



TESIS DOCTORAL
MODALIDAD DE COMPENDIO
DE ARTÍCULOS

**EL DÉFICIT COGNITIVO EN EL
SÍNDROME DE FATIGA
CRÓNICA: FACTORES
ASOCIADOS Y EVOLUCIÓN**

Asdo.:

Autor: Pilar Santamarina Pérez

DEPARTAMENTO DE PSICOLOGÍA CLÍNICA E
PSICOBIOLOGÍA
FACULTADE DE PSICOLOGÍA

SANTIAGO DE COMPOSTELA
2015



TESIS DOCTORAL
MODALIDAD DE COMPENDIO
DE ARTÍCULOS

**EL DÉFICIT COGNITIVO EN EL
SÍNDROME DE FATIGA
CRÓNICA: FACTORES
ASOCIADOS Y EVOLUCIÓN**

Asdo.:

Autor: Pilar Santamarina Pérez

DEPARTAMENTO DE PSICOLOGÍA CLÍNICA E
PSICOBIOLOGÍA
FACULTADE DE PSICOLOGÍA

SANTIAGO DE COMPOSTELA
2015

Prof. Dr. D.: **Francisco José Eiroá Orosa** y **Carlos Jacas Escarcelle** como directores
y Dra: **Montserrat Corral Varela** como tutora de la tesis titulada: **El déficit cognitivo en el
síndrome de fatiga crónica: factores asociados y evolución**

Por la presente **DECLARAN:**

Que la tesis presentada por Doña: **Pilar Santamarina Pérez** es idónea para ser
presentada, de acuerdo con el artículo 41 del Reglamento de Estudios de Doctorado, por la
modalidad de compendio de ARTÍCULOS, en los que el doctorado tuvo que realizar gran parte
de la investigación y su contribución fue decisiva para llevar a cabo este trabajo.

Y que está en conocimiento de los coautores, tanto doctores como no doctores,
participantes en los artículos, que ninguno de los trabajos reunidos en esta tesis serán
presentados por ninguno de ellos en otra tesis de Doctorado, lo que firmamos bajo nuestra
responsabilidad.

Santiago, a 23 de diciembre de 2014

Fdo.: Francisco José Eiroá Orosa

Fdo.: Carlos Jacas Escarcelle

Fdo.: Monserrat Corral Varela

El Doctorando

Fdo.: Pilar Santamarina Pérez



Adicada a Emilio, Emilia e Estevo

AGRADECIMIENTOS

Este trabajo es el resultado de varios años de esfuerzo y dedicación, en los que me han acompañado diferentes personas que han hecho el camino más llevadero. A ellos les dedico las siguientes palabras de agradecimiento:

A Francisco Eiroá, por su aporte y participación activa en esta tesis. Los estudios aquí publicados se los debo en gran parte a él, al haberme animado y guiado a lo largo de estos años.

A Carlos Jacas, por haber facilitado que formara parte de su equipo durante el tiempo que estuve realizando este estudio. Sin duda un referente en el campo de la neuropsicología que ha contribuido a ampliar mis conocimientos sobre la misma.

A Montse Corral, por haber aceptado nuevamente ser mi tutora. Por su aportación de ideas y su paciencia para responder mis grandes dudas.

A la unidad de Síndrome de Fatiga Crónica del Hospital Universitario Vall d'Hebron, en especial al Dr. Alegre, por haberme transmitido su entusiasmo en el campo de la fatiga crónica y haberme animado a realizar esta tesis. A Rosa, Eva... que me han acogido en la unidad como si fuera una más. También quisiera agradecer a los pacientes que han participado en este estudio, sin ellos no hubiera sido posible la materialización de este trabajo, espero que estos resultados contribuyan a mejorar su bienestar.

A los profesionales y compañeros con los que he trabajado con anterioridad y a los actuales, por compartir conmigo sus conocimientos y experiencia, de ellos me enriquezco cada día.

A mis amigos, por apoyarme y comprender mis periodos de ausencia (Ana, Lucía, Lidia, Nerea, Chris). De manera particular, a Miguel Anxo y Rosa, por estar ahí siempre, por ser mi refugio y ayudarme en los peores momentos. A mi amiga Rosi, con la que me une un lazo especial desde la infancia, a quien admiro por su espíritu de superación y por su apoyo incondicional.

Por supuesto, quiero darle las gracias a mi familia, ellos han sido la base para que este trabajo fuera posible. A mis padres por su apoyo incombustible y cariño, y por haberme enseñado el valor del esfuerzo, la constancia y el trabajo diario, tan importantes para realizar esta tesis. A mi abuela, por sus muestras de afecto que tanto me gustan y por su capacidad de afrontamiento ante la vida .A mi hermano, por estar siempre ahí, siendo mi principal apoyo y guía. A él admiro especialmente por su bondad, humildad e inteligencia, sin duda un referente a seguir. Gracias a Gonzalo, por el cariño que profesa a mi hermano, y por la alegría y empatía que transmite.

A todos GRACIAS





RESUMEN

El Síndrome de Fatiga Crónica (SFC) se define como una fatiga intensa y de duración superior a 6 meses, que interfiere en la calidad de vida del paciente. La disfunción cognitiva es uno de los síntomas más frecuentemente referidos por el enfermo, siendo las quejas principales en atención y memoria. Como objetivos de este estudio se planteó: determinar el perfil de afectación cognitiva asociado al SFC, analizar la evolución del déficit y los factores asociados.

Se seleccionó una muestra de mujeres con SFC mayores de 18 años. Se realizó una entrevista clínica y una evaluación neuropsicológica. Las puntuaciones directas fueron transformadas a puntuaciones T, tomando como referencia baremos poblacionales propios que habían sido validados previamente. Se consideró déficit una puntuación $T < 40$.

Más del 50% de los pacientes presentaron déficits en atención y funcionamiento psicomotor y el 40% en velocidad de procesamiento y funciones ejecutivas. No se observaron diferencias a nivel cognitivo entre los dos grupos de pacientes con SFC con y sin depresión. Cuando los pacientes se dividieron por grupos en función de la duración de la enfermedad, tampoco hubo diferencias entre ellos en términos de función cognitiva. El análisis de regresión mostró que la fatiga predijo los déficits de atención y funcionamiento ejecutivo, y los factores emocionales predijeron el rendimiento en memoria verbal.

En base a estos datos, se concluyó que los pacientes con SFC presentaron déficits cognitivos principalmente en atención, velocidad de procesamiento, funcionamiento psicomotor y ejecutivo. La depresión no explicó dichos déficits cognitivos. Tampoco se observó un empeoramiento de los déficits con la duración de la enfermedad. Finalmente, dichos déficits parecen ser explicados por mecanismos fisiopatológicos de la propia enfermedad (fatiga).

Una implicación clínica de estos resultados, podría ser la implantación de programas de rehabilitación cognitiva para paliar el impacto de dichos déficits en la calidad de vida de estos pacientes.

Palabras clave: déficit cognitivo, síndrome fatiga crónica, evaluación neuropsicológica, depresión, evolución del SFC

RESUMO

A Síndrome de Fatiga Crónica (SFC) defínese como unha fatiga intensa e de duración superior a 6 meses, que interfere na calidade de vida do paciente. A disfunción cognitiva é un dos síntomas máis frecuentemente referidos polo enfermo, sendo as queixas principais en atención e memoria. Como obxectivos deste estudo formuláronse: determinar o perfil de afectación cognitiva asociado a SFC, analizar a evolución do déficit e os factores asociados.

Seleccionouse unha mostra de mulleres con SFC maiores de 18 anos. Realizouse unha entrevista clínica e unha avaliación neuropsicolóxica. As puntuacións directas foron transformadas a puntuacións T, tomando como referencia baremos poboacionais propios que foran validados previamente. Considerouse déficit unha puntuación $T < 40$.

Máis do 50% dos pacientes presentaron déficits en atención e funcionamento psicomotor e o 40% en velocidade de procesamento e funcións executivas. Non se observaron diferenzas a nivel cognitivo entre os dous grupos de pacientes con SFC con e sen depresión. Cando os pacientes se dividiron por grupos en función da duración da enfermidade, tampouco houbo diferenzas entre eles en termos de función cognitiva. A análise de regresión mostrou que a fatiga predixo os déficits de atención e funcionamento executivo, e os factores emocionais predixeron o rendemento en memoria verbal.

Sobre a base destes datos, concluíuse que os pacientes con SFC presentaron déficits cognitivos principalmente en atención, velocidade de procesamento, funcionamento psicomotor e executivo. A depresión non explicou os devanditos déficits cognitivos. Tampouco se observou un empeoramento dos déficits coa duración da enfermidade. Finalmente, estes déficits parecen ser explicados por mecanismos fisiopatolóxicos da propia enfermidade (fatiga).

Unha implicación clínica destes resultados, podería ser a implantación de programas de rehabilitación cognitiva para paliar o impacto dos devanditos déficits na calidade de vida destes pacientes.

Palabras chave: déficit cognitivo, síndrome fatiga crónica, avaliación neuropsicolóxica, depresión, evolución da SFC

ABSTRACT

Chronic Fatigue Syndrome (CFS) is defined as an intense fatigue with a duration of more than 6 months, interfering in the quality of life of the patient. Cognitive dysfunction is one of the symptoms more frequently explained by patients, being main complaints in attention and memory. The objectives of this study were: to determine the profile of cognitive impairment associated to CFS, to analyse the evolution of the deficit and the associated factors.

A sample of women with CFS older than 18 years was selected. A clinical interview and a neuropsychological assessment were performed. Row scores were transformed to T scores, based on previously validated local normative data. A T score <40 was considered deficit. About 50% of the patients presented deficits in attention and psychomotor functioning, and 40% in speed of information processing and executive functioning. No differences were found in cognitive functioning between groups of patients with SFC with and without depression. When patients were divided in four groups, according to the length of their illness, no differences were found between them regarding cognitive function. Regression analyses showed that fatigue predicted attention and executive functioning deficits. Likewise, emotional factors predicted the performance in verbal memory.

Based on these data, it was concluded that patients with SFC showed cognitive deficits mainly in attention, speed of information processing, psychomotor and executive functioning. Depression did not explain these cognitive deficits. Length of illness neither predicted cognitive dysfunction. Finally, these deficits seem to be explained by pathophysiological mechanisms of the illness itself (fatigue).

A clinical implication of these results might be the implementation of cognitive rehabilitation programs to mitigate the impact of these deficits in the quality of life of these patients.

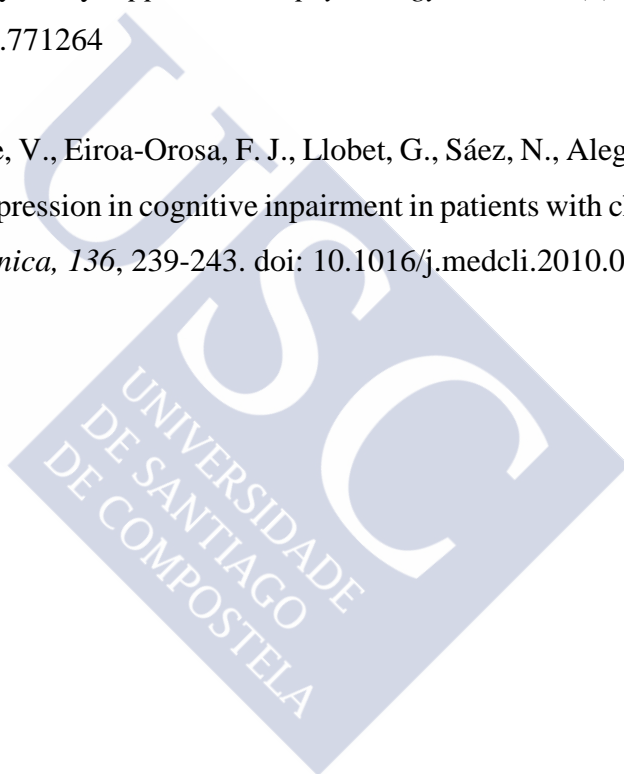
Keywords: cognitive deficit, chronic fatigue syndrome, neuropsychological assessment, depression, CFS evolution

COMPENDIO DE PUBLICACIONES

Santamarina-Perez, P., Eiroa-Orosa, F. J., Freniche, V., Moreno-Mayos, A., Alegre, J., Saez, N., y Jacas, C. (2011). Length of illness does not predict cognitive dysfunction in chronic fatigue syndrome. *Applied Neuropsychology*, 18(3), 216–222. doi: 10.1080/09084282.2011.595448

Santamarina-Perez, P., Eiroa-Orosa, F. J., Rodriguez-Urrutia, A., Qureshi, A., y Alegre, J. (2013). Neuropsychological Impairment in Female Patients with Chronic Fatigue Syndrome: A Preliminary Study. *Applied Neuropsychology: Adult*, 21(2), 120-127. doi: 10.1080/09084282.2013.771264

Santamarina-Perez, P., Freniche, V., Eiroa-Orosa, F. J., Llobet, G., Sáez, N., Alegre, J., y Jacas, C. (2011). The role of depression in cognitive impairment in patients with chronic fatigue syndrome. *Medicina Clinica*, 136, 239-243. doi: 10.1016/j.medcli.2010.07.022



LISTA DE ABREVIATURAS

- CalCap:** *California Computerized Assessment Package*
- CDC:** *Center of Disease Control and Prevention*
- COWA:** *Controlled Oral Word Association*
- CPT:** *Continuous Performance test*
- DSM-IV-TR:** Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales texto revisado
- ECA:** Estudio controlado aleatorizado
- ENMI:** Encefalomiелitis miálgica
- EM:** Esclerosis múltiple
- Eje HHA:** Eje hipotálamo-hipofisiario-adrenal
- FCR:** Figura compleja de Rey
- FE:** Funciones ejecutivas
- FTT:** *Finger Tapping Test*
- HAD:** Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión
- NART** *National Adult Reading Test*
- PASAT:** *Paced Auditory Serial Addition Test*
- RMf:** Resonancia Magnética funcional
- SAOS:** Síndrome de apnea obstructiva del sueño
- SDMT:** *Symbol Digit Modalities Test*
- SFC:** Síndrome de fatiga crónica
- SNC:** sistema nervioso central
- TCC:** terapia cognitiva conductual
- TAAVR:** Test aprendizaje auditivo verbal de Rey
- TDM:** Trastorno depresivo mayor
- TMT:** *Trail Making Test*
- TOL:** Torre de Londres
- TR:** Tiempo de reacción
- TRVB:** Test retención visual de Benton
- VPI:** velocidad de procesamiento de información
- WAIS:** *Wechsler Adult Intelligence Scale*
- WCST:** Wisconsin card Sorting Test
- WMS:** *Wechsler memory scale*
- XMRV:** virus xenotrópico relacionado con el virus de la leucemia murina

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN TEÓRICA.....	1
1.1. EL SÍNDROME DE FATIGA CRÓNICA: CONSIDERACIONES GENERALES.....	1
1.1.1. Descripción.....	1
1.1.2. Historia.....	2
1.1.3. Epidemiología.....	3
1.1.4. Criterios diagnósticos.....	4
1.1.5. Etiopatogenia.....	7
1.1.6. Evolución.....	14
1.1.7. Tratamientos.....	15
1.2. ALTERACIONES COGNITIVAS ASOCIADAS AL SFC.....	26
1.2.1. Medidas cognitivas subjetivas.....	26
1.2.2. Medidas cognitivas objetivas evaluadas mediante evaluación neuropsicológica.....	27
1.2.3. Limitaciones metodológicas de los estudios neuropsicológicos.....	42
1.3. EVOLUCIÓN DE LAS ALTERACIONES COGNITIVAS EN EL SFC.....	43
1.4. INFLUENCIA DE VARIABLES CLÍNICAS SOBRE LA FUNCIÓN COGNITIVA EN EL SFC.....	43
1.4.1. Depresión y ansiedad.....	44
1.4.2. Fatiga.....	45
1.4.3. Otras variables.....	46
1.5. RESUMEN DE LA INTRODUCCIÓN TEÓRICA.....	48
2. PLANTEAMIENTO DEL TRABAJO.....	51
3. OBJETIVOS.....	53
4. HIPÓTESIS.....	55
5. MÉTODO.....	57
5.1. SUJETOS.....	57
5.2. MEDIDAS.....	57

5.3. PROCEDIMIENTO.....	58
6. RESULTADOS	61
7. DISCUSIÓN.....	69
8. CONCLUSIONES E IMPLICACIONES CLÍNICAS.....	74
9. BIBLIOGRAFÍA	77
10. ÍNDICE DE TABLAS	91
11. ÍNDICE DE FIGURAS	92
12. ANEXOS.....	94



INTRODUCCIÓN TEÓRICA



1. INTRODUCCIÓN TEÓRICA

1.1. EL SÍNDROME DE FATIGA CRÓNICA: CONSIDERACIONES GENERALES

1.1.1. Descripción

La fatiga crónica, entendida ésta como una sensación de agotamiento o dificultad para realizar una actividad física o intelectual, es un síntoma frecuente en la población general. Se considera que hasta un 20% de la población general puede padecer fatiga de más de un mes de duración a lo largo de su vida (Alijotas et al., 2002). Sin embargo, cuando nos referimos al Síndrome de Fatiga Crónica (SFC) se trata de una enfermedad compleja y persistente que se caracteriza por la presencia de fatiga intensa y debilitante con una duración superior a seis meses, de etiología desconocida y que interfiere en la calidad de vida del paciente. Además de la fatiga, los pacientes con SFC presentan síntomas comórbidos entre los que destacan la presencia de dolor y alteraciones cognitivas que son igual de frecuentes que la propia fatiga, tal y como se muestra en la tabla 1. Otros síntomas también referidos son las alteraciones del sueño, fundamentalmente la presencia de sueño no reparador. Las dificultades para recuperarse tras realizar una actividad tanto física como mental y las cefaleas de nueva aparición, son también características. Entre los síntomas menos frecuentes pero que también pueden aparecer a lo largo de la enfermedad, son los problemas gastrointestinales (Vercoulen et al., 1994), así como mareos, náuseas, sudores nocturnos e hiporexia (Komaroff et al., 1996).

Tabla 1. Prevalencia de los síntomas en el SFC (Jason et al., 1999)

Problemas cognitivos	88
Sueño no reparador	87
Dolor articular	84
Cefaleas de inicio reciente	52
Malestar post-esfuerzo	75
Dolor muscular	94
Faringitis	62

1.1.2. Historia

El SFC no es una enfermedad de aparición reciente, probablemente ha existido siempre. Desde los tiempos de Hipócrates hasta la actualidad se han descrito situaciones clínicas similares con diversos nombres, tales como: neurastenia epidémica, neuritis vegetativa epidémica, enfermedad de Islandia, enfermedad de Akureyri, enfermedad de Royal Free, encefalomiелitis infecciosa aguda o miálgica, el síndrome de infección crónica por el virus del Epstein-Barr, mononucleosis crónica, enfermedad del yuppie ("la gripe de los yuppies": mujer joven, blanca y de nivel sociocultural medio-alto) (Barbado Hernández, Gómez Cerezo, López Rodríguez y Vázquez Rodríguez, 2006). De forma más específica, una de las primeras referencias claras del síndrome se sitúa a mediados del s. XVIII, cuando se describieron cuadros parecidos que recibieron el nombre de "febrícula". Posteriormente, en 1869 el neurólogo George Beard introdujo el término de "neuroastenia" (palabra griega que literalmente significa falta de fuerza nerviosa) para describir una serie de 30 casos que se caracterizaban por la presencia de un agotamiento extremo. Beard llegó a identificar más de 75 síntomas entre los que incluyó fatiga, dolores diversos, "fobias", trastornos del ánimo y alteraciones cognitivas (Abbey y Garfinkel, 1991b). El término SFC se utilizó por primera vez en de Los Ángeles en 1934, para denominar un brote de cansancio extremo que habían sufrido sanitarios de un hospital. Posteriormente, brotes similares irrumpieron en centros sanitarios de diferentes países: Islandia (1948); Australia (1949); en el *Royal Free Hospital* (1954) y en el *Great Ormond Street Hospital* (1970) ambos de Londres (Wyller, 2007). Sin embargo, no fue hasta mediados de la década de los 80 cuando se incrementó el interés por el SFC. Fueron numerosos los estudios que describieron series de pacientes con cansancio prolongado después de una enfermedad aparentemente viral, defendiendo la hipótesis de que había una causa infecciosa en el origen de la enfermedad. Sin embargo, hasta la actualidad, no se ha corroborado y es poco probable que haya una patogenia vírica directa (Barbado Hernández et al., 2006). La ausencia de una etiología orgánica, generó el debate en torno a la consideración del síndrome como un trastorno orgánico versus funcional. En la década de los 90, algunos profesionales relegaron el SFC al campo de la psiquiatría, debido a su similitud con la neuroastenia, término que aparece recogido en el Sistema Internacional de Clasificación de las Enfermedades versión 10 publicada por la Organización Mundial de la Salud (OMS), en el capítulo quinto dedicado a las enfermedades mentales (CIE-10, World Health Organization, 1992).

En la actualidad, el SFC continúa generando mucha controversia dentro de la comunidad científica. Por una parte están los detractores de la enfermedad, que niegan su existencia argumentando que es una somatización secundaria a otros problemas de la vida del paciente. Por otra parte están los defensores, que consideran que se trata de un síndrome y que no se puede excluir que en un futuro tenga lugar algún hallazgo bioquímico, neuroendocrino o neurofisiológico que desvele la auténtica naturaleza del proceso que conocemos como SFC (Barbado Hernández et al., 2006). Incluso hay autores que piensan que si el SFC no existiera habría que inventarlo, para el enfermo es esencial considerar que hay otros casos similares y que no se le considera un “enfermo imaginario” (Court Lobo, 2005).

1.1.3. Epidemiología

Los estudios epidemiológicos llevados a cabo hasta el momento, estiman que la prevalencia del SFC en población general oscila entre 0,04% y 0,42% (Jason et al., 1999; Lloyd, Hickie, Boughton, Spencer y Wakefield, 1990; Reyes, Nisenbaum, Hoaglin y et al., 2003). Cuando el ámbito de estudio es en atención primaria, la prevalencia aumenta hasta llegar a un rango entre 0,1% - 3 % (Lloyd, Hickie, Boughton, et al., 1990; Nacul et al., 2011; Wessely, Chalder, Hirsch, Wallace y Wright, 1997). Finalmente, cuando los estudios se realizan en el ámbito de la atención especializada u hospitalaria, el rango asciende al 10-15% (Lloyd, Hickie, Boughton, et al., 1990). En España se desconoce la prevalencia real del síndrome, aplicando el criterio foráneo mínimo de 1 caso por 1000 habitantes, supondría la existencia de al menos 40000 casos en todo el país (Barbado Hernández et al., 2006).

Aunque los estudios epidemiológicos arrojan datos dispares probablemente debido a las diferencias metodológicas empleadas (criterios diagnósticos, selección de la muestra, análisis estadísticos, Nacul et al., 2011), en lo que sí coinciden, es en el notable incremento de las consultas de fatiga en los últimos años y el problema sanitario que de esto se deriva.

Respecto a los estudios que relacionan el SFC con variables sociodemográficas, se ha observado que la prevalencia en mujeres es alrededor de tres veces mayor que en hombres (Jason et al., 1999; Reyes et al., 2003). La edad de inicio suele ser entre los 29 y los 35 años (J. Prins, van der Meer y Bleijenbergh, 2006). El SFC en niños menores de 10 años es raro, estimándose una prevalencia de 5,5/ 100.000 (Wyller, 2007). A partir de esta edad, la vulnerabilidad se incrementa alcanzando cifras de 48/100.000 en el rango de edad que va de los 10 a los 17 años (Wyller, 2007). Algunos estudios han observado que es más frecuente en

grupos minoritarios y niveles educativos y ocupacionales bajos (Jason et al., 1999). Otros argumentan que la prevalencia es mayor en los países desarrollados que en los infradesarrollados, lo que algunos han concluido en llamar como una enfermedad de la “civilización moderna”(Wyller, 2007).

1.1.4. Criterios diagnósticos

El diagnóstico del SFC es esencialmente clínico. No hay pruebas de laboratorio que permitan el diagnóstico específico de este trastorno. Esto se debe a que no existe hasta el momento, ningún marcador biológico o morfológico concreto. Las pruebas de laboratorio sistemáticas se realizan para descartar otras posibles causas de los síntomas del enfermo.

A modo de síntesis, la figura 1 representa el árbol de decisión para llegar al diagnóstico de SFC. El síntoma principal es la presencia de fatiga, con una duración superior a 6 meses, que interfiere en la calidad de vida del paciente. Una duración inferior a 6 meses, ya no se consideraría SFC. Además, es importante realizar las pruebas complementarias para realizar el diagnóstico diferencial respecto a otras formas de fatiga que son secundarias a procesos somáticos. De confirmarse una etiología orgánica que justifique la fatiga, se descartaría el diagnóstico SFC. Finalmente, para llegar al diagnóstico de SFC, tiene que cumplir un determinado número de síntomas en función de los criterios diagnósticos utilizados.

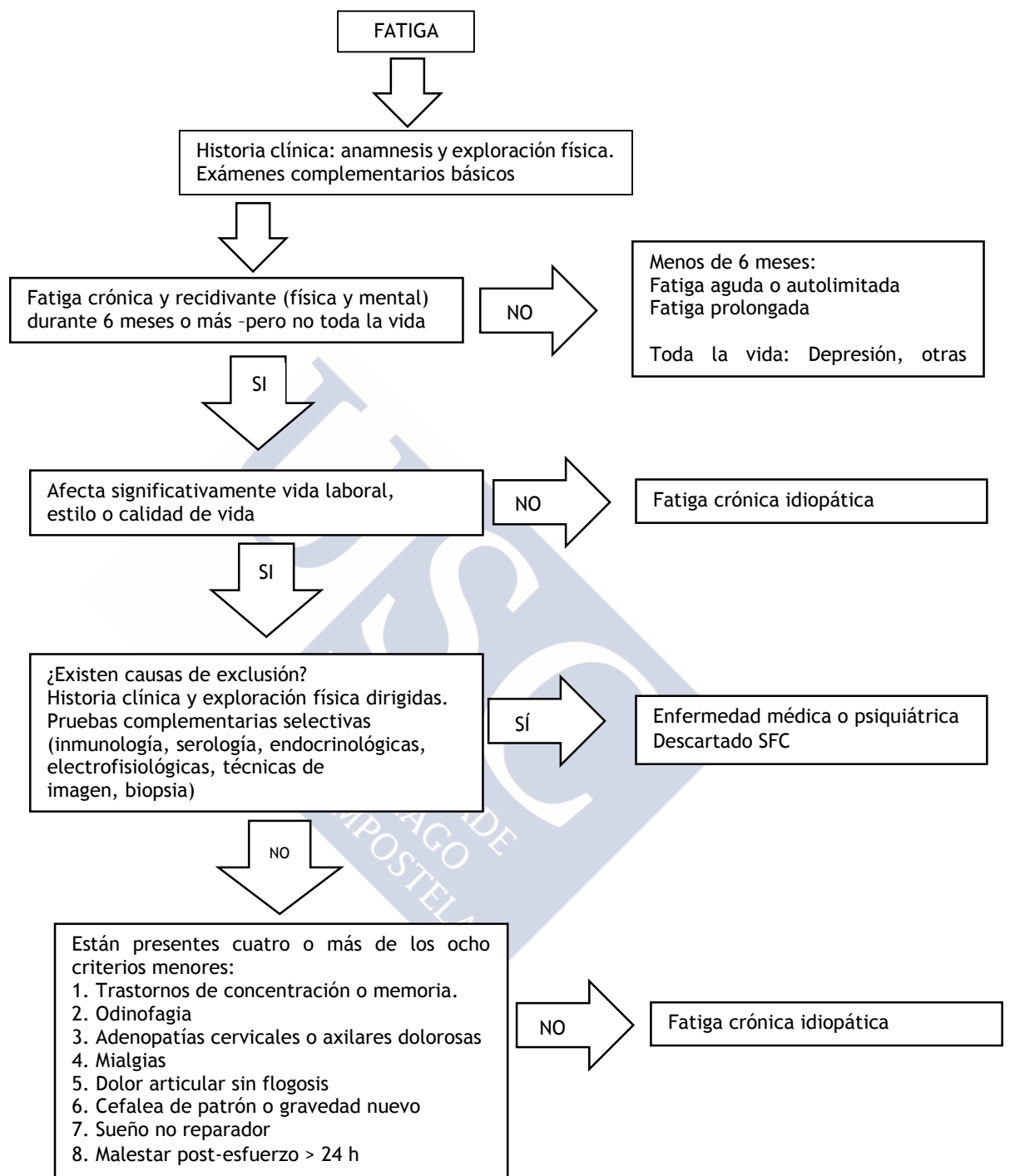


Fig. 1. Protocolo diagnóstico del enfermo con sospecha de SFC.

Desde los años 80 se han descrito diferentes criterios diagnósticos con la finalidad de definir la enfermedad. En 1988, Holmes et al. en colaboración con el *Center of Disease Control and Prevention* (CDC) de Atlanta propusieron los primeros criterios diagnósticos del SFC (Holmes et al., 1988), tal y como se reflejan en la tabla 2.

Tabla 2. Criterios diagnósticos para el SFC de Holmes (1988)

CRITERIOS MAYORES	
1.	Fatiga que se inicia de nuevo y que persiste durante más de 6 meses con una reducción del 50% en la actividad diaria del paciente.
2.	Ausencia de otros cuadros médicos o psiquiátricos que puedan producir los síntomas.
CRITERIOS MENORES	
•	Fiebre de 37,5 °C-38,6°C
•	Dolor de garganta
•	Adenopatía cervical o axilar dolorosa
•	Debilidad muscular generalizada
•	Mialgias
•	Fatiga que persiste 24h o más después de un ejercicio moderado
•	Cefaleas -cefalea holocraneal-
•	Artralgias migratorias
•	Trastornos del sueño
•	Uno o más de los siguientes síntomas neuropsicológicos: fofofobia, escotomas visuales, falta de memoria, irritabilidad, confusión, dificultad de concentración, depresión.
•	Inicio agudo (en pocas horas o días).
SIGNOS FÍSICOS	
(confirmados en dos ocasiones, dejando un intervalo de un mes como mínimo)	
•	Faringitis no exudativa
•	Adenopatías cervicales o axilares mayores de 2 cm de diámetro
•	Febrícula
<p>Deben estar presentes ambos criterios mayores y los siguientes menores: a) presencia de al menos 6 de los 11 síntomas y de dos de los tres signos físicos; y b) presencia, al menos, de 8 de los 11 síntomas.</p>	

Fue en 1994, cuando Fukuda et al., siguiendo las directrices del CDC, consensuaron los denominados “criterios internacionales”, siendo los más utilizados en el momento actual (Fukuda et al., 1994). Sus principales objetivos fueron: aumentar la sensibilidad de la clasificación previa y definir mejor la enfermedad con el fin de homogeneizar el diagnóstico clínico y servir de base para la investigación. Según estos criterios, el SFC se caracteriza por la presencia de fatiga crónica invalidante de duración mayor de 6 meses y la exclusión de enfermedades orgánicas y psiquiátricas como causa de la fatiga, así como la existencia de una serie de síntomas musculares y cognitivos asociados (tabla 3).

Tabla 3. Criterios diagnósticos del SFC según Fukuda

<p>1. Fatiga crónica persistente (al menos 6 meses) o recurrente, inexplicada, que se presenta de nuevo o con un inicio definido, que no es el resultado de esfuerzos recientes, no mejora con el descanso; ocasiona una reducción considerable de los niveles premórbidos de la actividad cotidiana del paciente.</p> <p>2. De forma concurrente, presenta 4 o más de los siguientes síntomas, todos ellos persistentes durante seis meses o más y posteriores a la presentación de fatiga:</p> <ul style="list-style-type: none">• Trastornos de concentración o memoria reciente• Faringitis• Adenopatías cervicales o axilares dolorosas• Mialgias• Poliartralgias sin signo inflamatorios• Cefalea de inicio reciente o de características diferentes de la habitual• Sueño no reparador• Malestar postesfuerzo de duración superior a 24 horas <p>3. Las siguientes condiciones excluyen el diagnóstico de SFC: depresión mayor con características melancólicas o psicóticas en la actualidad o en el pasado, trastorno delirante, trastorno bipolar, esquizofrenia, anorexia nerviosa, bulimia, abuso de sustancias en los 2 años previos al debut del SFC o en el momento actual.</p>

Sin embargo, dichos criterios no dejaron satisfechos a parte de los clínicos, por lo que nuevas clasificaciones continuaron saliendo a la luz. Es el caso de los criterios canadienses (Carruthers, Jain y Meirleir, 2003), que incluían más síntomas físicos y reducían de forma significativa la comorbilidad con los trastornos psiquiátricos. Recientemente se está trabajando en un nuevo sistema de clasificación, que toma como referencia los criterios anteriores, son los denominados Criterios de Consenso Internacionales (Carruthers et al., 2011). Como novedad, consideran que la fatiga crónica ya no es necesaria y se excluye la duración superior a 6 meses. En este caso, el síntoma principal es el “agotamiento neuroinmune postesfuerzo” (niveles bajos de histamina, fatigabilidad rápida e inicio variable con recuperación prolongada), que también está acompañada de síntomas neurológicos, inmune/gastrointestinal/genitourinarios y alteración en el metabolismo energético, con una reducción del 50% en las actividades diarias. Estos criterios están despertando un gran interés, pero necesitan ser respaldados científicamente.

1.1.5. Etiopatogenia

Hasta el momento, se desconoce el origen del SFC, por lo que varias líneas de investigación se han desarrollado con el objetivo de conocer sus causas. Entre las propuestas etiológicas más estudiadas destacan las que se atribuyen a una disfunción neuroendocrina, una disfunción

inmunológica, una alteración del sistema nervioso central (SNC) o las que se relacionan con un trastorno emocional. A continuación se detallan cada una de estas hipótesis.

Hipótesis de la disfunción neuroendocrina

La hipótesis de una disfunción neuroendocrina es la que más interés ha suscitado, principalmente del eje hipotalámico-hipofisario-adrenal. Los principales hallazgos obtenidos hacen referencia a un leve hipocortisolismo, una respuesta inhibida de la hormona adrenocorticotropina ante estrés y un aumento de la sensibilidad de la retroalimentación negativa a los glucocorticoides (Cleare, 2004). Sin embargo, los resultados obtenidos no se han podido generalizar a todos los pacientes con SFC y tampoco son específicos de este trastorno. Aunque no hay datos concluyentes al respecto, la comunidad científica sí que está de acuerdo en la presencia de una disregulación neuroendocrina en la mayoría de los pacientes con SFC. Otra cuestión es si esta disfunción forma parte de la patogénesis del SFC o es consecuencia de la propia enfermedad, las últimas investigaciones se inclinan hacia esta última opción (Van Den Eede, Moorkens, Van Houdenhove, Cosyns y Claes, 2007).

Hipótesis de la disfunción inmunológica

La hipótesis de la disfunción inmunológica ha generado mucha polémica. En una revisión sistemática de estudios que incluyeron la función de los linfocitos T, linfocitos B, células NK, inmunoglobulinas y citoquinas, Lyall et al. (2003) concluyeron que no hay un patrón de anomalías inmunológicas consistentes en el SFC, aunque observaron una mayor tendencia a cambios en la actividad de los linfocitos T. En su revisión Wyller et al. (2007), citaron algunos estudios en los que se encontró una reducción en el nivel de citoquina TGF- β 1 que estaba implicada en la producción de anticuerpos; otros estudios encontraron un aumento de los niveles de interleucina 6 que estimulaba la respuesta en fase aguda y también se observó una activación anormal de la Ribonucleasa L (RNAsa L) que participó en la defensa intracelular contra los virus, sin embargo, estos datos todavía no son concluyentes, por la falta de réplicas.

Estudios recientes observaron que la actividad inmunitaria contra la serotonina estaba incrementada en los pacientes con SFC respecto a los controles sanos, lo que significaba una mayor activación de las vías inmunoinflamatorias y se incrementaba la translocación bacteriana, factores que tienen que ver con el inicio de las reacciones autoinmunes. Los autores sugirieron que el SFC sería un trastorno neuroinmune (Maes et al., 2013).

Hipótesis de la disfunción del SNC

Una de las hipótesis que está cobrando importancia en los últimos años es la posible implicación del SNC en la fisiopatología del SFC (Afari y Buchwald, 2003; Chaudhuri y Behan, 2004; de Lange et al., 2008). Las dificultades atencionales y mnésicas o cefaleas, son habitualmente referidos por los pacientes con SFC. Además, la fatiga crónica es un síntoma prevalente en algunas enfermedades neurológicas, como en la esclerosis múltiple (EM), la postpoliomielitis o después de un ictus. Chaudhuri y O Behan (2004), en su revisión sobre fatiga en los trastornos neurológicos, defendieron la implicación del sistema nervioso en la fatiga. Para ello, distinguieron entre trastornos de la unión neuromuscular y trastornos metabólicos que causaban fatiga en el músculo (fatiga periférica) y enfermedades del sistema nervioso central, periférico y autónomo que se generaban un tipo de fatiga, denominada fatiga central. Según estos autores, la fatiga central se relacionaba con una disfunción en los circuitos cerebrales que conectaban los ganglios basales, la amígdala, el tálamo y el córtex prefrontal y el SFC se incluía dentro de este último grupo.

En este sentido, se han realizado numerosos estudios de neuroimagen para comprobar esta posible disfunción cerebral en el SFC. Así, los primeros estudios realizados con SPECT mostraron datos contradictorios. Si bien se observó una hipoperfusión cerebral generalizada en los enfermos con SFC frente a controles (Ichise et al., 1992), los resultados no pudieron ser replicados en gemelos homocigóticos, ya que los pacientes con SFC no presentaron diferencias de perfusión respecto a sus gemelos sanos (Lewis et al., 2001). Más recientemente, el grupo de Yoshiuchi (2006) utilizaron una técnica alternativa al SPECT, denominada tomografía computerizada con xenón (TC-Xe), que evalúa de forma más precisa el flujo sanguíneo cerebral y comprobaron una reducción del flujo sanguíneo cerebral en regiones de la arteria cerebral media. Los estudios utilizando resonancia magnética cerebral (RM) también mostraron resultados contradictorios, con datos a favor que confirmaron la presencia de lesiones puntiformes en sustancia blanca (Lange et al., 1999), y en contra que no observaron diferencias estructurales entre pacientes con SFC y controles (Cope, Pernet, Kendall y David, 1995). Sin embargo, los datos que incluyeron técnicas de neuroimagen funcional, tendieron a demostrar una disfunción del SNC, concretamente en un menor volumen de sustancia gris a nivel global (de Lange et al., 2004). Un estudio similar también encontró menor volumen de sustancia gris en áreas prefrontales (Okada, Tanaka, Kuratsune, Watanabe y Sadato, 2004) (de Lange et al., 2008). En otro interesante estudio, Cook et al. (2007), observaron mayor activación en áreas

frontales, cerebelares, temporales y cingulares, en enfermos con SFC frente a controles sanos ante la realización de una tarea cognitiva, los autores concluyeron que los pacientes fatigados necesitaban esforzarse más a nivel cognitivo que los sujetos sanos cuando se enfrentaban a una tarea mental. A estos datos debemos añadir los déficits cognitivos que presentan los pacientes con SFC como demostraron numerosos estudios (Michiels y Cluydts, 2001), de los que se hablará de forma más detallada en un apartado posterior.

Estos hallazgos apoyan la teoría de la disfunción neurológica, aunque nuevamente se desconoce si estas alteraciones son factores etiológicos o consecuencia de la propia enfermedad.

Hipótesis de la somatización y depresión enmascarada

Ante la ausencia de una causa conocida, muchos investigadores han llegado a cuestionar si el SFC se trata de una enfermedad orgánica o no (Byrne, 1988). La mayoría de los estudios coinciden en que hay una estrecha relación entre el SFC y los trastornos psiquiátricos (Harvey, Wessely, Kuh y Hotopf, 2009; Skapinakis, Lewis y Meltzer, 2003). Para tratar de explicar esta asociación, se han postulado varias hipótesis (Abbey y Garfinkel, 1991b):

1) Superposición de criterios diagnósticos entre el SFC y los trastornos psiquiátricos, especialmente con la depresión, aunque también con la ansiedad y la somatización. Estudios epidemiológicos estimaron que la prevalencia de la depresión en el SFC se sitúa en un 36-55% (Jason et al., 1999; Taylor, Jason y Jahn, 2003), incluso dentro de este subgrupo, un 20% ha llegado a referir ideación autolítica (Fuller-Thomson y Nimigon, 2008). La prevalencia de los trastornos de ansiedad en el SFC también es salientable, concretamente se estima que el trastorno de pánico es manifestado por un 17%-25% de los casos con SFC y el trastorno de ansiedad generalizada entre un 2% a 30%% (Afari y Buchwald, 2003). Respecto a los trastornos somatoformes, Martin et al. (2007) informaron que el 72% de los pacientes con SFC cumplieron criterios de trastorno por somatización. Sin embargo, aunque la prevalencia es elevada, hay pacientes con SFC que no presentan ningún trastorno psiquiátrico. Harvey et al. (2009) en un estudio propectivo de 5362 participantes en los que evaluaron estas variables a los 36 años de edad y nuevamente a los 42, observaron que una significativa proporción de pacientes con fatiga no mostró comorbilidad psiquiátrica (7%).

2) Otra posible explicación es la que hace referencia a que el SFC es la manifestación de un trastorno psiquiátrico primario, como defienden algunos profesionales (Manu, Lane y Matthews, 1993). En este sentido, la CIE-10, uno de los sistemas de clasificación internacionales de las enfermedades más extendidos, en el capítulo V que se corresponde con

los Trastornos Mentales y del Comportamiento incluye la neurastenia dentro del apartado de “otros trastornos neuróticos” (F 48.0, World Health Organization, 1992). El rasgo característico de la enfermedad es la queja de aumento de cansancio tras realizar un esfuerzo mental que suele acompañarse de una disminución en el rendimiento laboral o de la eficacia para resolver actividades de la vida cotidiana. En el mismo apartado, incluye al SFC. Por el contrario, es una enfermedad que no está incluida como tal en el DSM, otro de los sistemas de clasificación de las enfermedades mentales, lo que nos hace pensar que no está claro que el SFC sea un diagnóstico psiquiátrico. Además, se sabe que alrededor de un 75% de los casos de SFC comienzan de forma aguda y frecuentemente refieren que el inicio de los síntomas comenzaron después de haber padecido una infección (Ax, Gregg y Jones, 2001), que supone un criterio de exclusión para diagnosticar la neuroastenia.

3) También están los que defienden que los síntomas psiquiátricos son secundarios a las propia enfermedad física y su incapacidad. De hecho, la ansiedad y la depresión son las respuestas emocionales más comunes ante la presencia de una enfermedad física (Cassem, 1990). Otro dato a favor, es la que mantienen algunos estudios al comprobar que la fatiga crónica es un predictor significativo de trastornos psiquiátricos actuales o pasados (Taylor et al., 2003).

4) Finalmente, la consideración de que ambos trastornos son entidades diferenciadas, aunque posiblemente partan de un mecanismo fisiopatológico común, de ahí el solapamiento de los síntomas. En primer lugar, hay síntomas que no son comunes a ambas enfermedades, como: las adenopatías, las artralgias, las faringitis... no son propias de los trastornos psiquiátricos. En segundo lugar, el perfil sintomático en el SFC es más semejante al manifestado por otras enfermedades orgánicas como la EM que a la depresión, por ausencia de anhedonia, abulia y sentimientos de culpa (Johnson, DeLuca y Natelson, 1996). En tercer lugar, respecto a la depresión, ésta se ha asociado con hiperreactividad del eje hipotalámico-hipofisario-adrenal resultando en un leve hipercortisolismo, en contraposición y tal como se ha expuesto con anterioridad, en el SFC se ha observado una hiporreactividad de este eje (Cleare et al., 1995). Por otro lado, aunque la fatiga y los trastornos psiquiátricos comparten algunos factores de riesgo, hay otros que son exclusivos de cada uno, como es el caso del exceso de energía en la infancia y el sobrepeso en la edad adulta que se asocian al SFC (Harvey et al., 2009).

A pesar de los estudios realizados, no se ha podido identificar un agente causal único que explique la enfermedad, por lo que se considera que la etiología y la patogénesis del SFC son multifactoriales (J. Prins et al., 2006). Con la finalidad de entender la complejidad del síndrome, algunos autores han propuesto un modelo que consta de factores predisponentes, precipitantes y de mantenimiento (J. Prins et al., 2006; Wyller, 2007) (Ver figura 1).

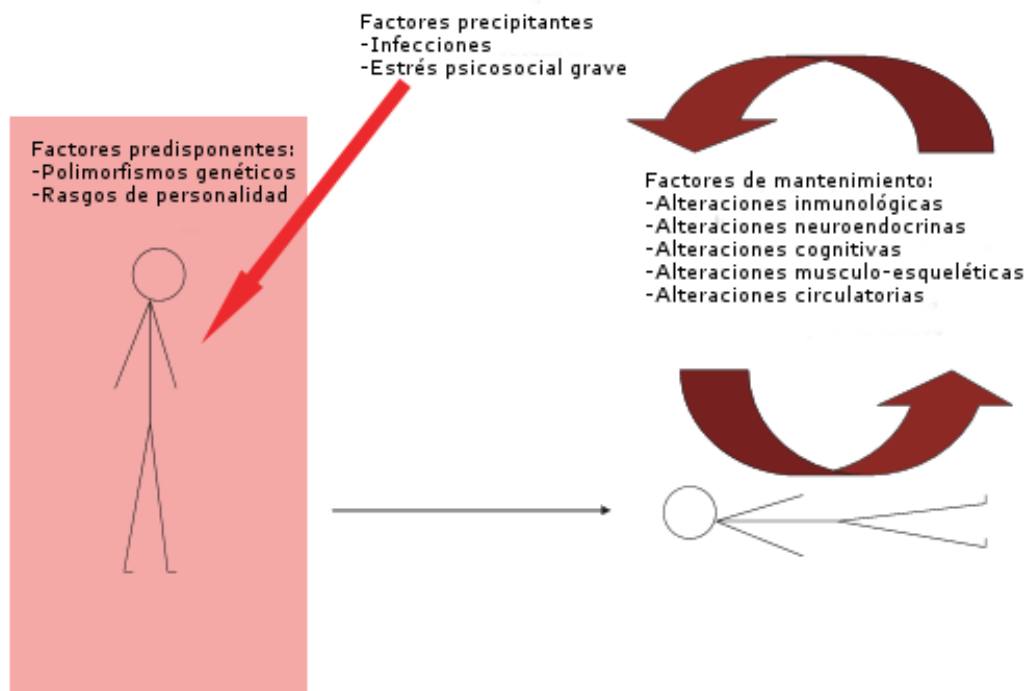


Fig. 2. Modelo multifactorial explicativo del SFC compuesto por factores predisponentes, precipitantes y de mantenimiento.

Factores predisponentes. Hacen referencia a la mayor vulnerabilidad que presenta una persona para manifestar la enfermedad. Se han estudiado rasgos de personalidad asociados al SFC, concretamente niveles altos de neuroticismo y de introversión (Kato, Sullivan, Evengård y Pedersen, 2006). Un estilo de vida sedentario durante la infancia o después de haber tenido una enfermedad infecciosa, también incrementa la vulnerabilidad al síndrome (Viner y Hotopf, 2004). Respecto a mecanismos genéticos, los estudios llevados a cabo con gemelos muestran una predisposición familiar, aunque no se han identificado polimorfismos genéticos concretos (Buchwald et al., 2001). Otros estudios sugieren que el SFC se asocia a polimorfismos de genes involucrados en el eje hipotalámico-hipofisario-adrenal (HHA), pero se requieren de cohortes

más amplias para confirmar dichos hallazgos (A. K. Smith, White, Aslakson, Vollmer-Conna y Rajeevan, 2006).

Factores precipitantes: son aquellos que aparecen en algún momento de la vida de la persona y que pueden desencadenar el inicio de la enfermedad. El SFC frecuentemente tiene un inicio agudo que es similar a una infección, de ahí que gran parte de los estudios se hayan destinado a identificar un agente infeccioso. Así, en la década de los 80, el virus Epstein Barr despertó un gran interés como origen del SFC, sin embargo se observó que no todos los pacientes afectos del síndrome habían sido infectados por el virus, por lo que se concluyó que era uno de los posibles factores precipitantes de la enfermedad, pero no el único. Otros agentes infecciosos también estudiados son: la *Candida albicans*, la *Borrelia burgdorferi*, el enterovirus, el citomegalovirus, el virus del herpes humano tipo 6 (HHV-6), el retrovirus, o el virus de la hepatitis C, sin embargo, los resultados no han sido concluyentes (Afari y Buchwald, 2003).

Un virus que está despertando un gran interés en los últimos años en el campo del SFC es el virus xenotrópico relacionado con el virus de la leucemia murina (XMRV). Según Lombardi et al. (2009), los enfermos con SFC tienen 54 veces más probabilidades de estar infectados por el virus XMRV que los sujetos sanos. Estudios posteriores no han sido capaces de replicar estos resultados, por lo que en la actualidad todavía no está clara la implicación del virus sobre el síndrome.

VARIABLES PSICOLÓGICAS, COMO ESTRESORES VITALES (RUPTURA SENTIMENTAL, PÉRDIDA DE TRABAJO, OPERACIÓN QUIRÚRGICA, EMBARAZO...) TAMBIÉN SE HAN SEÑALADO COMO FACTORES PRECIPITANTES DE LA ENFERMEDAD (HATCHER Y HOUSE, 2003).

Factores de mantenimiento: Se refieren a los factores que interfieren en la evolución de la enfermedad. Uno de los modelos más influyentes de los factores de mantenimiento es el modelo cognitivo-conductual propuesto por Vercoulen et al. (Vercoulen, Swanink, et al., 1998), que distingue entre factores conductuales, cognitivos y emocionales, esto es: (1) atribuciones causales somáticas, (2) percepción de control sobre los síntomas, (3) nivel de actividad física, (4) deterioro funcional, (5) focalización en los síntomas corporales, y (6) depresión. En una muestra de 51 pacientes con SFC, se encontró una asociación entre las atribuciones causales somáticas y menores niveles de actividad física que a su vez predecía mayores niveles de fatiga. La percepción de pérdida de control sobre los síntomas y la focalización en los síntomas corporales directamente se relacionó con la gravedad de la fatiga. Sin embargo, no se pudo

comprobar el papel de la depresión en la persistencia del SFC. Dichos resultados fueron confirmados por otros grupos de investigación (J. Joyce, Hotopf y Wessely, 1997; Moss-Morris y Petrie, 2003). También se ha observado que suelen presentar conductas de evitación para realizar actividades físicas, que produce un descondicionamiento físico que empeora la discapacidad funcional e incrementa el nivel de fatiga (Afari y Buchwald, 2003). Otro de los rasgos que incluyeron es la imagen tan negativa que tiene el paciente de sí mismo y que generalmente no se correspondía con la realidad (Wyller, 2007).

La falta de apoyo social también se ha asociado con la presencia de SFC (J. Prins et al., 2004), así como el refuerzo de las creencias disfuncionales en relación con la enfermedad por parte del entorno más próximo (Butler, Chalder y Wessely, 2001).

1.1.6. Evolución

El pronóstico del SFC es incierto. Los estudios disponibles hasta el momento varían en función de la muestra utilizada y las variables de mejoría seleccionadas. Así, por lo que respecta a niños y adolescentes, los datos indicaron que 2/3 presentaron una recuperación total del cuadro y el tercio restante manifestó una ligera mejoría de los síntomas (Carter, Edwards, Kronenberger, Michalczyk y Marshall, 1995; Feder Jr, Dworkin y Orkin, 1994; G. S. Marshall, Gesser, YAMANISHI y STARR, 1991; M. S. Smith et al., 1991). En los estudios realizados con adultos, sólo una pequeña minoría (entre 0 y 6%) llegaron a una recuperación total (Vercoulen, Swanink, et al., 1996). Algunos estudios observaron una mejoría de los síntomas sin llegar a la remisión total de la enfermedad, entre el 17% y el 40% de los casos (Peterson, Schenck y Sherman, 1991; Valdini, Steinhardt, Valicenti y Jaffe, 1988; Vercoulen, Swanink, et al., 1996) aunque los resultados son muy variables. Así, Wilson et al.(1994) observaron que una mayor proporción de casos mejoraron al cabo de tres años de seguimiento en relación a otros estudios cuyo seguimiento fue inferior (Sharpe, Hawton, Seagroatt y Pasvol, 1992; Vercoulen, Swanink, et al., 1996), concluyendo que la recuperación era posible a lo largo del tiempo. Por otro lado, también se encontraron al menos dos estudios que informaron de un empeoramiento de los síntomas entre el 10 y el 20% de los casos (Peterson et al., 1991; Vercoulen, Swanink, et al., 1996). En una revisión sobre el tema, Joyce et al.(1997) concluyeron que la recuperación del SFC era frecuente en niños y adolescentes, resultado que contrasta con lo observado en adultos en el que menos de un 10% recuperó su nivel funcional premórbido y la mayoría permanecieron significativamente discapacitados. Sin embargo, cuando la duración

de la enfermedad fue inferior a 6 meses, sí que se observó una remisión de los síntomas en el 40% de los casos. En esta revisión dejaron claro que la fatiga crónica no se relacionó con mayores tasas de mortalidad. Posteriormente, Cairns y Hotoph (2005). realizaron una revisión sistemática de todos los estudios publicados desde 1980 hasta 2003 sobre fatiga crónica y evolución. Estos autores, diferenciaron entre artículos que incluyeron pacientes diagnosticados de SFC y fatiga crónica. Entre los primeros, seleccionaron un total de 14 estudios en los que se concluyó que la media de recuperación total de la enfermedad fue del 5% de los casos (rango de 0-31%). La proporción de remisión parcial de los síntomas ascendió al 39,5% (rango 8-63%). Se confirmaron los datos de que la enfermedad se recuperó de forma gradual a lo largo del tiempo, la probabilidad de recuperación durante los 5 primeros años fue del 31% y al cabo de 10 años del 48% (Reyes et al., 1999).

También se han identificado una serie de predictores que se asociaron a la evolución de la enfermedad. Algunos estudios informaron de peor curso de la enfermedad con el incremento de la edad. Así, se ha sugerido que los pacientes menores de 30 años tenían más probabilidades de recuperarse, que con edades superiores a 50 años (Ho-Yen, 1990). La gravedad de los síntomas (mayor incapacidad, mayor cronicidad..) también se asoció con peor pronóstico (J. Joyce et al., 1997). La comorbilidad con los trastornos psiquiátricos y la atribución de los síntomas a una causa física, también se han relacionado con factores de mala evolución (J. Joyce et al., 1997). Otros predictores son la sensación de falta de control y focalizar la atención en sensaciones somáticas, que se asoció con mayor intensidad de la fatiga y su cronicidad (Vercoulen, Swanink, et al., 1998).

La identificación de estos factores, también nos permite conocer la enfermedad y saber cuáles son las dianas sobre las que intervenir para mejorar el curso de los síntomas. En este sentido, se ha demostrado que algunas intervenciones conductuales, como la terapia cognitivo-conductual y el ejercicio gradual programado, mejoraban los síntomas al menos a corto y medio plazo (Whiting et al., 2001). De esto hablaremos en el próximo apartado.

1.1.7. Tratamientos

Debido al desconocimiento en cuanto a la etiología del síndrome y la heterogeneidad en la manifestación clínica del mismo, no hay un tratamiento curativo sino que todas las intervenciones están dirigidas a mejorar o paliar los síntomas.

Tratamientos farmacológicos

Respecto al tratamiento farmacológico del SFC, no hay ningún fármaco en el momento actual que esté aprobado por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) ni por la Agencia Europea de los Medicamentos (EMA) con la indicación específica para el tratamiento de SFC. Los estudios realizados con algunos fármacos, no han tenido resultados significativos de mejora.

Antidepresivos

En este grupo, el fármaco más estudiado ha sido la fluoxetina. Se han realizados dos ensayos clínicos aleatorizados (ECA). En uno de ellos, se comparó la eficacia del tratamiento con fluoxetina y el ejercicio físico gradual, concluyendo que éste último mejora clínicamente los síntomas de fatiga frente al fármaco. La fluoxetina a dosis de 20mg mejoró ligeramente la depresión a las 12 semanas pero estos efectos no se mantuvieron a las 26 semanas (A Wearden et al., 1998). Dichos resultados están en consonancia con los obtenidos con anterioridad por Vercoulen et al. (1996), que compararon la eficacia de la fluoxetina con el efecto placebo en dos grupos de pacientes con SFC que diferían en cuanto a presencia de depresión o no. Observaron que no había diferencias significativas entre ambos grupos de tratamiento en nivel de fatiga, discapacidad funcional, alteración del sueño, función cognitiva y actividad física, al cabo de 8 semanas.

La galantamina es otro antidepresivo del grupo de los inhibidores selectivos de la colinesterasa, por lo que incrementa el efecto colinérgico que está relacionado con la fatiga física y cognitiva y las alteraciones del sueño. Teniendo en cuenta estos datos, se planteó la realización de un estudio multicéntrico, a doble ciego, con asignación aleatorizada de tratamiento con galantamina a diferentes dosis, comparada con placebo durante un período de 16 semanas. Al contrario de lo que se esperaba, la galantamina no supuso una mejoría general del paciente en los síntomas de fatiga, dolor y alteraciones del sueño (Blacker, Greenwood, Wesnes y et al., 2004). Otros fármacos, como la sertralina y la moclobemida tampoco obtuvieron resultados satisfactorios, al no conseguir mejorar la fatiga u otros síntomas del SFC (Alegre et al., 2010).

Corticoides

El efecto de los corticoides sobre los síntomas en el SFC tampoco mostró beneficios. Así, cuando se comparó la eficacia de la fludrocortisona y el placebo, en medidas de bienestar general y gravedad sintomática, no se observaron diferencias entre ambos grupos (Rowe, Calkins, DeBusk y et al., 2001). En el caso de la hidrocortisona, algunos estudios han señalado

mejoría en algunos síntomas del SFC, sin embargo, también se han señalado como efectos adversos supresión adrenal en algunos sujetos, por lo que su eficacia no quedó clara y no se recomendó su uso (McKenzie, O'Fallon, Dale y et al., 1998). Cuando se combinaron la fludrocortisona y la hidrocortisona, tampoco observaron mejoría de sus síntomas (Blockmans, Persoons, Van Houdenhove, Lejeune y Bobbaers, 2003).

Suplementos dietéticos

Se han realizado varios ECA para comprobar la eficacia de algunos suplementos alimenticios (compuestos de vitaminas, minerales y coenzimas, Bio Bran MGN-3, acclidyne) respecto al efecto placebo. Los resultados mostraron que no hay mejoría significativa en la intensidad de la fatiga ni en la discapacidad funcional (Brouwers, Van der Werf, Bleijenberg, Van der Zee y Van der Meer, 2002; McDermott, Richards, Thomas, Montgomery y Lewith, 2006; The, Bleijenberg y van der Meer, 2007).

Algunos estudios también comprobaron la eficacia del aceite de onagra sobre los síntomas del SFC. Concretamente se realizó un ECA en el que se administró aceite de onagra versus placebo durante 3 meses como tratamiento a 50 pacientes con SFC, observaron que la mejoría de los síntomas no fue estadísticamente significativa (Warren, McKendrick y Pea, 1999).

Otros ECA han comparado la eficacia del sulfato de magnesio intramuscular (Cox, Campbell y Dowson, 1991) y la nicotinamida adenina dinucleótido (NAD) oral (Forsyth et al., 1999) respecto al efecto placebo, obteniendo mejoría de los síntomas en el estado general, dolor y reacciones emocionales. Los resultados son prometedores, sin embargo, con necesarios más estudios controlados para poder incluirlos en el tratamiento del SFC.

Inmunoterapia

Basándose en la hipótesis inmunológica para explicar la etiopatogenia del SFC, se han realizado estudios con sustancias inmunológicas y antivirales, sin embargo, no han mostrado ser eficaces para tratar los síntomas del SFC. Es el caso de la Inmunoglobulina (Ig) G, aunque un estudio ha obtenido mejoría en algunos síntomas físicos del SFC (Lloyd, Hickie, Wakefield, Boughton y Dwyer, 1990), sin embargo la mayoría no pudieron replicar dichos resultados (Peterson et al., 1990; Vollmer-Conna, Hickie, et al., 1997). En la revisión realizada por Chambers et al. (2006), al menos dos estudios ECA fueron realizados con interferon alfa. En uno de ellos en el que incluyeron a 26 pacientes con SFC, observaron una mejoría en calidad de vida únicamente en el subgrupo de pacientes que tenían la función de las células *natural killer* disminuida y la proliferación de linfocitos normal. En el resto de pacientes con SFC no

obtuvieron beneficios (See y Tilles, 1996). En el otro estudio realizado con interferón alfa, concluyeron que los resultados son poco claros y son necesarios más estudios. Sí que se ha visto que un 15% mostró neutropenia como efectos secundarios (Brook, Bannister y Weir, 1993). También han sido objeto de estudio tratamientos antivirales, como acyclovir, gancyclovir o la inosina pranobex, siendo ineficaces en los síntomas del SFC (Chambers et al., 2006).

Otros tratamientos farmacológicos

Una de las líneas de investigación actuales es la que se está realizando con psicofármacos estimulantes. Así, un ECA realizado con 60 pacientes diagnosticados de SFC comparó la eficacia de 10 mg/día de metilfenidato versus placebo. Los resultados obtenidos mostraron mejoría en fatiga y en problemas de atención, pero concluyeron que son necesarios más estudios para comprobar los efectos a largo plazo (Blockmans, Persoons, Van Houdenhove y Bobbaers, 2006). Otro neuroestimulante también estudiado es el modafinilo, utilizado frecuentemente en el tratamiento de la narcolepsia y ha demostrado tener efectos defatigantes en diversas enfermedades somáticas. En un ECA realizado en población con SFC, se observó que a dosis bajas de 200mg/día mejoró la atención y la orientación espacial, sin embargo a dosis altas de 400mg/día empeoraron estos síntomas cognitivos. Tampoco observaron ninguna mejoría en fatiga, estado de ánimo y calidad de vida (Randall et al., 2005), por lo que a priori no parecía un buen fármaco para ser utilizado en esta enfermedad.

Tratamientos no farmacológicos

Terapia cognitivo-conductual (TCC).

La TCC conjuntamente con el ejercicio físico gradual, han demostrado su eficacia de forma reiterada en el tratamiento del SFC (Chambers et al., 2006; Rimes y Chalder, 2005; Whiting et al., 2001). La inclusión del tratamiento psicológico como medida terapéutica en el SFC se basa en el modelo de factores de mantenimiento, que como se ha comentado con anterioridad, se evidencia una relación entre factores cognitivos y conductuales y los síntomas del SFC (Vercoulen, Swanink, et al., 1998).

En general, los programas de TCC contemplan una primera parte de información acerca del modelo de mantenimiento de síntomas y motivación para trabajar la vinculación al programa de TCC, delimitando los objetivos terapéuticos. Un segundo bloque de reestructuración cognitiva con la finalidad de reducir las atribuciones somáticas, mejorar la

percepción de control de los síntomas y facilitar el cambio conductual (adoptando conductas más saludables de cara a la enfermedad). En el tercer bloque se fomenta que el paciente mantenga un nivel de actividad estable, en el que evite sobreesfuerzos para evitar la fatiga extrema, para ello se realiza un programa estructurado de actividades, en el que se incrementa gradualmente la actividad y la restauración de actividades sociolaborales en la medida de lo posible (Sandín, 2005). En general, la TCC enseña al paciente a conocer mejor la enfermedad, a convivir con ella y a incrementar el autocontrol sobre los síntomas.

Desde la década de los 90 hasta la actualidad, numerosos estudios avalaron la eficacia de la TCC en el SFC (tabla 3). En uno de los primeros ECA en el que compararon la eficacia de la TCC con la atención médica habitual, encontraron que el 63% de los sujetos del grupo de TCC (versus 20% del grupo control) mejoraron en intensidad de la fatiga y a nivel funcional (Sharpe et al., 1996). Estos resultados fueron prácticamente similares a los obtenidos por Deale et al. (1997) que encontraron un 70% de mejoría en pacientes que realizaron la TCC, frente al 19% del grupo control. En un estudio multicéntrico en el que participaron un total de 278 pacientes con SFC asignados aleatoriamente a tratamiento con TCC, a grupo de apoyo y a la condición que sigue su curso natural, obtuvieron que la TCC era más eficaz que los otros dos grupos en relación a la gravedad de la fatiga, la capacidad funcional y síntomas emocionales. Además la mejoría funcional se mantenía a los 6 meses de haber acabado el tratamiento (J. Prins et al., 2001).

Hasta la fecha, son numerosos los estudios que han tratado de comprobar la eficacia de la TCC en el SFC, de ahí que se hayan realizado diversas revisiones sistemáticas. Una de ellas, es la revisión Cochrane (Price, Mitchell, Tidy y Hunot, 2008) que concluyó que los pacientes que recibieron TCC mejoraron en un 40% de los casos, frente a los que recibieron la atención médica habitual que sólo mejoraron un 26%. Además, también demostró que la TCC (48%) fue más eficaz que otro tipo de intervención psicológica (28%) principalmente a nivel funcional y en síntomas emocionales. Por contra, no encontraron evidencia satisfactoria de la eficacia de la TCC en formas leves de SFC en el ámbito de la atención primaria, ni en pacientes muy incapacitados que no pudieron acudir a terapia ambulatoria. Señalaron que la mayoría de las intervenciones fueron realizadas en la modalidad individual, habiendo pocos datos a nivel grupal, por lo que recomendaron más estudios a este nivel. A su vez, también destacaron la necesidad de más estudios longitudinales que permitiera comprobar la eficacia de la terapia a largo plazo.

En otra revisión sistemática, también concluyeron que la TCC es uno de los tratamientos más eficaces en el SFC (Chambers et al., 2006). A diferencia de la anterior, incluyeron como novedad un ECA realizado en población adolescente, encontrando mejorías significativas a nivel funcional, reducción de fatiga y mayor adherencia al colegio en el grupo de TCC frente a lista de espera (Stulemeijer, de Jong, Fiselier, Hoogveld y Bleijenberg, 2005). Es una revisión más crítica respecto a la anterior, en la que dieron cuenta de la baja calidad metodológica de algunos estudios realizados y la escasez de datos longitudinales que permitieron comprobar la eficacia a largo plazo. Estos autores únicamente encontraron un artículo con un seguimiento a los 5 años de realizar la TCC y observaron un mantenimiento de la mejoría de algunas medidas, sin embargo, los pacientes no llegaron a la remisión completa de sus síntomas (Deale, Husain, Chalder y Wessely, 2001). A modo de reflexión, también resaltaron el desconocimiento sobre los efectos secundarios de la TCC, al no ser informados en los diferentes estudios. En una revisión no sistemática, Twisk et al. (2008) encontraron que la TCC no sólo es ineficaz, sino que podía empeorar el curso de la enfermedad. Concluyeron que el sobreesfuerzo que experimentaron algunos pacientes tras realizar estas intervenciones pudo influir en la alteraciones fisiopatológicas asociadas al SFC como incrementar la inflamación, disminuir la función inmunológica, incrementar el estrés e hipoactivar el eje HHA produciendo un empeoramiento de los síntomas. No obstante, un estudio posterior no pudo replicar estos resultados y concluyó que los efectos adversos informados por algunos pacientes fueron independientes de la TCC (Heins et al., 2010).

En un metanálisis (Malouff, Thorsteinsson, Rooke, Bhullar y Schutte, 2008), se comprobó que la eficacia de la TCC en pacientes con SFC era moderada, incidiendo sobre todo en una disminución de la intensidad de la fatiga en los grupos de TCC frente a los grupos control. También se observó que la eficacia de la TCC dependía de los criterios diagnósticos utilizados en el SFC, así en los estudios que utilizaron los criterios Oxford los resultados fueron mejores que en los que se utilizaron los criterios de Fukuda. El rango de abandonos fue del 0-42% y que no todos los pacientes con SFC se beneficiaron de la terapia. Tampoco observaron diferencias en los resultados del tratamiento individual y el grupal. Finalmente consideraron que independientemente del tipo de medida utilizada (objetiva o subjetiva) se mantenía el efecto de la terapia. En este sentido, otro metanálisis posterior sí que observó diferencias entre medidas objetivas y subjetivas, encontrando que la eficacia de la TCC influía principalmente en la

percepción de la intensidad de la fatiga (medida subjetiva), pero no ayudó a mejorar la actividad física (Wiborg, Knoop, Stulemeijer, Prins y Bleijenberg, 2010).

A la luz de los datos anteriores, se puede concluir que la TCC es eficaz en relación a otro tipo de intervenciones, aunque son necesarios más estudios para homogeneizar las medidas utilizadas y los criterios diagnósticos empleados, incluir pacientes con diferentes niveles de fatiga, avalar la eficacia del tratamiento grupal y hacer seguimientos a largo plazo para comprobar su eficacia.



Tabla 4. ECAs de TCC en pacientes con SFC.

REFERENCIA	CASOS	INTERVENCIONES	RESULTADOS
(Barrett, 1992)	43 SFC	TCC individual vs. grupo control de apoyo vs. lista de espera	TCC > grupo control; TCC > lista de espera
(Deale, Chalder, Marks y Wessely, 1997)	66 SFC	TCC individual vs. grupo de relajación	Mejoría funcional y de fatiga en el grupo de TCC (70%), frente a relajación (19%)
(Huibers et al., 2004)	151 fatiga grave	TCC individual vs. grupo control sin tratamiento	Sin diferencias entre ambos grupos
(Jason et al., 2007)	114 SFC	TCC individual vs. ejercicio anaeróbico vs. terapia cognitiva vs. relajación	Más mejoría en la terapia cognitiva (28%); TCC (20%); ejercicio (16%) y relajación (12%)
(King, 1999)	60 SFC	TCC vs. counselling	Se reduce significativamente la fatiga en TCC respecto a counselling
(Lloyd et al., 1993)	90 SFC	Tto inmunológico y TCC vs. tto inmunológico vs placebo y TCC vs. placebo	Combinación de tratamientos > cada tratamiento por separado
(O'Dowd, Gladwell, Rogers, Hollinghurst y Gregory, 2006)	153 SFC	TCC grupal vs. grupo psicoeducativo y de apoyo vs. tto médico habitual	Mejoría significativa de la TCC en fatiga y caminar más rápida, respecto los dos grupos.
(J. Prins et al., 2001)	278 SFC	TCC individual vs grupo de apoyo vs tto habitual	Mejoría significativa de la TCC en fatiga, capacidad funcional y síntomas emocionales.
(Ridsdale, Darbishire y Seed, 2004)	144 fatiga > 3 meses	TCC vs. ejercicio gradual	Se reduce fatiga en ambos grupos. Diferencias significativas en los grupos sólo en ansiedad.
(Sharpe et al., 1996)	60 SFC	TCC individual y atención médica vs atención médica habitual	Tratamiento combinado > atención médica sola Mejora a nivel funcional y físico
(Surawy, Roberts y Silver, 2005)	18 SFC	Mindfulness vs. lista de espera	Mindfulness > lista de espera Mejora: fatiga, ansiedad, depresión, calidad de vida y funcionamiento físico
(White et al., 2011)	641 SFC	Atención médica habitual vs. atención médica y TCC vs. atención médica y ejercicio gradual vs atención médica y terapia de afrontamiento (pacing)	La TCC y el ejercicio gradual > atención médica y pacing Mejoran la fatiga y la capacidad funcional
(Whitehead y Campion, 2002)	65 SFC	Grupo de intervención individual similar al TCC vs grupo control de no intervención	No hay mejoría significativa en el grupo de intervención, cuando ésta se realiza por clínicos no expertos

Ejercicio físico gradual

Numerosos estudios y revisiones sistemáticas (Chambers et al., 2006; Edmonds, McGuire y Price, 2004) avalan la eficacia del ejercicio físico gradual (ver tabla 5). Varios ensayos clínicos comprobaron que el ejercicio aeróbico gradual era mejor que la relajación/flexibilidad, en cuanto a fatiga, nivel funcional y estado físico (Fulcher y White, 1997; Wallman, Morton, Goodman, Grove y Guilfoyle, 2004). La educación sobre los beneficios del ejercicio físico también ha mostrado su eficacia en el nivel de actividad de los pacientes con SFC (Powell, Bentall, Nye y Edwards, 2001), resultados que se mantuvieron a los dos años de seguimiento (Powell, Bentall, Nye y Edwards, 2004). También se comprobó que el ejercicio físico fue más eficaz que la atención médica habitual (Moss-Morris, Sharon, Tobin y Baldi, 2005), aunque el tratamiento combinado de ejercicio físico y fluoxetina posiblemente fue más eficaz que cada uno por separado (A Wearden et al., 1998). Tal y como concluyó la revisión Cochrane sobre la eficacia del ejercicio físico en el SFC: los pacientes que realizaron ejercicio físico presentaron menos fatiga y mejor condición física, respecto al grupo control a las 12 semanas de tratamiento. Sin embargo, sí que se observó una mayor tasa de abandonos en el grupo de ejercicio físico lo que ponía de manifiesto que algunos pacientes mostraron baja tolerancia al mismo. No se observó mejoría en los síntomas depresivos tras realizar ejercicio físico. El tratamiento combinado de ejercicio físico con antidepresivo o con sesiones de educación sobre la enfermedad, mejoró más los síntomas de fatiga que el ejercicio físico aislado.

Con la finalidad de comprobar qué terapia era más eficaz, si la TCC o el ejercicio gradual programado, un reciente metanálisis concluyó que ambos son igual de eficaces sobre variables como fatiga, capacidad funcional, depresión y ansiedad. Se observó una mayor tendencia por parte de la TCC a reducir los síntomas emocionales, ya que gran parte de las técnicas terapéuticas van destinadas a ellos. También observaron que la TCC es más eficaz en atención especializada que en el ámbito de primaria, aunque esto se atribuye a la menor experiencia de los profesionales y al menor número de sesiones utilizadas en atención primaria (Castell, Kazantzis y Moss-Morris, 2011).

En otro estudio reciente, en el que se comparó la eficacia de la TCC, ejercicio físico, terapia de afrontamiento a la enfermedad (*pacing*) y atención médica rutinaria, utilizando una muestra de 641 pacientes, encontraron mejoría en fatiga y capacidad funcional en los pacientes incluidos en las dos primeras intervenciones (White et al., 2011) frente a las otras dos.

Tabla 5. ECA sobre ejercicio físico en pacientes con SFC.

REFERENCIA	CASOS	INTERVENCIONES	RESULTADOS
(Fulcher y White, 1997)	66 SFC	Ejercicio aeróbico vs relajación/flexibilidad	Ejercicio > relajación /flexibilidad, Fatiga, capacidad funcional y fitness
(Moss-Morris et al., 2005)	49 SFC	Ejercicio gradual vs. atención médica habitual	Ejercicio gradual > atención médica en fatiga
(Powell et al., 2001)	148 SFC	Educación ejercicio máxima, educación ejercicio mínima, o educación telefónica versus atención médica	Todos los grupos educativos >atención médica
(Powell et al., 2004)	114 SFC	Educación ejercicio máxima, educación ejercicio mínima, o educación telefónica versus atención médica .Seguimiento a los 2 años	Se mantiene la mejoría
(Wallman et al., 2004)	61 SFC	Ejercicio gradual y <i> pacing </i> vs relajación/flexibilidad	Ejercicio gradual > Relajación/flexibilidad Mejora la capacidad de trabajo, la depresión y mejor en STROOP
(A Wearden et al., 1998)	96 SFC	Ejercicio y 20mg fluoxetina; ejercicio y fármaco placebo; citas médicas y 20 mg fluoxetina; citas y placebo	Ejercicio graduado mejora la capacidad funcional y fatiga; fluoxetina mejora depresión

Terapias alternativas

Homeopatía. Un ECA realizado con 103 pacientes con SFC, comparó el tratamiento con homeopatía versus placebo durante 6 meses. Los resultados mostraron mejoría general en los pacientes tratados con homeopatía, sin embargo, otras medidas no obtuvieron diferencias significativas entre ambos grupos (Weatherley-Jones et al., 2004).

Acupuntura. Una revisión sistemática realizada en China incluyó 40 estudios que compararon la acupuntura con otro tipo de tratamientos (Yeung, Zhang, Xue y Wang, 2008). Los autores concluyeron que el efecto de la acupuntura fue beneficioso, pero no se pudo llegar a conclusiones fiables debido a la baja calidad de los estudios.

Masaje. El masaje convencional se ha mostrado eficaz en varias medidas físicas y psíquicas, aunque se estudió en una muestra de 20 sujetos (Field et al., 1997). Un estudio más actual comparó la eficacia de una técnica de masaje inteligente vs. masaje convencional en una muestra de 182 pacientes, se observó que el masaje inteligente era

más eficaz en mejorar los síntomas físicos y la función inmune. Sin embargo, se requieren más estudios para generalizar dichos resultados (Wang, Chai, Lin y Luo, 2009).

A modo de resumen, se incluye la siguiente tabla (tabla 6) que es una guía clínica diseñada por un grupo de expertos de ámbito nacional, con la finalidad de mejorar la calidad asistencial y terapéutica de los afectados de SFC, (Alegre et al., 2010).

Tabla 6. Recomendaciones terapéuticas

Tratamiento farmacológico del SFC	
Antidepresivos	
El tratamiento farmacológico con fluoxetina (antidepresivo) en pacientes con SFC no consigue mejorar la fatiga física ni la mental y, por lo tanto, no se puede recomendar su uso.	B ¹ (No recomendar)
No se puede recomendar el uso de otros antidepresivos como la sertralina, galantamina o moclobemida en pacientes con SFC al no conseguir mejorar la fatiga física ni la mental.	C (No recomendar)
Corticosteroides	
No se puede recomendar el uso del tratamiento con corticoides en pacientes con SFC al no conseguir mejorar la fatiga física ni la mental. Se alerta de que su uso continuado provoca con frecuencia efectos secundarios.	C (No recomendar)
Suplementos dietéticos	
No se pueden recomendar el aceite de onagra o los suplementos alimenticios para el tratamiento del SFC al no estar demostrado el efecto beneficioso en estos pacientes.	C (No recomendar)
Son necesarios más estudios para recomendar el uso de la nicotinamida adenina dinucleótido oral (NAD) y el magnesio intramuscular en la práctica clínica habitual de pacientes con SFC.	C (No recomendar)
Inmunoterapia	
No se puede recomendar el uso de los tratamientos con IgG endovenosa, interferón alfa o toxoide de staphylococcus en pacientes con SFC al no conseguir mejorar la fatiga física ni mental.	C (No recomendar)
Tratamiento no farmacológico SFC	
Terapia cognitivo-conductual (TCC)	
Hay suficiente evidencia sobre el efecto beneficioso de la terapia cognitivo-conductual (TCC) en la reducción de síntomas, mejora de la función y de la calidad de vida en los pacientes con SFC y, por lo tanto, es una intervención para recomendar en la atención de estos pacientes en la práctica clínica habitual. No obstante, no hay evidencia de que el efecto beneficioso se mantenga a largo plazo.	A (Recomendar)
Ejercicio físico gradual	
Hay suficiente evidencia para recomendar el ejercicio físico gradual aeróbico regular adaptado a las características de los pacientes y a la evolución de la enfermedad en el manejo de pacientes adultos con SFC.	A (Recomendar)
Se alerta sobre el hecho de que realizar un sobreesfuerzo excesivo puede empeorar la evolución del SFC.	∫ (precaución)
Ejercicio físico combinado con otras estrategias	
Se recomienda contemplar la combinación de tratamiento farmacológico sintomático, educación, ejercicio físico gradual y terapia cognitivo-conductual (TCC) para el manejo de los pacientes afectados de SFC.	∫ (precaución)
Descanso prolongado	
Se recomienda no realizar descanso prolongado sobre todo cuando se presenta una agudización de la sintomatología del SFC.	∫ (precaución)

¹Tipos de recomendación según el sistema SIGN (a mayor grado de recomendación, mayor confianza que el efecto observado sea cierto: grado A, máxima confianza).

1.2. ALTERACIONES COGNITIVAS ASOCIADAS AL SFC

Los problemas cognitivos son uno de los síntomas más frecuentemente referidos por el enfermo con SFC, concretamente el 90% de los pacientes refieren dificultades de concentración y memoria (Jason et al., 1999). Dicha proporción es significativamente superior respecto a controles sanos y otros grupos clínicos que cursan con déficits cognitivos (EM, depresión, Cockshell y Mathias, 2013b; Cope et al., 1995; DeLuca, Johnson, Beldowicz y Natelson, 1995; McDonald, Cope y David, 1993; Thomas y Smith, 2009). Además, hay evidencia sobre la influencia de estos problemas en la evolución de la enfermedad al año de seguimiento (Ray, Jefferies y Weir, 1997) y sobre la interferencia en la capacidad laboral y el nivel de actividad diaria que hasta ese momento desempeñaba el paciente (Abbey y Garfinkel, 1991a).

1.2.1. Medidas cognitivas subjetivas

Las quejas cognitivas en el SFC se observan frecuentemente en la práctica clínica, siendo las más frecuentes: los olvidos, la distraibilidad, las dificultades de concentración y la disminución en la capacidad de razonamiento (Grafman et al., 1993). Sin embargo, numerosos estudios no encontraron una asociación entre dichos síntomas evaluados mediante medidas cognitivas subjetivas (autoinformes) y pruebas cognitivas objetivas (tests neuropsicológicos, Cockshell y Mathias, 2013b; DeLuca et al., 1995; Short, McCabe y Tooley, 2002; Vercoulen, Bazelmans, et al., 1998; A. Wearden y Appleby, 1997). Algunos autores explicaron que esta discrepancia entre medidas subjetivas y objetivas se debe a que el enfermo con SFC muestra una distorsión perceptiva de sus capacidades que le lleva a sobrevalorar sus habilidades premórbidas y a infravalorar su capacidad cognitiva actual (Short et al., 2002; A. Wearden y Appleby, 1997). En la misma línea, Knoop et al. (2007) comprobaron que tras realizar un programa de TCC los pacientes con SFC mejoraron su percepción acerca de sus capacidades cognitivas, a pesar de que no mejoraron los resultados en los test neuropsicológicos. Otros estudios concluyeron que las quejas cognitivas subjetivas estaban relacionadas con alteraciones emocionales (Cope et al., 1995; KB Schmaling, DiClementi, Cullum y Jones, 1994; Short et al., 2002). Cockshell et al. (2013b) comprobó que las quejas cognitivas se relacionaron con síntomas emocionales, por el contrario eran independientes de la intensidad de fatiga, ansiedad y alteraciones del sueño. A su vez, rechazaron la hipótesis previa de la distorsión perceptiva, al observar que el enfermo era capaz de evaluar con exactitud su rendimiento

ante un test cognitivo. Como explicación a la discrepancia entre medidas subjetivas y test neuropsicológicos-estandarizados, concluyeron que posiblemente se traten de constructos diferentes. En este sentido, algunos autores abogaron por la búsqueda test cognitivos más ecológicos, como pruebas de lectura (A. Wearden y Appleby, 1997), sugiriendo que los test neuropsicológicos posiblemente no reflejan los déficits que presenta el paciente en su día a día.

En conclusión, la mayoría de los estudios concluyeron que los síntomas cognitivos que manifiesta el paciente con SFC son mayores que los que reflejan los test neuropsicológicos. Posiblemente los síntomas depresivos estén asociados a una peor evaluación de los problemas cognitivos. También se sugiere la posibilidad de utilizar medidas más ecológicas para evaluar el déficit cognitivo que manifiesta el paciente.

1.2.2. Medidas cognitivas objetivas evaluadas mediante evaluación neuropsicológica

En las últimas décadas, se han llevado a cabo numerosos estudios neuropsicológicos en enfermos de SFC con la finalidad de determinar los déficits cognitivos que presentan (tabla 7). Aunque los datos son dispares hay consenso en lo relativo al entecimiento en velocidad de procesamiento de información y en tiempo de reacción y en diferentes medidas de atención (Cockshell y Mathias, 2010; Michiels y Cluydts, 2001; Tiersky, Johnson, Lange, Natelson y DeLuca, 1997).

A continuación se describirán de forma detallada los hallazgos objetivos encontrados en cada una de las funciones cognitivas evaluadas. Con la finalidad de facilitar la lectura y explicar los diferentes resultados, se han agrupado los tests neuropsicológicos de acuerdo a la función que se considera que evalúa con más peso, tomando como referencia clasificaciones previas (Lezak, 1995).

Capacidad intelectual

En cuanto a la capacidad intelectual, los datos son consistentes en que no hay alteraciones a este nivel, siendo su rendimiento similar al grupo control. Así, se llevaron a cabo diferentes estudios que han utilizado pruebas cognitivas distintas, como el *Wechsler Adult Intelligence Scale- Revised* (WAIS-R, Wechsler, 1981) en su totalidad (Claypoole et al., 2007), o subtests del WAIS-R para realizar una estimación del nivel intelectual (DeLuca, Johnson y Natelson, 1993) (Short et al., 2002); *National Adult Reading Test* (NART, Nelson y Willison, 1991) una medida de inteligencia premórbida

resistente a posibles alteraciones neurológicas, también fue utilizada en pacientes con SFC (E. Joyce, Blumenthal y Wessely, 1996; Lawrie, MacHale, Cavanagh, O'Carroll y Goodwin, 2000) y las matrices progresivas de Raven (Vollmer-Conna, Wakefield, et al., 1997). Todos coinciden en que la capacidad intelectual no se altera a lo largo de la enfermedad.

Atención/concentración/velocidad de procesamiento

Como se ha dicho con anterioridad, una de las principales quejas referidas por el paciente con SFC son los problemas de concentración, de ahí que esta función haya sido ampliamente estudiada. Los resultados, sin embargo, son dispares, dependiendo del test neuropsicológico utilizado y los diferentes aspectos de la atención evaluados (Michiels y Cluydts, 2001).

Capacidad atencional y memoria de trabajo. Para evaluar la capacidad atencional y la memoria de trabajo, uno de los test más utilizados son dígitos directos y dígitos inversos respectivamente (Lezak, 1995). Los estudios que han sumado ambas medidas para obtener un dato único de span atencional, generalmente no encuentran diferencias en el rendimiento respecto a controles (Claypoole et al., 2007; Short et al., 2002; Vercoulen, Bazelmans, et al., 1998). Cuando se analizaron los datos por separado, se detectó una tendencia a realizar peor la prueba de dígitos inversos que requiere de más esfuerzo cognitivo (Cockshell y Mathias, 2010). Si la memoria de trabajo es evaluada a nivel visual, por ejemplo a partir de los cubos de Corsi (Milner, 1971), los estudios realizados mostraron que el grupo con SFC rindió significativamente peor que los controles sanos (Capuron et al., 2006; E. Joyce et al., 1996; Majer et al., 2008). En tareas más complejas de memoria de trabajo como es el *Salthouse Reading Span Task (SRST)* (Daneman y Carpenter, 1980), que consiste en que el sujeto tiene que responder preguntas sobre frases que se le presentan en un ordenador y simultáneamente tiene que memorizar la última palabra de cada frase. Posteriormente y tras citarle la frase tiene que recordar la última palabra. Cuando dicho test fue incluido en el estudio de Marshall et al. (1997) observaron peores resultados en el grupo de SFC frente a controles sanos, incluso frente al grupo de afectivos.

Atención selectiva/focalizada, de acuerdo a la clasificación de la atención de Mirsky (1989) la atención selectiva se considera dentro de la categoría de la atención focalizada. Algunos de los test que evalúan esta función son: los test de cancelación y búsqueda de símbolos. Comúnmente estas pruebas son utilizadas para evaluar “la orientación y la

atención” y la habilidad para resistir a la distracción (Lezak, 1995). Respecto a los test de cancelación, se incluyeron escasamente en los protocolos de evaluación del SFC, arrojando nuevamente datos poco concluyentes. En uno de ellos observaron más errores de omisión (McDonald et al., 1993), y en otro, más tiempo de ejecución (Vercoulen, Bazelmans, et al., 1998), sin embargo en otro estudio no observaron diferencias significativas respecto a controles (Claypoole et al., 2001), por lo que se requieren de más estudios. Los estudios que han utilizado búsqueda de símbolos, la mayoría obtuvieron peores resultados en el grupo de SFC frente a controles sanos (Busichio, Tiersky, Deluca y Natelson, 2004; Krupp, Sliwinski, Masur, Friedberg y Coyle, 1994; Vercoulen, Swanink, et al., 1998).

La atención mantenida evaluada a través del *Continuous Performance test* (CPT, Rosvold, Mirsky, Sarason, Bransome Jr y Beck, 1956) o versiones adaptadas que consisten en una prueba de ordenador en la que se presentan una serie de estímulos durante un periodo de tiempo prolongado en el que el sujeto tiene que presionar una tecla cada vez que aparezcan unos estímulos y dejar de presionar ante otros. Aunque la mayoría de los estudios no encontraron diferencias significativas entre el grupo de SFC respecto a sujetos sanos (Fiedler, Kipen, DeLuca, Kelly-McNeil y Natelson, 1996; Marcel, Komaroff, Fagioli, James Kornish II y Albert, 1996; P. Marshall et al., 1997), otros estudios obtuvieron resultados diferentes al encontrar un rendimiento significativamente peor en el grupo de SFC (Busichio et al., 2004; Vollmer-Conna, Wakefield, et al., 1997). Entre estos últimos, cabe destacar el estudio de Busichio et al., que compararon una muestra de 141 pacientes con SFC y 76 controles sanos, encontrando que el grupo de SFC presentó una ejecución significativamente inferior en el CPT incluso cuando se consideró un umbral de déficit de 2 desviaciones típicas (d.t.) por debajo de la media del grupo control. La novedad de este estudio respecto a los anteriores, fue que incluyó una muestra más amplia de pacientes.

Ante la falta de resultados concluyentes, algunos estudios han utilizado pruebas cognitivas más complejas, como las que evalúan la atención dividida. En su estudio, Ross et al. (2001) utilizaron dos versiones del CPT para evaluar la atención dividida, en la modalidad visual y auditiva. Observaron que el grupo de SFC presentó más dificultades en estas pruebas respecto al grupo control, sin embargo en otras pruebas de memoria, fluidez verbal e inteligencia no hubo diferencias. Los autores sugirieron que las dificultades en atención dividida podrían ser la base de los déficits que presentaba el enfermo con SFC, que no eran perceptibles en otros test cognitivos, aunque sí eran

sensibles en test que requieren de más esfuerzo cognitivo. Otros autores coincidieron en que la principal función cognitiva deficitaria en el enfermo con SFC fue la atención, después de controlar los efectos del estado de ánimo (Dickson, Toft y O'Carroll, 2009).

Respecto a la velocidad de procesamiento de información (VPI) se refiere a la capacidad para captar y manejar de forma eficaz información que nos es presentada y generalmente se evalúa a partir de la velocidad con que se realiza una tarea. Varias revisiones la señalan como el déficit cognitivo más consistentemente documentado en el grupo de SFC (Michiels y Cluydts, 2001; Tiersky et al., 1997). El *Paced Auditory Serial Addition Test* (PASAT, Gronwall, 1977), es una prueba frecuentemente utilizada para evaluar esta función, se trata de una secuencia de números que se le presenta oralmente al sujeto, éste tiene que sumarle al número que escucha en el presente el número anterior. La complejidad de la tarea puede variar, principalmente por el intervalo de tiempo que transcurre entre los estímulos. Algunos estudios incluyeron el PASAT en la evaluación cognitiva del enfermo con SFC, encontrando en la mayoría de los casos déficits en pacientes con SFC respecto a controles sanos u otros grupos con otras patologías (depresión, esclerosis múltiple, artritis reumatoide, Busichio et al., 2004; DeLuca, Christodoulou, Diamond, Rosenstein, Kramer, Ricker, et al., 2004; DeLuca et al., 1995; DeLuca et al., 1993; Lawrie et al., 2000; P. Marshall et al., 1997). Son menos los estudios que no encontraron diferencias, como en el estudio de Short et al. (2002) aunque los resultados no son significativos, sí que muestra una tendencia a realizar peor la prueba. Dos estudios más recientes, mostraron que el rendimiento en el PASAT estaba intacto en el SFC (Cockshell y Mathias, 2013a, 2013b). No obstante, a diferencia de otros estudios, utilizaron una media general de todas las condiciones del PASAT administradas (los estímulos son presentados con intervalos de tiempo que van de 1.2 a 2.4 s), en lugar de mostrar los datos de cada apartado por separado. En otro estudio en el que utilizaron técnicas de neuroimagen mediante SPECT, tampoco observaron diferencias significativas en la ejecución del PASAT entre el grupo de SFC y controles sanos, sin embargo los pacientes con SFC mostraron más quejas de esfuerzo cognitivo y una mayor activación de diversas áreas cerebrales, frente al patrón más focal que presentaron los controles (KB. Schmaling, Lewis, Fiedelak, Mahurin y Buchwald, 2003). Un estudio posterior utilizando resonancia magnética funcional (RMf) y PASAT, obtuvo resultados similares, que consistieron en una mayor activación de áreas corticales y subcorticales mientras realizaron el PASAT (Cook et al., 2007) que demostró un déficit en VPI y su correlato a nivel cerebral.

Para evaluar la VPI a nivel visual en SFC frecuentemente se han utilizado el *Trail Making Test* (TMT A y B), Stroop test, Clave de números y *Symbol Digit Modalities Test* (SDMT). El TMT A y B (Reitan y Wolfson, 1985) es una prueba en la que además de la VPI también intervienen procesos cognitivos como son: atención selectiva, rastreo visual, velocidad motora y flexibilidad cognitiva. La prueba consta de una primera parte que es la forma A, que consiste en unir con una línea 25 números que están ubicados al azar en una hoja. La forma B consiste en números del 1 al 12 y letras de la A a la L, también distribuidas aleatoriamente y se trata de unir números de menor a mayor y letras por orden alfabético, de forma alterna. La mayoría de los estudios mostraron que los pacientes con SFC tienen un rendimiento normal en el TMT (Busichio et al., 2004; DeLuca et al., 1995; Dobbs, Dobbs y Kiss, 2001; Lawrie et al., 2000; KB Schmalzing et al., 1994).

Pocos estudios obtuvieron resultados diferentes. Un estudio encontró un rendimiento significativamente inferior en un subgrupo de pacientes con SFC y antecedentes psiquiátricos, sin embargo el subgrupo de SFC y trastorno psiquiátrico posterior al debut de la fatiga y el grupo de SFC sin trastorno psiquiátrico no diferían de los controles en el TMT (Tiersky, Matheis, DeLuca, Lange y Natelson, 2003). En otro estudio, Vercoulen et al. (1998) encontraron peor ejecución sólo en la parte A, en la parte B que requiere de más esfuerzo cognitivo no mostraron déficits. Sólo se ha encontrado un estudio en el que obtienen déficits en ambas partes (Michiels et al., 1996).

El test STROOP (Golden, 1978) también es una medida para evaluar VPI e inhibición de respuesta. En este test el participante tiene que denominar el nombre del color con el que está pintada una palabra (que es el nombre de un color). Cuando el color y el nombre son discrepantes (por ejemplo, VERDE pintado en rojo), el sujeto tiene que inhibir la respuesta más automatizada (lectura de la palabra VERDE) y responder con la respuesta más controlada (rojo en este caso). En general, los resultados mostraron que el grupo de SFC fue más lento que el grupo control en las tres condiciones, pero no observaron diferencias en la respuesta de interferencia (Cockshell y Mathias, 2010).

Clave de números del WAIS, es otra de las pruebas que además de evaluar atención focalizada y selectiva también está implicada en VPI. Como se ha dicho con anterioridad, la mayoría de los estudios informaron de déficits.

El SDMT ha sido menos utilizado en pacientes con SFC. El único estudio encontrado que lo incluyó, no obtuvo diferencias respecto a controles sanos (Michiels et al., 1996).

Para finalizar, incluimos dentro de este apartado de VPI, los resultados obtenidos en tareas de tiempo de reacción (TR). Para evaluar el tiempo que tarda el sujeto en responder

a un estímulo concreto, se han utilizado tareas de tiempo de reacción simple, serial o de elección, principalmente en la modalidad visual. La mayoría de los estudios encontraron tiempos de reacción significativamente más lentos en el grupo de SFC frente a controles sanos (DeLuca, Christodoulou, Diamond, Rosenstein, Kramer y Natelson, 2004; Fuentes, Hunter, Strauss y Hultsch, 2001; Mahurin et al., 2004; Majer et al., 2008; P. Marshall et al., 1997; Vercoulen, Bazelmans, et al., 1998). En su metanálisis, Cockshell y Mathias (2010) concluyeron que es el déficit cognitivo más consensuado entre los diferentes estudios sobre SFC, esto ha llevado a que lo consideraran como un dominio cognitivo diferenciado.

A modo de conclusión, de estos resultados se desprende que los sujetos con SFC no presentan dificultades en la realización de tareas atencionales sencillas, pero cuando se incrementa la demanda cognitiva muestran un rendimiento más deficitario, lo que se asocia con un déficit en VPI. En esta línea, algunos autores sugieren que el déficit principal en el SFC es en VPI y el resto de déficits cognitivos encontrados son secundarios a dicha función (Tiersky et al., 1997) (Vercoulen, Bazelmans, et al., 1998).

Funcionamiento psicomotor

La investigación sobre el funcionamiento psicomotor en el SFC es limitada, los escasos estudios disponibles han incluido principalmente test de psicomotricidad fina (Finger Tapping Test-FFT, Grooved Pegboard) y el tiempo de movimiento en tareas de tiempo de reacción. Esta última medida es la que se ha mostrado más consistente en los diferentes estudios, mostrando déficits en el grupo de SFC frente a controles sanos (Den Eede et al., 2011; Majer et al., 2008; P. Marshall et al., 1997; Vercoulen, Bazelmans, et al., 1998). Aplicando este tipo de pruebas, Lawrie et al. (2000) encontraron que el déficit en el funcionamiento psicomotor era similar al obtenido por pacientes con depresión.

Cuando se incluyen medidas de psicomotricidad fina como el FFT (Reitan y Wofson, 1985) que consiste en pulsar una palanca con un dedo lo más rápido posible durante 10s, primero con la mano dominante y después con la no dominante, los resultados tendieron a no encontrar déficit. Si bien, un estudio encontró un rendimiento más alterado en pacientes con SFC (Michiels et al., 1996), la mayoría no encontró diferencias utilizando este test (Cockshell y Mathias, 2013a, 2013b; Mahurin et al., 2004). El *Groved Pegboard* (Klove, 1963) es otro test de psicomotricidad fina que consiste en depositar unas clavijas en unos agujeros que están colocados en un tablero, contabilizando el tiempo en que se realiza con ambas manos por separado. Algunos estudios señalaron déficits en SFC

evaluados con esta prueba (Busichio et al., 2004; Claypoole et al., 2007), sin embargo, otros no (Fiedler et al., 1996; Riccio, Thompson, Wilson, Morgan y Lant, 1992).

En conclusión, sí que se observaron déficits en la función psicomotora, principalmente cuando se evalúa a través del tiempo de movimiento. Respecto a la motricidad fina, los resultados no son concluyentes, necesitando más investigación.

Memoria

Conjuntamente con la atención, las dificultades de memoria son frecuentemente referidas por el paciente con SFC (Jason et al., 1999). Por este motivo, la mayoría de los estudios neuropsicológicos realizados en SFC incluyen test de memoria. La memoria suele ser analizada tomando como referencia los diferentes procesos que intervienen en ella, codificación, almacenamiento y recuperación (evocación y reconocimiento) de información tanto en su modalidad audio-verbal como visual, siendo los resultados poco concluyentes. Para evaluar memoria verbal, generalmente se utilizaron listas de palabras como: el test de Recuerdo Selectivo de Buschke (Buschke, 1973), el test de Aprendizaje Auditivo Verbal de Rey (TAAVR, Rey, 1964) y el Test de Aprendizaje Verbal de California (CVLT, Delis, Freeland, Kramer y Kaplan, 1988), mientras que algunos autores no encontraron déficits en pacientes con SFC (Busichio et al., 2004; Cockshell y Mathias, 2013a; Fiedler et al., 1996; Lawrie et al., 2000; Mahurin et al., 2004; Ross et al., 2001; Tiersky et al., 2003), otros, sin embargo, constataron déficits tanto en codificación como en recuerdo libre (Christodoulou et al., 1998; Daly, Komaroff, Bloomingdale, Wilson y Albert, 2001; Marcel et al., 1996; Michiels et al., 1996). En varios estudios, DeLuca et al. (2004; 1995; 1997) comprobaron que los pacientes con SFC aprendían más lentamente que los sujetos sanos, aunque ellos consideraron que este déficit en adquisición era secundario a problemas en VPI. Respecto al reconocimiento, la mayoría de los estudios coinciden en que está intacto (Cockshell y Mathias, 2013b; DeLuca et al., 1995; Michiels et al., 1996; Michiels, de Gucht, Cluydts y Fischler, 1999).

Algunos investigadores utilizaron el índice de memoria de la *Wechsler Memory Scale* (WMS, Wechsler, 1987), obteniendo resultados significativamente inferiores en SFC frente a controles sanos (Daly et al., 2001; Grafman et al., 1993; Marcel et al., 1996) sugiriendo que algunos aspectos de la memoria estaban afectados. Sin embargo, Cope et al. (1995) utilizando el mismo índice no encontró diferencias. Para especificar el tipo de memoria afectada, también se analizaron algunos subtest del WMS por separado, como los textos de la memoria lógica que son una medida más ecológica de esta función. La

mayoría no observaron déficits (DeLuca et al., 1995; Grafman et al., 1993; Short et al., 2002). Un estudio encontró déficits, pero únicamente en el subgrupo de pacientes con SFC que presentaba comorbilidad con depresión (Krupp et al., 1994). Otro de los subtest utilizados es el de pares asociados de palabras, que se considera una medida de la función general de memoria (Lezak, 1995), la mayoría de los estudios mostraron que no estaba alterado en el SFC (Grafman et al., 1993; E. Joyce et al., 1996; McDonald et al., 1993).

Una gran variedad de test se han utilizado para evaluar la memoria visual: Figura Compleja de Rey (FCR, Rey, 1987), Test de Retención Visual de Benton (TRVB, Benton, 1945)], subtest de reproducción visual de la WMS. Nuevamente los resultados son dispares. Por un lado, algunos estudios encontraron déficit en alguna medida en pacientes con SFC, como en la parte de reproducción visual inmediata y demorada de la WMS-R (Grafman et al., 1993), en memoria inmediata y diferida de la FCR (DeLuca et al., 1997). Otros no corroboran dichos datos en reproducción visual inmediata y diferida (Fiedler et al., 1996) en FCR tanto en memoria inmediata como diferida (Busichio et al., 2004) (DeLuca et al., 1995). Otros test también utilizados para evaluar memoria visual, es el test 7/24 (Barbizet y Cany, 1968) de localización visual que tampoco parece alterado en el SFC (DeLuca, Christodoulou, Diamond, Rosenstein, Kramer, Ricker, et al., 2004) y el índice de memoria visual de la WMS, también sin déficit (Cope et al., 1995).

En conclusión, la variedad de resultados obtenidos al evaluar memoria en SFC podría indicar que existen algunos déficits específicos en memoria que se detectan con algunos test concretos. En este sentido, autores como DeLuca et al. (1995) sugirieron que los problemas de memoria que presentan los pacientes con SFC pueden ser secundarios a un déficit en el proceso de adquisición de nueva información (aprendizaje) que a su vez está asociado a dificultades en la VPI. Esta hipótesis predice que los problemas de los pacientes con SFC están en la fase inicial de aprendizaje, pero una vez aprendido, el recuerdo y el reconocimiento estarían intactos. Esto es consistente con resultados posteriores (Busichio et al., 2004; DeLuca, Christodoulou, Diamond, Rosenstein, Kramer, Ricker, et al., 2004; Lawrie et al., 2000).

Funciones ejecutivas

Las funciones ejecutivas (FE) se han definido como los procesos que están relacionados con la iniciativa, la motivación, la formulación de metas y planes de acción y con la automonitorización de la conducta (Lezak, 1995). Algunos estudios con SFC incluyen test que evalúan estas áreas.

Formación de categorías y flexibilidad cognitiva. Una prueba habitualmente utilizada es el Test de clasificación de cartas de Wisconsin (WCST, Heaton, Chelune, Talley, Kay y Curtiss, 1993) que evalúa la flexibilidad cognitiva, la capacidad para mantener el criterio y la inhibición de respuesta. Los pocos estudios que han incluido esta prueba mostraron que el rendimiento del paciente con SFC se sitúa dentro de la normalidad (Riccio et al., 1992; KB Schmaling et al., 1994).

Inhibición de respuesta. El test STROOP, ya citado con anterioridad, además de evaluar la VPI, se ha utilizado en algunos estudios para evaluar la capacidad de inhibición de respuesta calculando la interferencia o a través de la puntuación en la condición palabra-color, obteniendo un rendimiento dentro de la normalidad en el grupo de SFC (Fiedler et al., 1996; Marcel et al., 1996; P. Marshall et al., 1997; Short et al., 2002). En otro estudio, utilizaron una prueba de inhibición de respuesta diferente que consistió en “patrones conflictivos” (patrones difíciles de dibujar desde la posición automática de izquierda a derecha) y observaron que el grupo de SFC no difería de los sujetos normales (Den Eede et al., 2011). En función de estos resultados, parece que esta capacidad está preservada en los pacientes con SFC.

Procesos de planificación y solución de problemas. La capacidad para mantener la conducta, la planificación y la eficacia para resolver problemas se suele evaluar a través de la Torre de Londres (TOL, Shallice, 1982) o variantes informatizadas de la misma. La TOL consiste en la presentación a los sujetos de un tablero con tres bolas de distintos colores y tres varillas de diferentes tamaños. A partir de una configuración inicial, deben alcanzar una configuración final determinada siguiendo las reglas presentadas por el examinador. Los estudios que han utilizado esta prueba no encontraron diferencias entre el grupo de SFC y controles sanos en relación a soluciones totales, soluciones correctas y exceso de movimientos (Capuron et al., 2006; E. Joyce et al., 1996; Majer et al., 2008).

Fluidez verbal. Se refiere a la capacidad de producir palabras, generalmente dentro de una categoría determinada o en respuesta a un estímulo, en un límite de tiempo. Una de las pruebas más conocidas es el *Controlled Oral Word Association* (COWA, Benton, Hamsher y Sivan, 1976) en la cual el sujeto tiene que evocar palabras que empiecen por una letra. Las letras más conocidas son FAS por eso la prueba se denomina también de esta manera. Los datos no son concluyentes, si bien algunos estudios no encontraron diferencias respecto a controles sanos (Blackwood, MacHale, Power, Goodwin y Lawrie, 1998; Claypoole et al., 2001; Cockshell y Mathias, 2013a; Ross et al., 2001), otros sí (E. Joyce et al., 1996; Lawrie et al., 2000). Otra de las pruebas utilizadas es fluidez semántica,

se trata de decir todas las palabras dentro de una categoría dada y durante un tiempo límite. Nuevamente los resultados son poco concluyentes, encontrando estudios en los que encontraron déficit (Claypoole et al., 2001; Marcel et al., 1996) y otros que no (Busichio et al., 2004; Cockshell y Mathias, 2013a; E. Joyce et al., 1996). En estos últimos, a pesar de no obtener diferencias estadísticamente significativas, observaron un rendimiento inferior en el grupo de SFC.



Tabla 7. Resumen de estudios neuropsicológicos en el SFC

ESTUDIO/MUESTRA	CRITERIOS DIAGNÓSTICOS	TEST NEUROPSICOLÓGICOS	FUNCIÓNES COGNITIVAS	CONCLUSIONES
(Blackwood, MacHale, Power, Goodwin y Lawrie, 1998) 10 SFC, 10 DEP, 10 controles	Criterios Fukuda	Dígitos, BS, FAS, test de la lotería, tarea de búsqueda de teléfonos	MT, atención, función psicomotora, fluencia verbal,	-Línea base, más déficit en DEP -Tras ejercicio físico, SFC peor rendimiento en atención, respecto a controles y DEP
(Busichio, Tiersky, Deluca y Natelson, 2004) 141 SFC, 76 controles	Criterios Fukuda	CVLT, PASAT, FCR, CPT, tareas de TR, test de categorías, <i>Grooved Pegboard</i> , TMT, subtest de dígitos y BS del WAIS-R, TOMM	Memoria, atención/concentración, VPI, velocidad motora y FE	-SFC < controles en BS, tareas TR, CPT y <i>grooved pegboard</i> (VPI, atención y velocidad motora) -SFC no déficits en memoria y FE
(Capuron et al., 2006) 43 SFC (34 con más fatiga y 9 menos fatiga) y 53 controles	Criterios Fukuda	CANTAB: tareas de TR, test de atención mantenida, MT espacial, reconocimiento de un patrón, reconocimiento visual, <i>Stockings of Cambridge</i> , <i>Intra-extra Dimensional Set Shift</i>	Función psicomotora, atención, MT, FE (planificación y flexibilidad cognitiva)	SFC con más fatiga presentan déficits de atención que los otros grupos. SFC con más fatiga rinde peor en todas las tareas que el SFC con menos fatiga
(Claypoole et al., 2001) 21 gemelos monocigóticos discordantes en SFC	Criterios Fukuda	Dígitos, test de aprendizaje verbal de Hopkins, CN, test de cancelación, COWA	Atención/concentración, VPI, memoria verbal, fluidez verbal	-Línea base: SFC tendencia a rendir peor que sanos, sin ser significativo -Post-ejercicio: no decremento a nivel cognitivo en SFC
(Claypoole et al., 2007) 22 pares de gemelos monocigóticos discordantes en SFC	Criterios Fukuda	WAIS-R, <i>finger tapping test</i> , <i>grooved pegboard</i> , test de tiempo de reacción, Stroop, PASAT, TAAVR, WMS, FCR, TRVB, FAS, WCST	Inteligencia, memoria verbal y visual, VPI, funcionamiento motor y FE	-Inteligencia y memoria visual igual. -SFC peor en funciones motoras, VPI, memoria verbal y FE. -DEP no asociado a déficit. Inicio brusco asociado a déficit.
(Cockshell y Mathias, 2013b) 50 SFC, 50 controles	Criterios Fukuda	CVLT, FCR, PASAT, STROOP	Atención y memoria	-Sin diferencias entre los dos grupos
(Cockshell y Mathias, 2013a) 50 SFC, 50 controles	Criterios Fukuda	NART, tareas de TR, STROOP, TMT, CVLT, FCR, FTT, FAS y test de categorías	Inteligencia estimada, VPI, atención, memoria, funcionamiento motor, habilidades verbales y visoespaciales	-SFC < controles en tareas de TR -VPI principal déficit cognitivo en SFC
(Cook, O'Connor, Lange y Steffener, 2007) 9 SFC, 11 controles	Criterios Fukuda	FTT, PASAT modificado, <i>simple auditory monitoring</i> Estudio de RMf	Tareas de mayor esfuerzo cognitivo vs tareas de menor esfuerzo	-SFC mayor activación cerebral ante tareas de mayor esfuerzo (PASAT)

(Cope, Pernet, Kendall y David, 1995) 26 SFC con y sin DEP, 18 controles		NART, WAIS-R, WMS-R, test de reconocimiento de Warrington, test de denominación, test de completar palabras, FAS, VPI, lista de palabras	CI, memoria, lenguaje, VPI, FE	-SFC no presenta déficit cognitivos ni cambios en RM respecto a controles
(Daly, Komaroff, Bloomingdale, Wilson y Albert, 2001) 29 SFC, 24 EM, 23TDM, 25 controles	Criterios Holmes	Dígitos, test de denominación, fluidez verbal, WMS, STROOP, test de proverbios, copia de un cubo, vocabulario del WAIS. Test computerizados: versión CPT, memoria verbal y visual, habilidad visoespacial, test coordinación ojo-mano	Atención, lenguaje, memoria, FE	-SFC, EM y TDM presenta déficits en lenguaje, memoria y habilidades visoespaciales
(DeLuca, Johnson y Natelson, 1993) 12 SFC, 11 EM, 11 sujetos sanos	Criterios Holmes	PASAT, test de dígitos y semejanzas y vocabulario del WAIS	Estimación inteligencia Razonamiento abstracto, concentración y VPI compleja	-Sin diferencias en inteligencia. -SFC y EM peor en concentración y VPI respecto a controles -Sin diferencias en razonamiento abstracto
(DeLuca, Johnson, Ellis y Natelson, 1997) 36 SFC, 31 controles	Criterios Holmes	PASAT, WAIS-R (subtest), FCR, CVLT	Atención/concentración, VPI, memoria	SFC sin comorbilidad psiquiátrica ni antecedentes mostraron más déficit cognitivo
(DeLuca, Johnson, Beldowicz y Natelson, 1995) 26 SFC, 12EM, 14 DEP, 20 controles	Criterios Fukuda	Dígitos, semejanzas, cubos, vocabulario, aritmética del WAIS-R, PASAT, TMT, BCT, FCR, CVLT, memoria lógica	Estimación inteligencia. Atención y concentración, VPI, memoria visual y verbal, capacidad intelectual y formación conceptos	-SFC déficit en PASAT (VPI) -Peor rendimiento cognitivo en EM -Sin diferencias entre SFC y depresión
(DeLuca et al., 2004) 21 SFC sin comorbilidad psiquiátrica, 22 SFC con comorbilidad psiquiátrica, 30 controles, 19 AR	Criterios Fukuda	Recuerdo selectivo Buschke, test 7/24, PASAT,	Aprendizaje y memoria, VPI	-SFC déficit de memoria secundario a un déficit en la adquisición, debido a déficit en VPI
(Den Eede et al., 2011) 35 SFC mujeres, 25 controles	Criterios Fukuda	Tareas de TR y tiempo de movimiento, tarea de patrones conflictivos	Función psicomotora, inhibición de respuestas automáticas	-SFC mayor TR y más lento en tiempo de movimiento - SFC buena capacidad de inhibición respuestas
(Dickson, Toft y O'Carroll, 2009) 21 SFC, 20 ETAI, 21 controles	Criterios Fukuda	WTAR, RBANS	Estimación inteligencia, memoria inmediata, habilidades visoestructurivas, lenguaje, atención y memoria demorada	-SFC principal déficit es atención y no es secundario a factores emocionales
(Dobbs, Dobbs y Kiss, 2001) 20 SFC, 20 controles	Criterios Holmes	Dígitos directos e inversos; TMT A y B; tarea de MT más compleja diseñada por los autores	Memoria de trabajo	-SFC más déficit en MT que requiere más esfuerzo cognitivo

(Fiedler, Kipen, DeLuca, Kelly-McNeil y Natelson, 1996) 18 SFC, 23 SQM, 13 SQ, 18 controles	Criterios Holmes	Tarea de TR, CPT, dígitos, STROOP, BS, tarea de coordinación oculo-manual, <i>grooved pegboard</i> , CVLT, CVMT, reproducción visual I y II.	Atención/concentración, coordinación visomotora, memoria verbal y visual,	-Sin déficits entre los grupos -SFC no presentaba déficits cognitivos
(Fuentes, Hunter, Strauss y Hultsch, 2001) 14 SFC, 16 controles	Criterios Fukuda	WAIS-III (cubos y vocabulario), NART, MEC, tareas de TR, tareas de rastreo visual, STROOP, reconocimiento de palabras, vocabulario	Medidas de TR, atención, memoria episódica, FE y vocabulario	-SFC más lentos que controles -SFC más variabilidad intraindividual
(Grafman et al., 1993) 20 SFC, 17 controles	Criterios Holmes	WAIS-R, TR Simple y serial, Time Wall, Time Clock, TOL, Tower of Hanoi, 20 preguntas, WMS-R, test de pares asociados, Hasher frequency monitoring task, memoria de una historia, fluidez verbal	CI, atención/concentración, VPI, memoria, FE	-SFC mostró déficits en tareas de memoria visual y verbal
(Joyce, Blumenthal y Wessely, 1996) 20 SFC, 20 controles	Criterios Oxford	NART. CANTAB: tareas de TR, test de atención mantenida, MT espacial, reconocimiento de un patrón, reconocimiento visual, SOC, <i>Intra-extra Dimensional Set Shift</i> . FAS, test de categorías.	Estimación inteligencia. Función psicomotora, atención, MT, FE (planificación y flexibilidad cognitiva, fluidez verbal)	-Sin diferencias en inteligencia -SFC déficit en capacidad atencional, MT espacial, recuerdo de patrón y fluidez verbal
(Krupp, Sliwinski, Masur, Friedberg y Coyle, 1994) 20 SFC, 20 EM, 20 controles	Criterios Fukuda	WAIS-R (subtest), WMS-R (subtest) WTAR, TMT, COWA, BCT, TRVB, test de recuerdo selectivo de Bushke, FTT.	Atención, memoria, FE	-SFC <controles en BS -EM<controles:dígitos,BS,TMT,COWA -EM<SFC dígitos
(Lawrie, MacHale, Cavanagh, O'Carroll y Goodwin, 2000) 30 SFC, 20 TDM, 15 controles	Criterios Fukuda	NART. Cubos, dígitos y BS del WAIS-R, FAS, TMT, pares asociados, denominación Boston, PASAT, CVLT, CANTAB, versión de dígitos y BS, TAAVR	Inteligencia premórbida. Velocidad psicomotora, memoria y contracción muscular voluntaria	-Sin diferencias en inteligencia. -SFC<controles: FAS, pares asociados, PASAT -SFC y TDM<controles función psicomotora -TDM<SFC en funciones cognitivas
(Mahurin et al., 2004) 21 pares de gemelos homocigotos discordantes en SFC y 21 controles	Criterios Fukuda	Batería NeuroCog: test memoria verbal, test memoria visual, vocabulario, razonamiento lógico y conceptos, FTT, tareas TR, STROOP, test de procesamiento visual	VPI, memoria, funcionamiento psicomotor, FE	-Ambos gemelos peor rendimiento en pruebas con límite de tiempo que controles, excepto en FTT -Componente genético relacionado con la VPI en el contexto del SFC
(Majer et al., 2008) 58 SFC y 104 controles	Criterios Fukuda	CANTAB: tareas de TR, test de atención mantenida, MT espacial, reconocimiento de un patrón, reconocimiento visual, SOC, <i>Intra-extra Dimensional Set Shift</i>	Función psicomotora, atención, MT, FE (planificación y flexibilidad cognitiva)	SFC presentaron déficits en velocidad motora y MT respect a controles, independiente de comorbilidad psiquiátrica y medicación

(Marcel, Komaroff, Fagioli, James Kornish II y Albert, 1996) 29 SFC y 25 controles	Criterios Holmes	Vocabulario del WAIS-R, control mental, dígitos, TR, CPT, test Boston, FAS, test de categorías, WMS, coordinación óculo-manual, copia de un cubo, proverbios, STROOP	Estimación de inteligencia, atención, lenguaje, memoria, capacidad visoespacial, FE	-SFC déficits en aprendizaje y memoria -Sin diferencias entre el grupo de SFC con y sin fármacos
(Marshall, Forstot, Callies, Peterson y Schenck, 1997) 20 SFC, 14 antecedentes de depresión, 20 controles	Criterios Holmes	Subtest WAIS-R. Test recuerdo selectivo de Bushke, CPT, PASAT, STROOP, tiempo de reacción, SRST, SAT	Inteligencia estimada, memoria, atención, velocidad psicomotora	-Sin diferencias en inteligencia -SFC y sujetos con antecedentes depresivos más déficits en TR y VPI, respecto a controles -Sin diferencias entre SFC y deprimidos
(McDonald, Cope y David, 1993) 65 fatiga crónica comparado con datos normativos	Cuestionario diseñado para estudio	Control mental, test de cancelación, WMS (dígitos, pares asociados de palabras)	Concentración/atención, VPI, memoria verbal	-Sujetos presentaron déficits en atención/concentración, estos se asocian a fatiga y depresión
(Michiels et al., 1996) 35 SFC, 33 controles	Criterios Fukuda	FTT, test recuerdo selectivo, TMT, memoria de localización, WAIS (dígitos y clave de números)	Atención/concentración, memoria, VPI	-SFC déficit en todas las medidas cognitivas
(Michiels, de Gucht, Cluydts y Fischer, 1999) 29 SFC, 22 controles	Criterios Oxford	Tarea de TR, orientación encubierta de atención, escaneo de memoria, PASAT, memoria verbal	Atención, VPI, memoria	-SFC más déficit en VPI -Los problemas de memoria en SFC son secundarios a dificultad en el inicio de almacenar información
(Ray, Phillips y Weir, 1993)	Criterios Oxford	Stroop, test de figuras enmascaradas,	Atención/concentración,	
(Riccio, Thompson, Wilson, Morgan y Lant, 1992) 10 ENMI, 9 controles	No define criterios	NART, WAIS-R, WMS, test de preocamiento semántico, fluidez verbal, Grooved Pegboard, WCST (modified), TMT A-B	Inteligencia, atención/concentración, VPI, memoria, FE	-Pacientes más déficits en memoria verbal
(Ross, Fantie, Straus y Grafman, 2001) 19 controles; 17 SFC	Criterios Fukuda	The Shipley Institute of Living Scale (inteligencia), dos versiones CPT, WMS, dígitos, cubos de Corsi, Recurring Figures Test, TAAVR, fluencia verbal	Estimación inteligencia, atención, memoria, fluidez verbal	-SFC déficits en atención dividida respecto a controles -Sin diferencias en resto de medidas
(KB Schmalig, DiClementi, Cullum y Jones, 1994) 16 SFC, 23 DEP	Criterios Holmes	STROOP, test de categorías, CVLT, reproducción visual del WMS-R, vocabulario, cubos, dígitos y claves de números del WAIS-R, WCST, TMT, prueba de conteo de puntos y test de simulación de Rey	Memoria verbal y visual, atención/concentración, razonamiento abstracto y solución de problemas Fiabilidad de los test	-Sin diferencias en test cognitivos entre ambos grupos

(KB. Schmalzing, Lewis, Fiedelak, Mahurin y Buchwald, 2003) 15 SFC, 15 controles	Criterios Fukuda	PASAT Estudio con SPECT	Atención	-Sin diferencias en el rendimiento del PASAT entre SFC y controles -SPECT indicó mayor activación cortical durante el PASAT en SFC frente a controles
(Short, McCabe y Tooley, 2002) 23 SFC, 23 sujetos sanos	Criterios Fukuda	WAIS-R (subtest información, Vocabulario y figuras incompletas), WMS, PASAT, Stroop, FCR, TR del CANTAB	Estimación inteligencia, atención, memoria verbal, VPI, inhibición de respuesta, capacidad visoconstructiva y memoria visual	Sin déficits en ninguna función cognitiva
(Tiersky, Mathies, Deluca, Lange y Natelson, 2003) 107 SFC (60 sin antecedentes psiquiátricos, 21 con trastorno psiquiátrico post SFC, 26 con trastorno psiquiátrico previo a SFC) 41 controles	Criterios Fukuda	Dígitos, cubos y vocabulario del WAIS-R PASAT, TMT, CVLT	Atención, VPI, memoria verbal	-Controles y SFC sin antecedentes, más rápidos en TMT que SFC y trast. psiquiátrico previo -SFC y trast. Psiquiátrico previo peor en dígitos inversos respecto a los 3 grupos
(Vercoulen et al., 1998) 51 SFC, 53 controles	Criterios Oxford	Test de cancelación, clave de números, TMT, dígitos total, memoria verbal, CVLT, tarea de TR compleja.	Atención y concentración, memoria verbal, memoria visual, velocidad motora.	-Minoría de pacientes presentaron déficits cognitivos -No relación entre medidas cognitivas objetivas y subjetivas -Función cognitiva no asociada a fatiga ni depresión -Lentitud en VPI se asocia a menor nivel de actividad
(Vollmer-Conna et al., 1997) 21 SFC, 21 DEP, 21 enfermos por infección, 21 controles	Criterios australianos	NART y Matrices progresivas Raven Batería computerizada Rozelle.	Inteligencia. Atención, capacidad visoespacial y memoria.	-Sin diferencias en inteligencia -Todos los grupos de pacientes presentaron déficits atencionales respecto a controles -Fisiopatología del SFC no es secundario a depresión

AR: artritis reumatoide; BCT: booklet category test; BS: búsqueda de símbolos; CANTAB: X; CI: capacidad intelectual; CN: clave de números; CPT: *continuous performance test*; CVLT: Test aprendizaje verbal de California; CVMT: *Continuous Visual Memory Test*; DEP: depresión; EM: esclerosis múltiple; ENMI: encefalomiélitis miálgica; ETAL: enfermedad tiroidea autoinmune; FCR Figura compleja de Rey; FE funciones ejecutivas; FTT: *Finger Tapping test*, MT memoria de trabajo; MEC: minexamen cognoscitivo; NART *National Adult Reading Test*; PASAT: *Paced Auditory Serial Addition Task*; RBANS: Batería Repetible para la Evaluación del Estado Neuropsicológico; RM: resonancia magnética; SAT: *Verbal Scholastic Aptitude Test*; SQ: sensibilidad química; SQM: Sensibilidad química múltiple; SRST: *Salthouse Reading Span Task*; SOC: *Stockings of Cambridge*; TAAVR test aprendizaje auditivo verbal de Rey; TDM trastorno depresivo mayor; TMT *trail making test*; TOL: Torre de Londres; TOMM: test de simulación de problemas de memoria; TRVB test retención visual de Benton; TR tiempo de reacción; VPI velocidad de procesamiento de información; WAIS-R: escala de inteligencia para adultos. versión revisada: *WCST Wisconsin card Sorting Test*; WMS *Wechsler memory scale*; WTAR: *Wechsler Test of Adult Reading*

1.2.3. Limitaciones metodológicas de los estudios neuropsicológicos

Los estudios neuropsicológicos que se han llevado a cabo en SFC muestran una disparidad de resultados debido, entre otros factores, a los diferentes procedimientos metodológicos utilizados en cada uno de ellos. Como señalaron dos de las revisiones sobre el tema (Michiels y Cluydts, 2001; Tiersky et al., 1997), una de las principales limitaciones metodológicas se refiere a la heterogeneidad de la muestra. No todos los estudios utilizaron los mismos criterios diagnósticos. Así aunque los criterios de Fukuda (1994) son los más ampliamente utilizados (Busichio et al., 2004; Cockshell y Mathias, 2013a; Christodoulou et al., 1998; DeLuca, Christodoulou, Diamond, Rosenstein, Kramer, Ricker, et al., 2004), otros han incluido los criterios de Holmes (1988) (Dobbs et al., 2001; P. Marshall et al., 1997), los criterios de Oxford (Sharpe et al., 1991) (Cope et al., 1995; E. Joyce et al., 1996; Michiels et al., 1999), o incluso criterios idiosincráticos (Krupp et al., 1994; McDonald et al., 1993). A su vez, hay variables clínicas que incrementaron la variabilidad de los sujetos, como la duración de la enfermedad, la interferencia a nivel funcional, el grado de fatiga, la presencia o no de comorbilidad psiquiátrica, resultando grupos muy heterogéneos. Por este motivo, cada vez son más los investigadores que proponen incluir muestras de pacientes más homogéneas (Jason, Corradi, Torres-Harding, Taylor y King, 2005).

Respecto al tamaño de la muestra, muchos estudios, principalmente los primeros en realizarse, han utilizado muestras pequeñas (20-30 sujetos) que hizo difícil generalizar los resultados a toda la población de SFC (Cope et al., 1995; DeLuca et al., 1995; Grafman et al., 1993; Johnson, Lange, DeLuca, Korn y Natelson, 1997).

Otro de los problemas metodológicos es que algunos estudios que utilizaron grupo control, no seleccionaron a estos sujetos en función de condiciones que podrían influir sobre el funcionamiento cognitivo (antecedentes neurológicos, consumo de sustancias..., E. Joyce et al., 1996; P. Marshall et al., 1997; Riccio et al., 1992).

De acuerdo con Wearden y Appleby (1997), algunos estudios no especificaron el procedimiento seguido, por lo que hace difícil la réplica del mismo. En otros casos se omitieron datos, por ejemplo presentaron datos del recuerdo demorado pero no de la fase de aprendizaje (Krupp et al., 1994; P. Marshall et al., 1997).

Otro tema cuestionado, son las condiciones de aplicación de los test. Habitualmente no se controló la exacerbación de los síntomas durante el periodo de evaluación, es decir, el

rendimiento cognitivo cambia dependiendo del momento del día en que se realice la evaluación y de la fase de enfermedad en que se encuentre el paciente.

1.3. EVOLUCIÓN DE LAS ALTERACIONES COGNITIVAS EN EL SFC

Pocos son los estudios que han analizado la evolución de la enfermedad a lo largo de los años. En una revisión sobre el tema que incluyeron 14 trabajos, encontraron que el 5% de los pacientes con SFC presentaron una recuperación total del cuadro y un 39,5% una mejoría sintomática, sin embargo en más de la mitad de las personas afectadas persistieron los síntomas e incluso empeoraron (Cairns y Hotopf, 2005). En base a estos resultados, cabría esperar que el déficit cognitivo se mantuviera estable en la mayoría de los casos a lo largo de la enfermedad. Sin embargo, a pesar de las quejas que refieren los pacientes, son escasos los estudios planteados para estudiar la evolución de los problemas cognitivos. Un estudio examinó el funcionamiento cognitivo a lo largo de 42 meses (rango entre 24 y 63 meses) en una muestra de pacientes con SFC. Los resultados indicaron que no había cambios en test de atención (dígitos directos e inversos) y memoria (test de aprendizaje verbal California y Figura de Rey), sin embargo, sí había una mejora en VPI, evaluada a través del PASAT y en los test metacognitivos (Tiersky et al., 2001). Otro estudio también encontró que algunos test cognitivos (cubos, pares asociados) mejoraron al cabo de 4,4 meses (Cope et al., 1995).

Algunos estudios han investigado cómo los problemas cognitivos percibidos influyen en el pronóstico de la enfermedad, aunque los resultados son contradictorios. Por un lado, un estudio informó de que mayores quejas cognitivas subjetivas predecían mayores niveles de fatiga al cabo de un 1 año de seguimiento (Ray et al., 1997). En esta misma línea, otro estudio encontró una asociación entre las alteraciones cognitivas y la discapacidad funcional, que ésta se deterioró a lo largo de la enfermedad (Christodoulou et al., 1998). Por otro lado, Vercoulen et al. (1996) encontraron que las dificultades metacognitivas no afectaron al pronóstico.

1.4. INFLUENCIA DE VARIABLES CLÍNICAS SOBRE LA FUNCIÓN COGNITIVA EN EL SFC

La etiología del déficit cognitivo en el SFC permanece desconocida. Se han propuesto diferentes hipótesis explicativas, algunos autores sugieren que los factores emocionales son el origen de dichos problemas, otros lo atribuyen a la propia fatiga derivada de la enfermedad, en menor medida se han analizado otras variables como es el nivel de actividad diario, el esfuerzo

realizado durante los test, la medicación, los trastornos del sueño, entre otras. A continuación se describe con detalle la influencia de estas variables.

1.4.1. Depresión y ansiedad

Algunos autores han planteado que los déficits cognitivos en el SFC son secundarios a factores emocionales. La estrecha relación existente entre el SFC y psicopatología (Harvey et al., 2009; Skapinakis et al., 2003), la elevada prevalencia de trastornos mentales, principalmente de la depresión, en el SFC (entre 36-55%, Fuller-Thomson y Nimigon, 2008; Jason et al., 1999), así como los déficits en atención, memoria y VPI ampliamente demostrados en pacientes depresivos (Brand y Jolles, 1987; Marvel y Paradiso, 2004), son algunos de los motivos que justificaron esta hipótesis. Aunque algunos autores encontraron asociación entre depresión y déficits cognitivos (Krupp et al., 1994; McDonald et al., 1993), la mayoría de los estudios neuropsicológicos no corroboraron dichos resultados (Busichio et al., 2004; Cockshell y Mathias, 2013b; Constant et al., 2011; DeLuca et al., 1995; Majer et al., 2008; Short et al., 2002; Thomas y Smith, 2009; Vercoulen, Bazelmans, et al., 1998).

Otros estudios adoptaron una posición intermedia, al observar déficits en todos los pacientes con SFC, aunque cuando presentaban comorbilidad psiquiátrica el daño cognitivo era superior. Togo et al. (2013) dividieron los pacientes de SFC en dos subgrupos en función de la presencia o no de depresión, observaron déficit en VPI ante tareas complejas en ambos grupos de SFC, sin embargo, el grupo de SFC con comorbilidad psiquiátrica presentó más afectación en tareas de VPI más sencillas. En otro estudio observaron que la depresión estaba asociada con algunas alteraciones cognitivas en el SFC, principalmente con memoria inmediata y demorada y habilidades visoconstructivas, pero no podía explicar el déficit en atención (Dickson et al., 2009).

Paradójicamente, otros estudios encontraron más problemas cognitivos en pacientes con SFC sin comorbilidad psicopatológica que pacientes con SFC y depresión. Es el caso de DeLuca et al. (1997) que obtuvieron peores resultados en el grupo de SFC sin depresión en medidas de atención, memoria y VPI, en comparación con SFC más depresión y grupo control. Dichos resultados fueron corroborados con posterioridad por el mismo grupo de trabajo (DeLuca, Christodoulou, Diamond, Rosenstein, Kramer y Natelson, 2004; DeLuca, Christodoulou, Diamond, Rosenstein, Kramer, Ricker, et al., 2004) llegando a concluir que los

síntomas depresivos no pueden explicar por sí solos los déficits cognitivos obtenidos en el enfermo con SFC.

Nuevamente nos encontramos con limitaciones metodológicas, como es el caso de las diferentes medidas utilizadas para evaluar ansiedad y depresión, empleando en algunos casos una entrevista clínica y en otros autoinformes (HAD, SCL-90-R, BDI, STAI...). También ha habido diferencias en cuanto a los test neuropsicológicos utilizados, sin tener en cuenta algunos factores que pueden influir, como la mayor sensibilidad por parte de algunos test a ser influidos por variables emocionales, es el caso de dígitos inversos (Michiels y Cluydts, 2001).

En conclusión, los autores coinciden en que los déficits cognitivos en el SFC no se pueden explicar únicamente por la presencia de depresión y ansiedad (Michiels y Cluydts, 2001; Tiersky et al., 1997) y posiblemente otras variables están influyendo.

1.4.2. Fatiga

Otra de las variables que puede afectar al funcionamiento cognitivo es la fatiga. Lezak (1995) propuso una serie de recomendaciones para minimizar el efecto de la fatiga sobre el rendimiento cognitivo: acortar las sesiones, empezar por test de más esfuerzo cognitivo e introducir periodos de descanso. La asunción es que pacientes más vulnerables serán más sensibles al efecto de la fatiga en los resultados de los test cognitivos.

Los estudios que examinaron el rol de la fatiga sobre el funcionamiento cognitivo obtuvieron resultados diferentes teniendo en cuenta la metodología utilizada. La gran mayoría han utilizado cuestionarios de fatiga para analizar su relación con medidas cognitivas. Algunos estudios han encontrado datos a favor de la asociación entre fatiga y funciones cognitivas como memoria retrospectiva (Attree, Arroll, Dancy, Griffith y Bansal, 2014), diferentes medidas de atención y fluidez verbal (E. Joyce et al., 1996; McDonald et al., 1993) y atención (Michiels et al., 1999). Por el contrario, otros estudios no pudieron replicar dichos resultados (Cockshell y Mathias, 2013a; Grafman et al., 1993; P. Marshall et al., 1997; Short et al., 2002; Vercoulen, Bazelmans, et al., 1998).

También se analizó el efecto de la fatiga, incluyendo grupos de pacientes con una vulnerabilidad específica a la fatiga. Es el caso de Daly et al. (2001) que compararon el perfil cognitivo de pacientes con SFC y EM, encontrando que no hay diferencias entre ambos grupos a nivel cognitivo aunque sí respecto a controles sanos, sugiriendo que la fatiga puede desempeñar un papel importante en el funcionamiento cognitivo del enfermo con SFC. Sin

embargo, otros estudios no obtuvieron dichos resultados. Es el caso de Johnson et al. (1997) quienes incluyeron tres grupos sensibles a fatiga: SFC, EM y depresión y un grupo control de sujetos sanos con vida sedentaria. Analizaron la influencia de la fatiga a lo largo de tres horas de evaluación, partiendo de la hipótesis que la ejecución estaría más afectada a lo largo de la sesión en los tres grupos de fatiga respecto a controles sanos. Los datos contradijeron esta hipótesis, al observar que no hubo diferencias significativas entre los diferentes grupos a lo largo de la evaluación, concluyendo que la fatiga no puede explicar el déficit cognitivo en el SFC.

En otro estudio en el que también compararon el perfil cognitivo entre diferentes grupos, pero esta vez son grupos de SFC distribuidos en función de la intensidad de la fatiga (nivel alto de fatiga mental y nivel bajo) frente a sujetos no fatigados. Los pacientes con SFC y más fatiga presentaron peor rendimiento en tareas de memoria de trabajo espacial y atención mantenida comparado con los pacientes con bajo nivel de fatiga y sujetos no fatigados, concluyendo que hay una fuerte asociación entre fatiga y medidas cognitivas (Capuron et al., 2006).

Nuevamente nos encontramos con datos no concluyentes que hacen necesario seguir investigando el papel de la fatiga sobre el funcionamiento cognitivo de estos pacientes.

1.4.3. Otras variables

Nivel de actividad. A pesar de que los problemas cognitivos son uno de los síntomas más incapacitantes en la vida diaria (Abbey y Garfinkel, 1991b; Moss-Morris, Petrie, Large y Kydd, 1996), la relación entre el funcionamiento cognitivo y el nivel de actividad diaria fue escasamente estudiado. Un estudio que examinó esta relación fue el realizado por Christodoulou et al. (1998), que encontraron que los pacientes con SFC que realizaron peor los tests cognitivos habían estado menos activos durante el último mes, independientemente de la presencia de psicopatología. En otro estudio, se encontró que el enlentecimiento en VPI y en funcionamiento psicomotor estaba relacionado con bajos niveles de actividad (Vercoulen, Bazelmans, et al., 1998). En un estudio longitudinal a 5 años, encontraron una relación entre puntuaciones bajas en los test neuropsicológicos y niveles de actividad más bajos (Tiersky et al., 2001). Sin embargo, un estudio reciente no corroboró dichos resultados (Cockshell y Mathias, 2013a).

También hay un estudio que analizó la tolerancia al ejercicio físico y su repercusión sobre el funcionamiento cognitivo en el SFC. Comprobaron que tras realizar un programa de

ejercicios, los pacientes con SFC mostraron déficits en atención focalizada y mantenida respecto a controles sanos y depresivos, que reflejó que son más sensibles a los efectos del esfuerzo físico (Blackwood et al., 1998). Por el contrario, en un estudio más reciente que comparó gemelos homocigóticos discordantes en cuanto a SFC, tras realizar ambos un programa de ejercicio físico se observó que no disminuía la función cognitiva en el grupo de SFC (Claypoole et al., 2001). Por tanto, el papel del nivel de actividad sobre la función cognitiva permanece sin esclarecer.

Motivación. Los test cognitivos dependen de la motivación que tenga el sujeto para realizar bien las pruebas. Sin embargo, la motivación y el esfuerzo pueden estar comprometidas por la ansiedad frente a la evaluación, la depresión o la motivación por ganancias externas (por ejemplo, reconocimiento de la incapacidad para trabajar...) (Lezak, 1995). Algunos estudios han incluido test para evaluar el esfuerzo del paciente con SFC ante las pruebas cognitivas. En la mayoría de ellos no encontraron evidencia de menor esfuerzo (Busichio et al., 2004; Cockshell y Mathias, 2012; Fuentes et al., 2001), y en otros estudios únicamente una pequeña proporción de pacientes presentaron niveles más bajos de esfuerzo (van der Werf, Prins, Jongen, van der Meer y Bleijenberg, 2000). Por tanto, este factor parece que no es la principal explicación del déficit cognitivo que presenta el enfermo con SFC.

Trastornos del sueño. Entre un 81 y 88% de los pacientes con SFC refieren alteraciones del sueño (Jason et al., 1999). Se sabe que la falta de sueño puede influir sobre el funcionamiento cognitivo (Lezak, 1995). Pocos estudios han examinado la relación entre sueño y funcionamiento cognitivo en el SFC a pesar de la alta frecuencia de problemas de sueño. Neu et al. (2010) observaron que un grupo de pacientes con SFC y otro con síndrome de apnea del sueño (SAOS) presentaron más déficits cognitivos respecto a controles sanos, concluyendo que tanto la fatiga como las alteraciones del sueño conjuntamente pueden dar lugar a alteraciones cognitivas significativas. Un estudio comprobó que pacientes con SFC y alteraciones del sueño presentaron más déficits cognitivos comparado con el grupo de SFC sin dificultades del sueño y controles sanos (A. Smith, Pollock, Thomas, Llewelyn y Borysiewicz, 1996). Thomas y Smith (2009) observaron que dificultades en la calidad del sueño se asociaban con peor rendimiento en tareas de atención, sin embargo cuando se controló su efecto, los pacientes con SFC seguían presentando problemas cognitivos, por lo tanto, otros factores estaba implicados. Más recientemente, Cockshell et al. (2013a) constataron que los problemas de sueño no se relacionaban con las dificultades cognitivas.

Medicación. Un tema controvertido, es el impacto de los fármacos sobre la función cognitiva. La mayoría de los pacientes con SFC toman medicación, de aquí la conveniencia de analizar esta variable. Los pocos estudios que han analizado su influencia no encontraron un impacto significativo sobre la función cognitiva (Dickson et al., 2009; Majer et al., 2008).

Otras: Edad, sexo y nivel intelectual. Hay una serie de factores sociodemográficos que se han de tener en cuenta en todos los estudios neuropsicológicos. El funcionamiento cognitivo parece ser diferente en función del rango de edad. De esta manera, es bien conocido que a medida que se avanza en edad empeoran ligeramente las funciones cognitivas (Lezak, 1995). La mayoría de los estudios con SFC utilizaron muestras de pacientes con un rango de edad que va de los 18 años hasta los 65 años y se compararon con sujetos de la misma edad. Recientemente cada vez se están ampliando más los estudios con adolescentes.

Respecto al sexo, tradicionalmente en neuropsicología se ha considerado una variable importante a controlar, dadas las diferencias descritas en capacidad cognitiva entre hombres y mujeres (Lezak, 1995). El SFC es más frecuente en mujeres que en hombres (Jason et al., 1999), por lo que es posible que las muestras estén más representadas por el sexo femenino. Se desconocen trabajos que hayan analizado la influencia del sexo en el funcionamiento cognitivo del SFC, aunque posiblemente no es una variable que determine de forma significativa el rendimiento cognitivo en esta población.

Para finalizar, destacar el papel del nivel intelectual sobre el funcionamiento cognitivo. Si los grupos muestran diferencias en cuanto al nivel intelectual es esperable que el rendimiento en cualquier test cognitivo sea diferente, de aquí la importancia de controlar dicha variable como se ha realizado en la mayoría de los estudios.

1.5. RESUMEN DE LA INTRODUCCIÓN TEÓRICA

El SFC se trata de una enfermedad compleja y crónica que se caracteriza por la presencia de fatiga intensa, de duración superior a seis meses y se acompaña de al menos cuatro de los siguientes síntomas: alteración subjetiva de la memoria, odinofagia, adenopatías cervicales o axilares dolorosas, mialgias, cefalea de inicio reciente o de características diferentes de la habitual, poliartralgias sin signos inflamatorios, sueño no reparador, malestar postesfuerzo durante más de 24 horas.

Se estima que la prevalencia alcanza valores entre entre 0,04% y 0,42% en población general, siendo más frecuente en mujeres de edades comprendidas entre 20 y 40 años. Aunque

se han planteado varias hipótesis explicativas: disfunción neuroendocrina, disfunción del SNC, alteraciones psicológicas, disfunción inmunológica, su etiopatogenia continua siendo desconocida. Esto ha llevado a que algunos autores planteen un modelo multifactorial para explicar la enfermedad. Respecto al tratamiento, se considera que la terapia cognitiva conductual y el ejercicio físico programado, son las dos intervenciones que han demostrado ser más eficaces.

Los déficit cognitivos son uno de los síntomas más frecuentemente referidos por el enfermo con SFC, siendo una de las principales causas de discapacidad funcional. En las últimas décadas se han llevado a cabo numerosos estudios neuropsicológicos con la finalidad de objetivar el rendimiento cognitivo del paciente con SFC, a pesar de la variedad de resultados obtenidos, los datos son consistentes en relación al déficit en: VPI, en tiempo de reacción y en diversas medidas atencionales.

Sin embargo, los estudios neuropsicológicos realizados no reflejan las dificultades que manifiesta el paciente en su día a día, al constatar una disparidad entre medidas cognitivas subjetivas y objetivas. Algunos autores han sugerido que se tratan de dos constructos diferentes y que se necesitarían de pruebas más ecológicas para detectar estas dificultades.

La naturaleza y el alcance de la disfunción cognitiva asociada al SFC es todavía desconocida, aunque se han planteado varias hipótesis explicativas. Una de ellas, es la que considera los trastornos mentales como origen de la disfunción cognitiva, sin embargo, la mayoría de los trabajos coinciden en que la depresión no puede explicar el déficit cognitivo que presenta el enfermo con SFC. También se ha postulado la intensidad de la fatiga como causante de dicha disfunción, aunque los pocos estudios que hay al respecto no arrojan datos concluyentes. En menor medida han sido consideradas otras variables: nivel de actividad, motivación hacia la realización de las tareas, alteraciones del sueño, medicación y variables sociodemográficas.

Para finalizar, sorprende los escasos estudios longitudinales realizados para comprobar la evolución de los déficits cognitivos a lo largo de la enfermedad. Paradójicamente, los dos estudios encontrados tienden a encontrar mejorías en algunas medidas cognitivas, a pesar de que el pronóstico de la enfermedad, en más de la mitad de los casos, tiende a mantenerse a lo largo de los años. Únicamente un 5% manifiesta una recuperación total.

PLANTEAMIENTO DEL TRABAJO



2. PLANTEAMIENTO DEL TRABAJO

El SFC, también conocida como ENMI, es una enfermedad multisistémica que engloba una gran variabilidad de síntomas neurológicos, autonómicos, neuroendocrinos, inmunológicos y problemas de sueño. Además, cabe destacar el gran impacto que tiene sobre la calidad de vida del paciente, limitando su actividad a nivel social, laboral y de ocio, y el elevado coste sanitario que de él se deriva.

A pesar de las numerosas investigaciones que se han llevado a cabo en el campo del SFC, es una enfermedad que no está exenta de polémica dentro de la comunidad científica. En ausencia de una etiología orgánica conocida, algunos autores han cuestionado su existencia (J. Prins et al., 2006). También ha sido considerada durante muchos años como un trastorno emocional quedando relegada al ámbito de la psiquiatría. En la actualidad muchas dudas giran en torno al SFC, principalmente en cuanto al término más adecuado a utilizar, la diversidad de criterios diagnósticos, la etiopatogenia del trastorno, la heterogeneidad clínica, los déficits cognitivos asociados, la evolución y el tratamiento de elección.

En este contexto y con el objetivo de ampliar el conocimiento en el campo del SFC, surge el presente trabajo. En mi experiencia con enfermos de SFC, varias eran las preocupaciones que referían desde el punto de vista cognitivo, por un lado las dificultades de atención y memoria que provocaban una gran limitación en su vida diaria y, por otro, la angustia ante la evolución de la enfermedad. Con la finalidad de dar respuestas a estos problemas, se llevaron a cabo varios estudios que desembocaron en los tres artículos que presento en esta tesis.

El objetivo principal de esta tesis es por lo tanto, ampliar el conocimiento sobre el funcionamiento cognitivo en pacientes con SFC. Ante la ausencia de datos concluyentes, en primer lugar se describirán los déficits cognitivos en una muestra de pacientes con SFC. En segundo lugar, se determinará el rol de la depresión sobre estos déficits cognitivos. En tercer lugar, se analizará la evolución del déficit cognitivo a lo largo de la enfermedad, teniendo en cuenta que son escasos los estudios que han planteado este objetivo y no se ha encontrado ninguno que haya agrupado a los pacientes en función de los años de evolución. Para finalizar, se determinará qué variables clínicas pueden influir en el funcionamiento cognitivo del paciente con SFC.

OBJETIVOS



3. OBJETIVOS

Objetivo 1. Determinar el perfil de afectación cognitiva asociado al SFC.

Objetivo 2. Determinar el rol de la depresión sobre el funcionamiento cognitivo de los pacientes con SFC.

Objetivo 3. Valorar si existen cambios en el funcionamiento cognitivo del enfermo con SFC a lo largo de la enfermedad.

Objetivo 4. Determinar la influencia de variables clínicas como factores emocionales, la intensidad de la fatiga y la duración de la enfermedad, así como variables sociodemográficas como la edad y el nivel educativo, sobre el funcionamiento cognitivo del enfermo con SFC.



HIPÓTESIS

UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

4. HIPÓTESIS

Hipótesis 1. En consonancia con estudios previos, los pacientes con SFC presentarán déficits cognitivos principalmente en las áreas de velocidad de procesamiento de información y atención.

Hipótesis 2. Los pacientes con SFC presentarán déficit cognitivo independientemente de la presencia de depresión.

Hipótesis 3. Basados en estudios previos que documentan un empeoramiento o estancamiento de los síntomas en más de la mitad de los pacientes con SFC (Cairns y Hotopf, 2005) y en nuestra experiencia clínica, se sugiere que los pacientes con SFC presentarán un empeoramiento en los déficits cognitivos a medida que progresa la enfermedad.

Hipótesis 4. Ante la inconsistencia de resultados obtenidos en estudios previos, se sugiere que tanto los síntomas emocionales como la fatiga no pueden explicar todos los déficits encontrados en el enfermo con SFC. La edad y el nivel educativo no influirán el funcionamiento cognitivo del paciente con SFC.

MÉTODO

5. MÉTODO

Esta tesis está compuesta por tres artículos originales, publicados en revistas indexadas y con factor de impacto. Para realizarla, se parte de una única muestra de sujetos para dos de los artículos, que fue ampliada en un tercer artículo.

5.1. SUJETOS

En los tres artículos se parte de una única muestra de pacientes, partiendo de una muestra inicial de 56 pacientes para concluir con una muestra de 68 pacientes en el último estudio. Los pacientes fueron diagnosticados de SFC en la Unidad de Fatiga Crónica del Hospital Universitario Vall d'Hebron siguiendo los criterios de Fukuda et al. (1994). La selección de la muestra se realizó entre octubre de 2008 y febrero de 2010. Los criterios de inclusión fueron estar diagnosticados de SFC y edades comprendidas entre 18 y 65 años. Los criterios de exclusión incluyeron diagnóstico actual de esquizofrenia, trastorno bipolar, consumo de sustancias o trastorno de la conducta alimentaria; fatiga secundaria a condición médica o psiquiátrica y antecedentes neurológicos u otras enfermedades orgánicas que cursan con alteraciones cognitivas.

Con la finalidad de homogeneizar la muestra y para reducir el posible efecto de las diferencias de género sobre las variables neuropsicológicas (Lezak, 1995), los hombres que inicialmente configuraban la muestra fueron excluidos.

5.2. MEDIDAS

Los datos sociodemográficos y clínicos fueron obtenidos de la información proporcionada por los pacientes. La presencia de la psicopatología se evaluó mediante una entrevista clínica siguiendo los criterios del Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales texto revisado (DSM-IV-TR, Asociación Americana de Psiquiatría, 2001). Para evaluar la fatiga se utilizó la Escala de Intensidad de la Fatiga (Fisk et al., 1994) y para evaluar la intensidad de la depresión se administró la subescala de depresión de la Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión (HAD, Zigmond y Snaith, 1983).

La evaluación neuropsicológica consistió en la administración de una extensa batería de pruebas neuropsicológicas tomando como referencia estudios previos (Busichio et al., 2004;

Claypoole et al., 2007) y con la finalidad de valorar diferentes funciones cognitivas. Atención: Control Mental del *Wechsler Memory Scale-III* (WMS- III, Wechsler, 2004), *Paced Auditory Serial Addition Test* (PASAT, Gronwall, 1977), dígitos de la Escala de Inteligencia de Adultos III (WAIS III, Wechsler, 1997) y *Symbol digit modalities test* (SDMT, A. Smith, 1982). Test de TR: *California Computerized Assessment Package* (CalCap, Miller, 1990). Funciones ejecutivas: Test Stroop (Golden, 1994), *Trail Making Test* (TMT, Reitan y Wolfson, 1985), FAS (Benton et al., 1976) y Torre de Londres (TOL, Shallice, 1982). Memoria: Test de Aprendizaje Auditivo-Verbal (TAAVL, memoria inmediata y diferida y reconocimiento, Rey, 1964) y Test de la Figura Compleja de Rey (FCR-copia, memoria inmediata y diferida y reconocimiento, Rey, 1987). Funcionamiento psicomotor: *Grooved pegboard* (Klove, 1963). Finalmente, para evaluar el nivel intelectual premórbido se administró el subtest de Vocabulario del WAIS-III (Wechsler, 1997). Esta batería fue validada en una muestra propia de 250 sujetos sanos, comprobando que no había diferencias significativas con los parámetros originales. Todas las puntuaciones directas de los test fueron baremadas de acuerdo a los datos normativos de la muestra de 250 sujetos sanos y transformadas en puntuaciones T (media: 50; dt: 10). Tomando como referencia estudios previos (Busichio et al., 2004), se consideró que una puntuación inferior a 40 (una desviación típica por debajo de la media) era indicativa de déficit.

5.3. PROCEDIMIENTO

La evaluación se desarrolló en dos sesiones. La primera sesión consistió en una entrevista clínica tanto al paciente como a la familia para la recogida de datos clínicos y sociodemográficos, así como la exploración psicopatológica. La segunda sesión correspondió a la evaluación neuropsicológica que se realizó en un plazo máximo de 2 semanas. La duración de cada sesión no fue superior a 2 horas, manteniéndose las condiciones de aplicación constantes para todos los sujetos. Todas las pruebas se administraron de acuerdo con procedimientos estandarizados publicados en el manual de cada una de ellas.

Los sujetos que participaron en el estudio recibieron información acerca del mismo antes de iniciar la evaluación, describiendo el objetivo del estudio, los beneficios que se pretendían conseguir y el procedimiento a seguir. Tras recibir esta información y responder a las preguntas pertinentes, el participante firmó un consentimiento informado. Dicho proyecto de investigación fue aprobado por el Comité Ético del hospital.

Una descripción más detallada de las características de la muestra, los instrumentos psicométricos y la batería neuropsicológica utilizada, así como de los procedimientos y análisis estadísticos se encuentran en cada uno de los artículos correspondientes.



RESULTADOS

6. RESULTADOS

A continuación se especifica cada uno de los estudios relacionando sus resultados con los objetivos y las hipótesis a las da respuesta.

Objetivo 1. Determinar el perfil de afectación cognitiva asociado al SFC.

Hipótesis 1. En consonancia con estudios previos, los pacientes con SFC presentarán déficits cognitivos principalmente en las áreas de velocidad de procesamiento de información y atención.

Estudio: Santamarina-Perez, P, Eiroa-Orosa, FJ, Rodriguez-Urrutia, A, Qureshi A, Alegre, J. (2013) Neuropsychological Impairment in Female Patients with Chronic Fatigue Syndrome: A preliminary study. Applied Neuropsychology: adult, 0:1-8.

Resultados: En este estudio, para analizar el perfil cognitivo de los pacientes con SFC, las medidas neuropsicológicas fueron categorizadas en siete funciones cognitivas: atención, velocidad de procesamiento de información, memoria verbal, memoria visual, resolución de problemas y funcionamiento psicomotor. Dicha clasificación se realizó tomando como referencia estudios previos (Busichio et al., 2004; Claypoole et al., 2007) y fue validada utilizando un análisis factorial de componentes principales para garantizar la unidimensionalidad de cada categoría (tabla 8).

Se elaboró un índice de deterioro para cada función cognitiva, que consistió en la proporción de puntuaciones alteradas que cada sujeto presentó en cada una de las funciones cognitivas. Se consideró una puntuación alterada cuando la $PT < 40$, tal y como un estudio previo había considerado (Busichio et al., 2004). Este índice de deterioro había sido utilizado (Oyegbile et al., 2004), ya que reduce la probabilidad de error tipo I al limitar el número de comparaciones realizadas. Los resultados mostraron que la función más deficitaria fue la atención con un 54,43% de los test alterados. Le siguieron el funcionamiento psicomotor con un 48,53% de los test alterados, velocidad de procesamiento de información con 40,44 % y funciones ejecutivas con 38,24%. La memoria fue la función menos alterada, sólo un 16,76% de los test presentaron puntuaciones T inferiores a 40.

Tabla 8. Categorización de las funciones cognitivas

Categoría	Test	Factor weight	%Varianza explicada*	Cronbach's alpha
Atención	STROOP palabra	0.926	67.1	.895
	STROOP color	0.900		
	Control mental	0.873		
	Digitos directos	0.864		
	TMT A	0.790		
	SDMT	0.478		
VPI	PASAT-2	0.942	88.8	.874
	PASAT-3	0.942		
Memoria verbal	TAAVR ensayo 1	0.544	72.5	.895
	TAAVR ensayo 5	0.889		
	TAAVR ensayo 6	0.952		
	TAAVR recuerdo demorado	0.910		
	TAAVR reconocimiento	0.897		
Memoria visual	FCR recuerdo demorado	0.936	72.0	.794
	FCR recuerdo inmediato	0.942		
	FCR reconocimiento	0.630		
Función ejecutiva	COWA	0.782	51.0	.756
	Stroop palabra-color	0.764		
	TMT B	0.762		
	Digitos inversos	0.671		
	FCR copia	0.569		
Resolución de problemas	TOL movimientos total	0.943	88.9	.875
	TOL soluciones exactas	0.943		
Funcionamiento motor	Grooved Pegboard mano dominante	0.959	92.1	.914
	Grooved Pegboard mano no dominante	0.959		

Nota: * Análisis de componentes principales con rotaciones Varimax. COWA Controlled Oral Word Association Test; FCR: figura compleja de Rey; TAAVR: test de aprendizaje auditivo-verbal de Rey; TMT: Trail Making Test; TOL, Tower of London.

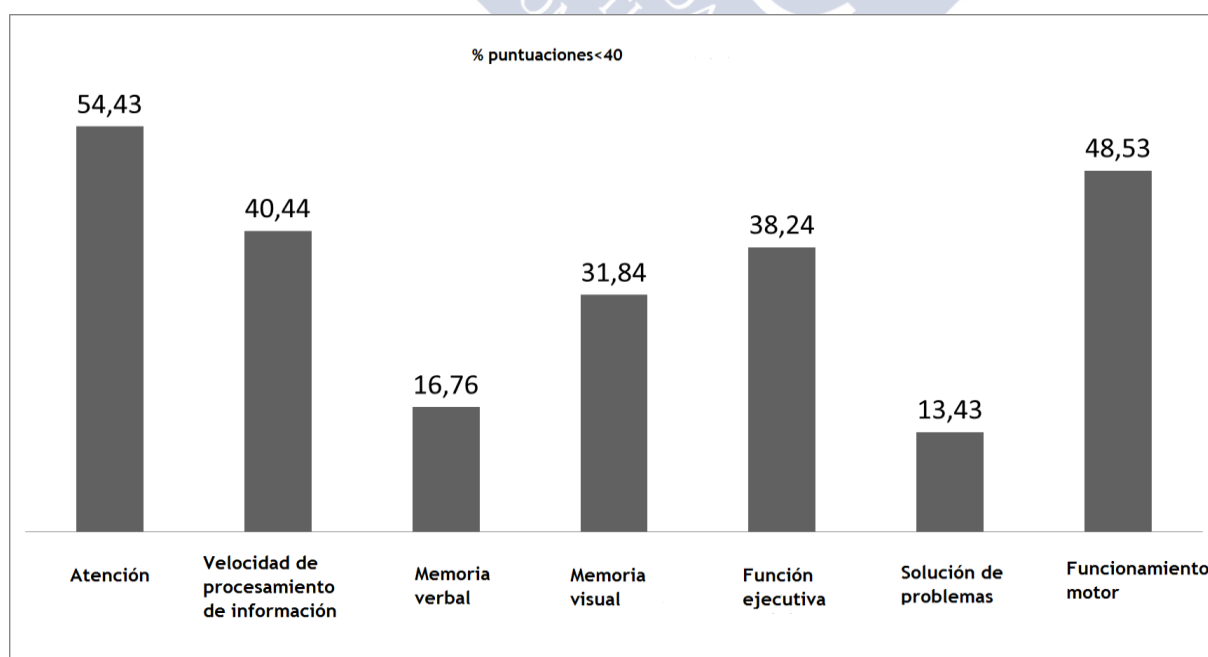


Fig. 3. Índice de deterioro (promedio de proporciones de test alterados)

Objetivo 2: Determinar el rol de la depresión sobre el funcionamiento cognitivo de los pacientes con SFC.

Hipótesis 2: Los pacientes con SFC presentarán déficit cognitivo independientemente de la presencia de depresión.

Estudio: **Santamarina-Perez P, Freniche V, Eiroa-Orosa F J, Llobet-Colell G, Alegre J, Saez, N, Jacas C. El rol de la depresión en el déficit cognitivo del paciente con síndrome de fatiga crónica. Med Clin, 2011; 136(6):239–243.**

Resultados: En este trabajo, se divide la muestra de pacientes con SFC en dos grupos en función de la presencia o no de depresión, estando formado cada uno de los grupos por 39 y 18 pacientes respectivamente (tabla 9). Se observa una distribución homogénea de las variables sociodemográficas: edad cronológica, años de escolaridad y situación laboral. Tampoco existen diferencias significativas en cuanto a las variables clínicas de la enfermedad: duración de la enfermedad, edad de inicio de la fatiga e intensidad de la fatiga. Como cabría esperar, sí que existen diferencias en intensidad de la depresión. También se observan diferencias en neuroticismo, presentando una puntuación mayor en el grupo con depresión.

Tabla 9. Comparación de variables sociodemográficas y clínicas entre los dos grupos de SFC

Variables	SFC sin depresión (n=18)	SFC con depresión (n=39)	P
Edad cronológica ^a	47,17 (8,03)	46,90 (7,78)	0,905 ^c
Años escuela ^a	10,06 (3,78)	11,42 (4,91)	0,303 ^c
Duración enfermedad ^a (meses diagnóstico)	50,89 (44,03)	44,03 (36,51)	0,829 ^d
Inicio fatiga (edad) ^a	39,22 (9,35)	35,05 (11,47)	0,185 ^c
Situación laboral ^b (activo/no activo)	9/9	12/26	0,184 ^b
HAD-depresión ^a	7,33 (2,93)	13,47 (3,80)	<0,001 ^c
Escala intensidad fatiga ^a	58,35 (7,31)	58,75 (11,82)	0,127 ^d
Vocabulario ^a (nivel intelectual premórbido)	54,61 (5,52)	57,61 (8,95)	0,198 ^c
Neuroticismo ^a (PT)	49,51 (10,12)	61,35 (8,89)	<0,001 ^c
Antecedentes psiquiátricos familiares (no/sí) ^b	7/21	11/17	0,252 ^b

P<0,05; HAD: escala hospitalaria de ansiedad y depresión
^aMedia (DT); ^bchi cuadrado; ^c t student; ^d U Mann-Whitney

Tomando como punto de corte una desviación típica por debajo de la media (puntuación $T < 40$), a nivel general se observaron déficits en los test: TMT-A, STROOP y en tareas de tiempo de reacción. Tras aplicar la corrección de Bonferroni para reducir el error tipo I, no se encontraron diferencias significativas entre los dos grupos de SFC con y sin depresión.

Tabla 10. Comparación de test neuropsicológicos entre los grupos de SFC en función de la presencia o no de depresión

Variables neuropsicológicas	SFC sin depresión (n=18)	SFC con depresión (n=39)	P
TR simple	45,44 (7,29)	38,61 (18,75)	0,142
TR elección	35,32 (17,12)	30,26 (23,90)	0,432
TR secuencial	44,61 (9,64)	44,54 (12,67)	0,983
TR secuencial complejo	45,61 (9,54)	45,87 (10,40)	0,930
Dígitos directos	40,64 (7,92)	40,41 (11,78)	0,942
Dígitos inversos	44,74 (9,17)	42,93 (10,94)	0,546
Control mental	41,96 (6,00)	40,28 (7,75)	0,434
SDMT	43,25 (9,05)	36,36 (13,46)	0,046
TMT-A	38 (9,14)	31,70 (9,16)	0,021
TMT-B	42,78 (7,57)	39 (9,21)	0,135
STROOP pal-col	37,39 (10,48)	37,49 (11,67)	0,976
PASAT 3"	41,60 (9,20)	41,52 (10,19)	0,979
PASAT 2"	43,93 (8,94)	41,17 (6,78)	0,203
TOL movimientos totales	47,12 (9,58)	50,56 (8,84)	0,197
TOL ejecución	48,40 (8,76)	50,90 (7,80)	0,712
FAS	48,56 (8,48)	43,87 (11,18)	0,121
AVL inmediata	45,98 (10,76)	45,58 (12,01)	0,905
AVL demorada	55,11 (7,22)	50,27 (11,61)	0,110
AVL reconocimiento	58,81 (10,60)	56,13 (12,03)	0,421
FCR copia	43,51 (10,82)	43,41 (14,39)	0,979
FCR memoria inmediata	45,67 (10,97)	46,35 (11,18)	0,831
FCR memoria diferida	46,70 (11,50)	44,84 (12,15)	0,588
FCR reconocimiento	42,63 (11,69)	40,93 (15,04)	0,634
Grooved dominante	46 (14,12)	39,90 (15,24)	0,157
Grooved no dominante	44,06 (12,00)	37,82 (12,34)	0,079

$p < 0,002$ (aplicada corrección de Bonferroni)

TR: tiempo de reacción; SDMT: *Symbol Digit Modalities Test*; TMT: *Trail Making Test*;

TOL: Torre de Londres; FCR: Figura Compleja de Rey.

Objetivo 3: Valorar si existen cambios en el funcionamiento cognitivo del enfermo con SFC a lo largo de la enfermedad.

Hipótesis 3: Basados en estudios previos que documentan un empeoramiento o estancamiento de los síntomas en más de la mitad de los pacientes con SFC (Cairns y Hotopf,

2005) y en nuestra experiencia clínica, se sugiere que los pacientes con SFC presentarán un empeoramiento en los déficits cognitivos a medida que progresa la enfermedad.

***Estudio:* Santamarina-Perez P, Eiroa-Orosa F J, Freniche V, Moreno-Mayos A, Alegre J, Saez N, Jacas C. (2011). Length of Illness Does Not Predict Cognitive Dysfunction in Chronic Fatigue Syndrome, Applied Neuropsychology, 18:3, 216-222.**

Resultados: La muestra fue dividida en tres grupos en función de la duración de la enfermedad: 15 sujetos presentaron una duración inferior a 12 meses; 21 entre 12 y 48 meses y 20 más de 48 meses. La distribución de las variables sociodemográficas y clínicas fue homogénea entre los tres grupos de pacientes (ver tabla 11).

Tabla 11. Comparación de variables sociodemográficas y clínicas entre los tres grupos de SFC divididos por la duración de la enfermedad

Variables	SFC <12 meses (n=15)	SFC 12-48 meses (n=21)	SFC >48 meses (n=20)	P
Edad ^a	47.20(4.71)	47.24 (8.20)	45.95 (8.88)	0.828 ^c
Años de educación ^a	11.33 (3.70)	10.24 (3.62)	12.05 (4.23)	0.269 ^c
Estado laboral actual ^b (trabaja/no trabaja)	8/6	8/13	4/16	0.084
Depresión actual ^b (sí/no)	5/10	6/15	7/13	0.901
HADS ^a	21.93 (7.69)	23.05 (7.74)	24.84 (8.88)	0.574 ^c
Edad de inicio ^a	41.67 (6.95)	35.52 (11.58)	34.10 (11.39)	0.098 ^c
FIS ^a	129.79 (30.07)	134.26 (21.27)	139 (17.25)	0.540 ^c
Capacidad intelectual premórbida	55,36 (7,53)	57,00 (8,75)	56,85 (8,12)	0,826 ^c

Se consideró una puntuación típica inferior a 40 indicativa de déficit. A partir de estas puntuaciones, se determinó el porcentaje de déficit que presentaba cada test en cada uno de los grupos y se comparó entre si. Como muestra la figura 4, más de la mitad de las pacientes presentaron puntuaciones alteradas en VPI (concretamente en el TMT A y B, Stroop y Calcap) y en funcionamiento psicomotor (*Grooved Pegboard Test*). Los resultados en los test restantes no presentaron un alto porcentaje de déficit.

También se compararon las puntuaciones típicas de los diferentes test en los tres grupos de pacientes, sin mostrar diferencias significativas entre los grupos.

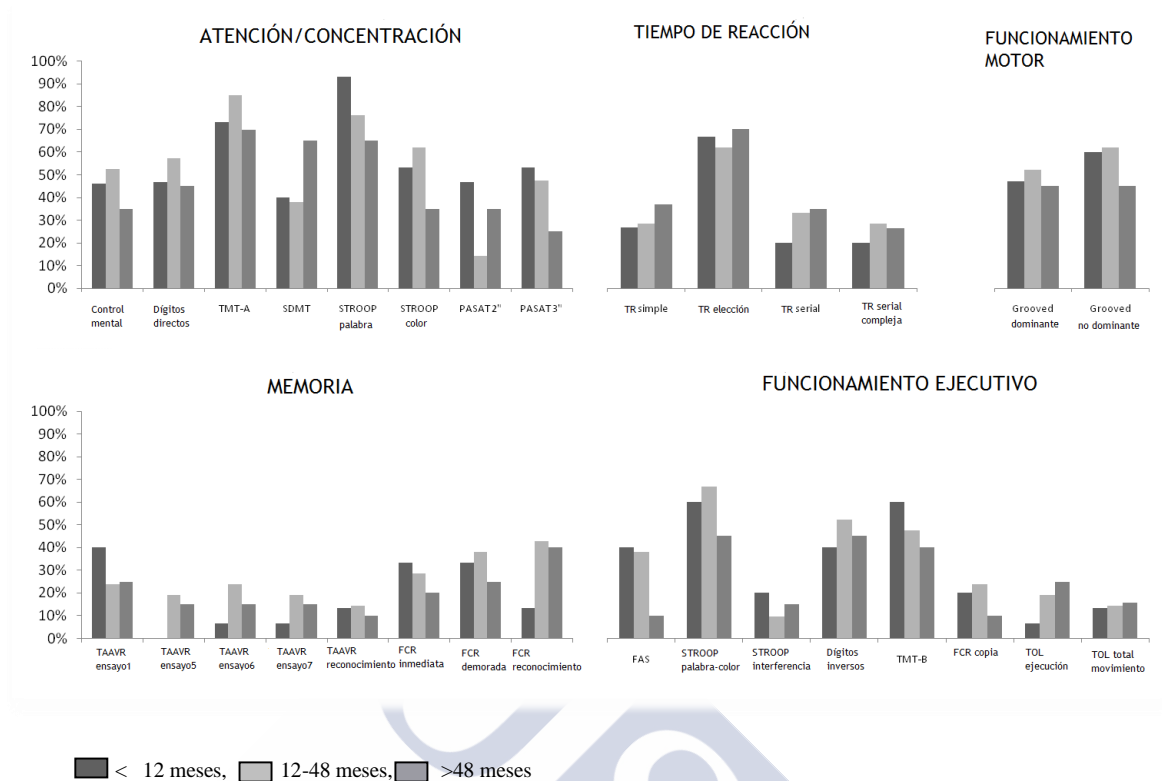


Fig. 4. Porcentaje de pacientes que presentan puntuaciones deficitarias en los test (PT <40), en función de la duración de la enfermedad

Objetivo 4. Determinar la influencia de variables clínicas como factores emocionales, la intensidad de la fatiga y la duración de la enfermedad, así como variables sociodemográficas como la edad y el nivel educativo, sobre el funcionamiento cognitivo del enfermo con SFC.

Hipótesis 4. Ante la inconsistencia de resultados obtenidos en estudios previos, se sugiere que tanto los síntomas emocionales como la fatiga no pueden explicar todos los déficits encontrados en el enfermo con SFC. La edad y el nivel educativo no influirán el funcionamiento cognitivo del paciente con SFC.

Estudio: Santamarina-Perez, P, Eiroa-Orosa, FJ, Rodríguez-Urrutia, A, Qureshi A, Alegre, J. (2013) Neuropsychological Impairment in Female Patients with Chronic Fatigue Syndrome: A preliminary study. *Applied Neuropsychology: adult*, 0:1-8.

Resultados: Se analizó la correlación entre la escala de ansiedad y depresión (HADS), la escala de intensidad de la fatiga (FIS), la edad, nivel educativo y duración de la enfermedad con el índice de deterioro de cada función cognitiva. Los resultados indicaron una correlación positiva significativa entre la HADS y la FIS y los déficits de atención (HADS: $r=.309$, $p<.05$; FIS: $r=.373$, $p<.001$), memoria verbal (HADS: $r=.407$, $p<.001$; FIS: $r=.330$, $p<.01$) y funciones ejecutivas (HADS: $r=.236$, $p=.056$; FIS: $r=.397$, $p<.001$). Las otras variables incluidas, edad, nivel educativo y duración de la enfermedad no se asociaron con los déficits cognitivos.

Para finalizar, se realizó un análisis de regresión lineal con las correlaciones que habían resultado significativas, como se muestra en la tabla 12. Los resultados indicaron que únicamente la FIS explicaba de manera significativa los déficits de atención y funciones ejecutivas. La HADS predijo la disfunción en memoria verbal.

Tabla 12. Resultados del análisis de regresión lineal

	atención	VPI	Memoria verbal	Memoria visual	Funciones ejecutivas	Solución problemas	Funcionamiento motor
edad	,160	,084	-,082	-,058	,076	,076	,111
Educación (años)	-,235	,095	,034	-,154	-,235	-,116	-,008
Duración enfermedad (meses)	-,048	-,085	-,129	-,171	-,186	-,029	-,087
Depresión-ansiedad (HADS)	,309*	,022	,407***	,195	,236 †	-,211	,185
Nivel de fatiga (FIS-40)	,373**	-,044	,330**	,066	,397***	-,047	,118

* $p<.05$

** $p<.01$

*** $p<.001$

† $p=.056$

DISCUSIÓN

7. DISCUSIÓN

El objetivo principal de este trabajo fue estudiar el funcionamiento cognitivo de los pacientes con SFC, su evolución y variables asociadas al mismo. La importancia de evaluar el funcionamiento cognitivo en el SFC radica en el hecho de que supone una de las principales causas de discapacidad funcional en el enfermo con SFC (Moss-Morris et al., 1996). Para ello, se realizó un análisis del perfil cognitivo de estos pacientes, determinando las funciones que estaban más afectadas. Además, se analizó el rol de la depresión en el funcionamiento cognitivo del enfermo con SFC, al ser descrita en la literatura como una de las hipótesis explicativas de estos déficits (Michiels y Cluydts, 2001). Posteriormente, dados los escasos trabajos disponibles y la elevada preocupación por parte del enfermo, se analizó la evolución del déficit cognitivo teniendo en cuenta la duración de la enfermedad. Por último, se analizó la influencia de diferentes variables: factores emocionales, intensidad de la fatiga, duración de la enfermedad, edad y nivel educativo, sobre los déficits cognitivos.

Respecto al perfil de afectación cognitiva en el SFC los resultados obtenidos en los estudios confirmaron la hipótesis de partida al observar déficits en atención y VPI, además también se vieron afectadas las funciones ejecutivas y el funcionamiento psicomotor. Las dificultades atencionales es un resultado congruente con estudios previos de SFC (Busichio et al., 2004; Capuron et al., 2006; Cockshell y Mathias, 2010; DeLuca et al., 1997). Incluso algunos autores consideraron que es el déficit cognitivo principal en el SFC (Dickson et al., 2009), siendo el resto de alteraciones cognitivas encontradas secundarias al mismo (DeLuca, Christodoulou, Diamond, Rosenstein, Kramer, Ricker, et al., 2004). Respecto a la VPI, es el déficit cognitivo más consistentemente encontrado en el SFC, tal y como lo avalan diferentes revisiones sobre el tema (Michiels y Cluydts, 2001; Tiersky et al., 1997). Dicho enlentecimiento también se manifestó a nivel motor. Los déficits en funcionamiento motor también se han visto en algunos estudios (Busichio et al., 2004; Claypoole et al., 2007) aunque no en otros (Cockshell y Mathias, 2010). Estas inconsistencias pueden ser el resultado de diferentes instrumentos de medida utilizados. Otra posible explicación es que dicha función evaluada mediante el *Grooved Pegboard* se vio afectada por el efecto de la medicación. Como argumentó Lezak (1995), dicha prueba es especialmente sensible al efecto del fármaco.

Dando respuesta a la segunda hipótesis, los déficits se presentaron en el enfermo con SFC independientemente de la presencia de la depresión. Sin embargo, sí que se observó una tendencia por parte de los pacientes con SFC deprimidos a realizar peor algunos test (SDMT, TMT A y *grooved pegboard*). Estos resultados podrían ser tenidos en cuenta en futuros estudios para comprobar si estos test ayudan a diferenciar perfiles de pacientes con SFC más homogéneos en función de la presencia o no de depresión. Además, estos datos podrían ser un indicador de evolución de la enfermedad, una vez tratados los síntomas emocionales comórbidos.

Respecto a la tercera hipótesis y en contra de lo planteado, los resultados indicaron que no hay una progresión del déficit a lo largo de la enfermedad. Estos resultados contradicen hallazgos previos que mostraron una mejoría en algunas funciones cognitivas a lo largo de la enfermedad (Cope et al., 1995; Tiersky et al., 2001; Vercoulen, Hoofs, et al., 1996). Sin embargo, a nuestro parecer, estos estudios presentaron algunas limitaciones. En primer lugar, Cope et al. (1995) utilizaron una muestra muy pequeña de 14 sujetos con un intervalo test-retest de aproximadamente 4 meses, por tanto, la mejoría obtenida podría ser atribuida al efecto práctica. Tiersky et al. (2001) incluyeron una batería pequeña de test, sin incluir otros test en los que se habían observado déficits. Finalmente, Vercoulen et al. (1998) utilizaron únicamente medidas subjetivas de concentración.

Respecto a la última hipótesis, el análisis de la influencia de las variables clínicas en el funcionamiento cognitivo de los pacientes con SFC, reveló que la intensidad de la fatiga fue un predictor de los déficits atencionales y las funciones ejecutivas. Por lo tanto, se sugirió que la fatiga es un importante componente de la disfunción cognitiva asociada al SFC, congruente con lo planteado por Capuron et al. (2006). Tal y como se planteó en un estudio reciente (Attree et al., 2014), los déficits cognitivos de atención y ejecutivos encontrados en pacientes con SFC podrían ser explicados por los efectos neurobiológicos de la propia enfermedad. Respecto a las variables emocionales, estarían predican el rendimiento en memoria, congruente con un estudio previo (Dickson et al., 2009). Los déficits de memoria en pacientes deprimidos es un hallazgo demostrado sobradamente en la literatura científica (Marvel y Paradiso, 2004).

Un resultado común a los tres estudios, es que a pesar de los déficits que refiere el paciente, los datos objetivos no mostraron déficits significativos en memoria. Una posible explicación a esta discrepancia entre los datos subjetivos y objetivos, es que el paciente puede presentar un problema metacognitivo que le lleva a devaluar su capacidad mnésica. Otra de las hipótesis, es

que los problemas de memoria son secundarios al déficit en atención y en velocidad de procesamiento de información que presenta el enfermo, dificultando el aprendizaje de nueva información (DeLuca, Christodoulou, Diamond, Rosenstein, Kramer, Ricker, et al., 2004).

Finalmente, cabe destacar los resultados de algunos estudios que demostraron cambios a nivel cerebral, concretamente una reducción de sustancia gris en áreas prefrontales en el enfermo con SFC (de Lange et al., 2008). Dichas áreas se asocian a funciones cognitivas como la atención, la velocidad de procesamiento y funciones ejecutivas (Lezak, 1995), que como se han visto en los diferentes estudios presentados en esta tesis, son las funciones más afectadas en el enfermo con SFC. En la base de estos resultados, se sugiere que los pacientes con SFC podrían presentar una disfunción en áreas prefrontales.

Limitaciones y planteamientos futuros

En todos los trabajos presentados la limitación principal fue el tamaño de la muestra, aunque fue una muestra suficiente para realizar los análisis estadísticos planteados. Uno de los grandes problemas en el estudio neuropsicológico de los pacientes con SFC, es la heterogeneidad de resultados obtenidos en los diferentes estudios (Michiels y Cluydts, 2001), una posible explicación es la dificultad para definir una muestra de pacientes con características homogéneas. Posiblemente, no todos los pacientes con SFC presentan disfunciones cognitivas y es únicamente un subgrupo de pacientes que presentan dichos déficits. Para poder realizar este análisis, se necesitarían muestras extensas de pacientes y realizar subgrupos en función de características más homogéneas. Precisamente con esta finalidad y teniendo en cuenta las diferencias neuropsicológicas entre hombres y mujeres (Lezak, 1995), se han excluido del estudio los pocos hombres que habían sido seleccionados. Además, la prevalencia del SFC en mujeres es mayor que en hombres (Jason et al., 1999).

Respecto a la batería neuropsicológica, si bien es amplia y cubre gran parte de las funciones cognitivas, sin embargo, una de las críticas es la baja validez ecológica de estos test, que pueden no reflejar las dificultades cognitivas que tiene el paciente en su vida diaria. En este sentido, sería interesante incluir test más ecológicos que fueran más sensibles a la discapacidad que presenta el enfermo en su día a día. Otra limitación es la no inclusión de un grupo control de sujetos sanos, sin embargo, todos los datos fueron comparados con una muestra de 250 sujetos sanos cuya validación había sido realizada con anterioridad.

En relación al estudio sobre la evolución de los déficits cognitivos, la principal limitación es la ausencia de un estudio longitudinal que permita evaluar los déficits en diferentes momentos a lo largo de la enfermedad. Como ventaja, es que un diseño transversal reduce el efecto práctica asociado a la realización de los test neuropsicológicos en diferentes momentos.

Por último, como posibles planteamientos para futuros estudios, sería conveniente incluir dentro de la batería neuropsicológica medidas de esfuerzo cognitivo. También se recomienda el estudio de otras variables como rasgos de personalidad, las alteraciones del sueño, el efecto de los fármacos o el nivel de actividad diaria.





**CONCLUSIONES E
IMPLICACIONES CLÍNICAS**

8. CONCLUSIONES E IMPLICACIONES CLÍNICAS

Las conclusiones principales que se pueden extraer de estos estudios son las siguientes:

1. Se corrobora la presencia de déficits cognitivos en el SFC, principalmente en funciones atencionales, velocidad de procesamiento, funciones psicomotoras y funciones ejecutivas.

2. Los déficits cognitivos no son secundarios a la depresión, aunque la presencia de depresión empeora el rendimiento neuropsicológico.

3. Los déficits cognitivos no empeoran a medida que avanza la duración de la enfermedad.

4. En relación a las variables asociadas a los déficits cognitivos, los resultados obtenidos muestran que el nivel de fatiga predice los déficits de atención y funciones ejecutivas. Mientras que los factores emocionales predicen el rendimiento en memoria. Por lo tanto, variables intrínsecas a la enfermedad, como es el nivel de fatiga, explicarían los déficits cognitivos obtenidos en el enfermo con SFC. Variables extrínsecas a la enfermedad, como son las variables emocionales, explicarían los déficits de memoria que son los menos significativos dentro de la enfermedad. El resto de variables incluidas, duración de la enfermedad, edad y nivel educativo, no resultaron ser factores predictores del déficit.

Las implicaciones clínicas que se derivan de estos estudios es la importancia de incorporar programas de rehabilitación cognitiva en el abordaje terapéutico de estos pacientes. Si bien, los datos indican que el déficit no empeora con la duración de la enfermedad, sí que se han encontrado estudios que constatan el impacto del déficit cognitivo sobre la calidad de vida del paciente (Christodoulou et al., 1998). Por tanto, los programas de rehabilitación cognitiva irían encaminados a desarrollar estrategias de compensación y fomentar de forma más activa las funciones preservadas, así como psicoeducación sobre el déficit. También la TCC ha demostrado su eficacia en los pacientes con SFC (J. Prins et al., 2006) y su influencia

incrementando el volumen de sustancia gris en áreas prefrontales (de Lange et al., 2008). Como se ha comentado con anterioridad, estas áreas están asociadas a las funciones cognitivas que se han visto alteradas en el enfermo con SFC. Más estudios deberían desarrollarse con la finalidad de comprobar el efecto del tratamiento psicológico sobre los déficits cognitivos del enfermo con SFC.



BIBLIOGRAFÍA



9. BIBLIOGRAFÍA

- Abbey, S. E., y Garfinkel, P. E. (1991a). Chronic Fatigue Syndrome and Depression: Cause, Effect, or Covariate. *Review of Infectious Diseases*, 13(Supplement 1), S73-S83. doi: 10.1093/clinids/13.Supplement_1.S73
- Abbey, S. E., y Garfinkel, P. E. (1991b). Neurasthenia and chronic fatigue syndrome: the role of culture in the making of a diagnosis. *American Journal of Psychiatry*, 148(12), 1638-1646. doi: 10.1177/136346159403100206
- Afari, N., y Buchwald, D. (2003). Chronic Fatigue Syndrome: A Review. *American Journal of Psychiatry*, 160(2), 221-236. doi: 10.1176/appi.ajp.160.2.221
- Alegre, C., Alegre, J., Carbonell, J., Casademont, J., Collado, A., Estrada, M. D., . . . Roselló, L. (2010). *Fibromialgia y síndrome de fatiga crónica: recomendaciones sobre el diagnóstico y tratamiento*. Madrid: Ministerio de Ciencia e Innovación.
- Alijotas, J., Alegre, J., Fernandez-Sola, J., Cots, J. M., Panisello, J., Peri, J. M., y Pujol, R. (2002). Documento de consenso sobre el diagnóstico y tratamiento del síndrome de fatiga crónica en Catalunya. *Medicina Clínica*, 118, 73-76.
- Asociación Americana de Psiquiatría. (2001). *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales IV-Texto Revisado*. Barcelona: Masson.
- Attree, E., Arroll, M., Dancey, C., Griffith, C., y Bansal, B. (2014). Psychosocial factors involved in memory and cognitive failures in people with myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. *Psychology Research and Behavior Management*, 7, 67-76.
- Ax, S., Gregg, V. H., y Jones, D. (2001). Coping and illness cognitions: Chronic fatigue syndrome. *Clinical Psychology Review*, 21(2), 161-182.
- Barbado Hernández, F. J., Gómez Cerezo, J., López Rodríguez, M., y Vázquez Rodríguez, J. J. (2006). El síndrome de fatiga crónica y su diagnóstico en Medicina Interna. *Anales de Medicina Interna*, 23, 239-244.
- Barbizet, J., y Cany, E. (1968). Clinical and psychometrical study of a patient with memory disturbances. *International Journal of Neurology*, 7(1), 44.
- Barrett, E. (1992). *Cognitive-behaviour therapy in the management of chronic fatigue syndrome*. . Sydney: M Psych University of Sydney
- Benton, A. (1945). A visual retention test for clinical use. *Archives of Neurology and Psychiatry*, 54(3), 212.
- Benton, A., Hamsher, K., y Sivan, A. (1976). Multilingual aphasia exam. *Iowa City: University of Iowa*.
- Blacker, C., Greenwood, D. T., Wesnes, K. A., y et al. (2004). Effect of galantamine hydrobromide in chronic fatigue syndrome: A randomized controlled trial. *JAMA*, 292(10), 1195-1204. doi: 10.1001/jama.292.10.1195
- Blackwood, S. K., MacHale, S. M., Power, M. J., Goodwin, G. M., y Lawrie, S. M. (1998). Effects of exercise on cognitive and motor function in chronic fatigue syndrome and depression. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 65(4), 541-546. doi: 10.1136/jnnp.65.4.541

- Blockmans, D., Persoons, P., Van Houdenhove, B., y Bobbaers, H. (2006). Does Methylphenidate Reduce the Symptoms of Chronic Fatigue Syndrome? *The American Journal of Medicine*, 119(2), 167.e123-167.e130. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjmed.2005.07.047>
- Blockmans, D., Persoons, P., Van Houdenhove, B., Lejeune, M., y Bobbaers, H. (2003). Combination therapy with hydrocortisone and fludrocortisone does not improve symptoms in chronic fatigue syndrome: a randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover study. *The American Journal of Medicine*, 114(9), 736-741. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9343\(03\)00182-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9343(03)00182-7)
- Brand, N., y Jolles, J. (1987). Information processing in depression and anxiety. *Psychological Medicine*, 17(01), 145-153. doi: doi:10.1017/S0033291700013040
- Brook, M. G., Bannister, B. A., y Weir, W. R. C. (1993). Interferon- α Therapy for Patients with Chronic Fatigue Syndrome. *Journal of Infectious Diseases*, 168(3), 791-792. doi: 10.1093/infdis/168.3.791
- Brouwers, F. M., Van der Werf, S., Bleijenberg, G., Van der Zee, L., y Van der Meer, J. W. M. (2002). The effect of a polynutrient supplement on fatigue and physical activity of patients with chronic fatigue syndrome: a double-blind randomized controlled trial. *QJM*, 95(10), 677-683. doi: 10.1093/qjmed/95.10.677
- Buchwald, D., Herrell, R., Ashton, S., Belcourt, M., Schmalting, K., Sullivan, P., . . . Goldberg, J. (2001). A Twin Study of Chronic Fatigue. *Psychosomatic Medicine*, 63(6), 936-943.
- Buschke, H. (1973). Selective reminding for analysis of memory and learning. *Journal of Verbal Learning and Verbal Behavior*, 12(5), 543-550. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S0022-5371\(73\)80034-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0022-5371(73)80034-9)
- Busichio, K., Tiersky, L. A., Deluca, J., y Natelson, B. H. (2004). Neuropsychological deficits in patients with chronic fatigue syndrome. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 10(02), 278-285. doi: doi:10.1017/S1355617704102178
- Butler, J. A., Chalder, T., y Wessely, S. (2001). Causal attributions for somatic sensations in patients with chronic fatigue syndrome and their partners. *Psychological Medicine*, 31(01), 97-105. doi: doi:null
- Byrne, E. (1988). Idiopathic chronic fatigue and myalgia syndrome (myalgic encephalomyelitis): some thoughts on nomenclature and aetiology. *The Medical Journal of Australia*, 148(2), 80.
- Cairns, R., y Hotopf, M. (2005). A systematic review describing the prognosis of chronic fatigue syndrome. *Occupational Medicine*, 55(1), 20-31. doi: 55/1/20 [pii] 10.1093/occmed/kqi013
- Capuron, L., Welberg, L., Heim, C., Wagner, D., Solomon, L., Papanicolaou, D. A., . . . Reeves, W. C. (2006). Cognitive Dysfunction Relates to Subjective Report of Mental Fatigue in Patients with Chronic Fatigue Syndrome. *Neuropsychopharmacology*, 31(8), 1777-1784. doi: 10.1038/sj.npp.1301005
- Carruthers, B. M., Jain, A. K., y Meirleir, L., et al. (2003). Myalgic encephalomyelitis/ chronic fatigue syndrome: clinical working case definition, diagnostic and treatment protocols. *J Chronic Fatigue Syndrome*, 11, 7-115.
- Carruthers, B. M., van de Sande, M. I., De Meirleir, K. L., Klimas, N. G., Broderick, G., Mitchell, T., . . . Stevens, S. (2011). Myalgic encephalomyelitis: International Consensus Criteria. *Journal of Internal Medicine*, 270(4), 327-338. doi: 10.1111/j.1365-2796.2011.02428.x
- Carter, B. D., Edwards, J. F., Kronenberger, W. G., Michalczyk, L., y Marshall, G. S. (1995). Case Control Study of Chronic Fatigue in Pediatric Patients. *Pediatrics*, 95(2), 179-186.

- Cassem, E. H. (1990). Depression and anxiety secondary to medical illness. *Psychiatric Clinics of North America*, 13, 597–612.
- Castell, B. D., Kazantzis, N., y Moss-Morris, R. E. (2011). Cognitive Behavioral Therapy and Graded Exercise for Chronic Fatigue Syndrome: A Meta-Analysis. *Clinical Psychology: Science and Practice*, 18(4), 311-324. doi: 10.1111/j.1468-2850.2011.01262.x
- Claypoole, K., Mahurin, R., Fischer, M. E., Goldberg, J., Schmaling, K. B., Schoene, R. B., . . . Buchwald, D. (2001). Cognitive Compromise Following Exercise in Monozygotic Twins Discordant for Chronic Fatigue Syndrome: Fact or Artifact? *Applied Neuropsychology*, 8(1), 31-40.
- Claypoole, K., Noonan, C., Mahurin, R. K., Goldberg, J., Erickson, T., y Buchwald, D. (2007). A twin study of cognitive function in chronic fatigue syndrome: The effects of sudden illness onset. *Neuropsychology*, 21(4), 507-513. doi: 10.1037/0894-4105.21.4.507
- Cleare, A. J. (2004). The HPA axis and the genesis of chronic fatigue syndrome. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, 15(2), 55-59. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tem.2003.12.002>
- Cleare, A. J., Bearn, J., Allain, T., McGregor, A., Wessely, S., Murray, R. M., y O'Keane, V. (1995). Contrasting neuroendocrine responses in depression and chronic fatigue syndrome. *Journal of Affective Disorders*, 34(4), 283-289.
- Cockshell, S. J., y Mathias, J. L. (2010). Cognitive functioning in chronic fatigue syndrome: a meta-analysis. *Psychological Medicine*, 40, 1253-1267. doi: 0.1017/S0033291709992054
- Cockshell, S. J., y Mathias, J. L. (2012). Test effort in persons with Chronic Fatigue Syndrome when assessed using the Validity Indicator Profile. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 34(7), 679-687. doi: 10.1080/13803395.2012.668176
- Cockshell, S. J., y Mathias, J. L. (2013a). Cognitive deficits in chronic fatigue syndrome and their relationship to psychological status, symptomatology, and everyday functioning. *Neuropsychology*, 27(2), 230-242. doi: 10.1037/a0032084
- Cockshell, S. J., y Mathias, J. L. (2013b). Cognitive Functioning in People With Chronic Fatigue Syndrome: A Comparison Between Subjective and Objective Measures. *Neuropsychology*, No Pagination Specified. doi: 10.1037/neu0000025
- Constant, E. L., Adam, S., Gillain, B., Lambert, M., Masquelier, E., y Seron, X. (2011). Cognitive deficits in patients with chronic fatigue syndrome compared to those with major depressive disorder and healthy controls. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, 113(4), 295-302.
- Cook, D. B., O'Connor, P. J., Lange, G., y Steffener, J. (2007). Functional neuroimaging correlates of mental fatigue induced by cognition among chronic fatigue syndrome patients and controls. *Neuroimage*, 36(1), 108-122. doi: 10.1016/j.neuroimage.2007.02.033
- Cope, H., Pernet, A., Kendall, B., y David, A. (1995). Cognitive functioning and magnetic resonance imaging in chronic fatigue. *The British Journal of Psychiatry*, 167(1), 86-94. doi: 10.1192/bjp.167.1.86
- Court Lobo, J. (2005). Síndrome de fatiga crónica: historia de una controversia. <http://www.escuela.med.puc.cl/páginas/publicaciones/Boletín/html>.
- Cox, I. M., Campbell, M. J., y Dowson, D. (1991). Red blood cell magnesium and chronic fatigue syndrome. *The Lancet*, 337(8744), 757-760. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/0140-6736\(91\)91371-Z](http://dx.doi.org/10.1016/0140-6736(91)91371-Z)

- Chambers, D., Bagnall, A.-M., Hempel, S., y Forbes, C. (2006). Interventions for the treatment, management and rehabilitation of patients with chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis: an updated systematic review. *Journal of the Royal Society of Medicine*, 99(10), 506-520.
- Chaudhuri, A., y Behan, P. O. (2004). Fatigue in neurological disorders. *The Lancet*, 363(9413), 978-988.
- Christodoulou, C., DeLuca, J., Lange, G., Johnson, S. K., Sisto, S. A., Korn, L., y Natelson, B. H. (1998). Relation between neuropsychological impairment and functional disability in patients with chronic fatigue syndrome. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 64(4), 431-434. doi: 10.1136/jnnp.64.4.431
- Daly, E., Komaroff, A. L., Bloomingdale, K., Wilson, S., y Albert, M. S. (2001). Neuropsychological Function in Patients With Chronic Fatigue Syndrome, Multiple Sclerosis, and Depression. *Applied Neuropsychology*, 8(1), 12-22. doi: 10.1207/S15324826AN0801_3
- Daneman, M., y Carpenter, P. A. (1980). Individual differences in working memory and reading. *Journal of Verbal Learning and Verbal Behavior*, 19(4), 450-466. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S0022-5371\(80\)90312-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0022-5371(80)90312-6)
- de Lange, F. P., Kalkman, J. S., Bleijenberg, G., Hagoort, P., vd Werf, S. P., van der Meer, J. W. M., y Toni, I. (2004). Neural correlates of the chronic fatigue syndrome--an fMRI study. *Brain*, 127(9), 1948-1957. doi: 10.1093/brain/awh225
- de Lange, F. P., Koers, A., Kalkman, J. S., Bleijenberg, G., Hagoort, P., van der Meer, J. W. M., y Toni, I. (2008). Increase in prefrontal cortical volume following cognitive behavioural therapy in patients with chronic fatigue syndrome. *Brain*, 131(8), 2172-2180. doi: 10.1093/brain/awn140
- Deale, A., Chalder, T., Marks, I., y Wessely, S. (1997). Cognitive Behavior Therapy for Chronic Fatigue Syndrome: A Randomized Controlled Trial. *American Journal of Psychiatry*, 154(3), 408-414.
- Deale, A., Husain, K., Chalder, T., y Wessely, S. (2001). Long-term outcome of cognitive behavior therapy versus relaxation therapy for chronic fatigue syndrome: a 5-year follow-up study. *American Journal of Psychiatry*, 158(12), 2038-2042.
- Delis, D. C., Freeland, J., Kramer, J. H., y Kaplan, E. (1988). Integrating clinical assessment with cognitive neuroscience: construct validation of the California Verbal Learning Test. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 56(1), 123.
- DeLuca, J., Christodoulou, C., Diamond, B. J., Rosenstein, E. D., Kramer, N., y Natelson, B. H. (2004). Working memory deficits in chronic fatigue syndrome: Differentiating between speed and accuracy of information processing. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 10(01), 101-109. doi: doi:10.1017/S1355617704101124
- DeLuca, J., Christodoulou, C., Diamond, B. J., Rosenstein, E. D., Kramer, N., Ricker, J. H., y Natelson, B. H. (2004). The Nature of Memory Impairment in Chronic Fatigue Syndrome. *Rehabilitation Psychology*, 49, 62-70. doi: 10.1037/0090-5550.49.1.62
- DeLuca, J., Johnson, S. K., Beldowicz, D., y Natelson, B. H. (1995). Neuropsychological impairments in chronic fatigue syndrome, multiple sclerosis, and depression. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 58(1), 38-43. doi: 10.1136/jnnp.58.1.38
- DeLuca, J., Johnson, S. K., Ellis, S. P., y Natelson, B. H. (1997). Cognitive functioning is impaired in patients with chronic fatigue syndrome devoid of psychiatric disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 62(2), 151-155. doi: 10.1136/jnnp.62.2.151

- DeLuca, J., Johnson, S. K., y Natelson, B. H. (1993). Information Processing Efficiency in Chronic Fatigue Syndrome and Multiple Sclerosis. *Archives of Neurology*, 50(3), 301-304. doi: 10.1001/archneur.1993.00540030065016
- Den Eede, F. V., Moorkens, G., Hulstijn, W., Maas, Y., Schrijvers, D., Stevens, S. R., . . . Sabbe, B. G. C. (2011). Psychomotor function and response inhibition in chronic fatigue syndrome. *Psychiatry Research*, 186(2), 367-372.
- Dickson, A., Toft, A., y O'Carroll, R. E. (2009). Neuropsychological functioning, illness perception, mood and quality of life in chronic fatigue syndrome, autoimmune thyroid disease and healthy participants. *Psychological Medicine*, 39(09), 1567-1576. doi: doi:10.1017/S0033291708004960
- Dobbs, B. M., Dobbs, A. R., y Kiss, I. (2001). Working memory deficits associated with chronic fatigue syndrome. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 7(03), 285-293. doi: doi:10.1017/S1355617701733024
- Edmonds, M., McGuire, H., y Price, J. (2004). Exercise therapy for chronic fatigue syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 3.
- Feder Jr, H. M., Dworkin, P. H., y Orkin, C. (1994). Outcome of 48 pediatric patients with chronic fatigue: a clinical experience. *Archives of Family Medicine*, 3(12), 1049.
- Fiedler, N., Kipen, H., DeLuca, J., Kelly-McNeil, K., y Natelson, B. (1996). A controlled comparison of multiple chemical sensitivities and chronic fatigue syndrome. *Psychosomatic Medicine*, 58(1), 38-49.
- Field, T. M., Sunshine, W., Hernandezreif, M., Quintino, O., Schanberg, S., Kuhn, C., y Burman, I. (1997). Massage Therapy Effects on Depression and Somatic Symptoms in Chronic Fatigue Syndrome. *Journal of Chronic Fatigue Syndrome*, 3(3), 43-51. doi: doi:10.1300/J092v03n03_03
- Fisk, J. D., Ritvo, P. G., Ross, L., Haase, D. A., Marrie, T. J., y Schlech, W. F. (1994). Measuring the functional impact of fatigue: initial validation of the fatigue impact scale. *Clinical Infectious Diseases*, 18 Suppl 1, S79-83. doi: 10.1093/clinids/18.Supplement_1.S79
- Forsyth, L. M., Preuss, H. G., MacDowell, A. L., Chiazze Jr, L., Birkmayer, G. D., y Bellanti, J. A. (1999). Therapeutic effects of oral NADH on the symptoms of patients with chronic fatigue syndrome. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, 82(2), 185-191. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S1081-1206\(10\)62595-1](http://dx.doi.org/10.1016/S1081-1206(10)62595-1)
- Fuentes, K., Hunter, M. A., Strauss, E., y Hultsch, D. F. (2001). Intraindividual Variability in Cognitive Performance in Persons With Chronic Fatigue Syndrome. *The Clinical Neuropsychologist*, 15(2), 210 - 227.
- Fukuda, K., Straus, S. E., Hickie, I., Sharpe, M. C., Dobbins, J. G., y Komaroff, A. (1994). The chronic fatigue syndrome: a comprehensive approach to its definition and study. International Chronic Fatigue Syndrome Study Group. *Annals of Internal Medicine*, 121(12), 953-959. doi: 10.7326/0003-4819-121-12-199412150-00009
- Fulcher, K., y White, P. (1997). Randomised controlled trial of graded exercise in patients with the chronic fatigue syndrome. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, 314(7095), 1647. doi: 10.1136/bmj.314.7095.1647
- Fuller-Thomson, E., y Nimigon, J. (2008). Factors associated with depression among individuals with chronic fatigue syndrome: findings from a nationally representative survey. *Family Practice*, 25(6), 414-422. doi: 10.1093/fampra/cmn064
- Golden, C. J. (1978). *Stroop Color and Word Test: A Manual for Clinical and Experimental Uses*. Chicago, Illinois: Chicago, Illinois.
- Golden, C. J. (1994). *Test de colores y palabras de Stroop*. Madrid: TEA.

- Grafman, J., Schwartz, V., Dale, J. K., Scheffers, M., Houser, C., y Straus, S. E. (1993). Analysis of neuropsychological functioning in patients with chronic fatigue syndrome. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 56(6), 684-689. doi: 10.1136/jnnp.56.6.684
- Gronwall, D. M. (1977). Paced auditory serial-addition task: a measure of recovery from concussion. *Perceptual and Motor Skills*, 44(2), 367-373. doi: 10.2466/pms.1977.44.2.367
- Harvey, S. B., Wessely, S., Kuh, D., y Hotopf, M. (2009). The relationship between fatigue and psychiatric disorders: Evidence for the concept of neurasthenia. *Journal of Psychosomatic Research*, 66(5), 445-454. doi: 10.1016/j.jpsychores.2008.12.007
- Hatcher, S., y House, A. (2003). Life events, difficulties and dilemmas in the onset of chronic fatigue syndrome: a case-control study. *Psychological Medicine*, 33(07), 1185-1192. doi: doi:10.1017/S0033291703008274
- Heaton, R. K., Chelune, G., Talley, J. L., Kay, G., y Curtiss, G. (1993). *Wisconsin card sorting test manual: Psychological Assessment Resources* Odessa, FL.
- Heins, M. J., Knoop, H., Prins, J. B., Stulemeijer, M., van der Meer, J. W. M., y Bleijenberg, G. (2010). Possible Detrimental Effects of Cognitive Behaviour Therapy for Chronic Fatigue Syndrome. *Psychotherapy and Psychosomatics*, 79(4), 249-256.
- Ho-Yen, D. (1990). Patient management of post-viral fatigue syndrome. *The British Journal of General Practice*, 40(330), 37.
- Holmes, G. P., Kaplan, J. E., Gantz, N. M., Komaroff, A. L., Schonberger, L. B., Straus, S. E., . . . Brus, I. (1988). Chronic Fatigue Syndrome: A Working Case Definition. *Annals of Internal Medicine*, 108(3), 387-389. doi: 10.1059/0003-4819-108-3-387
- Huibers, M. J. H., Beurskens, A. J. H. M., van Schayck, C. P., Bazelmans, E., Metsemakers, J. F. M., Knottnerus, J. A., y Bleijenberg, G. (2004). Efficacy of cognitive-behavioural therapy by general practitioners for unexplained fatigue among employees: Randomised controlled trial. *The British Journal of Psychiatry*, 184(3), 240-246. doi: 10.1192/bjp.184.3.240
- Ichise, M., Salit, I. E., Abbey, S. E., Chung, D.-G., Gray, B., Kirsch, J. C., y Freedman, M. (1992). Assessment of regional cerebral perfusion by 99Tcm-HMPAO SPECT in chronic fatigue syndrome. *Nuclear Medicine Communications*, 13(10), 767-772.
- Jason, L., Corradi, K., Torres-Harding, S., Taylor, R., y King, C. (2005). Chronic Fatigue Syndrome: The Need for Subtypes. *Neuropsychology Review*, 15(1), 29-58.
- Jason, L., Richman, J. A., Rademaker, A., Jordan, K., Plioplys, A., Taylor, R., . . . Plioplys, S. (1999). A community-based study of chronic fatigue syndrome. *Archives of Internal Medicine*, 159(18), 2129-2137. doi: 10.1001/archinte.159.18.2129
- Jason, L., Torres-Harding, S., Friedberg, F., Corradi, K., Njoku, M. G., Donalek, J., . . . Papernik, M. (2007). Non-pharmacologic Interventions for CFS: A Randomized Trial. *Journal of Clinical Psychology in Medical Settings*, 14(4), 275-296. doi: 10.1007/s10880-007-9090-7
- Johnson, S. K., DeLuca, J., y Natelson, B. H. (1996). Depression in fatiguing illness: comparing patients with chronic fatigue syndrome, multiple sclerosis and depression. *Journal of Affective Disorders*, 39(1), 21-30. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/0165-0327\(96\)00015-8](http://dx.doi.org/10.1016/0165-0327(96)00015-8)
- Johnson, S. K., Lange, G., DeLuca, J., Korn, L. R., y Natelson, B. (1997). The Effects of Fatigue on Neuropsychological Performance in Patients With Chronic Fatigue Syndrome, Multiple Sclerosis, and Depression. *Applied Neuropsychology*, 4(3), 145 - 153.

- Joyce, E., Blumenthal, S., y Wessely, S. (1996). Memory, attention, and executive function in chronic fatigue syndrome. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 60(5), 495-503. doi: 10.1136/jnnp.60.5.495
- Joyce, J., Hotopf, M., y Wessely, S. (1997). The prognosis of chronic fatigue and chronic fatigue syndrome: a systematic review. *QJM*, 90(3), 223-233. doi: 10.1093/qjmed/90.3.223
- Kato, K., Sullivan, P. F., Evengård, B., y Pedersen, N. L. (2006). Premorbid predictors of chronic fatigue. *Archives of General Psychiatry*, 63(11), 1267-1272. doi: 10.1001/archpsyc.63.11.1267
- King, M. B. (1999). *Randomised controlled trial of counselling or CBT for patients with chronic fatigue in general practitioners*. National Research Register.
- Klove, H. (1963). Clinical neuropsychology. In F. Forster (Ed.), *The medical clinics of North America*. New York: Saunders.
- Knoop, H., Prins, J., Stulemeijer, M., van der Meer, J. W. M., y Bleijenberg, G. (2007). The effect of cognitive behaviour therapy for chronic fatigue syndrome on self-reported cognitive impairments and neuropsychological test performance. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 78(4), 434-436. doi: 10.1136/jnnp.2006.100974
- Komaroff, A. L., Fagioli, L. R., Geiger, A. M., Doolittle, T. H., Lee, J., Kornish, R. J., . . . Guerriero, R. T. (1996). An examination of the working case definition of chronic fatigue syndrome. *The American Journal of Medicine*, 100(1), 56-64.
- Krupp, L. B., Sliwinski, M., Masur, D. M., Friedberg, F., y Coyle, P. K. (1994). Cognitive functioning and depression in patients with chronic fatigue syndrome and multiple sclerosis. *Archives of Neurology*, 51(7), 705-710.
- Lange, G., DeLuca, J., Maldjian, J. A., Lee, H., Tiersky, L. A., y Natelson, B. H. (1999). Brain MRI abnormalities exist in a subset of patients with chronic fatigue syndrome. *Journal of the Neurological Sciences*, 171(1), 3-7. doi: S0022510X99002439 [pii]
- Lawrie, S. M., MacHale, S. M., Cavanagh, J. T., O'Carroll, R. E., y Goodwin, G. M. (2000). The difference in patterns of motor and cognitive function in chronic fatigue syndrome and severe depressive illness. *Psychological Medicine*, 30(02), 433-442. doi: 10.1017/S0033291799001816
- Lewis, D. H., Mayberg, H. S., Fischer, M. E., Goldberg, J., Ashton, S., Graham, M. M., y Buchwald, D. (2001). Monozygotic Twins Discordant for Chronic Fatigue Syndrome: Regional Cerebral Blood Flow SPECT. *Radiology*, 219(3), 766-773. doi: doi:10.1148/radiology.219.3.r01jn18766
- Lezak, M. D. (1995). *Neuropsychological assesment (3rd ed.)*. New York: Oxford University Press.
- Lombardi, V. C., Ruscetti, F. W., Das Gupta, J., Pfof, M. A., Hagen, K. S., Peterson, D. L., . . . Mikovits, J. A. (2009). Detection of an Infectious Retrovirus, XMRV, in Blood Cells of Patients with Chronic Fatigue Syndrome. *Science*, 326, 585-589
- Lyall, M., Peakman, M., y Wessely, S. (2003). A systematic review and critical evaluation of the immunology of chronic fatigue syndrome. *Journal of Psychosomatic Research*, 55(2), 79-90. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S0022-3999\(02\)00515-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0022-3999(02)00515-9)
- Lloyd, A., Hickie, I., Boughton, C., Spencer, O., y Wakefield, D. (1990). Prevalence of chronic fatigue syndrome in an Australian population. *The Medical Journal of Australia*, 153, 522-528.
- Lloyd, A., Hickie, I., Brockman, A., Hickie, C., Wilson, A., Dwyer, J., y Wakefield, D. (1993). Immunologic and psychologic therapy for patients with chronic fatigue syndrome: A

- double-blind, placebo-controlled trial. *The American Journal of Medicine*, 94(2), 197-203. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/0002-9343\(93\)90183-P](http://dx.doi.org/10.1016/0002-9343(93)90183-P)
- Lloyd, A., Hickie, I., Wakefield, D., Boughton, C., y Dwyer, J. (1990). A double-blind, placebo-controlled trial of intravenous immunoglobulin therapy in patients with chronic fatigue syndrome. *The American Journal of Medicine*, 89(5), 561-568. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/0002-9343\(90\)90173-B](http://dx.doi.org/10.1016/0002-9343(90)90173-B)
- Maes, M., Ringel, K., Kubera, M., Anderson, G., Morris, G., Galecki, P., y Geffard, M. (2013). In myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome, increased autoimmune activity against 5-HT is associated with immuno-inflammatory pathways and bacterial translocation. *Journal of Affective Disorders*, 150(2), 223-230.
- Mahurin, R. K., Claypoole, K. H., Goldberg, J. H., Arguelles, L., Ashton, S., y Buchwald, D. (2004). Cognitive Processing in Monozygotic Twins Discordant for Chronic Fatigue Syndrome. *Neuropsychology*, 18(2), 232-239. doi: 10.1037/0894-4105.18.2.232
- Majer, M., Welberg, L. A. M., Capuron, L., Miller, A. H., Pagnoni, G., y Reeves, W. C. (2008). Neuropsychological Performance in Persons With Chronic Fatigue Syndrome: Results From a Population-Based Study. *Psychosomatic Medicine*, 70(7), 829-836. doi: 10.1097/PSY.0b013e31817b9793
- Malouff, J. M., Thorsteinsson, E. B., Rooke, S. E., Bhullar, N., y Schutte, N. S. (2008). Efficacy of cognitive behavioral therapy for chronic fatigue syndrome: A meta-analysis. *Clinical Psychology Review*, 28(5), 736-745. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cpr.2007.10.004>
- Manu, P., Lane, T., y Matthews, D. (1993). *Chronic fatigue and chronic fatigue syndrome: clinical epidemiology and aetiological classification*. Paper presented at the Chronic Fatigue Syndrome, Ciba Foundation Symposium.
- Marcel, B., Komaroff, A. L., Fagioli, L. R., James Kornish Ii, R., y Albert, M. S. (1996). Cognitive deficits in patients with chronic fatigue syndrome. *Biological Psychiatry*, 40(6), 535-541. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/0006-3223\(95\)00422-X](http://dx.doi.org/10.1016/0006-3223(95)00422-X)
- Marshall, G. S., Gesser, R. M., YAMANISHI, K., y STARR, S. E. (1991). Chronic fatigue in children: clinical features, Epstein-Barr virus and human herpesvirus 6 serology and long term follow-up. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 10(4), 287-289.
- Marshall, P., Forstot, M., Callies, A., Peterson, P., y Schenck, C. (1997). Cognitive slowing and working memory difficulties in chronic fatigue syndrome. *Psychosomatic Medicine*, 59(1), 58-66.
- Martin, A., Chalder, T., Rief, W., y Braehler, E. (2007). The relationship between chronic fatigue and somatization syndrome: A general population survey. *Journal of Psychosomatic Research*, 63(2), 147-156.
- Marvel, C. L., y Paradiso, S. (2004). Cognitive and neurological impairment in mood disorders. *Psychiatric Clinics of North America*, 27(1), 19-36. doi: 10.1016/S0193-953X(03)00106-0
- McDermott, C., Richards, S. C. M., Thomas, P. W., Montgomery, J., y Lewith, G. (2006). A placebo-controlled, double-blind, randomized controlled trial of a natural killer cell stimulant (BioBran MGN-3) in chronic fatigue syndrome. *QJM*, 99(7), 461-468. doi: 10.1093/qjmed/hcl063
- McDonald, E., Cope, H., y David, A. (1993). Cognitive impairment in patients with chronic fatigue: a preliminary study. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 56(7), 812-815. doi: 10.1136/jnnp.56.7.812
- McKenzie, R., O'Fallon, A., Dale, J., y et al. (1998). Low-dose hydrocortisone for treatment of chronic fatigue syndrome: A randomized controlled trial. *JAMA*, 280(12), 1061-1066. doi: 10.1001/jama.280.12.1061

- Michiels, V., y Cluydts, R. (2001). Neuropsychological functioning in chronic fatigue syndrome: a review. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 103(2), 84-93. doi: 10.1034/j.1600-0447.2001.00017.x
- Michiels, V., Cluydts, R., Fischler, B., Hoffmann, G., Bon, O., y Meirleir, K. (1996). Cognitive Functioning in Patients with Chronic Fatigue Syndrome. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 18(5), 666-677. doi: 10.1080/01688639608408290
- Michiels, V., de Gucht, V., Cluydts, R., y Fischler, B. (1999). Attention and Information Processing Efficiency in Patients with Chronic Fatigue Syndrome. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 21(5), 709-729. doi: 10.1076/jcen.21.5.709.875
- Milner, B. (1971). Interhemispheric differences in the localization of psychological processes in man. *British Medical Bulletin*, 27(3), 272-277.
- Miller, J. (1990). Discreteness and continuity in models of human information processing. *Acta Psychologica*, 74(2), 297-318.
- Mirsky, A. F. (1989). The neuropsychology of attention: Elements of a complex behavior.
- Moss-Morris, R., y Petrie, K. J. (2003). Experimental evidence for interpretive but not attention biases towards somatic information in patients with chronic fatigue syndrome. *British Journal of Health Psychology*, 8, 195-208.
- Moss-Morris, R., Petrie, K. J., Large, R. G., y Kydd, R. R. (1996). Neuropsychological deficits in chronic fatigue syndrome: artifact or reality? *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 60(5), 474-477. doi: 10.1136/jnnp.60.5.474
- Moss-Morris, R., Sharon, C., Tobin, R., y Baldi, J. (2005). A Randomized Controlled Graded Exercise Trial for Chronic Fatigue Syndrome: Outcomes and Mechanisms of Change. *Journal of Health Psychology*, 10(2), 245-259. doi: 10.1177/1359105305049774
- Nacul, L., Lacerda, E., Pheby, D., Champion, P., Molokhia, M., Fayyaz, S., . . . Drachler, M. (2011). Prevalence of myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS) in three regions of England: a repeated cross-sectional study in primary care. *BMC Medicine*, 9(1), 91.
- Nelson, H. E., y Willison, J. (1991). *National Adult Reading Test (NART)*: Nfer-Nelson.
- Neu, D., Kajosch, H., Peigneux, P., Verbanck, P., Linkowski, P., y Le Bon, O. (2010). Cognitive impairment in fatigue and sleepiness associated conditions. *Psychiatry Research, In Press, Corrected Proof*. doi: DOI: 10.1016/j.psychres.2010.12.005
- O'Dowd, H., Gladwell, P., Rogers, C., Hollinghurst, S., y Gregory, A. (2006). *Cognitive behavioural therapy in chronic fatigue syndrome: a randomised controlled trial of an outpatient group programme*: Health Technology Assessment.
- Okada, T., Tanaka, M., Kuratsune, H., Watanabe, Y., y Sadato, N. (2004). Mechanisms underlying fatigue: a voxel-based morphometric study of chronic fatigue syndrome. *BMC Neurology*, 4(1), 14. doi: 10.1186/1471-2377-4-14
- Oyegbile, T. O., Dow, C., Jones, J., Bell, B., Rutecki, P., Sheth, R., . . . Hermann, B. P. (2004). The nature and course of neuropsychological morbidity in chronic temporal lobe epilepsy. *Neurology*, 62(10), 1736-1742. doi: 10.1212/01.wnl.0000125186.04867.34
- Peterson, P. K., Schenck, C. H., y Sherman, R. (1991). Chronic fatigue syndrome in Minnesota. *Minnesota Medicine*, 74(5), 21-26.
- Peterson, P. K., Shepard, J., Macres, M., Schenck, C., Crosson, J., Rechtman, D., y Lurie, N. (1990). A controlled trial of intravenous immunoglobulin G in chronic fatigue syndrome. *The American Journal of Medicine*, 89(5), 554-560. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/0002-9343\(90\)90172-A](http://dx.doi.org/10.1016/0002-9343(90)90172-A)

- Powell, P., Bentall, R., Nye, F., y Edwards, R. (2001). Randomised controlled trial of patient education to encourage graded exercise in chronic fatigue syndrome. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, 322(7283), 387. doi: 10.1136/bmj.322.7283.387
- Powell, P., Bentall, R., Nye, F., y Edwards, R. (2004). Patient education to encourage graded exercise in chronic fatigue syndrome: 2-year follow-up of randomised controlled trial. *The British Journal of Psychiatry*, 184(2), 142-146. doi: 10.1192/bjp.184.2.142
- Price, J., Mitchell, E., Tidy, E., y Hunot, V. (2008). Cognitive behaviour therapy for chronic fatigue syndrome in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*.
- Prins, J., Bleijenberg, G., Bazelmans, E., Elving, L., de Boo, T., Severens, J., . . . van der Meer, J. (2001). Cognitive behaviour therapy for chronic fatigue syndrome: a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*, 357, 841-847.
- Prins, J., Bos, E., Huibers, M. J. H., Servaes, P., van der Werf, S. P., van der Meer, J. W. M., y Bleijenberg, G. (2004). Social Support and the Persistence of Complaints in Chronic Fatigue Syndrome. *Psychotherapy and Psychosomatics*, 73(3), 174-182.
- Prins, J., van der Meer, J. W., y Bleijenberg, G. (2006). Chronic fatigue syndrome. *Lancet*, 367, 346-355.
- Randall, D. C., Cafferty, F. H., Shneerson, J. M., Smith, I. E., Llewelyn, M. B., y File, S. E. (2005). Chronic treatment with modafinil may not be beneficial in patients with chronic fatigue syndrome. *Journal of Psychopharmacology*, 19(6), 647-660.
- Ray, C., Jefferies, S., y Weir, W. R. C. (1997). Coping and other predictors of outcome in chronic fatigue syndrome: A 1-year follow-up. *Journal of Psychosomatic Research*, 43(4), 405-415. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S0022-3999\(97\)00111-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0022-3999(97)00111-6)
- Ray, C., Phillips, L., y Weir, W. R. (1993). Quality of attention in chronic fatigue syndrome: subjective reports of everyday attention and cognitive difficulty, and performance on tasks of focused attention. *British Journal of Clinical Psychology*, 32 (Pt 3), 357-364.
- Reitan, R., y Wofson, R. (1985). *The Halstead-Reitan Neuropsychological Test Battery*. . Tuscon, AZ: Neuropsychology Press.
- Rey, A. (1964). *L'examen Clinique en Psychologie*. Paris: Presses Universitaires de France.
- Rey, A. (1987). *Test de copia de una figura compleja*. Madrid: TEA Ediciones.
- Reyes, M., Dobbins, J., Nisenbaum, R., Subedar, N., Randall, B., y Reeves, W. (1999). Chronic Fatigue Syndrome Progression and Self-Defined Recovery. *Journal of Chronic Fatigue Syndrome*, 5(1), 17-27. doi: 10.1300/J092v05n01_03
- Reyes, M., Nisenbaum, R., Hoaglin, D. C., y et al. (2003). PRevalence and incidence of chronic fatigue syndrome in wichita, kansas. *Archives of Internal Medicine*, 163(13), 1530-1536. doi: 10.1001/archinte.163.13.1530
- Riccio, M., Thompson, C., Wilson, B., Morgan, D. J. R., y Lant, A. F. (1992). Neuropsychological and psychiatric abnormalities in myalgic encephalomyelitis: A preliminary report. *British Journal of Clinical Psychology*, 31(1), 111-120. doi: 10.1111/j.2044-8260.1992.tb00975.x
- Ridsdale, L., Darbishire, L., y Seed, P. T. (2004). Is graded exercise better than cognitive behaviour therapy for fatigue? A UK randomized trial in primary care. *Psychological Medicine*, 34(01), 37-49. doi: doi:10.1017/S0033291703001247
- Rimes, K., y Chalder, T. (2005). Treatments for chronic fatigue syndrome. *Occupational Medicine*, 55(1), 32-39. doi: 10.1093/occmed/kqi015
- Ross, S., Fantie, B., Straus, S. F., y Grafman, J. (2001). Divided Attention Deficits in Patients With Chronic Fatigue Syndrome. *Applied Neuropsychology*, 8(1), 4-11. doi: 10.1207/s15324826an0801_2

- Rosvold, H. E., Mirsky, A. F., Sarason, I., Bransome Jr, E. D., y Beck, L. H. (1956). A continuous performance test of brain damage. *Journal of Consulting Psychology*, 20(5), 343.
- Rowe, P. C., Calkins, H., DeBusk, K., y et al. (2001). Fludrocortisone acetate to treat neurally mediated hypotension in chronic fatigue syndrome: A randomized controlled trial. *JAMA*, 285(1), 52-59. doi: 10.1001/jama.285.1.52
- Sandín, B. (2005). El síndrome de fatiga crónica: características psicológicas y terapia cognitivo-conductual. *Revista de Psicopatología y Psicología clínica*, 10(1).
- Schmaling, K., DiClementi, J., Cullum, C., y Jones, J. (1994). Cognitive functioning in chronic fatigue syndrome and depression: a preliminary comparison. *Psychosomatic Medicine*, 56(5), 383-388.
- Schmaling, K., Lewis, D., Fiedelak, J., Mahurin, R., y Buchwald, D. (2003). Single-Photon Emission Computerized Tomography and Neurocognitive Function in Patients With Chronic Fatigue Syndrome. *Psychosomatic Medicine*, 65(1), 129-136. doi: 10.1097/01.psy.0000038942.33335.9b
- See, D. M., y Tilles, J. G. (1996). Alpha Interferon Treatment of Patients with Chronic Fatigue Syndrome. *Immunological Investigations*, 25(1-2), 153-164. doi: 10.3109/08820139609059298
- Shallice, T. (1982). Specific impairments of planning. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London*, 298(1089), 199-209. doi: 10.1098/rstb.1982.0082
- Sharpe, M., Archard, L. C., Banatvala, J. E., Borysiewicz, L. K., Clare, A. W., David, A., . . . et al. (1991). A report--chronic fatigue syndrome: guidelines for research. *Journal of the Royal Society of Medicine*, 84(2), 118-121.
- Sharpe, M., Hawton, K., Seagroatt, V., y Pasvol, G. (1992). Follow up of patients presenting with fatigue to an infectious diseases clinic. *BMJ: British Medical Journal*, 305(6846), 147.
- Sharpe, M., Hawton, K., Simkin, S., Surawy, C., Hackmann, A., Klimes, I., . . . Seagroatt, V. (1996). Cognitive behaviour therapy for the chronic fatigue syndrome: a randomised controlled trial. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, 312(7022), 22-26. doi: 10.1136/bmj.312.7022.22
- Short, K., McCabe, M., y Tooley, G. (2002). Cognitive functioning in chronic fatigue syndrome and the role of depression, anxiety, and fatigue. *Journal of Psychosomatic Research*, 52(6), 475-483. doi: 10.1016/S0022-3999(02)00290-8,
- Skapinakis, P., Lewis, G., y Meltzer, H. (2003). Clarifying the relationship between unexplained chronic fatigue and psychiatric morbidity: results from a community survey in Great Britain. *International Review of Psychiatry*, 15(1), 57 - 64.
- Smith, A. (1982). *Symbol Digits Modalities Test*. Los Angeles: Western Psychological Services.
- Smith, A., Pollock, J., Thomas, M., Llewelyn, M., y Borysiewicz, L. (1996). The relationship between subjective ratings of sleep and mental functioning in healthy subjects and patients with chronic fatigue syndrome. *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental*, 11(3), 161-167. doi: 10.1002/(SICI)1099-1077(199605)11:3<161::AID-HUP784>3.0.CO;2-5
- Smith, A. K., White, P. D., Aslakson, E., Vollmer-Conna, U., y Rajeevan, M. S. (2006). Polymorphisms in genes regulating the HPA axis associated with empirically delineated classes of unexplained chronic fatigue. *Pharmacogenomics*, 7(3), 387-394. doi: 10.2217/14622416.7.3.387

- Smith, M. S., Glover, D., Mitchell, J., McCauley, E. A., Corey, L., Gold, D., y Tenover, F. (1991). Chronic fatigue in adolescents. *Pediatrics*, 88(2), 195-202.
- Stulemeijer, M., de Jong, L., Fiselier, T., Hoogveld, S., y Bleijenberg, G. (2005). Cognitive behaviour therapy for adolescents with chronic fatigue syndrome: randomised controlled trial. *British Medical Journal*, 330, 1-5.
- Surawy, C., Roberts, J., y Silver, A. (2005). The Effect of Mindfulness Training on Mood and Measures of Fatigue, Activity, and Quality of Life in Patients with Chronic Fatigue Syndrome on a Hospital Waiting List: A Series of Exploratory Studies. *Behavioural and Cognitive Psychotherapy*, 33(01), 103-109. doi: doi:10.1017/S135246580400181X
- Taylor, R. R., Jason, L. A., y Jahn, S. C. (2003). Chronic Fatigue and Sociodemographic Characteristics as Predictors of Psychiatric Disorders in a Community-based Sample. *Psychosomatic Medicine*, 65(5), 896-901. doi: 10.1097/01.psy.0000088580.28749.7f
- The, G. K. H., Bleijenberg, G., y van der Meer, J. W. M. (2007). The Effect of Acclidine in Chronic Fatigue Syndrome: A Randomized Controlled Trial. *PLOS Clin Trial*, 2(5), e19. doi: 10.1371/journal.pctr.0020019
- Thomas, M., y Smith, A. (2009). An investigation into the cognitive deficits associated with chronic fatigue syndrome. *The open neurology journal*, 3, 13-23.
- Tiersky, L. A., DeLuca, J., Hill, N., Dhar, S. K., Johnson, S. K., Lange, G., . . . Natelson, B. H. (2001). Longitudinal assessment of neuropsychological functioning, psychiatric status, functional disability and employment status in chronic fatigue syndrome. *Applied Neuropsychology*, 8(1), 41-50. doi: 10.1207/S15324826AN0801_6
- Tiersky, L. A., Johnson, S. K., Lange, G., Natelson, B. H., y DeLuca, J. (1997). Neuropsychology of chronic fatigue syndrome: a critical review. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 19(4), 560-586. doi: 10.1080/01688639708403744
- Tiersky, L. A., Matheis, R. J., Deluca, J., Lange, G., y Natelson, B. H. (2003). Functional status, neuropsychological functioning, and mood in chronic fatigue syndrome (CFS): relationship to psychiatric disorder. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, 191(5), 324-331.
- Togo, F., Lange, G., Natelson, B. H., y Quigley, K. S. (2013). Attention network test: Assessment of cognitive function in chronic fatigue syndrome. *Journal of Neuropsychology*, n/a-n/a. doi: 10.1111/jnp.12030
- Twisk, F., y Maes, M. (2008). A review on cognitive behavioral therapy (CBT) and graded exercise therapy (GET) in myalgic encephalomyelitis (ME)/chronic fatigue syndrome (CFS): CBT/GET is not only ineffective and not evidence-based, but also potentially harmful for many patients with ME/CFS. *Neuro endocrinology letters*, 30(3), 284-299.
- Valdini, A. F., Steinhardt, S., Valicenti, J., y Jaffe, A. (1988). A one-year follow-up of fatigued patients. *The Journal of family practice*.
- Van Den Eede, F., Moorkens, G., Van Houdenhove, B., Cosyns, P., y Claes, S. J. (2007). Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis Function in Chronic Fatigue Syndrome. *Neuropsychobiology*, 55(2), 112-120.
- van der Werf, S. P., Prins, J. B., Jongen, P. J. H., van der Meer, J. W. M., y Bleijenberg, G. (2000). Abnormal Neuropsychological Findings Are Not Necessarily a Sign of Cerebral Impairment: A Matched Comparison Between Chronic Fatigue Syndrome and Multiple Sclerosis. *Cognitive and Behavioral Neurology*, 13(3), 199-203.
- Vercoulen, J. H. M. M., Bazelmans, E., Swanink, C. M. A., Galama, J. M. D., Fennis, J. F. M., Van der Meer, J. W. M., y Bleijenberg, G. (1998). Evaluating Neuropsychological

- Impairment in Chronic Fatigue Syndrome. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 20(2), 144 - 156.
- Vercoulen, J. H. M. M., Hoofs, M. P. E., Bleijenberg, G., Swanink, C. M. A., Vreden, S. G. S., Fennis, J. F. M., . . . Zitman, F. G. (1996). Randomised, double-blind, placebo-controlled study of fluoxetine in chronic fatigue syndrome. *The Lancet*, 347(9005), 858-861.
- Vercoulen, J. H. M. M., Swanink, C., Fennis, J. F., Galama, J., van der Meer, J. W., y Bleijenberg, G. (1994). Dimensional assessment of chronic fatigue syndrome. *Journal of Psychosomatic Research*, 38(5), 383-392.
- Vercoulen, J. H. M. M., Swanink, C. M., Fennis, J. F., Galama, J. M., van der Meer, J. W., y Bleijenberg, G. (1996). Prognosis in chronic fatigue syndrome: a prospective study on the natural course. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 60(5), 489-494. doi: 10.1136/jnnp.60.5.489
- Vercoulen, J. H. M. M., Swanink, C. M. A., Galama, J. M. D., Fennis, J. F. M., Jongen, P. J. H., Hommes, O. R., . . . Bleijenberg, G. (1998). The persistence of fatigue in chronic fatigue syndrome and multiple sclerosis: Development of a model. *Journal of Psychosomatic Research*, 45(6), 507-517. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S0022-3999\(98\)00023-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0022-3999(98)00023-3)
- Viner, R., y Hotopf, M. (2004). Childhood predictors of self reported chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis in adults: national birth cohort study. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, 329(7472), 941. doi: 10.1136/bmj.38258.507928.55
- Vollmer-Conna, U., Hickie, I., Hadzi-Pavlovic, D., Tymms, K., Wakefield, D., Dwyer, J., y Lloyd, A. (1997). Intravenous Immunoglobulin is Ineffective in the Treatment of Patients with Chronic Fatigue Syndrome. *The American Journal of Medicine*, 103(1), 38-43. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9343\(97\)90045-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9343(97)90045-0)
- Vollmer-Conna, U., Wakefield, D., Lloyd, A., Hickie, I., Lemon, J., Bird, K., y Westbrook, R. (1997). Cognitive deficits in patients suffering from chronic fatigue syndrome, acute infective illness or depression. *The British Journal of Psychiatry*, 171(4), 377-381. doi: 10.1192/bjp.171.4.377
- Wallman, K. E., Morton, A. R., Goodman, C., Grove, R., y Guilfoyle, A. M. (2004). Randomised controlled trial of graded exercise in chronic fatigue syndrome. *Medical Journal of Australia*, 180(9), 444-448.
- Wang, J.-h., Chai, T.-q., Lin, G.-h., y Luo, L. (2009). Effects of the Intelligent-Turtle Massage on the Physical Symptoms and Immune Functions in Patients with Chronic Fatigue Syndrome. *Journal of Traditional Chinese Medicine*, 29(1), 24-28. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S0254-6272\(09\)60026-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0254-6272(09)60026-1)
- Warren, G., McKendrick, M., y Pea, M. (1999). The role of essential fatty acids in chronic fatigue syndrome: A case-controlled study of red-cell membrane essential fatty acids (EFA) and a placebo-controlled treatment study with high dose of EFA. *Acta Neurologica Scandinavica*, 99(2), 112-116. doi: 10.1111/j.1600-0404.1999.tb00667.x
- Wearden, A., y Appleby, L. (1997). Cognitive performance and complaints of cognitive impairment in chronic fatigue syndrome (CFS). *Psychological Medicine*, 27(01), 81-90. doi: doi:null
- Wearden, A., Morris, R. K., Mullis, R., Strickland, P. L., Pearson, D. J., Appleby, L., . . . Morris, J. A. (1998). Randomised, double-blind, placebo-controlled treatment trial of fluoxetine and graded exercise for chronic fatigue syndrome. *The British Journal of Psychiatry*, 172(6), 485-490. doi: 10.1192/bjp.172.6.485

- Weatherley-Jones, E., Nicholl, J. P., Thomas, K. J., Parry, G. J., McKendrick, M. W., Green, S. T., . . . Lynch, S. P. J. (2004). A randomised, controlled, triple-blind trial of the efficacy of homeopathic treatment for chronic fatigue syndrome. *Journal of Psychosomatic Research*, 56(2), 189-197. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S0022-3999\(03\)00377-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0022-3999(03)00377-5)
- Wechsler, D. (1981). *WAIS-R manual: Wechsler adult intelligence scale-revised*: Psychological Corporation.
- Wechsler, D. (1987). *Wechsler memory scale-revised*: Psychological Corporation.
- Wechsler, D. (1997). *Wechsler Adult Intelligence Scale-Third Edition*. San Antonio, TX: The Psychological Corporation.
- Wechsler, D. (2004). *Escala de memoria de Wechsler-III*. Madrid: TEA Ediciones.
- Wessely, S., Chalder, T., Hirsch, S., Wallace, P., y Wright, D. (1997). The prevalence and morbidity of chronic fatigue and chronic fatigue syndrome: a prospective primary care study. *American Journal of Public Health*, 87(9), 1449 - 1455.
- White, P. D., Goldsmith, K. A., Johnson, A. L., Potts, L., Walwyn, R., DeCesare, J. C., . . . Sharpe, M. (2011). Comparison of adaptive pacing therapy, cognitive behaviour therapy, graded exercise therapy, and specialist medical care for chronic fatigue syndrome (PACE): a randomised trial. *The Lancet*, 377(9768), 823-836. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60096-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60096-2)
- Whitehead, L., y Campion, P. (2002). Can General Practitioners Manage Chronic Fatigue Syndrome? *Journal of Chronic Fatigue Syndrome*, 10(1), 55-64. doi: 10.1300/J092v10n01_05
- Whiting, P., Bagnall, A., Sowden, A. J., Cornell, J. E., Mulrow, C. D., y Ramírez, G. (2001). Interventions for the treatment and management of chronic fatigue syndrome: A systematic review. *JAMA*, 286(11), 1360-1368. doi: 10.1001/jama.286.11.1360
- Wiborg, J. F., Knoop, H., Stulemeijer, M., Prins, J. B., y Bleijenberg, G. (2010). How does cognitive behaviour therapy reduce fatigue in patients with chronic fatigue syndrome? The role of physical activity. *Psychological Medicine*, 40(08), 1281-1287. doi: doi:10.1017/S0033291709992212
- Wilson, A., Hickie, I., Lloyd, A., Hadzi-Pavlovic, D., Boughton, C., Dwyer, J., y Wakefield, D. (1994). Longitudinal study of outcome of chronic fatigue syndrome. *British Medical Journal*, 308(6931), 756-759.
- World Health Organization. (1992). CIE 10: Trastornos mentales y del comportamiento: descripciones clínicas y pautas para el diagnóstico.
- Wyller, V. B. (2007). The chronic fatigue syndrome – an update. *Acta Neurologica Scandinavica*, 115, 7-14. doi: 10.1111/j.1600-0404.2007.00840.x
- Yeung, A., Zhang, Q., Xue, X., y Wang, T. (2008). A Systematic Review of Acupuncture and Moxibustion Treatment for Chronic Fatigue Syndrome in China. *The American Journal of Chinese Medicine*, 36(01), 1-24. doi: doi:10.1142/S0192415X08005540 %M 18306446
- Yoshiuchi, K., Farkas, J., y Natelson, B. H. (2006). Patients with chronic fatigue syndrome have reduced absolute cortical blood flow. *Clinical Physiology and Functional Imaging*, 26(2), 83-86. doi: 10.1111/j.1475-097X.2006.00649.x
- Zigmond, A. S., y Snaith, R. P. (1983). The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 67(6), 361-370. doi: 10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x

10. ÍNDICE DE TABLAS


TABLA 1. PREVALENCIA DE LOS SÍNTOMAS EN EL SFC (JASON ET AL., 1999).....	1
TABLA 2. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS PARA EL SFC DE HOLMES (1988)	6
TABLA 3. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DEL SFC SEGÚN FUKUDA.....	7
TABLA 4. ECAS DE TCC EN PACIENTES CON SFC.	22
TABLA 6. RECOMENDACIONES TERAPÉUTICAS	25
TABLA 7. RESUMEN DE ESTUDIOS NEUROPSICOLÓGICOS EN EL SFC.....	37
TABLA 8. CATEGORIZACIÓN DE LAS FUNCIONES COGNITIVAS	62
TABLA 9. COMPARACIÓN DE VARIABLES SOCIODEMOGRÁFICAS Y CLÍNICAS	63
ENTRE LOS DOS GRUPOS DE SFC.....	63
TABLA 10. COMPARACIÓN DE TEST NEUROPSICOLÓGICOS ENTRE LOS GRUPOS DE SFC EN FUNCIÓN DE LA PRESENCIA O NO DE DEPRESIÓN	64
TABLA 11. COMPARACIÓN DE VARIABLES SOCIODEMOGRÁFICAS Y CLÍNICAS ENTRE LOS TRES GRUPOS DE SFC DIVIDIDOS POR LA DURACIÓN DE LA ENFERMEDAD	65
TABLA 12. RESULTADOS DEL ANÁLISIS DE REGRESIÓN LINEAL.....	67

11. ÍNDICE DE FIGURAS


FIG. 1. PROTOCOLO DIAGNÓSTICO DEL ENFERMO CON SOSPECHA DE SFC.	5
FIG. 2. MODELO MULTIFACTORIAL EXPLICATIVO DEL SFC COMPUESTO POR FACTORES PREDISPONENTES, PRECIPITANTES Y DA MANTENIMIENTO.	12
FIG. 3. ÍNDICE DE DETERIORO (PROMEDIO DE PROPORCIONES DE TEST ALTERADOS)	62
FIG.4. PORCENTAJE DE PACIENTES QUE PRESENTAN PUNTUACIONES DEFICITARIAS EN LOS TEST (PT <40), EN FUNCIÓN DE LA DURACIÓN DE LA ENFERMEDAD	66



ANEXOS



ARTÍCULO 1:
EL ROL DE LA DEPRESIÓN EN
EL DÉFICIT COGNITIVO DEL
PACIENTE CON SÍNDROME DE
FATIGA CRÓNICA




<http://www.elsevier.es/es-revista-medicina-clinica-2-articulo-el-rol-depresion-el-deficit-90000780>





ARTÍCULO 2:

**LENGTH OF ILLNESS DOES NOT
PREDICT COGNITIVE
DYSFUNCTION IN CHRONIC
FATIGUE SYNDROME**



<http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/09084282.2011.595448>



ARTÍCULO 3:
**NEUROPSYCHOLOGICAL
IMPAIRMENT IN FEMALE
PATIENTS WITH CHRONIC
FATIGUE SYNDROME: A
PRELIMINARY STUDY**

<http://dx.doi.org/10.1080/09084282.2013.771264>

