

Astenia enfoque práctico para el internista

Pablo Young¹, Bárbara C. Finn¹, Héctor J. Peroni², Ramiro S. Feijoo², María L. Fernández Recalde², Nicholas Emery¹, Florencia Álvarez¹, Julio E. Bruetman⁴

¹ Médicos de planta del servicio

² Residente de primer año

³ Jefe de Servicio

Servicio de Clínica Médica, Hospital Británico de Buenos Aires

Correspondencia: Dr. Pablo Young

Perdriel 74, Buenos Aires, (1280), Argentina

Teléfono/Fax: 5411 4309 6400 (int. 1048)

pabloyoung2003@yahoo.com.ar

Resumen

El término astenia deriva del griego, significa ausencia de fortaleza, vigor o fuerza. Es un síntoma, difícil de definir, subjetivo que implica un conjunto de sensaciones vagas, distintas para cada individuo. Es un motivo habitual de consulta representando hasta el 30% de la consulta ambulatoria. A su vez la fatiga crónica representa del 1-10% de estos casos, y el 0,2-0,7% del total pertenece al síndrome de fatiga crónica (SFC). Es de máxima importancia saber diferenciar la astenia de la debilidad, de los mareos y la disnea, ya que los pacientes habitualmente le dan el mismo significado. El factor tiempo en la astenia es útil para su caracterización. Se definió a la fatiga como prolongada cuando dura más de un mes y crónica cuando una duración es mayor de 6 meses. El recuerdo sistematizado de las entidades capaces de provocar astenia deberá guiar la búsqueda de síntomas y signos físicos, y la indicación de estudios complementarios. La depresión es la causa más común de fatiga, representando aproximadamente la mitad de los casos. El diagnóstico de SFC es de exclusión y se deben usar los criterios del consenso internacional del año 1994. Hasta un 20% de los pacientes queda sin diagnóstico. El tratamiento más efectivo de la astenia es solucionar la causa subyacente. En cuanto al tratamiento del SFC existe evidencia a favor de utilizar ejercicio físico graduado y terapia cognitiva. La alta frecuencia del síntoma conlleva un enorme costo social y económico consumiendo recursos de manera desmesurada. Es por eso tan importante que los médicos estén familiarizados con este síntoma.

Palabras clave: astenia, fatiga, síndrome de fatiga crónica

Abstract

The term asthenia comes from the Greek, meaning absence of strength, vigor or force. It is a symptom difficult to define, with a set of vague sensations, different for each patient. It is a frequent cause of consult, making up nearly 30% of consultations in the ambulatory setting. Chronic fatigue represents up to 10% of these cases, and the 0,2 to 0,7% overall belong to the chronic fatigue syndrome (CFS). It is very important to differentiate asthenia from weakness, dizziness and dyspnoea, as patients frequently confuse these terms. The time factor in asthenia is very useful for its characterization. Prolonged fatigue is defined as that lasting more than a month, and chronic fatigue when the duration is greater than 6 months. Depression is the commonest cause of fatigue, representing approximately half of the cases. The diagnosis of the CFS is of exclusion, and the criteria of the 1994 International consensus should be used. Up to 20% of the patients remain without diagnosis. The most effective treatment for asthenia is to solve the underlying cause. The high frequency of the symptom entails an enormous social and economic burden, and it is for that

reason so important for doctors to be familiar with this symptom and its management.

Key words: asthenia, fatigue, chronic fatigue syndrome

Introducción

El término astenia deriva del griego, significa ausencia de fortaleza, vigor o fuerza¹. Es un síntoma complejo que abarca simultáneamente lo físico y lo psíquico en forma global, es subjetivo e implica un conjunto de sensaciones vagas, distintas para cada individuo que se perciben y expresan a través del sistema nervioso y del sistema muscular. Desde el punto de vista fisiológico, se puede considerar a la fatiga como el cansancio que se produce después del esfuerzo, y a la astenia como la misma sensación, pero sin esfuerzos que la justifiquen². Nos referiremos a fatiga, cansancio y astenia como sinónimos. En la astenia pueden identificarse tres componentes distintos que participan en grado variable según el caso: lasitud, desfallecimiento, falta de vigor y necesidad de descanso ante tareas que previamente no la producían; debilidad generalizada: sensación anticipada de dificultad para iniciar y mantener una actividad; y la fatiga mental: caracterizada por la alteración de la concentración, pérdida de memoria y labilidad emocional.

El cansancio es motivo habitual de consulta como síntoma único, central o principal, aunque en ocasiones se presenta como componente de un cuadro clínico claro o de interpretación difícil, por lo proteriforme. No es infrecuente que se trate de un síntoma, dolencia o queja reiterada en el tiempo, en distintas consultas, con el mismo o diferentes profesionales, y en general, sin respuesta del médico.

El cansancio o fatiga puede ser normal cuando se realiza un esfuerzo intenso, pero cuando no se relaciona con las conductas realizadas, se llama cansancio "patológico". Es un síntoma que se puede presentar durante el período de convalecencia de distintas enfermedades y operaciones. Todas las personas, han experimentado la sensación de astenia por ejemplo durante infecciones virales. En estos casos, la relación obvia con una enfermedad de claro diagnóstico, hace que la astenia no sea, por sí misma, un motivo de preocupación. Muy distinta es la situación en la que la astenia domina el cuadro clínico y compromete las actividades habituales, y encierra la amenaza de enfermedades potencialmente graves³.

El objetivo de este trabajo es saber diferenciar las diferentes causas de astenia, desarrollar más extensamente el SFC que es una de las causas menos frecuentes de astenia, y realizar un resumen pormenorizado del enfoque de este síntoma aportando un camino para su manejo.

Frecuencia

La astenia es una verdadera epidemia o "plaga" de la época actual, representando el motivo de consulta principal en el 10-30 % casos de atención clínica ambulatoria^{1,3}. A su vez la fatiga crónica representa del 1-10% de los casos, y sólo el 0,2-0,7% del total reúnen los criterios de diagnóstico de SFC. En EE.UU. se estimó en estudios basados en comunidades, que entre 100 y 300 personas (concretamente la prevalencia osciló entre 75 a 267 casos) por cada 100.000 habitantes, cumplían los criterios actuales del SFC⁴. Este síndrome es complejo, crónico, de etiología desconocida, que se caracteriza por la presencia de fatiga (física y mental), intensa, debilitante y grave, que persiste seis o más meses y de carácter oscilante y sin causa aparente específica. Interfiere con las actividades habituales, no disminuye con el reposo, empeora con el ejercicio y se asocia a manifestaciones sistémicas generales, físicas y neuropsicológicas. Predomina en mujeres 2-7 a 1 con un rango etario entre 25-45 años.

Un estudio de la Universidad de Western, Ontario, demostró que el 50% de los pacientes que consultaron por fatiga recibieron un diagnóstico psicológico, dentro de los cuales la depresión fue el más frecuente, y hasta un 20% quedó sin diagnóstico³.

La alta frecuencia del síntoma conlleva un enorme costo social y económico consumiendo recursos de manera desmesurada⁵. Por ello es de gran importancia, que el clínico esté familiarizado con este síntoma. Nuestro país carece de estudios poblacionales clínicos y, por tanto, se desconoce la prevalencia real de esta entidad.

Reseña histórica

La astenia como tal, existe desde que se originó la humanidad. La primera referencia al SFC se debe a Manningham quien la describe en el año 1750². A lo largo del tiempo el SFC ha tenido diferentes denominaciones, a saber: neurastenia epidémica, neuritis vegetativa epidémica, enfermedad de Islandia, en-

fermedad de Akureyri, enfermedad de Royal Free, encefalomiélitis infecciosa aguda o miálgica. Otras denominaciones fueron astenia neurocirculatoria, neurosis de ansiedad, síndrome de DaCosta o del corazón irritable, síndrome de Lewis o síndrome de esfuerzo o corazón de soldado^{4,6}. Más modernas son las denominaciones: síndrome de infección crónica por el virus de Epstein-Barr (VEB), mononucleosis crónica, enfermedad del yuppie (“la gripe de los yuppies”: mujer joven, blanca y de nivel sociocultural medio-alto). A mediados del siglo XIX, el internista norteamericano Austin Flint (1812-1886), famoso por “el soplo de Flint”, describió la fatiga crónica como un “agotamiento nervioso”. El psiquiatra George M. Beard (1839-1883) en el año 1869 acuñó el término de “neurastenia” –lo que Laín llama el nacimiento nosográfico de la neurastenia (Beard) y psicastenia (Janet)⁷. A finales del siglo XIX se reconoció cierta relación entre infecciones (sobre todo influenza) y la llamada neurastenia. En 1948, Isaacs comunica que 53 de 206 enfermos con mononucleosis infecciosa tienen fatiga entre 3 meses y 4 años postinfección. En la década de los 50 se advirtió que casi el 20% de los enfermos con brucelosis tenían clínica persistente de fatiga y alteraciones neuropsicológicas. Sin embargo, la relación más estrecha del SFC ha sido con el VEB.

En 1975 se detectó fatiga crónica en personas con serología VEB positiva y en 1982 se detallan casos en esta situación, pero sin historia de infección. Es origen de confusión y perplejidad el listado de microorganismos propuestos como causa potencial del SFC: *Candida albicans*, *Borrelia burgdorferi*, *Enterovirus*, *citomegalovirus (CMV)*, *Herpesvirus humano 6*, *Espumavirus*, *Retrovirus*, *Borna virus*, *virus Cocksackie B*. En la actualidad, a pesar de haberse vinculado las infecciones precedentes con el SFC, no se ha corroborado y es poco probable que haya una patogenia viral directa⁶.

El SFC se puede solapar o superponer con la llamada hipertermia habitual o esencial –también denominada hipertermia hipotalámica o fiebre psicógena. Es curioso cómo Marañón cita en su monografía *El problema de las febrículas*, en el año 1927, dentro de las fiebres nerviosas a la “fiebre de la fatiga”⁸.

Definición

La astenia se ha definido como un estado que sigue a un período de actividad mental o corporal intenso

caracterizado por una disminución de la capacidad para el trabajo y reducción de la eficiencia, acompañados generalmente por sensación de cansancio, somnolencia o irritabilidad; también puede sobrevenir cuando, por cualquier causa, el gasto de energía supera a los procesos restaurativos.

Otra definición se refiere a ella, como una sensación de hastío y lasitud debida a ausencia de estimulación, monotonía, a falta de interés en lo que rodea a la persona.

Ambas definiciones no son claras y cada paciente tiene su propia manera de referirse al síntoma, lo cual nos obliga a estar muy atentos para poder mejorar nuestra interpretación y capacidad de respuesta. Por ello, grupos de expertos, definen las siguientes situaciones y terminologías:

a) **Fatiga**: es sentirse exhausto luego de haber realizado actividades normales, sensación de disminución de la energía para realizar las tareas habituales, disminución de la atención y alteración en la capacidad de actuar frente a situaciones comunes de la vida diaria

b) **Fatiga prolongada**: fatiga mayor a un mes

c) **Fatiga crónica**: es aquella que tiene una duración mayor a 6 meses^{9,10}.

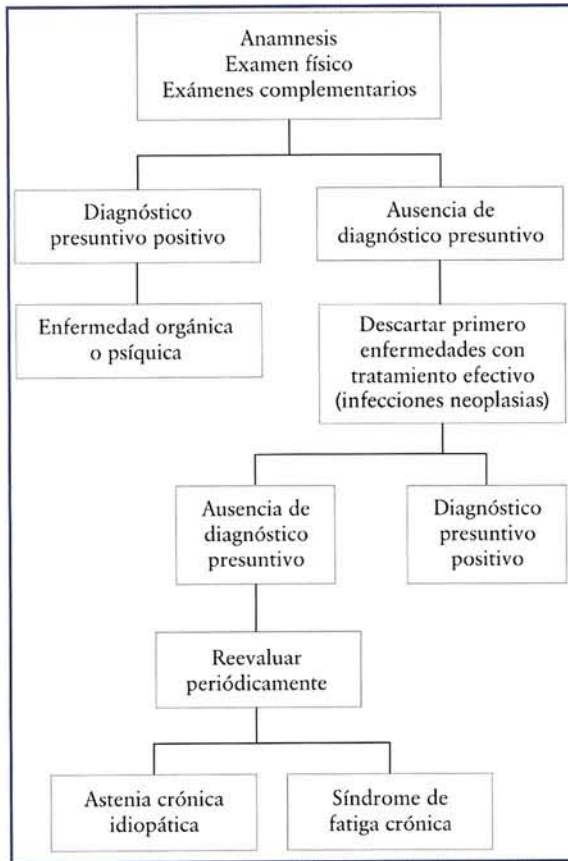
Enfoque diagnóstico

Es de máxima importancia saber diferenciar la astenia de la debilidad, de los mareos y la disnea, ya que los pacientes habitualmente le dan el mismo significado.

El factor tiempo en la astenia es útil para su caracterización. Existen cuadros breves, de unos pocos días, en los que la fugacidad y el carácter autorresolutivo no dan tiempo a la realización de estudios que aclaren su causa, ni lo justifican. En otro caso puede prolongarse durante semanas, meses, o años, y estas distintas evoluciones orientarán sobre las causas probables, los procedimientos diagnósticos más apropiados y el pronóstico de la entidad que origina la astenia.

Es de gran importancia realizar una historia clínica minuciosa, para no pedir excesivos e injustificados estudios complementarios¹¹. No hay que desmerecer el cansancio o astenia que motiva la consulta. Es prioritario que el paciente se sienta escuchado y no rechazado, ya sea por el poco tiempo dedicado a la

Figura I. Astenia, enfoque inicial.
Reproducida con permiso, Dr. De los Santos²



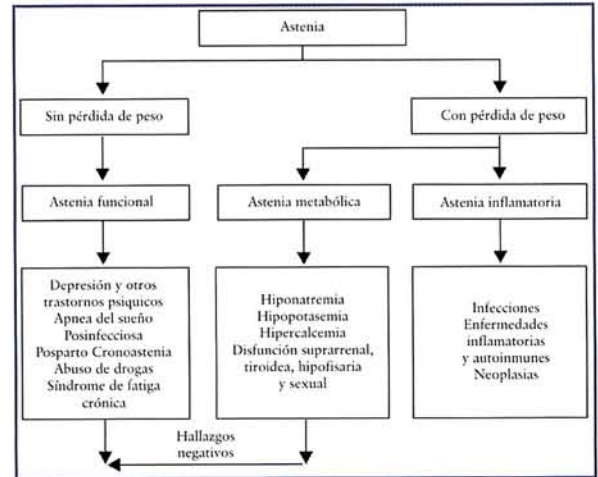
consulta o por la mala predisposición que genera una consulta que será larga, tediosa y de difícil resolución.

Son pacientes que han pasado por muchas consultas (peregrinación), y a menudo vienen con una larga lista de estudios. Es importante hacer junto al paciente un análisis cuidadoso de su ritmo de vida para evaluar causas justificadas de cansancio-fatiga, lo que puede llevar a modificaciones del estilo de vida que resuelvan el cuadro¹.

Por lo dicho previamente se sugiere una escucha especial, con tiempo y atención suficientes, realizando un examen físico cuidadoso, lo que puede permitir obtener hallazgos orientadores, y es de gran importancia precisar el contexto clínico en el que aparece la astenia.

Del interrogatorio y del examen físico pueden surgir tres posibilidades: la primera es hacer diagnóstico de una enfermedad psiquiátrica, en general depresión; la segunda es tener el diagnóstico presun-

Figura II. Astenia, propuesta diagnóstica.
Reproducida con permiso, Dr. De los Santos²



tivo de enfermedad orgánica, para lo cual se solicitarán los estudios que correspondan para descartar o confirmar el diagnóstico presuntivo; y por último que no haya un diagnóstico claro, por lo cual se solicitarán los estudios complementarios que se crean pertinentes (Fig. 1).

Una forma eficaz de enfocar el diagnóstico de la astenia es efectuar una clasificación de los casos según presenten o no pérdida de peso (Fig. 2)². La astenia de tipo orgánico, con pérdida de peso, se encuadra en las categorías de inflamatoria o metabólica, y se caracteriza por ser permanente, mejorar con el reposo y acentuarse por la tarde. La tercera categoría (funcional), sin pérdida de peso, se distingue por ser intermitente o fluctuante, predomina durante la mañana y no se alivia con el reposo.

El recuerdo sistematizado de las entidades capaces de provocar astenia deberá guiar la búsqueda de síntomas y signos físicos, y la indicación de estudios complementarios (Tabla 1). Según algunos autores la depresión es la causa más común de fatiga, representando la mitad de los casos, y se debe interrogar al paciente a tal fin³. No debe rotularse a los pacientes como portadores de una enfermedad psiquiátrica por el solo hecho de que no se haya encontrado una causa orgánica. También se observa astenia en los pacientes con ferropenia, con o sin anemia. Como hecho de interés se observa por ejemplo en los talasémicos que a pesar de la anemia severa (con depósitos de hierro normales o aumentados), no se encuentran asténicos. Quizá la explicación resida en el hecho del que el hierro, además de participar en la estructura de la hemoglobina, lo hace en la de otras

Tabla I. Causas de astenia^{1,2}

Causas funcionales	Causas orgánicas
<p>Causas psiquiátricas</p> <p>Trastornos de Ansiedad Desordenes somatomorfos Trastornos alimentarios Depresión (astenia como falta de motivación)</p> <p>Causas psicosociales</p> <p>Sobreexigencia psicológica y social Problemas familiares (duelo, enfermedades, separación, mudanza, pérdida de empleo, jubilación)</p> <p>Alteraciones del sueño</p> <p>Apnea del sueño / Síndrome de piernas inquietas Narcolepsia Interrupciones frecuentes: Lactancia, síndrome de la cena durante el sueño Cantidad o calidad del sueño alterada</p> <p>Medicaciones</p> <p>Psicofármacos (sedantes, hipnóticos, opioides, anticonvulsivantes) Beta-bloqueantes Antihistamínicos Otros (hierbas medicinales, etc.) Abuso de alcohol u otras drogas, abstinencia</p> <p>Otras</p> <p>Síndrome de fatiga crónica Fatiga crónica idiopática Fibromialgia Post-virales</p>	<p>Causas endocrinas-metabólicas</p> <p>Hipotiroidismo o hipertiroidismo Insuficiencia o hiperfunción suprarrenal Diabetes Trastornos hidroelectrolíticos</p> <p>Enfermedades crónicas-inflamatorias</p> <p>Reumatológicas: (Artritis reumatoidea, polimialgia reumática, fibromialgia, etc.) Infecciones: (Tuberculosis, endocarditis, hepatitis, HIV, virosis crónicas, absceso oculto, etc) Enfermedades autoinmunes (Cirrosis biliar primaria/ hepatitis autoinmune) Cáncer y sus tratamientos</p> <p>Otras</p> <p>Obesidad/sedentarismo Hematológicas: Anemias ferropénicas y megaloblásticas, o ferropenia sin anemia Enfermedad de Parkinson/Esclerosis múltiple Insuficiencia cardíaca Enfermedad inflamatoria intestinal</p> <p>Idiopáticas</p> <p>alrededor de un 20%</p>

metaloproteínas como la mioglobina, los citocromos, la catalasa, la peroxidasa, la xantino-oxidasa y la enzima mitocondrial α -glicerofosfato-oxidasa². Es importante recordar que un grupo de pacientes cercano al 20% no encuadran dentro de ninguna causa ni cumplen criterios de SFC y se los llama astenia crónica idiopática, y en ellos debe continuarse el estudio utilizando el tiempo como recurso diagnóstico, siendo necesario el fortalecimiento de la relación médico-paciente para tolerar la situación de incertidumbre y evitar caer en los extremos de un excesivo intervencionismo o, por el contrario, en un nihilismo diagnóstico y terapéutico.

Existen como en todas las entidades crónicas, las llamadas banderas rojas que nos deben alertar so-

bre un proceso subyacente no diagnosticado, ellas son: pérdida de peso, adenopatías, hepatoesplenomegalia, hiperpigmentación, fiebre, debilidad, disnea y eritrosedimentación (VSG) elevada.

El diagnóstico de SFC es de exclusión y se deben usar los criterios del consenso internacional del año 1994 (Tabla 2)⁹. Sus principales objetivos fueron: aumentar la sensibilidad de la clasificación previa de 1988¹¹ y definir mejor la enfermedad con el fin de homogeneizar el diagnóstico clínico y servir de base para la investigación. Los criterios internacionales se fundamentan en el cumplimiento de dos criterios mayores, así como en la concurrencia de cuatro o más criterios menores basados en sintomatología, sobre todo, reumatológica y neuropsicológica.

Tabla II. Criterios diagnósticos del síndrome de fatiga crónica⁸

1. Fatiga crónica persistente (al menos 6 meses), o intermitente, inexplicada, que se presenta de nuevo o con inicio definido y que no es resultado de esfuerzos recientes; no mejora con el descanso; origina una reducción notable de la previa actividad habitual del paciente
2. Exclusión de otras enfermedades que pueden ser causa de fatiga crónica

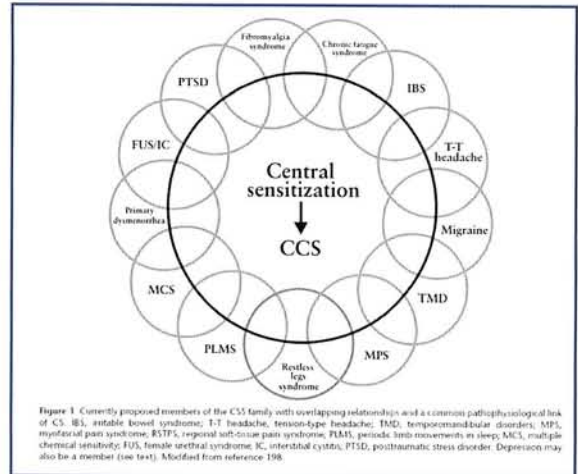
De forma concurrente, deben estar presentes 4 o más signos o síntomas de los que se relacionan, todos ellos persistentes durante 6 meses o más y posteriores a la presentación de la fatiga:

1. Alteración de la concentración o de la memoria recientes
2. Odinofagia
3. Adenopatías cervicales o axilares dolorosas
4. Mialgias
5. Poliartralgias sin signos de flogosis
6. Cefalea de inicio reciente o de características diferentes de la habitual
7. Sueño no reparador
8. Malestar postesfuerzo de duración superior a 24 h

Desde el año 1981 Yunus¹³ incluye al SFC dentro de lo que ha dado a llamar síndromes de sensibilidad central que es un paraguas común para un gran número de enfermedades a saber (Fig. 3): fibromialgia, síndrome de dolor miofascial, síndrome de vejiga irritable, dolores de cabeza y síndrome de piernas inquietas que en el pasado se consideraban de causa psicológica entre otros. Lo que une según el autor a este grupo de enfermedades es el “tercer paradigma” de sensibilidad central/flujo neuroendocrino, que desplaza al dualismo de patología estructural y/o psiquiátrica¹³.

En un caso típico el SFC surge de forma aguda, e incluso de forma súbita, en general en una persona previamente activa. A menudo, al comienzo acontece durante la convalecencia de un cuadro y enfermedad de tipo general agudo, y en algunos casos tras una mononucleosis infecciosa o algún estrés agudo poco destacable. En el comienzo suele predominar la fiebre, odinofagia, tos, mialgias y la fatiga; menos común es la clínica digestiva, como la diarrea. Este proceso inicial deja como secuela un agotamiento insoportable. Y es que el síntoma principal o cardinal es la fatiga, que es indispensable para el diagnóstico de esta enfermedad. Insistimos en que no es secundaria a actividad excesiva, no mejora con el reposo, empeora con el estrés y en seguida configura una discapacidad (física y mental) persistente. Posteriormente al cuadro descrito se instauran los síntomas crónicos. Y que de una forma descriptiva sintética son: fatiga, febrícula o febrícula intermi-

Figura III. Espectro de los síndromes de sensibilidad central. Reproducida con permiso, Yunus¹³.



tente, artralgias migratorias, mialgias generalizadas, faringitis u odinofagia, cefalea, adenopatías cervicales o axilares dolorosas, y otros menos comunes (náuseas, diarrea, dolor abdominal, anorexia, tos, vértigo, lipotimia, síncope, visión borrosa, parestesias, exantema cutáneo). Los síntomas persisten durante semanas o meses y el predominio de unos u otros varía en cada enfermo. La fatiga suele acompañarse de trastornos neurocognitivos y alteraciones del sueño. Tienen dificultad para la concentración, insomnio o hipersomnia, y de forma intrincada, depresión. Es menos habitual la presencia de palpitaciones, dolor torácico, sudoración nocturna y pérdida o aumento de peso^{4,9,10,12}.

Las enfermedades excluyentes del diagnóstico de SFC

son: trastornos psiquiátricos como depresión mayor, esquizofrenia, psicosis, trastorno alimentario (anorexia, bulimia), trastorno bipolar, abuso de alcohol u otras sustancias; así como la obesidad mórbida y patologías médicas activas no tratadas o cuya curación no haya sido efectiva.

Es necesario advertir que no existe ningún signo patognomónico ni pruebas de diagnóstico específicas del SFC⁴. La presencia de fibromialgia excluye el SFC, pero ambos procesos pueden ser sincrónicos (entre un 20-70%) hasta tal punto que algunos autores consideran que pueden ser una misma enfermedad con diversas formas¹³.

Teniendo en cuenta los problemas médicos más frecuentes que cursan con fatiga prolongada o crónica, los estudios iniciales, serán los siguientes: hemograma, VSG conociendo sus limitaciones, ferremia y a veces ferritina independientemente de si existe o no anemia, glucemia, hepatograma, hormona estimulante del tiroides (TSH), ionograma, serologías para virus de la inmunodeficiencia humana (HIV) y hepatitis C, creatinina, urea y sedimento de orina, Ca++, CPK, y radiografía de tórax¹³. Algunos autores sugieren una ecografía abdominal de inicio⁵. De no llegar a un diagnóstico y en el contexto clínico adecuado se pueden solicitar las siguientes pruebas adicionales: serologías de VEB, CMV, herpesvirus tipo 6, hepatitis B, perfil brucelar, serología para toxoplasma y lúes. Determinación de cortisol libre urinario y plasmático. Estudio de factor antinuclear (FAN), factor reumatoideo (FR). Electromiograma y biopsias de músculo y/o nervio periférico de ser necesario. Eventual imagen del sistema nervioso central como resonancia magnética nuclear.

Cómo medir la Astenia

El acercamiento a la severidad de la fatiga y al compromiso funcional permanece dificultoso. Aunque no existe un patrón aceptado, se disponen de varios instrumentos que toman en cuenta una o varias características; entre ellos se encuentra la prueba multidimensional de Edmonton, o EFAT (*Edmonton Functional Assessment Tool*), que partiendo de 10 variables: comunicación, dolor, estado de alerta, tipo de respiración, balance de posición sedente y de pie, movilidad, locomoción, actividades de la vida diaria, cansancio y motivación, puede calcular un puntaje cuya habilidad ya se ha validado.

Otro instrumento es la Escala de Evaluación Clínica GEF-10 (Grupo de Estudio de la Fatiga), que incluye 50 signos y síntomas agrupados bajo 10 ítems diferentes que abarcan las esferas biofisiológicas, de la vida de relación y afectiva. La gravedad de cada ítem se califica de 0 a 10 y permite definir cuatro grupos (astenia por exceso de trabajo, reactiva, somática y psicológica)¹². Pensamos que esta última es sencilla de utilizar y puede permitir comparaciones objetivas en el tiempo¹³. Existen otros métodos que ya han sido validados sobre todo en pacientes oncológicos y evalúan la fatiga de manera subjetiva como son la escala visual análoga, y numérica, el Brief Fatigue Inventory y la Piper Fatigue Self-report Scale¹⁵.

Teorías Etiopatogénicas

Existen distintas teorías acerca de las probables causas y/o mecanismos del cuadro de fatiga crónica:

Teoría viral

Fueron las primeras causas propuestas del SFC hace 20 años, ya que se habían encontrado varios pacientes con pruebas serológicas positivas para infección por VEB, en contexto de un cuadro clínico compatible, lo que hizo pensar en un estado de mononucleosis crónica, lo cual, ya se ha descartado¹⁶. Otros virus implicados fueron el CMV, el herpes, el HIV y la hepatitis C, de este último se postula que independientemente de la hepatopatía, puede afectar en forma directa la función cerebral según estudios por espectroscopía por resonancia magnética de protones, lo cual se expresa por fatiga¹⁷. Es probable que las enfermedades virales actúen como desencadenantes del SFC en personas predispuestas con alteraciones de la conducta o del estado de ánimo previos a la infección.

Alteración de la respuesta inmune

Los pacientes con SFC parecen presentar alteraciones inmunológicas sugerentes de una disminución en la inmunidad celular. Se ha observado una disminución del balance Th1/Th2 como resultado de los efectos selectivos de los glucocorticoides en el circuito regulatorio de las interleuquinas IL10-IL12. Está reconocido además que los glucocorticoides suprimen a las células Th1 y la inmunidad celular y favorecen las células Th2 y la inmunidad humoral, por lo que en realidad los glucocorticoides presentan una acción inmunomoduladora y no inmunosupresora¹⁸.

Por otra parte, se comprobó que algunos pacientes con SFC presentan manifestaciones similares al síndrome de Sjögren (SS), encontrando alta prevalencia en sequedad de mucosas (52%), de los cuales un tercio presentaron alteraciones histológicas en las glándulas salivales. En el 40% se halla hiposecreción lagrimal demostrada por el test de Schirmer y autoanticuerpos (antinucleares, anti Ro, anti La), especulando con la posibilidad de que varios pacientes con SFC sean portadores de SS o que ambas entidades compartan mecanismos fisiopatológicos¹⁹.

Teoría neuroendócrina

Como resultado de diversos estudios, se ha observado que en pacientes con SFC existe hipoactivación del eje hipotálamo-hipo-fiso-adrenal, que lleva a una disminución de la secreción hipotalámica de la hormona estimulante de la liberación de ACTH (CRH), con reducción del cortisol urinario de 24 horas a pesar de la normal cortisolemia en ayunas²⁰. No está claro si se trata de una disminución primaria de la producción de CRH, o si ella es secundaria a alteraciones del sistema nervioso central. Otra posibilidad es que estos pacientes presenten una deficiente actividad serotoninérgica o del sistema simpático. Si estas teorías fueran ciertas estaría explicada la razón por la cual estos pacientes no responden a los glucocorticoides, y, por el contrario, éstos provocan mayor inhibición de la secreción de CRH.

Por otra parte, en algunos pacientes con SFC e hipotensión ortostática se halló una respuesta a la administración de corticoides, aunque un trabajo randomizado no pudo confirmar esta hipótesis²¹.

Se ha observado, además, que la estimulación con ACTH provoca aumentos similares de dehidroepiandrosterona en portadores de SFC y en voluntarios normales, pero con menor elevación de cortisol en los primeros, lo cual puede significar una respuesta anormal al estrés en los portadores de SFC^{21,22}.

También se detectaron alteraciones en la secreción de la hormona de crecimiento, por la aparente disminución de tono dopaminérgico, aunque no ha podido ser confirmada en otros estudios²³. No se objetivaron alteraciones del eje hipofisogonadal en mujeres con SFC²⁴.

Teoría de exceso de radicales libres

Se han descrito incrementos inapropiados en la producción de radicales libres en el SFC, en forma

similar a los hallados en la artritis reumatoidea²⁵. Hay datos, como el aumento del malonaldehído, la metahemoglobina y el tamaño eritrocitario, que sugieren que el estrés oxidativo debido al exceso de producción de radicales libres está asociado a patología y a la producción de síntomas en pacientes con SFC.

Asimismo, se han hallado niveles persistentemente elevados de peroxinitrito, y esto llevó a postular la hipótesis de que diversas etiologías inducen citocinas, IL-1, IL-6, TNF- α e INF- γ , que por distintos mecanismos aumentan la producción de peroxinitrito, potente oxidante, que colabora a disminuir la actividad del eje HHA. Como hemos visto, es probable que el exceso de radicales libres sea el motivo de disminución de la actividad del eje HHA y de la secreción de CRH.

Teoría neurológica

Un subgrupo de pacientes con SFC, presentó hipotensión ortostática de comienzo agudo, se demostró en ellos una disminución de la compliance de las venas de los miembros inferiores durante la infusión de noradrenalina, lo que muestra una alteración en la inervación simpática de las venas.

La rápida mejoría observada en comunicaciones previas utilizando métodos compresivos puede hacer suponer que el excesivo pool venoso de los miembros inferiores reduce la perfusión cerebral y puede estar involucrado en el ortostatismo de estos pacientes^{26,27}. En los pacientes con SFC se ha descrito el llamado síndrome del corazón pequeño que podría explicar parte de la génesis de este cuadro²⁸.

En pacientes con SFC se han descrito algunas pacientes anormales de perfusión cerebral y de hiperactividad talámica parecidas, pero no idénticas a las descritas en estados depresivos²⁹. Se ha encontrado menor cantidad de N-acetilaspártato en el hipocampo en un pequeño grupo de portadores de SFC estudiados con espectroscopia por resonancia magnética de protones³⁰.

¿El SFC es un dilema de las mujeres?, ¿es un problema de género? Es conocido que las mujeres padecen más frecuentemente el SFC, que por otra parte, las pacientes dicen no ser escuchadas o los síntomas son desvalorizados ó quizás definen mal sus síntomas³¹⁻³⁴. Por otra parte, los problemas orgáni-

cos que se presentan con fatiga-cansancio-astenia, son más frecuentes en las mujeres, como: anemia o déficit de Hierro, hipotiroidismo, formas mínimas o iniciales de enfermedades autoinmunes, tardíamente diagnosticadas, sobretodo por no “completar los criterios” diagnósticos de las respectivas patologías³⁴. Se han desarrollado otras teorías que involucran alteraciones genéticas, alteraciones del sueño, alteraciones neuropsicológicas. Igualmente se piensa que en la fatiga crónica la causa y su desarrollo dependen de múltiples factores.

La patogenia de la astenia asociada a cáncer parece ser mediada por sustancias formadas por los tejidos del huésped en respuesta a estímulos provenientes del tumor: las interleucinas (IL) 1 a 6, los interferones alfa, beta y gamma, el factor de necrosis tumoral (TNF), las linfotoxinas, los factores de crecimiento y diferenciación de células hemopoyéticas y péptidos producidos por los linfocitos, macrófagos, monocitos y varios parénquimas. Cabe señalar que una minoría de los pacientes con neoplasias presenta una elevación plasmática de TNF u otras citocinas, lo que hace suponer la existencia de otros mecanismos en la génesis de los síntomas como la astenia².

Evolución

En la gran mayoría de los casos de fatiga aguda esta desaparece precozmente¹⁻³. En cambio la evolución en el SFC es irregular, en el 50% de los pacientes al cabo de algunos meses de tratamiento el cuadro retrocede, y en el resto se observa un cuadro estacionario o más frecuentemente una evolución por recaídas³⁵. La sintomatología del SFC tiene carácter fluctuante, empeora con el estrés físico o psíquico. Interfiere o incluso bloquea las actividades previas (familiares, laborales, sociales) e incluso algunos casos precisan ayuda para las actividades básicas de la vida diaria. El deterioro intelectual induce desasosiego, ansiedad o depresión. La clínica, en general, es recurrente regular e incluso, a veces, con ritmo estacional. Cada brote puede ser distinto del anterior y es raro que las fases intercurrentes sean completamente asintomáticas^{6,35}.

Tratamiento

En una importante cantidad de los casos el síntoma se limita, por lo cual es sensato esperar antes de desatar una cascada diagnóstica, siempre teniendo en

cuenta que no hay que hacer más daño que la misma enfermedad¹.

El tratamiento del SFC, es en general frustrante, tanto como para el médico como para el paciente, por lo que debe intentarse una sólida relación, con profunda empatía y manifestar el interés por ayudarlo.

Las dificultades están dadas por la inexistencia de una etiología única y de mecanismos de producción similares, la no existencia de una medicación específica que cumpla un nivel de evidencia aceptable, excepto el ejercicio físico graduado y la terapia cognitiva³⁵⁻⁴³.

Las creencias del médico y del paciente sobre su enfermedad no siempre son las mismas, por lo cual debe haber un dialogo estrecho.

Algunas medidas a aplicar en forma conjunta y ordenada son: educar al paciente acerca de la legitimidad de su síntoma, proponer actividad física programada (fundamentalmente aeróbica), evaluar la necesidad de soporte emocional por medio de psicoterapia o terapias cognitivas, aconsejar acerca de cambio o adaptación del estilo de vida.

No ha habido respuesta clara con utilización de corticoides, hormonoterapia, antioxidantes, suplementos de magnesio, o multivitámnicos⁴². Sin mucha evidencia hemos utilizado sulbutiamina (Megastone R)[®] 200 mg, 2 comprimidos con desayuno o fospartan ginseng[®] dos comprimidos con desayuno por tiempo de dos meses a un año con respuestas aleatorias, y raramente duraderas. Se ha insistido en el tratamiento empírico con hierro por tiempo de dos a tres meses aún en pacientes sin anemia dado que existe una proporción de los pacientes con astenia que presenta ferropenia sin anemia, y estos presentan una mejoría notoria¹. Los AINES se pueden utilizar en pacientes que presentan dolor, además de fatiga. Los antidepresivos como la amitriptilina en una dosis nocturna se recomienda en los pacientes con insomnio, y en los que la astenia se cree secundaria a depresión se prefiere comenzar con inhibidores de la recaptación de serotonina como la fluoxetina.

La prevalencia e incidencia variables enfatizan la necesidad de estudios prospectivos en la población general. Asumimos que el SFC no es un desorden estable, y su prevalencia está afectada por los síntomas

y sus fluctuaciones. La fatiga y el funcionamiento físico de estos pacientes deberían ser monitoreado a lo largo de los años así se pueden conocer los patrones de cura y de recaída. Un mayor conocimiento acerca de la psico-inmuno-neuro-biología “tercer paradigma” nos permitirá el desarrollo de tratamientos más eficientes.

Bibliografía

1. Kremer A. Astenia como motivo principal de consulta. In: Cámara MI, Romani A, Madoery C, Farías J, editors. *Avances en medicina 2002*. Buenos Aires: Sociedad Argentina de Medicina; 2002, p 287-298.
2. De los Santos AR. Astenia. In: Argente, Alvarez. *Panamericana*, editors. *Semiología Médica*. Buenos Aires; 2005, p 126-35.
3. Whinney IR. Fatiga. *Medicina de Familia*. In: Whinney IR, Mosby/Doyma Libros, editors. Ontario (USA); 1995, p 267-78.
4. Prins JB, van der Meer JWM, Bleijenberg G. Chronic fatigue syndrome. *Lancet* 2006; 367: 346-55.
5. Chew-Graham CA, Cahill G, Dowrick C, Wearden A, Peters S. Using Multiple Sources of Knowledge to Reach Clinical Understanding of Chronic Fatigue Syndrome. *Annals of Family Medicine* 2008; 6: 340-8.
6. Alijotas J, Strauss SE, Moren P, et al. Documento de consenso sobre el diagnóstico y tratamiento del síndrome de fatiga crónica en Catalunya. *Med Clin (Barc)* 2002; 118: 73-76.
7. Laín Entralgo P. Geografía cultural de la medicina interna. In: *Historia de la Medicina*. Salvat, editors. Barcelona; 1978, p 491-499.
8. Marañón G. Febrícula nerviosa. In: *El problema de las febrículas*. Ruiz, editors. Madrid; 1927, p 145-153.
9. Fukuda K, Straus SE, Hickie I, Sharpe MC, Dobbins JG, Komaroff A. The chronic fatigue syndrome: a comprehensive approach to its definition and study. *Ann Intern Med* 1994; 121: 953-59.
10. Nisenbaum R, Reyes M, Mawle AC, Reeves C. Factor analysis of unexplained severe fatigue and interrelated symptoms: overlap with criteria for chronic fatigue syndrome. *Am J Epidemiol* 1998; 148: 72-7.
11. Putterman C, Ben-Chetrit E. Testing, testing, testing... *N Engl J Med* 1995; 333:1208-11.
12. Holmes GP, Kaplan JE, Gantz NM, et al. Chronic fatigue Syndrome: a working case definition. *Ann Intern Med* 1988; 108: 387-9.
13. Yunus MB. Central sensitivity syndromes: a new paradigm and group nosology for fibromyalgia and overlapping conditions, and the related issue of disease versus illness. *Semin Arthritis Rheum* 2008; 37: 339-52.
14. Rubin RH, Voss C, Derksen DJ, Gateley A, Quenzer RW. Astenia. In: *Medicine, a Primary Care Approach*. Saunders Company, editors. Philadelphia: W.B. (USA); 1996.
15. Watanabe S, Bruera E. Anorexia and Cachexia, Astenia, and Lethargy. *Oncology Clinics of North America* 1996; 10: 189-206.
16. Harvey Mc Connell. Predictions and associations of Fatigue Syndromes and mood disorders that occur after infectious mononucleosis. *Lancet* 2001; 358: 1946-54.
17. Fortom DM, Allsop JM, Main J, Foster GR, Thomas HC, Taylor-Robinson SD. Evidence for a cerebral effect of the hepatitis C virus. *Lancet* 2001; 358: 38-9.
18. Visser JT, De Kloet ER, Nagelkerken L. Altered glucocorticoid regulation of the immune response in the chronic fatigue syndrome. *Ann N Y Acad Sci* 2000; 917: 868-75.
19. Sirois DA, Natelson B. Clinicopathological findings consistent with primary Sjögren's syndrome in a subset of patients diagnosed with chronic fatigue syndrome: preliminary observations. *J Rheumatol* 2001; 28: 126-31.
20. Cleare AJ, Miell J, Heap E, et al. Hypothalamo-pituitary-adrenal axis dysfunction in chronic fatigue syndrome, and the effects of low-dose hydrocortisone therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 3545-54.
21. Rowe PC, Calkins H DeBuusk K, et al. Fludrocortisone acetate to treat neutrally mediated hypotension in chronic fatigue syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 285: 52-9.
22. Neeck G, Crofford LJ. Neuroendocrine perturbations in fibromyalgia and chronic fatigue syndrome. *Rheum Dis Clin North Am* 2000; 26: 989-1002.
23. Cleare AJ, Sookdeo SS, Jones J, O'Keane V, Miell JP. Integrity of the growth hormone/insulin-like growth factor system is maintained in patients with chronic fatigue syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 143-39.
24. Korszun A, Young EA, Engleberg NC, et al. Follicular phase hypothalamic-pituitary-gonadal axis function in women with fibromyalgia and chronic fatigue syndrome. *J Rheumatol* 2000; 27: 1526-30.
25. Richards RS, Roberts TK, Dunstan RH, McGregor NR, Butt HL. Free radicals in chronic fatigue syndrome: cause or effect? *Redox Rep* 2000; 5: 146-7.
26. Streeten DH, Thomas D, Bell DS. The roles of orthostatic-hypotension, orthostatic tachycardia, and subnormal erythrocyte volume in the pathogenesis of the chronic fatigue syndrome. *Am J Med Sci* 2000; 320: 1-8.
27. Streeten DH. Role of impaired lower-limb venous innervations in the pathogenesis of the chronic fatigue syndrome. *Am J Med Sci* 2001; 321: 163-7.
28. Miwa K, Fujita M. Small heart syndrome in patients with chronic fatigue syndrome. *Clin Cardiol* 2008; 31: 328-33.
29. Machale SM, Lawrie SM, Cavanagh JT. Cerebral perfusion in chronic fatigue syndrome and depression. *Br J Psychiatry* 2000; 176:550-6.
30. Brooks JC, Roberts N, Whitehouse G, Majeed T. Proton

- magnetic resonance spectroscopy and morphometry of the hippocampus in chronic fatigue syndrome. *Br J Radiol* 2000; 73: 1206-8.
31. Tuck I, Wallace D. Chronic fatigue syndrome: a woman's dilemma. *Health Care Women Int* 2000; 21: 457-66.
32. Hart B, Grace VM. Fatigue in chronic fatigue syndrome: a discourse analysis of women's experiential narratives. *Health Care Women Int* 2000; 21: 187-201.
33. Richman JA, Jason LA, Taylor RR, Jahn SC. Feminist perspectives on the social construction of chronic fatigue syndrome. *Health Care Women Int* 2000; 21: 173-85.
34. Allen PR. Chronic fatigue syndrome: implications for women and their health care providers during the childbearing years. *J Midwifery Womens Health* 2008; 53: 289-301.
35. Nijrolder I, van der Horst H, van der Windt D. Prognosis of fatigue. A systematic review. *J Psychosom Res* 2008; 64: 335-49.
36. Reid S, Chalder T, Cleare A, Hotopf M, Wessely S. Chronic fatigue syndrome. *Clin Evid* 2005; 14: 1366-78. Review.
37. Whiting P, Bagnall AM, Sowden A, Coenell J, Molrow C, Ramirez G. Interventions for the treatment and management of chronic fatigue syndrome: a systematic review. *JAMA* 2001; 286: 1360-68.
38. Powell P, Bentall RP, Nye FJ, Edwards, RH. Randomized controlled trial of patient education to encourage graded exercise in chronic fatigue syndrome. *Br Med J* 2001; 322: 387-90.
39. Ridsdale L, Godfrey E, Chalder T, et al. Chronic fatigue in general practice: is counselling as good as cognitive behaviour therapy? A UK randomized trial. *Br J Gen Pract* 2001; 51: 19-24.
40. Friedberg F, Sohl S. Cognitive-behaviour therapy in chronic fatigue syndrome. Is improvement related to increased physical activity?. *J Clin Psychol* 2009; 65: 423-42.
41. Chisholm D, Godfrey E, Ridsdale L, et al. Chronic fatigue in the general practice: economic evaluation of counselling versus cognitive behaviour therapy. *Br J Gen Pract* 2001; 51: 15-18.
42. Manuel B, Keenoy B, Moorkens G, et al. Magnesium status and parameters of the oxidant-antioxidant balance in patients with Chronic fatigue: effects of supplementation with magnesium. *J Am Coll Nutr* 2000; 19: 374-82.
43. Price JR, Mitchell E, Tidy E, Hunot V. Cognitive behaviour therapy for chronic fatigue syndrome in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; 3: CD001027.

