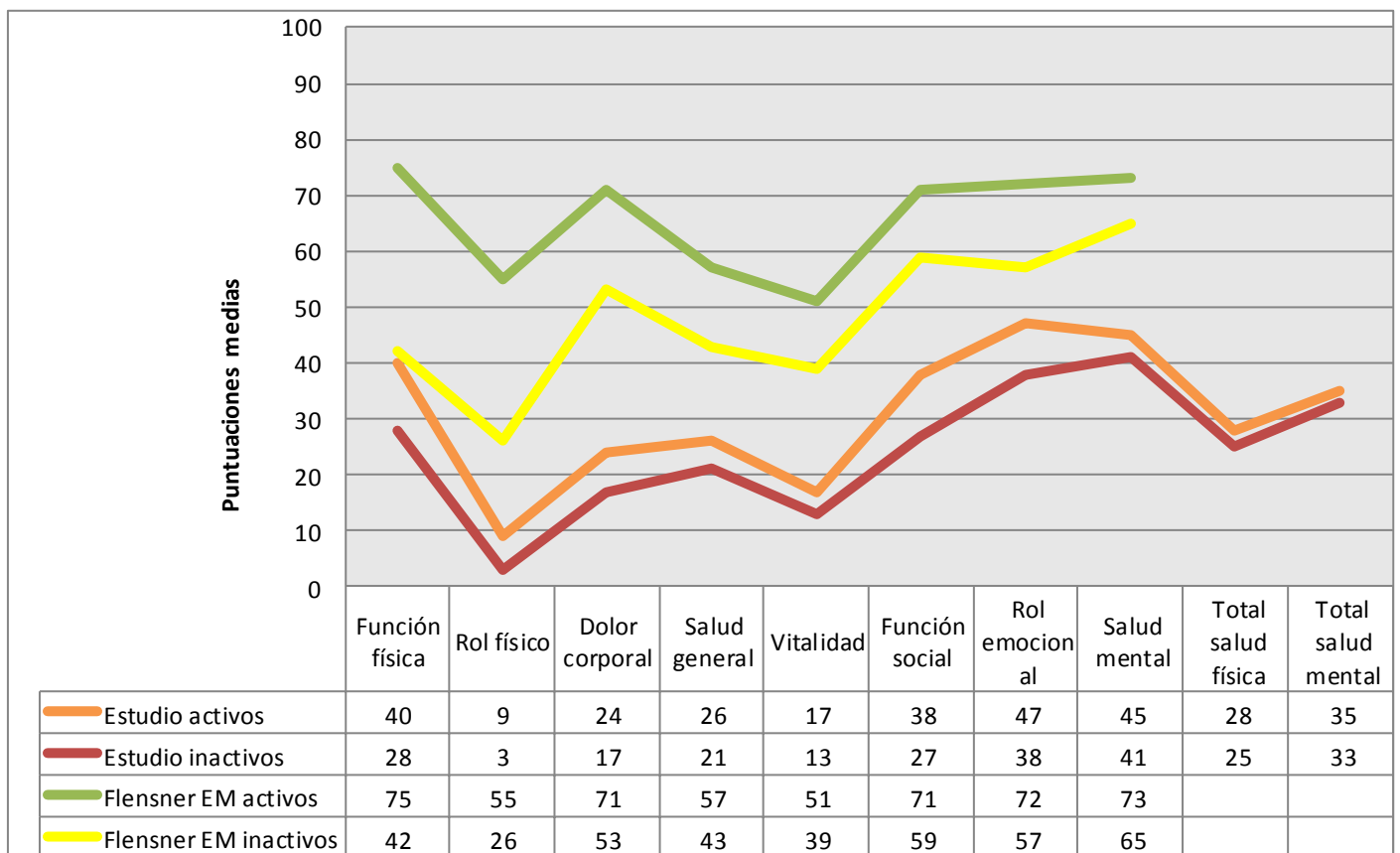
ligeramente mejor, con una mediana es de 50 en los activos y 40 en los inactivos. (Collin et al., 2011).

En relación con la FM, el estudio de Jiao et al realizado con 978 pacientes con FM muestra que los pacientes jóvenes y de mediana edad ( $\leq 39$ ; 40-59 años) tenían peor calidad de vida en el total de salud mental, vitalidad, función social y salud mental. No había diferencias en el total de salud física, rol físico, dolor y rol emocional. En este estudio no se ha realizado un análisis de la calidad de vida por grupos de edad, pero si utilizamos el grupo de 40 a 59 años, comparado con nuestro estudio las puntuaciones del total de salud física y salud mental son similares (Jiao et al., 2014).

También en FM, Palstam et al. (2012) observaron que las mujeres con FM que trabajaban tenían mejor salud física en la escala SF-36 y Pereira et al. (2012) que el impacto de la FM en la calidad de vida se focaliza en las dimensiones físicas del SF-36. Si analizamos las puntuaciones, globalmente los pacientes de este estudio tienen mejor calidad de vida en salud mental que el estudio portugués (Pereira et al., 2012), si bien es cierto que un estudio previo, de nuestro grupo, (Faro et al., 2014) en el que se analizó el impacto de la FM en el SFC, los que presentaban FM tenían puntuaciones inferiores en los decatipos salud mental y rol emocional.

Y en esclerosis múltiple Flensner et al. observaron que los pacientes que no trabajaban tenían peor calidad de vida, tal como puede verse en la figura 3. Los pacientes del estudio de Flensner tienen mejor calidad de vida que los pacientes de este estudio, con puntuaciones superiores en todos los decatipos tanto en activos como en inactivos (Flensner et al., 2013).

**Figura 18:** Comparativa de las puntuaciones de los decatipos del cuestionario de calidad de vida SF-36 en pacientes con SFC y EM.



Para la valoración de la ansiedad y la depresión se ha utilizado el cuestionario HADs, existiendo para ello otros instrumentos, tales como el cuestionario de ansiedad-depresión de Hamilton (Lobo et al., 2002) o el cuestionario de ansiedad-depresión de Beck (Beck et al., 1961). Y al igual que con la calidad de vida, el estado de ánimo se ha utilizado en estudios prospectivos en SFC, de los que destacan el de Ciccone et al. (2010) o el de Friedberg et al. (2009), ambos con la escala de depresión y ansiedad de Beck. En el primero el porcentaje de pacientes con ánimo depresivo fue superior en el grupo de pacientes que no mejoraban (Ciccone et al., 2010).

Además la presencia de depresión se ha propuesto como explicativa de la discapacidad psicosocial en el SFC y se ha demostrado que actúa de forma independiente a la fatiga en estos pacientes (Hadlandsmyth et al., 2009).

Los pacientes inactivos obtienen puntuaciones más elevadas en escala de ansiedad-depresión y estas diferencias son significativas en depresión y en la puntuación total. En el análisis univariado puntuaciones totales dudosas o indicativas de sintomatología del HADs son factor de riesgo de ser inactivo, manteniéndose en el multivariado para la sintomatología dudosa. En ansiedad, la puntuación media global es de 10.9 que se interpretaría como un caso borderline o fronterizo y en depresión la puntuación media es de 9.8 en activos y de 11,3 en inactivos (puntuaciones mayores de 10 se consideran indicativas de morbilidad).

Estos resultados son consistentes con los del estudio de Collin et al. que valora la ansiedad-depresión con el mismo cuestionario en pacientes con SFC (Collin et al., 2011).

En la misma línea, las mujeres con FM que trabajan obtienen puntuaciones inferiores en el HADs-depresión que las que no trabajan, pero estas diferencias no se observan en el HADs-ansiedad. Al comparar los resultados con los de nuestro estudio estas pacientes refieren unos niveles inferiores de ansiedad y de depresión (Palstam et al., 2012)

En relación con la esclerosis múltiple la depresión no fue predictora de empleo en el estudio del Cadden et al. (2015), utilizando el cuestionario Beck de depresión (Beck et al., 1961) y el inventario multiescalar de depresión de Chicago (Nyenhuis et al., 1995).

En el presente estudio tener mayor sintomatología en el cuestionario de psicopatología SCL90-R es factor de riesgo de estar inactivo en el análisis univariado, pero las diferencias no se mantienen en el multivariado. En el estudio de Ciccone et al. (2010) se utiliza esta escala como una de las variables que diferencian los pacientes que mejoran y los que no mejoran. El porcentaje de pacientes clasificados como somatizadores en los que no mejoraban era superior al grupo de pacientes que mejoraban de forma significativa o los pacientes identificados inicialmente como somatizadores

tenían 3 veces más probabilidades de convertirse en pacientes que no mejoraban.

Los pacientes inactivos tenían valores de EVA del dolor superiores a los pacientes activos siendo factor de riesgo de ser inactivo en el estudio univariado pero no en el multivariado.

Estos datos son consistentes con los de Collin et al. (2011) en el que se utiliza la misma escala para medir el dolor, y además las diferencias tampoco se mantienen en el multivariado. Si comparamos los valores medios de los dos estudios nuestros pacientes tienen niveles más elevados de dolor.

Todos los pacientes estudiados tienen una mala calidad del sueño. Los pacientes inactivos obtienen mayores puntuaciones en el cuestionario de calidad del sueño de Pittsburg, lo que indica una peor calidad del sueño. En el estudio univariado una peor calidad del sueño es factor de riesgo para estar inactivo, pero estas diferencias no se mantienen en el multivariado.

No se han encontrado otros trabajos que analicen/relacionen la minusvalía laboral y la calidad del sueño. Los hallazgos del estudio de Neu et al. en pacientes con SFC indicaron que el PSQI es un buen indicador de la percepción de mala calidad del sueño (Neu et al., 2007).

## CONCLUSIONES



1. En nuestra serie de 1086 pacientes afectados del Síndrome de Fatiga Crónica, procedentes de una Unidad de Referencia Hospitalaria, no trabajaban en el momento del diagnóstico, el 58% de los mismos, siendo predominantemente mujeres, en la edad media de la vida y con estudios medios y superiores y con trabajo especializado.

2. La edad mayor de 50 años y la mayor edad en el inicio de la fatiga y el dolor, fueron factores de riesgo de estar inactivos en los pacientes afectados del Síndrome de Fatiga Crónica.

3. Los pacientes afectados del síndrome de fatiga crónica, con mayor expresión clínica neurológica y predominantemente la derivada de la disfunción cognitiva y neurovegetativa, presentaban más riesgo de estar inactivos de forma significativa, tanto en el estudio univariado como en el multivariado.

4. La presencia de los fenómenos comorbidos tales como la fibromialgia, enfermedad vertebral degenerativa, trastornos psicopatológicos, la sensibilidad química múltiple, se asociaron con mayor inactividad laboral en los pacientes afectados del síndrome de fatiga crónica.

5. Las mayores puntuaciones en las escalas de fatiga, dolor, ansiedad-depresión, disfunción del sueño y sintomatología psicopatológica, fueron factores asociados de forma significativa con mayor inactividad laboral y la

mejor calidad de vida física y mental, constituyó un factor asociado a la actividad laboral, en los pacientes afectados del síndrome de fatiga crónica.

El perfil del paciente afecto del síndrome de fatiga crónica, que no trabaja en el momento del diagnóstico en una Unidad de Referencia Hospitalaria, sería el de una mujer mayor de 50 años, con trabajo especializado y estudios medios o superiores, con gran expresión clínica neurológica en el complejo sintomático de la fatiga crónica, presencia de fenómenos comorbidos asociados y más fatiga, dolor, ansiedad y depresión, psicopatología, disfunción del sueño y peor calidad de vida tanto física como mental.

## LIMITACIONES DEL ESTUDIO

- Los pacientes estudiados proceden de una Unidad Hospitalaria, recientemente reconocida como de excelencia por el Departamento de Salud de la Generalitat de Cataluña, en su mayoría derivados de la Atención Primaria y en menor proporción de la especializada. Es de presuponer que tendrán mayor afectación sintomática y severidad de la fatiga, que si el estudio se hubiese realizado en el ambito de la Atención Primaria exclusivamente. .
- Al ser un estudio de corte transversal, la situación laboral no se ha podido valorar siguiendo la evolucion de los pacientes.
- En los pacientes inactivos se desconoce el motivo de la IT o IP.
- No se han realizado exploraciones complementarias como consumo de oxígeno o batería neuropsicológica, que podrian definir mas especificamente la intolerancia al ejercicio físico y la disfunción cognitiva.

## Puntos fuertes

- Se trata de una amplia serie de pacientes afectos de SFC, con inclusion prospectiva de los mismos, lo que nos permite evaluar todas las variables analizadas.

- Todos los pacientes incluidos en el estudio tienen un SFC, se han excluido las formas secundarias en el superviviente del cancer, enfermedades inmunoinflamatorias, infecciones crónicas y/o las formas de fatiga crónica idiopática.
- De los pacientes que no trabajan, se han excluido los individuos en los que no pueda ser valorada su situación laboral en el momento del diagnóstico: amas de casa, jubilación por edad, pacientes en paro, pacientes sin historia laboral previa.

## BIBLIOGRAFÍA

- Abbasi L, Haidri FR. Fibromyalgia complicating disease management in rheumatoid arthritis. *J College Physicians Surg--Pak: JCPSP* 2014;24:424-427.
- Adinolfi LE, Nevola R, Lus G, Restivo L, Guerrera B, Romano C, et al. Chronic hepatitis C virus infection and neurological and psychiatric disorders: an overview. *World J Gastroenterol* 2015;21:2269-80.
- Alegre J, Garcia Quintana AM, Camprubi S. Alpha-1-antitripsin and chronic fatigue syndrome. From pathophysiology to clinical practice: A case study. *Pain Manag* 2013;3:119-122.
- Allen RP, Pichiatti DL, Garcia-Borreguero D, Ondo WG, Walters AS, Winkelman et al. Restless legs syndrome/Willis-Ekbom disease diagnostic criteria: updated international Restless Legs Syndrome Study Group (IRLSSG) consensus criteria-history, rationale, description and significance. *Sleep Med* 2014;15:860-873.
- Alonso J, Prieto L, Anto JM. La versión española del SF-36 Health Survey (Cuestionario de Salud SF-36): in instrumento para la medida de los resultados clínicos. *Med Clin (Barc)* 1995;104:771-776.
- Alvarez-Nemgyei J, Pelaez-Ballestas I, Rodriguez-Amado J, Sanin LH, Garcia-Garcia C, Garza-Elizondo MA, et al. Prevalence of rheumatic region pain syndromes in adults from Mexico: a community survey using COPCORD for screening and syndrome-specific diagnostic criteria. *J Rheumatol Suppl* 2011;86:15-20.
- Amin NH, Kumar NS, Schickendantz MS. Medial epicondylitis: evaluation and management. *J Am Acad Orthop Surg* 2015;23:348-355.
- Anderson JS, Ferrans CE. The quality of life of persons with chronic fatigue syndrome. *J Nerv Ment Dis* 1997;185:359-367.
- Assefi NP, Coy TV, Uslan D, Smith WR, Buchwald D. Financial, occupational, and personal consequences of disability in patients with chronic fatigue syndrome and fibromyalgia compared to other fatiguing conditions. *J Rheumatol* 2003;30:804-8.
- Atkins C, Wilson AM. Managing fatigue in sarcoidosis – A systematic review of the evidence. *Chron Respir Dis* 2017;14:161-173.
- Azkue JJ, Ortiz V, Luciano Aguilera FL. La Sensibilización Central en la fisiopatología del dolor. *Gac Med Bilbao* 2007; 104:136-140.
- Bansal AS, Bradley AS, Bishop KN, Kiani-Alikhan S, Ford B. Chronic fatigue syndrome, the immune system and viral infection. [Rev] *Brain Beh Imm* 2012;26:24-31.
- Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry* 1961;4: 561–571

- Biswas D, Mukherjee S, Chakroborty R, Chatterjee S, Rath S, Das R. Occurrence of anxiety and depression among Stable COPD patients and its impact on functional capability. *J Clin Diagn Res* 2017;11:0C24-0C27.
- Brown MM, Jason LA. Functioning in individuals with chronic fatigue syndrome: increased impairment with co-occurring multiple chemical sensitivity and fibromyalgia. *Dyn Med* 2007;6:6.
- 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;123:81-88.
- Bulun SE. Endometriosis. *N Engl J Med* 2009;360:268-79.
- Buysse DJ, Reynolds CF, 3rd, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res.* 1989;28:193-21
- Cadden M, Arnett P. Factors Associated with Employment Status in Individuals with Multiple Sclerosis. *Int J MS Care* 2015;17:284-91.
- Calvo N, Sàez-Francàs N, Valero S, Alegre J, Casas M. Comorbid personality disorders in Chronic Fatigue Syndrome patients: a marker of psychopathological severity. *Actas Esp Psiquiatr* 2015;43:58-65.
- Carruthers BM, Jain AK, DeMeirleir KL, Peterson DL, Klimas NG, et al. Myalgic Encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: Clinical working case definition, diagnostic and treatment protocols. *J Chronic Fatigue Syndr* 2003;11:7-115.
- Carruthers BM, van de Sande MI, De Meirleir KL, et al. Myalgic encephalomyelitis: International Consensus Criteria. *J Intern Med* 2011;270:327-38.
- Castro-Marrero J, Cordero MD, Saez-Francas N, Jimenez-Gutierrez C, Aguilar-Molina F, Aliste L, Alegre-Martin J. Could mitochondrial dysfunction be a differentiating marker between chronic fatigue syndrome and fibromyalgia? *Antioxid Redox Signal* 2013;19:1855-1860.
- Castro-Marrero J, Faro M, Aliste L, Calvo N, Martinez-Martinez A, Fernandez de Sevilla T, et al. Comorbid conditions in chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis: findings from a nationwide population-based cohort study. *Psychosomatics* 2017b, in press.
- Castro-Marrero J, Saez-Francas N, Santillo D, Alegre J. Treatment and management of Chronic Fatigue syndrome/Myalgic Encephalomyelitis: all roads lead to Rome. *Br J Pharmacol* 2017a;174:345-369.
- Caturegli P, De Remigis A, Rose NR. Hashimoto thyroiditis: clinical and diagnostic criteria. *Autoimmun Rev* 2014;13:391-397.jas

- Ciccone DS, Chandler HK, Natelson BH. Illness trajectories in the chronic fatigue syndrome: a longitudinal study of improvers versus non-improvers. *J Nerv Ment Dis* 2010;198:486-93.
- Clarencon F, Law-Ye B, Bienvenot P, Cormier E, Chiras J. The degenerative spine. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 2016;24:495-513.
- Cleare AJ, Heap E, Malhi GS, Wessely S, O'Keane V, Miell J. Low-dose hydrocortisone in chronic fatigue syndrome: a randomised crossover trial. *Lancet* 1999;353:455-8.
- Cockshell SJ, Mathias JL. Cognitive deficits in chronic fatigue syndrome and their relationship to psychological status, symptomatology, and everyday functioning. *Neuropsychology* 2013; 27:230-42.
- Collado A, Gomez E, Coscolla R, Sunyol R, Solé E, Rivera J, Altarriba E, Carbonell J, Castells X. Work, family and social environment in patients with Fibromyalgia in Spain: an epidemiological study: EPIFFAC study. *BMC Health Serv Res* 2014;14:513.
- Collin SM, Crawley E, May MT, Sterne JAC, Hollingworth W. The impact of CFS/ME on employment and productivity in the UK: a cross-sectional study based on the CFS/ME national outcomes database. *BMC Health Serv Res* 2011;11:217.
- Committee on the Diagnostic Criteria for Myalgic Encephalomyelitis /Chronic Fatigue Syndrome, Board on the Health of Select Populations, Institute of Medicine. *Beyond Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: Redefining an Illness*. Washington (DC): National Academies Press (US); 2015.
- Critchley M. *Butterworths Medical Dictionary*. London: Butterworths; 1978.
- Cvejic E, Birch RC, Vollmer-Conna U. Cognitive dysfunction in chronic fatigue syndrome: a review of recent evidence. *Curr Rheumatol Rep* 2016;18:24.
- Dansie EJ, Heppner P, Furberg H, Goldberg J, Buchwald D, Afari N. The comorbidity of self-reported chronic fatigue syndrome, post-traumatic stress disorder, and traumatic symptoms. *Psychosomatics* 2012;53:250-7.
- Dencker A, Sunnerhagen KS, Taft Ch, Lundgren-Nilsson A. Multidimensional fatigue inventory and post-polio syndrome – a Rasch analysis. *Health Qual Lif Outcomes* 2015;13:20.
- Dirks M, Pflugrad H, Haag K, Tillmann HL, Wedemeyer H, Arvanitis D, et al. Persistent neuropsychiatric impairment in HCV patients despite clearance of the virus? *J Viral Hepat* 2017, in press.
- Durrignton P. Dyslipemia. *Lancet* 2003;362:717-31.



- Dworkin SF, LeResche L. Research diagnostic criteria for temporomandibular disorders: review, criteria, examinations and specifications, critique. *J Craniomandib Disord* 1992; 6:301-55.
- Elliott R, Fox CM, Beltyukova SA, Stone GE, Gunderson J, Zhang X. Deconstructing therapy outcome measurement with Rasch analysis of a measure of general clinical distress: the Symptom Checklist-90-Revised. *Psychol Assess*. 2006;18:359–372.
- Estrada MD. Síndrome de Fatiga Crónica. Agencia de Evaluación de Tecnología e Investigación Médica. Servicio Catalan de la Salud. Departamento de Sanidad y Seguridad Social. Barcelona: Generalidad de Cataluña; 2001.
- EuroQol. The EuroQol Group. EuroQol. A new facility for the measurement of healthy-related quality of life. *Health Policy* 1990;16:199-208.
- Faro M, Sáez-Francàs N, Castro-Marrero J, Aliste L, Collado A, Alegre J. Impacto de la fibromialgia en el síndrome de fatiga crónica. *Med Clin (Barc)* 2014;142:519-525.
- Fernández AA, Martín AP, Martínez MI. Síndrome de fatiga crónica. Documento de consenso. *Aten Primaria* 2009;41(10):529-31.
- Fisk JD, Ritvo PG, Ross L, Haase DA, Marrie TJ, Schlech WF. Measuring the Functional Impact of Fatigue: Initial Validation of the Fatigue Impact Scale. *Clin Infect Dis* 1994;18: S79-S83.
- Fisk JD, Doble SE. Construction and validation of fatigue impact scale for daily administration (D-FIS). *Qual Life Res* 2002;11:263-72.
- Flensner G, Landtblom AM, Söderhamn O, Ek AC. Work capacity and health-related quality of life among individuals with multiple sclerosis reduced by fatigue: a cross-sectional study. *BMC Public Health* 2013;13:224.
- Fluge O, Bruland O, Risa K, Storstein A, Kristoffersen EK, Sapkota D, et al. Benefit from B-lymphocyte depletion using the anti-CD20 antibody rituximab in chronic fatigue syndrome. A double-blind and placebo-controlled study. *Plos One* 2011;6:e26358.
- Frances A, Mack AH, Ross R, Michael B. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. The DSM-IV Classification and psychopharmacology. Washington DC: American Psychiatry Association; 1994.
- Friedberg F, Sohl SJ. Longitudinal change in chronic fatigue syndrome: what home-based assessments reveal. *J Behav Med* 2009 Apr;32:209-18.
- Fukuda K, Strauss SE, Hickie I, Sharpe MC, Dobbins JG, Komaroff A. International Chronic Fatigue Syndrome Study Group. The chronic fatigue syndrome: a comprehensive approach to its definition and study. *Ann Intern Med* 1994;121:953-959.

- Gerwyn M, Maes M. Mechanisms explaining muscle fatigue and muscle pain in patients with myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS): a review of recent findings. *Curr Rheumatol Rep* 2017;19(1):1.
- Glassford JA. The neuroinflammatory etiopathology of myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS). *Front Physiol* 2017;8:88.
- Goldfarb CA. The clinical practice guideline on carpal tunnel syndrome and workers' compensation. *J Hand Surg Am* 2016;41:723-5.
- Grafman J, Schwartz V, Dale JK, Scheffers M, Houser C, Straus SE. Analysis of neuropsychological functioning in patients with chronic fatigue syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1993;56:684-9.
- Green CR, Cowan P, Elk R, O'Neil KM, Rasmussen AL. National Institutes of Health Pathways to Prevention Workshop: Advancing the Research on Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome. *Ann Intern Med* 2015 ;162:860-5.
- Grup de treball sobre fibromiàlgia i síndrome de fatiga crònica. Fibromiàlgia i síndrome de fatiga crònica: recomanacions sobre el diagnòstic i tractament. Barcelona: Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut. Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2011. Documento de trabajo: IN02/2011.
- Hadlandsmyth K, Vowles K. Does depression mediate the relation between fatigue severity and disability in chronic fatigue syndrome sufferers? *J Psychosom Res* 2009; 66:31-35.
- Hansen AH, Lian OA. Experiences of general practitioner continuity among women with SFC/ME. *BMC Health Serv Res* 2016;16:650.
- Herrero MJ, Blanch J, Peri JM, De Pablo J, Pinro L, Bulbena A. A validation study of the hospital anxiety and depression scale (HAD) in a Spanish population. *Gen Hosp Psychiatr* 2003; 25:277-283.
- Hickie I, Davenport T, Wakefield D, Vollmer-Conna U, Cameron B, Vernon SD, Reeves WC, Lloyd A. Infection Outcomes Study. Post-infective and chronic fatigue syndromes precipitated by viral and non-viral pathogens: Prospective cohort study. *BMJ* 2006;333:575.
- Holmes GP, Kaplan JE, Gantz NM, Komaroff AL, Schonberger LB, Straus SE, Jones JF, Dubois RE, Cunningham-Rundles C, Pahwa S, Tosato G, Zegans LS, Purtilo DT, Brown N, Schooley RT, Brus I. Chronic Fatigue Syndrome: A Working Case Definition. *Ann Intern Med* 1988;108:387-389.
- Hsieh CL, Hoffmann T, Gustafsson L, Lee YC. The diverse constructs use of activities of daily living measures in stroke randomized controlled trials in the years 2005–2009. *J Rehabil Med* 2012; 44:720-6.

- Huppertz-Hauss G, Hoivik ML, Jelsness-Jorgensen LP, Optheim R, Henriksen M, Hoie O, et al. Fatigue in a population-based cohort of patients with inflammatory bowel disease 20 years-after diagnosis: The Ibsen study. *Scand J Gastroenterol* 2017;52:351-58.
- Jackson ML, Bruck D. Sleep abnormalities in chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis: a review. *J Clin Sleep Med* 2012;8:719-728.
- Jason L, Brown M, Evans M, Anderson V, Lerch A, Brown A, et al. Measuring substantial reductions in functioning in patients with chronic fatigue syndrome. *Disabil Rehabil* 2011;33:589-98.
- Jason LA, Benton MC, Valentine L, Johnson A, Torres-Harding S. The economic impact of ME/CFS: Individual and societal costs. *Dyn Med* 2008;7:6.
- Jason LA, Porter N, Hunnell J, Brown A, Rademaker A, Richman JA. A natural history study of chronic fatigue syndrome. *Rehabil Psychol* 2011;56:32-42.
- Jason LA, Richman JA, Rademaker AW et al. A community-based study of chronic fatigue syndrome. *Arch Intern Med* 1999;159:2129-2137.
- Jason LA, Taylor RR, Kennedy CL et al. Chronic Fatigue Syndrome: sociodemographic subtypes in a community-based example. *Eval Health Prof* 2000;23:243-246.
- Javierre C, Alegre J, Ventura JL, Garcia Quintana A, Segura R, Suarez A, et al. Physiological responses to arm and leg exercise in woman patients with chronic fatigue syndrome. *J Chronic Fatigue Syndr* 2007;14:43-53.
- Jiao J, Vincent A, Cha SS, Luedtke CA, Oh TH. Relation of age with symptom severity and quality of life in patients with fibromyalgia. *Mayo Clin Proc* 2014;89:199-206.
- Johnson RE, Haas K, Lindow K, Shields R. Plantar fasciitis: what is the diagnosis and treatment?. *Orthop Nurs* 2014;33:198-204.
- Khatcheressian JL, Hurley P, Bantug E, Esserman LJ, Grunfeld E, Halberg F, et al. Breast cancer follow-up and management after primary treatment: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 2013;31:961-5.
- Kidd E, Brown A, McManimen S, Jason LA, Newton JL, Strand EB. The Relationship between Age and Illness Duration in Chronic Fatigue Syndrome. *Diagnostics (Basel)* 2016;6: E16.
- Knudsen AK, Henderson M, Harvey SB, Chalder T. Long-term sickness absence among patients with chronic fatigue syndrome. *Br J Psychiatry* 2011;199:430-1.
- Komaroff AL. Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: A Real Illness. *Ann Intern Med* 2015;162:871-2.

- Krupp LB, LaRoca NG, Muir-Nash J, Steinberg AD. The Fatigue Severity Scale: Application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus. *Arch Neurol* 1989;46:1121–3.
- Larun L, Brurberg KG, Odgaard-Jensen J, Prince JR. Exercise therapy for chronic fatigue syndrome (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017;4:CD003200.
- Lee KA, Gay CL, Lerdal A, Pullinger CR, Aouizerat BE. Cytokine polymorphisms are associated with fatigue in adults living with HIV/AIDS. *Brain Behav Immun* 2014;40:95-103.
- Lemmens LHJM, Galindo-Garre F, Arntz A, Peeters F, Hollon SD,, De Rubeis RJ, et al. Exploring mechanisms of change in cognitive therapy and interpersonal psychotherapy for adult depression. *Behav Res Ther* 2017;8:81-92.
- Lloyd AR, Hickie I, Boughton CR, Spencer O, Wakefield D. Prevalence of chronic fatigue syndrome in an Australian population. *Med J Aust* 1990;153:522-528.
- Lloyd AR, Pender H. The economic impact of chronic fatigue síndrome. *Med J Aust* 1992;157:599-601.
- Lobo A, Camorro L, Luque A et al. Validación de las versiones en español de la montgomery Anxiety Rating Scale para la evaluación de la depresión y de la ansiedad. *Medicina clínica* 2002;1183:493-9.
- McKeown-Eyssen GE, Baines CJ, Marshall LM, Jazmiji V, Sokoloff ER. Multiple chemical sensitivity: discriminant validity of case definitions. *Arch Environ Health* 2001;56:406-12.
- Meeus M, Nijs J, McGregor N, Meeusen R, De Schutter G, Truijen S, et al. Unravelling intracellular immune dysfunctions in chronic fatigue syndrome: interactions between protein kinasa R activity, RNase L cleavage and elastase activity and their clinical relevance. *In vivo* 2008;22:115-21.
- Mensah FKF, Bansal AS, Ford B, Cambridge G. Chronic fatigue síndrome and the immune system:where are we now ?. *Neurophysiol Clin* 2017;47:131-138
- Mor V, Laliberte L, Morris JN, Wiemann M. The Karnofsky Performance Status Scale. An examination of its reliability and validity in a research setting. *Cancer*. 2002;53:2002–2007
- Morris G, Berk M, Galecki P, Walder K, Maes M. The neuro-immune pathophysiology of central and peripheral fatigue in systemic immune-inflammatory and neuro-immune diseases. *Mol Neurobiol* 2016;53:1195-219.
- Morris G, Berk M, Puri BK. A comparison of neuroimaging abnormalities in multiple sclerosis, mayor depression and chronic fatigue syndrome (Myalgic Encephalomyelities): is there a common cause ?. *Mol Neurobiol* 2017, in press.

- Morris G, Berk M, Walder K, Maes M. The putative role of viruses, bacteria and chronic fungal biotoxin exposure in the genesis of intractable fatigue accompanied by cognitive and physical disability. *Mol Neurobiol* 2016;53:2550-71.
- Nacul LC, Lacerda E, Pheby D, Champion P, Molkhia M, Leite J, et al. Prevalence of myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS) in three regions of England: a repeated cross-sectional study in primary care. *BMC Med* 2011;28:9-91.
- Nagy-Szakal D, Williams BL, Mishra N, Che X, Bateman L, Klimas NG, et al. Fecal metagenomic profiles in subgroups of patients with myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. *Microbiome* 2017;5:44.
- Neu D, Mairesse O, Hoffmann G, Dris A, Lambrecht LJ, Linkowski P, Verbanck P, Le Bon O. Sleep quality perception in the chronic fatigue syndrome: correlations with sleep efficiency, affective symptoms and intensity of fatigue. *Neuropsychobiology*. 2007;56:40-6.
- Nguyen CB, Alsoe L, Lindvall JM, Sulheim D, Fagermoen E, Winger A, et al. Whole blood gene expression in adolescent chronic fatigue syndrome: an exploratory cross-sectional study suggesting altered B cell differentiation and survival. *J Trans Med* 2017;11:15.
- Nguyen T, Hohnston S, Clarke L, Smith D, Marshall-Gradisnik S. Impaired calcium mobilization in natural killer cells from chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis patients is associated with transient receptor potential melastatin 3 ion channels. *Clin Exp Immunol* 2017;187:284-293.
- Nijs J, Crombez G, Meeus M, Knoop H, Damme SV, Cauwenbergh V, Bleijenbergh G. Pain in patients with chronic fatigue syndrome: time for specific pain treatment? *Pain Physician*. 2012;15:E677-86.
- Nyenhuis DL, Rao SM, Zajacka JM, Luchetta T, Bernardin L, Garron DC. Mood disturbance versus other symptoms of depression in multiple sclerosis. *J Int Neuropsychol Soc* 1995;1:291-6.
- Overman CL, Kool MB, Da Silva JAP, Geenen R. The prevalence of severe fatigue in rheumatic diseases: an international study. *Clin Rheumatol* 2016;35:409-15.
- Palstam A, Bjersing JL, Mannerkorpi K. Which aspects of health differ between working and nonworking women with fibromyalgia? A cross-sectional study of work status and health. *BMC Public Health* 2012;12:1076.
- Patrick DM, Miller RR, Gardy JL, Parker SM, Morshed MG, Steiner TS, et al. Lyme disease diagnosed by alternative methods: a phenotype similar to that of chronic fatigue syndrome. *Clin Infect Dis* 2015;61:1084-91.

- Pereira Campos RP, Vázquez Rodríguez MI. Health-related quality of life in women with fibromyalgia: clinical and psychological factors associated. *Clin Rheumatol*. 2012 Feb;31:347-55.
- Pierangeli G, Turrini A, Giannini G, Del Sorbo F, Calandra-Buonaura G, Guaraldi P, et al. Translation and linguistic validation of the composite autonomic symptom score COMPASS 31. *Neurol Sci* 2015;36:1897-902.
- Powell P, Bentall RP, Nye FJ, Edwards RH. Randomized controlled trial of patient education to encourage graded exercise in chronic fatigue syndrome. *BMJ* 2001;322:1-5.
- Prins JB, Bleijenberg G, Bazekmans E, Elving LD, de Boo TM, Severens JL et al. Cognitive behaviour therapy for chronic fatigue syndrome: a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2001;357:841-847.
- Qanneta R, Fontova R, Pamies A. Etiology of sicca syndrome in a consecutive series of 199 patients with chronic fatigue syndrome. *Reumatol Clin* 2014;10:269-270.
- Ravindran MK, Zheng Y, Timbol C, Merck SJ, Baranjuk JN. Migraine headaches in chronic fatigue syndrome (CFS): comparison of two prospective cross-sectional studies. *BMC Neurology* 2011;11:30.
- Reeves WC, Jones JF, Maloney E, Heim C, Hoaglin DC, Boneva RS, Morrissey M, Devlin R. Prevalence of chronic fatigue syndrome in metropolitan, urban, and rural Georgia. *Popul Health Metr* 2007;5:5.
- Regal Ramos RJ. Características epidemiológicas de los pacientes con síndrome de fatiga crónica evaluados en una Unidad de Valoración de Incapacidades de Madrid. *Med Gen Fam* 2011;(139):449-451.
- Reyes M, Gary HE Jr, Dobbins JG, Randall B, Steele L, Fukuda K, Holmes GP, Connell DG, Mawle AC, Schmid DS, Stewart JA, Schonberger LB, Gunn WJ, Reeves WC. Descriptive epidemiology of chronic fatigue syndrome: CDC surveillance in four US cities, September 1989 through August 1993. *Morbidity and Mortality Weekly Report* 1997;46:1-13.
- Reyes M, Nisenbaum R, Hoaglin DC, Unger ER, Emmons C, Randall C, et al. Prevalence and incidence of chronic fatigue syndrome in Wichita, Kansas. *Arch Intern Med* 2003;163:1530-1536.
- Roser Galard C, Juncadella García E, Hernández Hernández A, Maymó Pijuan N. El síndrome de fatiga crónica: ¿ignorado en atención primaria?. *Aten Primaria* 1995;15:587-8.
- Ross SD, Estok RP, Frame D, Stone LR, Ludensky V, Levine CB. Disability and chronic fatigue syndrome: a focus on function. *Arch Intern Med* 2004;164:1098-107.

- Ruiz E, Alegre J, Garcia Quintana AM, Aliste L, Blazquez A, Fernández de Sevilla T. Síndrome de fatiga crónica. Estudio de una serie consecutiva de 824 casos evaluados en dos unidades especializadas. *Rev Clin Esp* 2011;211:385-390.
- Rusu C, Gee ME, Lagacé C, Parlor M. Chronic fatigue syndrome and fibromyalgia in Canada: prevalence and associations with six health status indicators. *Health Prom Chron Dis Prev Can* 2015;35:3-11.
- Santamarina-Perez P, Eiroa-Orosa FJ, Rodriguez-Urrutia A, Qureshi A, Alegre J. Neuropsychological impairment in female patients with chronic fatigue syndrome: a preliminary study. *Appl Neuropsychol Adult* 2014;21:120-7.
- Strayer DR, Carter WA, Shouch BC, Stevens SR, Bateman L, Cimoch PJ, et al. A double-blind, placebo-controlled, randomized, clinical trial of the TLR-3 agonist rintatolimod in severe cases of chronic fatigue syndrome. *Plos One* 2012;7:e31334.
- Suarez A, Guillamon E, Roig T, Blazquez A, Alegre J, Bermudez J, et al. Nitric oxide metabolite production during exercise in chronic fatigue syndrome: a case-control study. *J Women Health* 2010;19:1073-1078.
- Suhadolnik RJ, Reichenbach NL, Hitzges P, et al. Upregulation of the 2-5 A synthetase/Rnase L antiviral pathway associated with chronic fatigue syndrome. *Clin Infect Dis* 1994;18:S96-104.
- Taylor RR, Kielhofner GW. Work-related impairment and employment-focused rehabilitation options for individuals with chronic fatigue syndrome: A review. *J Mental Health* 2005;14:253-267.
- Thacher TD, Clarke BL. Vitamin D insufficiency. *Mayo Clin Proc* 2011;86:50-60.
- Tinkle BT, Bird R, Grahame R, Lavalley M, Levy HP, Sillence D. The lack of clinical distinction between the hypermobility type of Ehlers-Danlos syndrome and the joint hypermobility syndrome. (a.k.a. hypermobility syndrome). *Am J Med Genet* 2009;149:2368-2370.
- Unger ER, Lin JS, Tian H, Natelson BH, Lange G, Vu D et al.; MCAM Study Group. Multi-Site Clinical Assessment of Myalgic encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome (MCAM): Design and Implementation of a Prospective/Retrospective Rolling Cohort Study. *Am J Epidemiol* 2017; 17:1-10.
- Ware JE, Jr, Kosinski M, Bjorner JB, Turner-Bowker DM, Gandek B, Maruish ME. User's manual for the SF-36v2™ health survey. Lincoln: QualityMetric Incorporated; 2007.
- Wearden AJ, Dowrick C, Chew-Graham C, Bentall RP, Morriss RK, Peters S, Riste L et al; Fatigue Intervention by Nurses Evaluation (FINE) trial writing group and the FINE trial group. Nurse led, home based self help treatment for patients in primary care with chronic fatigue syndrome: randomised controlled trial. *BMJ*. 2010;340:c1777.

Wiborg JF, van der Werf S, Prins JB, Bleijenberg G. Being homebound with chronic fatigue syndrome: A multidimensional comparison with outpatients. *Psychiatry Res* 2010;177:246-9.

Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB, Bennett RB, Bombardier C, Goldenberg DL, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of fibromyalgia: report of the multicente criteria committee. *Arthritis Rheum* 1990;33:160–72.



## ANEXOS

## A. PIES DE TABLAS

TABLA 1: Selección de los pacientes afectos de SFC para el estudio de incapacidad laboral

TABLA 2: Análisis univariante. Variables socio-demográficas de los pacientes estudiados.

TABLA 3: Análisis multivariante de los pacientes estudiados. Modelo por pasos atrás.

TABLA 4: Descripción de los pacientes afectos de SFC según su situación laboral.

TABLA 5: Antecedentes y forma de inicio de dolor y fatiga.

TABLA 6: Dolor y fatiga de pacientes afectos de SFC.

TABLA 7: Cefalea recurrente y sueño no reparador de pacientes de SFC.

TABLA 8: Análisis univariante. Sintomatología de los pacientes afectos de SFC

TABLA 9: Análisis univariante. Comorbilidades de los pacientes afectos de SFC.

TABLA 10: Tratamiento de pacientes afectos de SFC.

TABLA 11: EVA de pacientes afectos de SFC.

TABLA 12: Análisis univariante. Cuestionarios y escalas.

## B. PIES DE FIGURAS

FIGURA 1: Sintomatología muscular de pacientes afectos de SFC.

FIGURA 2: Sintomatología cognitiva de pacientes afectos de SFC.

FIGURA 3: Sintomatología neurológica de pacientes afectos de SFC.

FIGURA 4: Sintomatología neurovegetativa de pacientes afectos de SFC.

FIGURA 5: Sintomatología inmunológica de pacientes afectos de SFC.

FIGURA 6: Suma de síntomas positivos de pacientes afectos de SFC.

FIGURA 7: Comorbilidades de pacientes afectos de SFC (1).

FIGURA 8: Comorbilidades de pacientes afectos de SFC (2).

FIGURA 9: FIS 8 de pacientes afectos de SFC.

FIGURA 10: FIS 40 de pacientes afectos de SFC.

FIGURA 11: Intensidad de fatiga de pacientes afectos de SFC .

FIGURA 12: Calidad de vida SF-36 de pacientes afectos de SFC.

FIGURA 13: Cuestionario de sintomatología psicopatológica SCL90R de pacientes afectos de SFC

FIGURA 14: Cuestionario HAD de pacientes afectos de SFC.

FIGURA 15: Cuestionario calidad del sueño Pittsburgh de pacientes SFC.

FIGURA 16: Puntuaciones de los decatipos del SF-36 en hombres y mujeres con SFC, otras enfermedades crónicas y sanos. Fuente: Collin et al., BMC Public Health. 2011;11:402.

FIGURA 17: Comparativa de las puntuaciones de los decatipos del cuestionario de calidad de vida SF-36 en estudios con SFC.

FIGURA 18: Comparativa de las puntuaciones de los decatipos del cuestionario de calidad de vida SF-36 en pacientes con SFC y EM.

## C. ABREVIATURAS

## ABREVIATURAS

AE: atención especializada

AINEs: antiinflamatorios no esteroideos

Alt.: alteraciones

AP: atención primaria

BDI: Inventario de depresión de Beck

CDC: centro de enfermedades de Atlanta

DS: diferencias significativas

EMG: electromiograma

EPS: estudio polisomnográfico del sueño

EVA: escala analógica visual

FM: fibromialgia

HARS: escala de ansiedad de Hamilton

HDRS: escala depresión de Hamilton

HQM: hipersensibilidad química múltiple

IP: incapacidad permanente

IT: incapacidad temporal

MAP: médico de atención primaria

NS: no significativo

SC: sensibilización central

SCC: síndrome del canal carpiano

SFC: Síndrome de fatiga crónica

SNC: sistema nervioso central

SSC: síndromes de sensibilización central

