



Universidad  
Rey Juan Carlos

Facultad de Ciencias de la Salud

**DEPARTAMENTO DE MEDICINA Y CIRUGÍA, PSICOLOGÍA,  
MEDICINA PREVENTIVA Y SALUD PÚBLICA E  
INMUNOLOGÍA Y MICROBIOLOGÍA MÉDICA**

Tesis doctoral

**ASTENIA CRÓNICA EN ATENCIÓN PRIMARIA:  
ETIOLOGÍA, EPIDEMIOLOGÍA Y  
FACTORES PREDICTORES**

**María del Mar Álvarez Villalba**

**2015**



D<sup>a</sup> Isabel del Cura González, profesora del Departamento de Medicina y Cirugía, Psicología, Medicina Preventiva y Salud Pública e Inmunología Microbiología Médica de la Universidad Rey Juan Carlos

## **CERTIFICA**

Que el proyecto de tesis doctoral titulado “ASTENIA CRÓNICA EN ATENCIÓN PRIMARIA: ETIOLOGÍA, EPIDEMIOLOGÍA Y FACTORES PREDICTORES” ha sido realizado bajo mi dirección por D<sup>a</sup> María del Mar Álvarez Villalba y reúne todos los requisitos científicos y formales para ser presentado y defendido ante el tribunal correspondiente.

Y para que así conste a todos los efectos, firmo el presente certificado en Madrid a 26 de octubre de dos mil quince.

Fdo. Profa. Dra. Isabel del Cura González





Universidad  
Rey Juan Carlos

Facultad de Ciencias de la Salud

**DEPARTAMENTO DE MEDICINA Y CIRUGÍA, PSICOLOGÍA,  
MEDICINA PREVENTIVA Y SALUD PÚBLICA E  
INMUNOLOGÍA Y MICROBIOLOGÍA MÉDICA**

Tesis doctoral

**ASTENIA CRÓNICA EN ATENCIÓN PRIMARIA:  
ETIOLOGÍA, EPIDEMIOLOGÍA Y  
FACTORES PREDICTORES**

Autora: María del Mar Álvarez Villalba

Directora: Isabel del Cura González

2015



A Ana, Pedro y Juan.

Para que un día seáis capaces de disfrutarla,  
al menos, la mitad que nuestros cuentos.



Si hay algo en nosotros verdaderamente divino, es la voluntad.  
Por ella afirmamos la personalidad, templamos el carácter,  
desafiamos la adversidad, reconstruimos el cerebro  
y nos superamos diariamente.

*(Santiago Ramón y Cajal)*

“De todas las ovejas, la única imprescindible es la negra”

Iniciarse en la investigación implica un cambio de paradigma: de receptor a productor de conocimiento, de lector a autor. Como todo proceso requiere un aprendizaje. Por eso quiero agradecer a todos los que me han enseñado a lo largo de mi vida.

Quiero dar las gracias a mis padres, que me iniciaron en el amor a los libros y pusieron los cimientos de mi vocación y mi espíritu crítico.

A Concha, que me abrió la mente.

A mi abuela Rosalía, que sigue siendo mi faro.

A mis hermanas, por su entrega solícita y su apoyo incondicional.

A Ana, Pedro y Juan, que son el motor de mi vida y me llenan de alegría.

A Pedro, por su amor, su paciencia, su ternura y su entrega generosa (¡y por haber maquetado la versión final!).

A mis amigas médicas Monzón, Senda, Tarjuelo, Diana e Izaskun. Juntas iniciamos esta aventura que no ha hecho más que comenzar.

A Teresa Sanz y Mariel Morey, por sus aportaciones en las distintas fases del proyecto.

Al Doctor Sachs: A Paqui, Alberto y Amaya, por su compromiso con la docencia y la evidencia, que me han ayudado a crecer.

A Rafa y a Ana Huertas, que me acogen en su casa para jugar a “tesis”.

Y a Isabel,

Porque hay personas que entran en tu vida y ya no hay vuelta atrás.

Porque me cogió de la mano y me mostró el camino. Su entrega a los valores del Médico de Familia, su amor por el trabajo bien hecho, su compromiso con la docencia y la mejora continua y su integridad profesional no son nada al lado de su valía personal.

Mi eterna admiración y lealtad incondicional.



# ÍNDICE

---

<b>GLOSARIO DE ABREVIATURAS.....</b>	<b>5</b>
<b>ÍNDICE DE TABLAS .....</b>	<b>7</b>
<b>ÍNDICE DE FIGURAS .....</b>	<b>9</b>
<b>RESUMEN .....</b>	<b>11</b>
<b>INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>23</b>
<b>Epidemiología.....</b>	<b>33</b>
<i>Magnitud del problema: prevalencia e incidencia de astenia.....</i>	<i>33</i>
<i>Fuentes de información para la investigación epidemiológica en AP.....</i>	<i>40</i>
<i>Perfil de la población con síntomas de astenia .....</i>	<i>43</i>
<b>Etiología .....</b>	<b>49</b>
<i>Causas fisiológicas. ....</i>	<i>49</i>
<i>Origen psicosocial.....</i>	<i>53</i>
<i>Trastornos psiquiátricos.....</i>	<i>54</i>
<i>Origen orgánico.....</i>	<i>55</i>
<i>Tóxicos y fármacos.....</i>	<i>64</i>
<i>Causas de etiología desconocida: .....</i>	<i>67</i>
<b>Diagnóstico .....</b>	<b>79</b>
<b>Factores predictores de astenia crónica: .....</b>	<b>97</b>
<b>JUSTIFICACIÓN .....</b>	<b>103</b>
<b>HIPÓTESIS .....</b>	<b>107</b>
<b>OBJETIVOS.....</b>	<b>111</b>
<b>Objetivo general.....</b>	<b>113</b>
<b>Objetivos específicos .....</b>	<b>113</b>

<b>MATERIAL Y MÉTODOS</b> .....	<b>115</b>
<b>Estudio I:</b> .....	119
<i>Diseño</i> .....	119
<i>Ámbito de estudio</i> .....	119
<i>Población de estudio</i> .....	119
<i>Tamaño muestral y técnica de muestreo:</i> .....	119
<i>Criterios de inclusión</i> .....	120
<i>Criterios de exclusión</i> .....	120
<i>Variables:</i> .....	120
<i>Recogida de datos y seguimiento:</i> .....	127
<i>Estrategia de análisis</i> .....	128
<i>Aspectos éticos:</i> .....	128
<b>Estudio II:</b> .....	129
<i>Diseño</i> .....	129
<i>Ámbito de estudio</i> .....	129
<i>Población de estudio</i> .....	129
<i>Fuentes de información</i> .....	129
<i>Criterios de inclusión</i> .....	130
<i>Criterios de exclusión</i> .....	130
<i>Variables</i> .....	130
<i>Variable principal</i> .....	130
<i>Variables sociodemográficas y asistenciales</i> .....	130
<i>Tamaño muestral</i> .....	131
<i>Análisis estadístico</i> .....	131
<i>Aspectos éticos</i> .....	131
<b>RESULTADOS</b> .....	<b>133</b>
<b>Estudio I:</b> .....	135
<i>Perfil de los pacientes</i> .....	135
<i>Causas de astenia</i> .....	142
<i>Cronificación de la astenia</i> .....	144
<b>Estudio II</b> .....	154

<b>DISCUSIÓN .....</b>	<b>163</b>
<b>Estudio I .....</b>	<b>165</b>
<b>Estudio II .....</b>	<b>175</b>
<b>CONCLUSIONES.....</b>	<b>179</b>
<b>ANEXOS.....</b>	<b>185</b>
<b>ANEXO 1: Escala de Intensidad de Fatiga (<i>Fatigue Severity Scale</i> (FSS)) .....</b>	<b>187</b>
<b>ANEXO 2: Escala de Fatiga de Chalder: .....</b>	<b>188</b>
<b>ANEXO 3: Prueba Multidimensional de Edmonton .....</b>	<b>189</b>
<b>ANEXO 4: Escala de Evaluación Clínica GEF-10 .....</b>	<b>190</b>
<b>ANEXO 5: Escala de Ansiedad y Depresión de Goldberg .....</b>	<b>191</b>
<b>ANEXO 6: <i>Patient Health Questionnaire</i> (PHQ-9) .....</b>	<b>192</b>
<b>ANEXO 7: <i>Patient Health Questionnaire</i> (PHQ-2) .....</b>	<b>193</b>
<b>ANEXO 8: Ordenación sanitaria del territorio .....</b>	<b>194</b>
<b>ANEXO 9: Grupos de aportación de la TSI.....</b>	<b>196</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>199</b>



## **GLOSARIO DE ABREVIATURAS**

---

**ALT:** Alanino aminotransferasa.

**AP:** Atención Primaria

**AVE:** Acontecimientos Vitales Estresantes.

**BUN:** Nitrógeno ureico en sangre (*blood urea nitrogen*)

**CM:** Comunidad de Madrid

**CPK:** Creatinquinasa

**DG:** Diagnóstico

**EEF:** Espectro electroforético

**FC:** Fatiga Crónica

**FP:** Fatiga Prolongada

**HCE:** Historia Clínica Electrónica

**HCI:** Historia Clínica Informatizada

**IC:** Intervalo de confianza

**OMS:** Organización Mundial de la Salud

**OR:** Odds ratio

**lpm:** latidos por minuto.

**rpm:** respiraciones por minuto.

**RI:** Rango intercuartílico

**RR:** Riesgo Relativo

**SFC:** Síndrome de Fatiga Crónica

**TSH:** Hormona Estimulante del Tiroides

**UCV:** Unidades de Cambio Vital

**VEB:** Virus de Epstein Barr

**VSG:** Velocidad de Sedimentación Glomerular



# ÍNDICE DE TABLAS

---

Tabla 1. Clasificación de la astenia en la CIE-10.....	26
Tabla 2. Clasificación de la astenia en la CIAP-2. ....	28
Tabla 3. Estudios de prevalencia e incidencia de astenia. ....	35
Tabla 4: Prevalencia de los estados de fatiga.....	39
Tabla 5. Estudios epidemiológicos de astenia cuya fuente es la historia clínica informatizada. ....	42
Tabla 6: Clasificación de las causas de astenia .....	50
Tabla 7: Síntomas relacionados con la astenia primaveral.....	53
Tabla 8: Causas de astenia de origen orgánico.....	56
Tabla 9: Endocrinopatías que pueden cursar con astenia.....	58
Tabla 10: Signos y síntomas orientativos de la astenia de origen endocrino. ....	60
Tabla 11: Prevalencia estimada de fatiga en enfermedades neurológicas.....	62
Tabla 12: Fármacos que producen astenia.....	65
Tabla 13: Algunas enfermedades de etiología desconocida que cursan con astenia.....	68
Tabla 14: Criterios diagnósticos del SFC. (Holmes, 1988) .....	72
Tabla 15. Criterios diagnósticos del SFC. (Fukuda, 1994).....	73
Tabla 16. Factores a considerar en la etiopatogenia de la fatiga crónica. ....	74
Tabla 17. Fármacos recomendados para el tratamiento inicial de pacientes con fibromialgia .....	78
Tabla 18: Causas y prevalencia de astenia en AP en función del tiempo de evolución .....	81
Tabla 19. Escalas de fatiga más frecuentemente utilizadas.....	83
Tabla 20. Características distintivas entre origen orgánico y funcional .....	89
Tabla 21: Diagnóstico diferencial según la correcta definición de fatiga.....	89
Tabla 22. Signos o síntomas de alarma .....	90
Tabla 23. Cocientes de probabilidad de algunos hallazgos de la anamnesis y la exploración. ....	92
Tabla 24. Solicitud de analítica en pacientes con astenia de cuatro semanas de evolución en AP.....	95
Tabla 25. Análisis a considerar en pacientes con Fatiga Inexplicada. ....	95
Tabla 26. Estudios que relacionan la fatiga con ansiedad y depresión. ....	99
Tabla 27. Criterios de Inclusión y exclusión del Estudio I. ....	120
Tabla 28. Ciclo Vital Familiar de la OMS.....	122
Tabla 29. Escala de Reajuste Social de Holmes y Rahe.....	123
Tabla 30. Valoración del estado psicopatológico. Escala de Goldberg .....	125
Tabla 31. Criterios diagnósticos para la clasificación de fibromialgia .....	126

Tabla 32. Criterios de Inclusión y exclusión del Estudio II. ....	130
Tabla 33. Características sociodemograficas de los pacientes. ....	136
Tabla 34. Antecedentes personales y estilos de vida de los pacientes con astenia.....	138
Tabla 35. Características de la astenia.....	139
Tabla 36. Descripción de los valores medios de la exploración física .....	139
Tabla 37. Hallazgos exploratorios alterados .....	140
Tabla 38. Hallazgos analíticos con significación clínica en pacientes con astenia.....	141
Tabla 39. Parámetros analíticos basales en pacientes con astenia.....	141
Tabla 40. Cocientes de probabilidad de los síntomas, signos y pruebas complementarias .....	142
Tabla 41. Causas de astenia en la población estudiada.....	143
Tabla 42. Características de los pacientes que se asocian a astenia crónica a los seis meses.....	145
Tabla 43. Antecedentes y estilos de vida de pacientes asociados a astenia crónica a los 6 meses... 146	
Tabla 44. Características de la astenia que se asocian con la cronificación a los seis meses.....	147
Tabla 45. Hallazgos exploratorios asociados a astenia crónica a los seis meses.....	148
Tabla 46. Comparación de los valores medios de las determinaciones analíticas realizadas.....	149
Tabla 47. Comparación según desenlace a los 6 meses de los hallazgos analíticos con significado clínico .....	149
Tabla 48. Características basales de los pacientes clasificados según desenlace de la astenia a los doce meses.....	150
Tabla 49. Características de los pacientes que se asocian a astenia crónica a los doce meses.....	151
Tabla 50. Antecedentes y estilos de vida de pacientes asociados a astenia crónica a los 12 meses. 152	
Tabla 51. Variables que en regresión logística se asociaron a astenia crónica a los 6 meses (M1) ..	153
Tabla 52. Variables que en regresión logística se asociaron a astenia crónica a los 6 meses (M2) ..	153
Tabla 53. Incidencia acumulada anual de astenia por grupos de edad. Años 2009-2014. ....	155
Tabla 54. Principales características del total de la población estratificadas por edad. ....	157
Tabla 55. Descripción de las variables a lo largo de los años 2009-2014.....	158
Tabla 56. Número de casos y porcentaje según TSI en menores de 65 años.....	162
Tabla 57. Estructura Sanitaria del Servicio Madrileño de Salud. ....	194
Tabla 58. Ordenación Sanitaria de Madrid 2004-2013. ....	195
Tabla 59. Tramos de aportación de la Tarjeta Sanitaria Individual. ....	197
Tabla 60. Porcentaje de aportación de la TSI en función de los tramos de renta.....	197

# ÍNDICE DE FIGURAS

---

Figura 1. Diagrama de flujo para la evaluación de la fatiga crónica. ....	37
Figura 2: La prevalencia de los estados de fatiga. ....	39
Figura 3 HCE en AP: SNS 2006-2011 .....	41
Figura 4. Superposición de diagnósticos. ....	69
Figura 5: Solapamiento entre los síndromes sistémicos. ....	70
Figura 6. Localización de los puntos dolorosos ACR 1990 . ....	76
Figura 7. Cronograma de visitas .....	127
Figura 8. Causas agrupadas de astenia en la población estudiada. ....	143
Figura 9. Incidencia acumulada anual de astenia 1000 hab/año en la CM. 2009-2014 .....	154
Figura 10. Incidencia Acumulada de astenia por sexo en la CM. Años 2009-2014.....	154
Figura 11. Incidencia Acumulada de astenia por grupos de edad en la CM. Años 2009-2014. ....	155
Figura 12. Incidencia Acumulada de astenia por sexo y grupos de edad en la CM. Años 2010-2014. ....	156
Figura 13. N° de casos de astenia en la CM, según Dirección Asistencial.....	159
Figura 14. Incidencia acumulada de astenia en cada Dirección Asistencial de la CM .....	160
Figura 15. Distribución de la incidencia acumulada de astenia 1000 habitantes/año por zona básica de salud en la Comunidad de Madrid, Años 2010-2014. ....	160
Figura 16. Distribución mensual de casos nuevos de astenia en la CM. Años 2009-2014.....	161
Figura 17. Distribución mensual de casos nuevos de astenia por tramos etarios en la CM. 2009-2014 .....	161
Figura 18. Distribución por TSI en menores de 65 años.....	162



# RESUMEN



# RESUMEN

---

## Introducción

La astenia o fatiga se define como la sensación subjetiva de falta de energía o agotamiento físico y/o mental, no necesariamente asociado a ninguna actividad física, que conlleva la disminución de la capacidad para trabajar y llevar a cabo las tareas habituales. Presenta importantes diferencias culturales en la definición y su prevalencia se sitúa en el 25% según estudios sobre población consultante (pico máximo de edad entre 15 y 34 años, y una proporción mujer /hombre 2/1). Se considera el séptimo motivo de consulta en Atención Primaria. Los estudios que han descrito la incidencia tienen una gran variabilidad metodológica y de definición de caso, la mayoría se centran en el estudio de la incidencia de síndrome de fatiga crónica obteniendo resultados de 25,8 a 87 pacientes por 100.000 personas/año.

En la literatura se recogen múltiples causas de astenia: biológicas, psicológicas y sociales, aunque la evidencia empírica es muy limitada. En Atención Primaria son identificadas con mayor frecuencia las siguientes causas: a) psicógenas: ansiedad y depresión; b) fisiológicas: exceso de actividad, tiempo de sueño insuficiente, vida sedentaria, dieta inadecuada, envejecimiento; c) orgánicas: enfermedades infecciosas, cardiovasculares, metabólicas, renales, hepáticas, neurológicas, neoplásicas, d) tóxicos y fármacos: alcohol, cocaína, drogas de diseño, antihipertensivos, antihistamínicos, benzodiazepinas, neurolepticos, antiepilépticos. e) causa desconocida: fatiga crónica y síndrome de fatiga crónica

Los estudios que evalúan el abordaje diagnóstico de la astenia con una anamnesis, exploración física estructurada y una batería de pruebas de laboratorio, consiguen un diagnóstico etiológico en el 65-70% de los pacientes, precisando derivación a atención especializada en un 2% de los casos. Un tercio de los pacientes con astenia presentan alteraciones analíticas, siendo de relevancia clínica tan sólo en un 9% de los casos. Hay diferentes propuestas sobre el manejo de las pruebas complementarias ante la consulta de un paciente por astenia.

En el 75% de los pacientes se estima que habrá desaparecido la astenia antes de seis meses. La cronificación de la sintomatología sin causa que lo justifique tiene una prevalencia que varía entre el 1 y el 10% dependiendo de la población estudiada (hospitalaria o Atención Primaria), la definición que se utilice y de los distintos criterios diagnósticos. En una cohorte que incluyó a 1000 pacientes, en el 9% no se encontró una causa que explicara su astenia, diagnosticándose de síndrome de fatiga crónica un 0,3%, un 0,4% o un 1% según se utilizaron los criterios del *Centers for Disease Control and Prevention*, los criterios Británicos o los criterios Australianos respectivamente.

Los estudios que analizan el papel de la edad, el nivel de estudios, la situación laboral y los estilos de vida en la cronificación de la astenia aportan resultados contradictorios. Para algunos autores la cronificación es más frecuente en mujeres jóvenes y con nivel cultural alto, mientras que otros lo refieren asociado a una mala percepción de salud, a enfermedades crónicas, quejas psicosociales y a un mayor nivel de consumo de medicamentos y de recursos. En mujeres, la prevalencia más alta se describe en las que combinan el trabajo con el cuidado de los hijos y entre los hombres los que tienen menor nivel de salud. Se ha encontrado asociación con el tipo de trabajo, siendo más frecuente en los trabajos cuyo desempeño supone un esfuerzo intelectual, frente a aquellos que suponen un esfuerzo físico. Particularmente si el empleo contempla abordaje de problemas sociales y estrés psicológico, concluyendo que la fatiga puede ser una señal de *burn out*. La cronificación de la astenia tras un proceso infeccioso se ha asociado con la presencia de comorbilidad psiquiátrica, adversidades sociales o alteración emocional.

Las revisiones sistemáticas concluyen que tiene mejor pronóstico la astenia de evolución menor de 3 meses en Atención Primaria y peor pronóstico la edad avanzada, las enfermedades mentales y la creencia por parte del paciente de que la causa es física. Para otros autores el mal pronóstico se asocia con una mala situación social. Se destaca la importancia de un diagnóstico y abordaje precoz de la astenia persistente sin causa explicable para evitar su cronificación ya que parece mejorar claramente el pronóstico.

La astenia crónica junto con el colon irritable y la lumbalgia crónica son tres de los síntomas somáticos de consulta más frecuentes. En los últimos años hemos asistido a dos situaciones: el aumento de consultas de pacientes con astenia, y el reconocimiento administrativo de la invalidez por síndrome de fatiga crónica.

Consideramos que en Atención Primaria los pacientes con fatiga prolongada sin causa etiológica, excepcionalmente cumplen criterios de síndrome de fatiga crónica. Algunos de estos pacientes tienen trastornos psiquiátricos, otros problemas sociales y un alto porcentaje presentan un malestar emocional que no debería ser etiquetado como enfermedad.

## **Hipótesis**

Existen ciertos factores en los pacientes que consultan por astenia en Atención Primaria que predisponen al desarrollo de astenia crónica.

Una anamnesis y exploración física dirigidas, junto con unas pruebas complementarias protocolizadas permiten conseguir un diagnóstico etiológico en la mayoría de los pacientes que consultan por astenia en este nivel de atención.

La incidencia anual de consultas por astenia en Atención Primaria es elevada y puede ser estudiada utilizando como fuente la historia clínica informatizada.

## **Objetivos**

### **Objetivo general**

Estudiar la epidemiología, la etiología y el abordaje diagnóstico de la astenia y los factores que predicen su evolución a la cronicidad en Atención Primaria.

### **Objetivos específicos**

1. Describir el perfil de los pacientes que consultan por astenia de más de 2 semanas y menos de 6 meses de evolución en Atención Primaria.
2. Describir las causas de astenia de la población estudiada.
3. Evaluar el rendimiento diagnóstico de la anamnesis, la exploración física y de las pruebas complementarias en dicha población.
4. Describir qué características de los pacientes que consultan por astenia de más de 2 semanas y menos de 6 meses de evolución en Atención Primaria predicen la persistencia de los síntomas a los 6 de evolución.

5. Estimar la incidencia de consultas por astenia (A04) en Atención Primaria en la comunidad de Madrid durante el período 2009-2014.
6. Describir el perfil de los pacientes que han consultado por primer episodio de astenia en Atención Primaria y su localización geográfica.

## **Material y métodos**

Para poder responder a los objetivos el estudio se llevó a cabo en dos etapas:

**Estudio I:** Para dar respuesta a los objetivos 1, 2, 3 y 4 se ha realizado un estudio observacional analítico prospectivo de tipo cohorte de un año de seguimiento en los pacientes que consultaron por astenia en cinco centros de salud de los municipios de Leganés y Fuenlabrada de la Comunidad de Madrid (2006-2009).

Se realizó un muestreo consecutivo de los pacientes que consultaron en los Centros de Salud por astenia, definida como "sensación subjetiva de falta de energía o agotamiento físico y/o mental no necesariamente asociado a ninguna actividad física, con disminución de la capacidad para trabajar y llevar a cabo las tareas habituales. N=336.

Se recogieron variables sociodemográficas, de anamnesis, exploración física y pruebas complementarias con tres visitas de seguimiento, a las dos semanas, a los seis y doce meses. Se describieron cada una de las variables con sus correspondientes intervalos de confianza, análisis bivariante y multivariante (regresión logística), siendo la variable dependiente el diagnóstico de astenia crónica a los seis meses de seguimiento y las independientes las variables que en el análisis bivariado resultaron asociadas a la persistencia del síntoma. Se calcularon la sensibilidad, especificidad, valores predictivos positivos y negativos de los síntomas, signos y pruebas diagnósticas.

**Estudio II:** Para dar respuesta a los objetivos 5 y 6 se ha realizado un estudio observacional longitudinal retrospectivo de incidencia para cada anualidad. Se incluyen los nuevos casos en cada año de astenia (registro de diagnóstico de astenia en la HCI de AP código CIAP A04 Astenia/Cansancio/Debilidad general) registrados en los 262 Centros de Salud de la Comunidad de Madrid durante el período 2009 a 2014; considerando el período de observación para cada uno de los años de 1 de enero a 31 de diciembre.

Se recogieron variables sociodemográficas (edad, género, dirección asistencial, grupo de aportación e incidencia de astenia anual y por meses). Se recogió el grupo de aportación de la tarjeta sanitaria individual (TSI) como aproximación al nivel socioeconómico. Se calcularon las incidencias-año por 1000 habitantes en el periodo 2010-2014 de forma global y estratificando por sexo y grupos de edad.

## **Resultados**

**Estudio I:** Se incluyeron en el estudio 299 pacientes, reclutados por 35 médicos de Atención Primaria en cinco centros de salud de la antigua Área 9 de la Comunidad de Madrid (municipios de Leganés, Fuenlabrada y Humanes de Madrid). Se realizó seguimiento a los seis meses de 246 pacientes y a los doce meses de 139, lo que supuso unas pérdidas en el seguimiento del 18% y del 46,54% a los seis y doce meses, respectivamente.

La edad media fue de 43,5 años (IC 95% 41,63- 45,46). La edad mínima de 15 y la máxima de 87 años. El 73,6 % fueron mujeres. El 98,7% de nacionalidad española y el 76,4% de los pacientes procedían de zonas urbanas. El 55,9% de los pacientes eran trabajadores en activo y un 5,2% estaban en situación de incapacidad temporal. La jornada laboral de los trabajadores en activo tenía una duración media de 32,29 horas (18,42) con una mediana de 35 y un RI (12-40). El 44,6% tenía estudios primarios y un 6,9% no había realizado ningún tipo de estudios. La mediana de hijos por paciente fue de 1 RI (0-2). El 57,6% de los pacientes realizaba sin ayuda las tareas domésticas y un 9,8% eran además cuidadores de pacientes inmovilizados.

Entre los antecedentes personales el 41,2 % presentaban antecedentes de ansiedad y el 32,2% de depresión. Respecto a los hábitos de vida, el 68,9% no realizaba ejercicio de forma habitual y un 20,7% realizaba ejercicio según recomendaciones cardiosaludables. El 36,3% eran fumadores. El 72,6% no consumía alcohol.

No se encontraron hallazgos patológicos significativos en la exploración, que incluía auscultación cardíaca y pulmonar, exploración abdominal, reflejos osteotendinosos, búsqueda de atrofas musculares y adenopatías patológicas. Dentro de los parámetros analíticos, un 6,2% de los pacientes tenían algún hallazgo con significación clínica en el hemograma y un 6,4% en la bioquímica (incluyendo perfil hepático, renal e iones). La TSH estaba alterada en un 4,6% de los pacientes y la VSG en el 1%. Fueron derivados a atención especializada el 3,7% de los pacientes.

El 26 % de las causas encontradas tenían un origen orgánico y el 38% se debían a trastornos ansiosodepresivos o adaptativos. Un 12,2% fueron clasificados como reactivos a sobrecarga, bien del cuidador, bien por motivos laborales. La astenia estacional, en muchos casos en relación con alergia primaveral y consumo de antihistamínicos, fue del 10 % del total. Un 7,3% se diagnosticó de astenia idiopática. Ningún paciente cumplía criterios de síndrome de fatiga crónica.

Persiste la astenia a los seis meses en el 64% de los pacientes, en el 7% sin causa etiológica. De los 139 pacientes en los que se pudo completar el seguimiento a los doce meses, en el 55,4% había desaparecido la astenia, el 41% se mantenía con causa etiológica y un 3,6% presentaba astenia sin causa etiológica.

Los factores que se asociaron a astenia crónica fueron la edad OR=1,04(1,02-1,07), ser mujer OR=6,07(2,72-13,69), tener antecedente de ansiedad OR= 2,68(1,39-5,17), haber tenido más de un acontecimiento vital estresante en el último año OR= 7,20 (2,01-25,76).

**Estudio II:** Se registraron 487.984 casos nuevos de astenia (A04) en la historia clínica en la Comunidad de Madrid en el periodo comprendido del 2009-2014. El número de nuevos casos se mantuvo estable a partir de 2010, con una incidencia que va desde un máximo de 13,68 casos por 1000 hab/año en 2009, hasta un mínimo de 12,25 casos por 1000 hab/año en 2013.

La incidencia fue mayor en mujeres y en mayores de 65 años en toda la serie. La incidencia en mujeres fue más del doble que la de los hombres de manera constante a lo largo de los seis años. En las mujeres el valor máximo 18,46 x 1000 habitantes/año vs. 8.39 x 1000 habitantes/año de los hombres en 2009, 17,03 vs. 7,08 x 1000 habitantes/año en 2013.

Los mayores de 65 años tenían una incidencia mayor durante todo el periodo, con tendencia ascendente, mientras que en los jóvenes se mantuvo estable tras un primer descenso del 2009 al 2010. En los mayores de 65 años la incidencia anual ha ido aumentando de 17,12 x 1000 habitantes/año en 2009 a 20.03 x 1000 habitantes/año en 2014 mientras que en la población entre 14 y 65 años la incidencia ha ido disminuyendo pasando de 15,17 x 1000 habitantes/año en 2009 a 13,55 habitantes /año en 2014.

El 18,74% de los nuevos diagnósticos de astenia estuvieron concentrados en la Dirección Asistencial Centro, que corresponde al centro urbano de la ciudad de Madrid, siendo menor en norte, oeste y noroeste. En la población joven, al 60% de los pacientes diagnosticados de astenia les corresponde el grupo TSI 004, lo que significa un tramo de renta entre 18.000 y 100.000 euros anuales. El 20% está en el grupo TSI 005, que corresponde a una renta anual superior a 100.000 euros.

Existe un patrón de estacionalidad en las nuevas consultas por astenia, con un pico en los meses de marzo-mayo y el de septiembre-octubre que se observa en todos los grupos de edad.

## **Conclusiones**

1. El perfil de los pacientes que consultan por astenia en atención primaria en nuestra población es el de una mujer de edad media, trabajadora en activo que realizan sin ayuda externa las tareas domésticas y tienen una vida sedentaria. Suelen consumir fármacos que producen astenia, la mayoría están en la fase “final de extensión” del ciclo vital familiar, y han vivido algún acontecimiento vital estresante en el último año. Los pacientes que cronifican tienen una mayor edad, un menor nivel de estudios, se encargan del cuidado de un familiar en domicilio, hacen un mayor consumo de medicamentos y han tenido una infección en el mes previo al inicio de la astenia. El perfil de los pacientes que cronifican sin causa etiológica son mujeres que presentan un patrón de astenia matutino, de inicio insidioso, que no mejora con el reposo y que tienen cambios en el patrón de sueño.
2. Las causas más frecuentes de astenia en población consultante en Atención Primaria han sido los trastornos ansiosodepresivos y adaptativos, seguido de las causas orgánicas, entre las que hay que destacar las infecciones y la patología autoinmune. La astenia estacional es una causa a tener en cuenta en Atención Primaria. La astenia idiopática se ha presentado en un número similar al encontrado en otras cohortes. En ninguno de los casos idiopáticos se pudieron confirmar los criterios de Síndrome de Fatiga Crónica.

3. El porcentaje de pacientes en los que persiste la astenia a los seis meses en nuestra muestra es más elevada que en otros estudios presentándose en más de la mitad de los pacientes incluidos en la cohorte. El que los trastornos ansioso depresivos y adaptativos sean muy prevalentes en nuestra población y la mayor edad de la población pueden explicar estos resultados. Los factores que, tras ajustar un modelo multivariante, se asociaron con cronificar los síntomas a los seis meses fueron la edad, ser mujer, tener antecedentes de ansiedad, haber tenido más de un acontecimiento vital estresante en el último año.
4. El rendimiento diagnóstico de la anamnesis, la exploración física y las pruebas complementarias en la población del estudio, ha sido bajo. En ausencia de datos orientadores en la anamnesis o en la exploración, las pruebas de laboratorio no han aportado información relevante en la mayoría de los pacientes. El hemograma, la TSH y la VSG han sido las pruebas analíticas con mejor rendimiento. Un elevado número de pacientes mejoran de forma espontánea por lo que la observación y la racionalización de la solicitud de las pruebas complementarias son fundamentales para identificar relativamente rápido a los pacientes con mayor probabilidad de tener una causa subyacente.
5. La incidencia de consulta de astenia por 1000 habitantes años en Atención Primaria de la Comunidad de Madrid es destacable y estable en todo el periodo, siendo un motivo de consulta frecuente. El que se haya estudiado la incidencia de astenia como síntoma hace que los resultados obtenidos sean muy superiores a los que se han obtenido en otros estudios que han utilizado como fuente la historia clínica electrónica pero que sus resultados se centraban en la incidencia de síndrome de fatiga crónica o de astenia crónica idiopática pero no estudiaban el síntoma aislado.
6. La incidencia es mayor en mujeres y en mayores de 65 años en todo el periodo, siendo un motivo de consulta en aumento en la población mayor de 65 años y con tendencia a disminuir entre la población más joven. En la zona central urbana de la ciudad es donde se han presentado un mayor número de casos, siendo menor en las zonas más periféricas y rurales, lo que va en consonancia con los estudios que apuntan que las consultas por este síntoma y la cronificación de la astenia está más asociado a la vida en las ciudades.

7. En nuestra población se confirma la posible estacionalidad de las consultas por astenia, coincidiendo con la primavera y el otoño. No se puede concluir sobre el posible efecto del nivel socioeconómico medido por el proxy “tramo de aportación del copago” por su limitada capacidad discriminadora.
8. La aplicabilidad de nuestros resultados en la práctica asistencial se basa en que ante la consulta por síntomas inespecíficos y en concreto en la astenia:
  - ✓ Debemos tener en cuenta el elevado porcentaje de pacientes en los que en atención primaria se puede llegar al diagnóstico etiológico, lo que permite un mejor abordaje terapéutico.
  - ✓ Tener presente que en uno de cada cuatro pacientes la consulta por astenia responde a una enfermedad orgánica. Independientemente de la edad, se deben tener muy presentes los signos de alarma.
  - ✓ Solicitar las pruebas complementarias de forma estructurada y razonada, seriando e individualizando su indicación.
  - ✓ Considerar que los procesos psicopatológicos y los trastornos adaptativos están presentes en un alto porcentaje de las consultas por astenia en atención primaria por lo es fundamental, enfocar el manejo de estos pacientes de forma integral desde un punto de vista biopsicosocial, abordando tantos los aspectos más biológicos como la dimensión subjetiva y la dimensión social y cultural de la enfermedad.
  - ✓ Escuchar al paciente, apoyar, legitimar, mostrar respeto y empatía y establecer una buena relación médico paciente deben formar parte rutinaria de la entrevista clínica, y son claves para el abordaje de los síntomas inespecíficos.



# INTRODUCCIÓN



# INTRODUCCIÓN

---

La palabra astenia procede del griego α [a]: "carecer", y σθένος [sthénos]: "fuerza", "poder" y puede definirse como la sensación subjetiva de falta de energía o agotamiento físico y/o mental, debilidad, durante o después de las tareas habituales, no necesariamente asociado a ninguna actividad física, que conlleva la disminución de la capacidad para hacer vida normal o tener que esforzarse para realizar actividades habituales(1). Es un síntoma subjetivo e implica un conjunto de sensaciones vagas, distintas para cada individuo, que se perciben y expresan a través del sistema nervioso y del sistema muscular. Se puede considerar a la fatiga como el cansancio que se produce después del esfuerzo, y a la astenia como la misma sensación, pero sin esfuerzos que la justifiquen (2). En la definición de la Real Academia de la Lengua Española, se pueden confirmar estos matices en las definiciones de astenia, cansancio y fatiga (3).

En la práctica clínica, los tres términos son utilizados como sinónimos y en las clasificaciones internacionales de enfermedad son identificadas con un mismo registro.

La Clasificación Internacional de Enfermedades<sup>1</sup> en su décima edición, (CIE-10) incluye el término astenia en varias categorías diagnósticas (4–7).

El diagnóstico general de astenia queda incluido en el capítulo XVIII (R00-R99) de "Síntomas, signos y hallazgos anormales clínicos y de laboratorio, no clasificados en otra parte": Códigos R53 Astenia, asténica, R53.1 Astenia. Cansancio. Debilidad, R54 Astenia senil (Tabla 1).

---

<sup>1</sup>CIE 10. determina la clasificación y codificación de las enfermedades y una amplia variedad de signos, síntomas, hallazgos anormales, denuncias, circunstancias sociales y causas externas de daños y/o enfermedad. El propósito inicial era la realización de una "lista de causas de muerte", cuya primera edición la realizó el Instituto Internacional de Estadística en 1893. La OMS se hizo cargo de la misma en 1948, en la sexta edición, la primera en incluir también causas de morbilidad. Desde entonces, la CIE se ha convertido en una clasificación diagnóstica estándar internacional para todos los propósitos epidemiológicos generales y muchos otros de administración de salud.

La astenia miocárdica está dentro del capítulo IX (I00-I99), “Enfermedades del sistema circulatorio”: 50.9 Agotamiento cardíaco (Insuficiencia cardíaca). En el capítulo VI, “Enfermedades del sistema nervioso” (G00-G99), se incluye el Síndrome de astenia postviral (G93.3). El término neurastenia está incluido en el capítulo V (F00-F99) “Trastornos mentales y del comportamiento”, junto con los trastornos neuróticos, secundarios a situaciones estresantes y somatomorfos (F40-49) (5):F48.0 Neurastenia. Describe un síndrome de fatiga física y mental de, al menos, 3 meses de duración. El término se utiliza ampliamente en las clasificaciones en psiquiatría, pero se superpone en muchas ocasiones al diagnóstico de síndrome de fatiga crónica y alteraciones psicológicas como ansiedad y depresión (8). En la interpretación de las formas de presentación de este trastorno inciden de forma muy importante las diferencias culturales (6).

**Tabla 1.** Clasificación de la astenia en la CIE-10.

Capítulo XVIII(R00-R99)	Capítulo V (F00-F99)
<b>R53</b> Asthenia, asténica	<b>F45.3</b> Asthenia cardíaca psicógena. Asthenia cardiovascular psicógena. Asthenia de corazón psicógena. Asthenia miocárdica psicógena. Asthenia neurocirculatoria.
<b>R54</b> Asthenia senil	
Capítulo IX (I00-I99)	<b>F48.0</b> Neurastenia, asthenia nerviosa. Asthenia neurótica. Asthenia psicofisiológica. Asthenia psicógena. Asthenia psiconeurótica. Reacción asténica psicofisiológica
<b>I50.9</b> Asthenia cardíaca. Asthenia cardiovascular. Asthenia de corazón. Asthenia miocárdica.	
Capítulo VI (G00-G99)	
<b>G93.3</b> Síndrome de fatiga postviral	<b>F48.8</b> Psicastenia.

Se realizan dos tipos de interpretaciones difíciles de diferenciar en algunos aspectos. En el primero, el rasgo principal es la queja de un aumento de la fatigabilidad después del esfuerzo mental, que se asocia a menudo con cierta disminución en el desempeño ocupacional y en la eficiencia para cumplir con las tareas cotidianas. Se describe la fatigabilidad mental como una intromisión desagradable de asociaciones y recuerdos distractores, dificultad de concentración y como un pensamiento ineficiente, en general.

En el segundo el síntoma cardinal está puesto en los sentimientos de debilidad física o del cuerpo y en el agotamiento, posterior al esfuerzo mínimo, que se acompaña de una sensación de dolor muscular y de incapacidad para relajarse.

En ambos tipos es frecuente una diversidad de otras sensaciones físicas desagradables, tales como el vértigo, las cefaleas tensionales y las sensaciones de inestabilidad general. Son frecuentes también las preocupaciones por la posible disminución del bienestar mental y físico, la irritabilidad, la anhedonia y grados variables de depresión y ansiedad.

El sueño se halla a menudo perturbado en sus fases inicial e intermedia, aunque puede haber también una importante hipersomnia. Incluye: Síndrome de fatiga (crónica). Excluye: Malestar general, fatiga y debilidad nerviosa (R53). Agotamiento (Z73.0). Síndrome de astenia postviral (G93.3). Psicastenia (F48.8). Astenia sin especificación (R53).

La Clasificación Internacional de Atención Primaria<sup>2</sup> CIAP-2 (9,10), se centra en los episodios de consulta y síntomas, a diferencia de la CIE-10 que lo hace en los episodios de enfermedad e incluye el código astenia en un grupo más amplio de síntomas. Así la astenia tras un cuadro vírico y el síndrome de fatiga crónica, están dentro de la misma categoría general. Esta clasificación es menos exhaustiva y no incluye el diagnóstico de fibromialgia (Tabla 2).

La referencia a la astenia ha estado presente en los tratados médicos desde la antigüedad, describiéndose como un síntoma frecuente, de naturaleza inespecífica, y muy ligado tanto a procesos fisiológicos (falta de sueño, ejercicio,...) como a distintas enfermedades, desde las más leves e intrascendentes, hasta las más graves y mortales (infecciones, tumores,...) pasando por un amplio espectro de patologías tanto físicas, como mentales (estrés, ansiedad o depresión entre las más frecuentes).

---

<sup>2</sup>La WONCA ("Organización Mundial de los Médicos Generales / de Familia") publicó en 1987 la primera edición denominada International Classification of PrimaryCare (ICPC-1). En 1999 se publicó la versión española de la Clasificación Internacional de la Atención Primaria segunda edición (CIAP-2), que también está disponible en formato electrónico (CIAP-2-E). Esta nueva versión permite clasificar por "episodios de atención", concepto más amplio que el hospitalario de "episodio de enfermedad", que incluye: la razón de consulta expresada por el paciente, los problemas de salud detectados por el profesional, y las intervenciones o procedimientos del proceso de atención. La CIAP-2 cuenta con el apoyo internacional de organizaciones de médicos generales / de familia, y está pensada y diseñada por y para la atención primaria de salud, es usada tanto para actividades clínicas, como docentes y de investigación.

**Tabla 2.** Clasificación de la astenia en la CIAP-2.

<b>CATEGORÍA A: Problemas generales e inespecíficos</b>	<b>CATEGORÍA P: Problemas psicológicos</b>
<p><b>A04 Astenia/Cansancio/Debilidad general</b></p> <p>Incluye: Síndrome de fatiga crónica, fatiga postviral, agotamiento, fatiga, laxitud, encefalomiелitis miálgica, letargia.</p> <p>Excluye: Sensación de enfermedad A05, lentitud A 29, golpe de calor A88, fatiga por cambio de uso horario A88, somnolencia P06.</p>	<p><b>P78 Neurastenia/surmenage.</b></p>

Desde la formulación a finales de la década de los ochenta del siglo XX (11,12), de enfermedades y síndromes actuales (fibromialgia, síndrome de fatiga crónica, síndrome químico múltiple...) que cursan con síntomas de naturaleza casi exclusivamente subjetiva, y lesiones difícilmente objetivables, que complican la definición y el acuerdo en los criterios diagnósticos, que suelen definirse mediante consensos de expertos (13,14) hemos asistido a la búsqueda de antecedentes históricos que justifiquen y, en cierto modo, legitimen estas nuevas enfermedades (15,16).

Tanto la clorosis, la hipocondria y la neurastenia presentan similitudes con categorías diagnósticas actuales como la fibromialgia y el Síndrome de la Fatiga Crónica.

Aunque ya en los Aforismos hipocráticos pueden encontrarse referencias al cansancio como síntoma frecuente de enfermedades (17), una de las primeras referencias históricas que se reconocen como antecedente tanto del síndrome de fibromialgia como del síndrome de fatiga crónica (18) es la obra que el británico Richard Mannigham (1690-1759) publicó en 1750 y en la que aporta observaciones clínicas de pacientes con un amplio espectro de quejas y síntomas, como cansancio y dolor, sin una clara relación causal (19). Ya en el siglo XIX, el internista norteamericano Austin Flint, Jr. (1836-1915), hijo del famoso médico del mismo nombre –Austin Flint (1812-1886)- al que se debe la descripción del soplo sistólico característico que se ausculta en pacientes con insuficiencia aórtica (20), describió cuadros de “agotamiento nervioso” (21). Un concepto al que George Beard denominó “neurastenia” en 1869 (22).

El uso del término neurastenia se generalizó a partir de 1880, momento en el que Beard publicó su monografía más difundida (23). Para este autor, se trataba de una enfermedad funcional del cerebro consistente en un agotamiento ocasionado por un excesivo trabajo o tensión de tipo preferentemente intelectual. Como causas predisponentes consideró la dispepsia, las enfermedades cardiovasculares que conllevaban una mala nutrición cerebral, o los excesos sexuales, además de una cierta predisposición hereditaria.

Los síntomas de la neurastenia podían ser muy variados e incluían cefaleas, pesadillas, insomnio, fatiga, dispepsia nerviosa (causa y síntoma a la vez), irritabilidad uterina en mujeres e impotencia en hombres, irritación espinal, fobias como claustrofobia, agorafobia y miedo de contaminación, entre muchas otras, una debilitante sensación de falta de esperanza y una voluntad débil. Junto a ellos se describían otros síntomas menos frecuentes, a la vez que diversos y variables, como temblores, taquicardia, palpitaciones, opresión, pérdida parcial de la memoria, imposibilidad de fijar la atención y de trabajar, irresolución, irritabilidad, abulia, abatimiento, pensamientos tristes e hipocondríacos, obsesiones, etc.

Para Beard, el avance de la civilización moderna, caracterizada por el telégrafo, el avance de la ciencia o la educación de las mujeres, había sometido a los americanos y su energía nerviosa a un estado particularmente vulnerable. De acuerdo con los nuevos conocimientos sobre el funcionamiento del sistema nervioso y del concepto de “energía nerviosa”, Beard creía que la modernidad agotaba el suministro limitado de energía nerviosa, produciendo casos de neurastenia (24).

La elevada incidencia de neurastenia no era solo consecuencia de las nuevas tensiones de la vida moderna, sino también reflejaban una emergente cualidad americana: la diátesis nerviosa. La neurastenia aparecía como una enfermedad típica del hombre joven americano de profesión preferentemente liberal; hombres de negocios cuyo intenso trabajo, de tan prometedores resultados en un mundo nuevo regido por la inseguridad del mercado, requerían un gran esfuerzo intelectual, una “tensión cerebral” y un desgaste del sistema nervioso que daría lugar a la neurastenia.

La nueva enfermedad afectaba también a mujeres, aunque con una menor visibilidad que era explicada por su mayor capacidad de sacrificio. La neurastenia en las mujeres tenía una consideración de estado psíquico particular (25,26). En el caso de las

clases menos pudientes la neurastenia se atribuía al exceso de trabajo, a la miseria, a los vicios y al papel de la herencia.

La neurastenia alcanzó su punto más álgido de popularidad a finales del siglo XIX y principios del siglo XX (16,27). En países como Alemania, Inglaterra, Francia o España, médicos de diferentes especialidades, neurólogos, ginecólogos y psiquiatras contribuyeron a la conceptualización y tratamiento de la enfermedad. Pero, al contrario que en Estados Unidos, donde la enfermedad se asoció con el progreso, en Europa adquirió un tono decididamente pesimista ya que se ligó con la degeneración, una de las principales preocupaciones sociales y médicas de la época (28,29).

En todo caso, aunque los médicos aventuraban hipótesis etiopatogénicas diversas, la enfermedad era definida según criterios clínicos (25). Solo, a modo de ejemplo, cabe señalar cómo en 1882, el español Alberto Díaz de la Quintana, hablaba de la neurastenia como una patología “de moda”, definiéndola como “falta de fuerza nerviosa” cuyo estudio de las causas y los orígenes aún no había concluido, lo que generaba inseguridad en el tratamiento. No obstante, describe dos grandes causas que constan en los textos como productoras de la neurastenia: las “sobreexcitaciones de las funciones sexuales”, y el “despilfarro nervioso” (26).

Aunque procedente de una tradición médica y nosográfica diferente, la clorosis muestra ciertas semejanzas con la neurastenia que merece la pena destacar. Ambas enfermedades representan dos ejemplos históricos de disociaciones patológicas (hallazgos clínicos en pacientes asintomáticos, síndromes que pueden ser expresión de muy diversas entidades morbosas o síntomas que no tienen un relato morfológico) y de las dificultades que conlleva abordar su diagnóstico con los criterios de la mentalidad científico-natural (25). La clorosis era considerada una enfermedad crónica y de larga duración, propia y exclusiva de las jóvenes, apareciendo en general al inicio de la edad fértil, aunque se podía observar también en ciertas fases de la vida genital, como el embarazo o la menopausia. De evolución insidiosa, la sintomatología que acompañaba a las enfermas de clorosis se caracterizaba por el color amarillo-verdoso de su piel, la decoloración de uñas y labios y, como indicaban los autores de la época, la «flojedad física y moral». A la astenia y el cansancio al menor esfuerzo se sumaban las cefalalgias, las palpitaciones y las sofocaciones, los dolores difusos, las neuralgias y las visceralgias, la amenorrea/dismenorrea, el aumento de la necesidad del sueño, la anorexia, y las alteraciones del tracto intestinal, entre otras manifestaciones(30).

Los partidarios de la naturaleza neurótica de la clorosis, la relacionaban con causas morales intensas y con la precocidad de las pasiones sexuales (31). Con la evolución de los diagnósticos, las antiguas clorosis pasaron a adquirir la condición de síndromes secundarios (en su mayoría se trataba de anemias microcíticas, pero también tuberculosis, endocrinopatías, alteraciones tiroideas, y úlceras gastrointestinales, entre otras) (32).

Aunque se reconocía la inexistencia de una terapéutica para la neurastenia, se administraban una serie de tónicos o reconstituyentes, y se recurría a todo tipo de alternativas terapéuticas, entre las que destacaban las recomendaciones de carácter higiénico-moral que proponía como base de la prevención “cambiar las costumbres y la educación social”. Entre las medidas higiénicas y profilácticas se recomendaban el reposo combinado con un ejercicio moderado, alejar a los pacientes de actividades que comportasen una actividad intelectual importante, y se les ofrecía un “cambio de aires”, alabando los beneficios de la vida rural, sin olvidar una suerte de tratamiento moral que debía estimular la disciplina y la “fuerza de voluntad” de los pacientes (33).



# EPIDEMIOLOGÍA

---

## **Magnitud del problema: prevalencia e incidencia de astenia**

La astenia o fatiga es un síntoma inespecífico muy frecuente en población general. Se estima que entre un 10-30% de los pacientes que consultan por astenia en Atención Primaria (AP). En los estudios en adolescentes hasta un tercio pueden sentir fatiga cuatro o más días a la semana (13,34-36) y entre un 5 y un 20% de la población general puede presentar fatiga durante más de un mes en algún momento de su vida (2,8). La fatiga prolongada, entendida como una sensación persistente de agotamiento o dificultad para realizar una actividad física o intelectual continuada, es un síntoma prevalente en los diferentes niveles asistenciales. Es motivo de considerable preocupación tanto para el paciente que la sufre como para el médico que le atiende. No es infrecuente que se trate de una dolencia o queja reiterada en el tiempo, en distintas consultas, con el mismo o diferentes profesionales.

La prevalencia estimada de astenia en AP varía entre un 6% y un 32%, entre un 5-15% sufren fatiga prolongada (>seis meses), y entre un 0,5%-4,4% tiene síndrome de fatiga crónica, con una gran variabilidad en los diferentes estudios. La incidencia encontrada en Noruega (37) entre los años 2008-2012 fue de 25,8 por 100.000 hab/año (IC 95% 25.2-26.5), con diferencias entre sexos a favor de las mujeres (39.4 frente a 12.9/100.000 hab/año).

La amplia variabilidad que se recoge en los estudios epidemiológicos responde a diferentes factores: por un lado la diferencia en las definiciones utilizadas, el criterio de duración de la astenia o por el ámbito en el que se realiza el estudio.

La definición de astenia y el criterio para considerarla crónica es muy heterogéneo en los diferentes estudios. En algunos casos se considera que la astenia haya sido el motivo principal de consulta, en otros como un hallazgo en la anamnesis (38,39) y, en otras ocasiones, se realiza el diagnóstico basándose en el resultado de un cuestionario de fatiga (40,41). Cuando se utiliza un escala para definir la astenia tampoco existe acuerdo acerca de cuál usar. Se usan cuestionarios distintos, como el Cuestionario General de Salud implantado por Goldberg (HGQ-12) (42,43), la Escala de fatiga de Chalder (41,44), otros

escalas menos habituales como la de Montgomery, o la de Cardenas y Kutner (45), e incluso en otros estudios se usan cuestionarios de elaboración propia (40,46).

Según Skapinakis et al. (47), una definición más específica de fatiga, con criterios más estrictos, se asocia a un aumento de morbilidad psiquiátrica. El grupo diferencia “fatiga inexplicada” en el último mes, neurastenia según la definición de la CIE-10 y síndrome de fatiga crónica (SFC). La prevalencia de fatiga disminuía desde el 7,99% al 1,69% cuando se añadían los criterios somáticos en el diagnóstico del SFC. Cuanto más específica era la definición, mayor era la asociación con depresión y trastorno de ansiedad generalizada, al contrario de lo que previamente habían dicho otros grupos (48).

Con respecto a la clasificación temporal o de duración de la astenia, la fatiga puede dividirse en categorías basándose en el tiempo de evolución. Los criterios más frecuentemente aceptados son fatiga aguda (menos de un mes), fatiga prolongada (FP) (más de un mes), fatiga crónica (FC) (más de seis meses) (49,50), siendo el tiempo de evolución clave para el diagnóstico etiológico (41,51). Sin embargo, distintos estudios utilizan diferente duración para definir la fatiga crónica, desde las dos semanas (39) hasta el año (45,52), pasando por los tres meses (46) y los seis meses habituales (34,40,41).

En las formas agudas el cansancio, los procesos infecciosos, las enfermedades crónicas y los trastornos del estado de ánimo son las causas más frecuentes, mientras que en la astenia crónica lo son la depresión, ansiedad y la fatiga crónica idiopática (53).

Entendemos por fatiga crónica la que se presenta de forma continuada o intermitente durante más de seis meses, lo que acontece entre un 1% y un 10% de la población general (34). Si esta situación tiene una causa conocida o relacionable se denominará fatiga crónica secundaria, en caso contrario, fatiga crónica “inexplicada”.

La definición del SFC requiere el cumplimiento de unos criterios específicos. Estos incluyen la presencia de fatiga persistente o intermitente, inexplicada e invalidante, que no es producto de un esfuerzo excesivo y no mejora con el descanso. Además, el paciente debe presentar de forma crónica y concurrente cuatro o más síntomas de los relacionados como criterios asociados en la definición establecida para esta enfermedad. Los pacientes que presentan fatiga crónica no explicada pero que no reúnen los criterios de SFC entrarían en la situación de fatiga crónica idiopática

**Tabla 3a.** Estudios de prevalencia e incidencia de astenia.

Autor, año	Tipo estudio	n	Medida de astenia	Población	Ámbito	PREVALENCIA				
						Astenia	Fatiga Crónica (FC)	Síndrome de Fatiga Crónica (SFC)	Fatiga Inexplicada (FI)	Fatiga Prolongada (FP)
Kroenke et al, 1988 (45)	P	1159	Problema principal (Cuestionario)	>18 años	H	<b>24%</b> 28%M-19%H	<b>72%</b> >12 meses			
David et al, 1990 (46)	P	611	Principal MC >1 mes (Cuestionario)	>18 años	AP	10,6%M-10,2%H	<b>11,5%</b> 12%M-9%V >3 meses	0,16%		
Cathébras et al, 1992 (52)	P	686	MC principal o secundario	>18 años	AP	<b>13,6%</b> 6,7% MC principal	<b>50-75%</b> >12 meses			
Bates et al, 1993 (40)	C	1000	Cuestionario de cribado de fatiga (2 preguntas)	>18 años	H	<b>32,40%</b>	<b>27%</b> >6 meses	<b>0,3%</b> (IC 95% 0-0,6%) CDC <b>0,4%</b> (IC 95% 0-0,8%) British <b>1%</b> (IC 95% 0,4%-1,6%) Australia	<b>8,5%</b> (>6m)	
Ridsdale et al, 1993 (38)	C	220	MC principal o síntoma importante (Cuestionario)	17-88 años	AP	<b>8,7%</b> IC 95% 8,2%-9,2%				
Fuhrer y Wessely, 1995 (39)	P	3784	MC diagnóstico o síntoma <sup>a</sup> (Cuestionario)	18-64 años	AP	<b>7,6%</b> (MC) <b>3,7%</b> (Dg) <b>30-33%</b> (Síntoma)				
Wessely et al, 1997 (41)	P	2376	Cuestionario de fatiga autoadministrado	18-45 años	AP		<b>11,3%</b> IC 95% 9,6%-12,9% >6 meses	<b>2,6%</b> IC 95% 1,7-3,4% CDC		
Skapinakis et al, 2000 (54)	P	12730	Entrevista mediante la CIS-R <sup>b</sup>	16-64 años	Com.	<b>22,5%</b> (n= 2428) IC 95% 21,6%-23,3% >2 sem FP: <b>15,3%</b> (n= 1630) IC 95% 14,6%-16,1% >2 sem	<b>13,4%</b> (n= 1476) IC 95% 12,7%-14,1% >6 meses	<b>9%</b> (n=970) IC 95% 8,5%-9,6% >6 sem	<b>15,3%</b> (n= 1630) IC 95% 14,6%-16,1% >2 sem	
Cullen et al, 2002 (55)	P	1428	MC principal		AP	<b>25%</b> <b>6,5%</b> MC principal <b>19%</b> MC secundario				

P = Prevalencia  
C = Cohorte

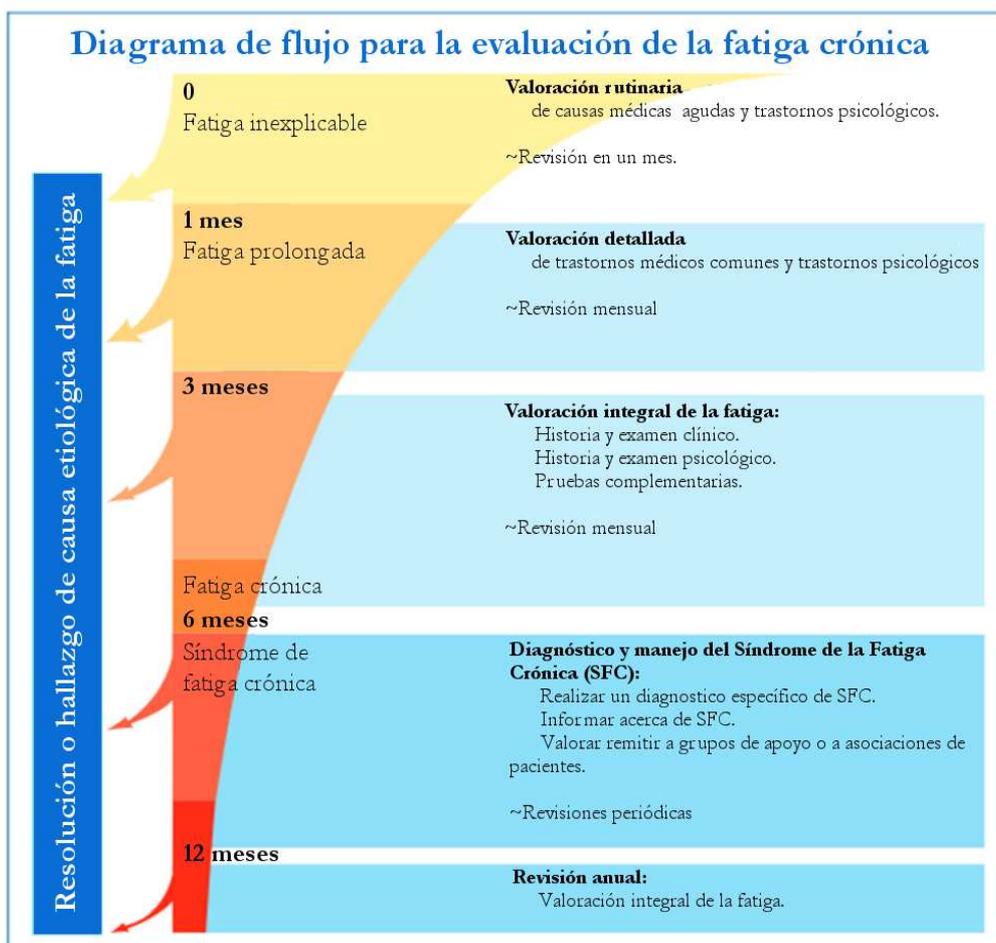
AP = Atención Primaria  
H= Hospital  
Com= Comunidad

MC = Motivo de consulta  
Dg=Diagnóstico

**Tabla 3b.** Estudios de prevalencia e incidencia de astenia.

Autor, año	Tipo estudio	n	Medida de astenia	Población	Ámbito	PREVALENCIA				
						Astenia	Fatiga Crónica (FC)	Síndrome de Fatiga Crónica (SFC)	Fatiga Inexplicada (FI)	Fatiga Prolongada (FP)
Skapinakis et al, 2003(47)	P	5438	Motivo principal de consulta y FI mediante CIDI <sup>c</sup>	18-65 años	AP	<b>6,27%</b> 5,47%-7,18%			<b>7,99%</b> 7,13%-8,85% >1mes	
Kenter et al, 2003(34)	P	168550	Astenia (CIAP) registro en historia clínica	Todas	AP	<b>21% (MC)</b> <b>12% (Dg)</b>	<b>8,4%</b> >6m			
Gallagher et al, 2004(56)	P	Población media 2,4 M (12 años)	Diagnóstico en Historia clínica <sup>d</sup>	Todas	AP	<b>87-49/100.000</b>				
Mears et al, 2004(49)	P	901	Cuestionario de fatiga <sup>e</sup>	11-18 años	AP			<b>0,04%</b>		<b>8%</b> >1m
Skapinakis et al, 2004(57)	P	3201	CIDI	18-65 años	AP				<b>3,5%</b> IC 95% 2,7-4,4	
Wijeratne et al, 2007(58)	C	244	CIE-10 (Neurastenia)	>60 años	AP	<b>27%</b>				
Hardy y Studensky, 2008(59)	C	572	"feeling tired most of the time"	>65 años	AP	<b>43%</b>				
Lamers et al, 2013(60)	P	10123	CIE-10 (Neurastenia)	13-18 años	Com.	<b>3,0%</b>				<b>1,4%</b>
Bakken et al, 2014(37)	C	5809	CIE-10 (G93.3 Fatiga postviral)	>4 años	H			<b>25,8/100.000-año</b> 39.4/100.000-año (M) 12.9/100.000-año(H)		

<sup>a</sup> Datos del estudio de Wessely<sup>b</sup> CIS-R: Revised Clinical Interview Schedule<sup>c</sup> CIDI: Composite International Diagnostic Interview (Sección de neurastenia de la versión para AP)<sup>d</sup> Códigos diagnósticos: SFC/ME, Sd fatiga postviral, fibromialgia, astenia y debilidad.<sup>e</sup> Cuestionarios: Pediatric Fatigue Questionnaire y The Fatigue Scale



**Figura 1.** Diagrama de flujo para la evaluación de la fatiga crónica.

Tomada de: Chronic Fatigue Syndrome. Draft guidelines developed by a Working Group convened by the Royal Australian College of Physicians, 1997(8).

El ámbito o contexto en el que se realiza el estudio condiciona del mismo modo la variabilidad de las prevalencias obtenidas. En los estudios realizados en el ámbito hospitalario, la prevalencia de astenia es mucho mayor, llegando hasta un 25-30% y más del 70% de fatiga crónica (40,45) (figura 2).

Euba et al. (61) realizan un estudio comparativo de las características de los pacientes que cumplían criterios de SFC y formaban parte de una cohorte de AP, frente a pacientes que cumplían los mismos criterios y habían sido derivados al hospital para tratamiento.

Los pacientes del nivel terciario tenían mayor nivel socioeconómico y era más probable que atribuyeran a causas físicas el origen de su enfermedad. Tenían también niveles de astenia más elevados, más síntomas somáticos y mayores limitaciones funcionales. Sin embargo, tenían menos comorbilidad psiquiátrica.

La mayoría de los estudios epidemiológicos se han llevado a cabo en países desarrollados. Skapinakis et al.(43) hacen un análisis secundario de un estudio colaborativo, longitudinal y multicéntrico de la OMS que analiza problemas psicológicos en Atención Primaria en catorce países (62), tratando de encontrar diferencias culturales entre países con distinto nivel de desarrollo, en la prevalencia de astenia.

La prevalencia media de astenia inexplicada fue de 7,99% (IC 95% 7,13-8,85) pero con diferencias que varían desde 2,26 (IC 95% 1,17-4,33) hasta 15,05 (IC 95% 10,85-20,49) siendo mayor en los países más desarrollados. Sin embargo, la presencia de fatiga como principal motivo de consulta era mucho más frecuente en países en desarrollo variando desde 17,12 (IC 95% 13,18-21,94) hasta 0,19 (IC 95% 0-0,76). Las diferencias eran estadísticamente significativas en ambos casos.

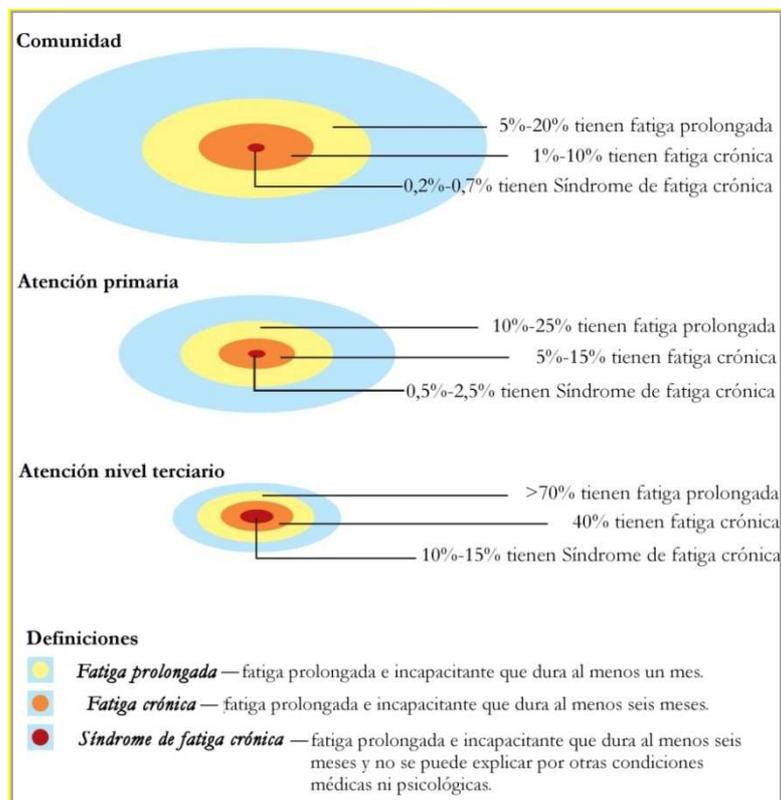
Los autores tratan de explicar estas diferencias quizá debidas a que, en países desarrollados, se relaciona con frecuencia la astenia con causas psicosociales tales como trabajo, familia y estilos de vida, que no justificarían una consulta médica.

Presentan mayor frecuencia de astenia en respuesta a preguntas directas, pero acuden menos por este motivo al Centro de Salud. Sin embargo, en países en vías de desarrollo no existiría esta relación, por lo que consultarían más (43).

**Tabla 4:** Prevalencia de los estados de fatiga

<b>Predominio de fatiga prolongada (FP), fatiga crónica (FC) y síndrome de fatiga crónica (SFC) en atención primaria.</b>			
<b>Estudio</b>	<b>FP</b>	<b>FC</b>	<b>SFC</b>
Buchwald et al, 1987, USA(63)	–	21%	–
Kroenke et al, 1988, USA(45)	23,8%	–	–
David et al, 1990, UK(46)	10,5%	–	0,16%
Cathebras et al, 1992, Canada(52)	13,6%	5,7%	–
Bates 1993, USA(40)	–	27%	0,3%-1,3%
Katerndahl 1993, USA(64)	6,9%	–	–
McDonald et al, 1993, UK(65)	–	112%	2,5%
Walker et al, 1993, USA(66)	6,7%	–	–
Pawlikowska et al, 1994, UK(67)	–	18.3%	–
Buchwald et al, 1995, USA(68)	–	19%	0,1%-0,3%
Hickie et al 1996, Australia(69)	25%	–	0,3%-1,3%
Wessely et al 1997, UK(41)	–	11,3%	0,5%-2,6%

Tomadas de: Chronic Fatigue Syndrome. Draft guidelines developed by a Working Group convened by the Royal Australian College of Physicians, 1997(8).



**Figura 2:** La prevalencia de los estados de fatiga.

## **Fuentes de información para la investigación epidemiológica en AP**

La Atención Primaria de salud es el eje central del sistema sanitario. En España, el Sistema Nacional de Salud da cobertura sanitaria al 95% de la población. La AP suele ser la puerta de entrada del sistema sanitario; es donde se atienden y resuelven en torno al 90% de los problemas de salud y es, además, donde regresan la mayoría de los pacientes que han sido atendidos en otros niveles asistenciales (70). La AP proporciona una atención longitudinal a lo largo de la vida y por su concepción de atención integrada, incluye elementos de diagnóstico, prevención, tratamiento, seguimiento de patologías crónicas y rehabilitación.

El médico de familia es el profesional sanitario que dispone de mayor información clínica de interés sobre el paciente (prescripciones, indicaciones, diagnósticos, síntomas y signos, intervenciones, acontecimientos inesperados, fallecimientos, etc.) ya que unifica la información que tiene del paciente en su práctica asistencial y la que recibe de otros profesionales del sistema sanitario (71).

Los datos obtenidos en el proceso de atención quedan registrados en la historia clínica del individuo, mediante anotaciones de la anamnesis, las exploraciones realizadas, los diagnósticos, las interconsultas a otros profesionales y las decisiones terapéuticas, incluyendo los fármacos prescritos. La informatización de las historias clínicas permite disponer de una fuente de información excepcional para la investigación epidemiológica.

Por otra parte, no conviene olvidar que el ámbito donde se realizan los estudios afecta de forma significativa a la aplicabilidad de los resultados a la estimación real de la incidencia, prevalencia y frecuencia de los estadios, al conocimiento de la historia natural de los problemas de salud, al valor predictivo de las pruebas diagnósticas o a la efectividad de los tratamientos.

Los datos administrativos, clínicos, preventivos y sociales obtenidos en el proceso de atención de los pacientes, tanto directa como indirectamente, quedan registrados en la historia clínica del individuo. En el año 2007, el 98,8% de los casi 40 millones de ciudadanos con TSI en España, estaban adscritos a Centros de Salud que disponían de una herramienta informática para facilitar la gestión asistencial (72) y en 2011, catorce Comunidades Autónomas, entre las que se encuentra Madrid, disponían de una Historia Clínica Electrónica (HCE) de AP, que puede consultarse desde cualquier centro de salud de la Comunidad (figura 3).



**Figura 3** Historia Clínica Electrónica en Atención Primaria: implantación de sistemas que permiten consultar la HCE de toda la comunidad autónoma.SNS 2006-2011

*Tomado de: "Las TIC en el Sistema Nacional de Salud". El Programa Sanidad en Línea. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Comunidades Autónomas. Ministerio de Industria, Energía y Turismo. Con el apoyo del Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER); 2012 Jul. Disponible en: [http://www.red.es/redes/sala-de-prensa/centro-de-documentacion?id\\_doc=10222&quicktabs\\_3=2](http://www.red.es/redes/sala-de-prensa/centro-de-documentacion?id_doc=10222&quicktabs_3=2)*

Aunque la principal función de la HCI es la asistencial, cada vez despierta un mayor interés su explotación para realizar estudios epidemiológicos, clínicos, de utilización de recursos sanitarios, de evaluación de la calidad asistencial, así como para la planificación y gestión sanitaria (73,74)

La HCI supone una fuente de datos secundaria, en contraposición a los datos primarios, recogidos directamente para la realización del estudio. Sus principales ventajas radican en que son fuentes de datos rápidas, sencillas y económicas. Además, si los registros son exhaustivos, permiten obtener información de toda la población atendida y por todos los profesionales, minimizando las pérdidas. Sin embargo, dado que contienen datos recogidos para otras finalidades, por diferentes personas y sin poder asegurarse la suficiente meticulosidad, suelen tener inconvenientes, como una mayor heterogeneidad, definiciones que no siempre coinciden con el estudio, dificultades para localizar la información deseada, etc. (75) Además, la enorme cantidad de información disponible en las bases de datos electrónicas generan dificultades en la utilización de los registros con fines epidemiológicos (76).

Algunos estudios epidemiológicos de prevalencia e incidencia de la astenia han utilizado la historia clínica informatizada, posibilitando estudios con grandes tamaños muestrales, realizar seguimiento durante periodos largos de tiempo y abarcar gran parte de la población en condiciones de práctica clínica (Tabla 6).

**Tabla 5.** Estudios epidemiológicos de astenia cuya fuente es la historia clínica informatizada.

<b>Autor (Año)</b>	<b>Tamaño (duración)</b>	<b>Población</b>	<b>ÁMBITO</b>	<b>BASE DE DATOS</b>	<b>LUGAR</b>
Gialamas et al, (2003)(77)	58139 (7 años)	>4 años	AP	Medic-GP database	AUSTRALIA
Kenter et al, (2003)(34)	168550 (16 años)	Todas	AP	Historia clínica electrónica	DINAMARCA
Gallagher et al, (2004)(56)	2,4 Millones (12 años)	Todas	AP	General Practice Research Database	GRAN BRETAÑA
Bakken et al, (2014)(37)	5809 (5 años)	>4 años	H	Norwegian Patient Register (NPR)	NORUEGA

Parece que la prevalencia de astenia puede variar mucho, no sólo dependiendo de las características de los pacientes, sino también de las características del médico que les atiende. La formación propia, las modas, e incluso el sexo del profesional pueden influir en la forma de diagnosticar y, por consiguiente, en la prevalencia encontrada en los estudios. Así, Cullen et al. (55) encuentran una prevalencia de astenia del 25%, con incidencias como motivo principal de consulta de un 6,5%, encontrando asociación entre la presencia de fatiga con ser mujer, ser hiperfrecuentador, ser atendido por una médica mujer, o por un profesional con pocos años de experiencia. Por otra parte, en el estudio de Gallagher et al. del 2004 (56) que, a partir de la base de datos de investigación de Atención Primaria en Reino Unido, compara la incidencia de los síntomas y los diagnósticos de fatiga con una diferencia de 11 años (1990 al 2001), se evidencia una reducción del 44% (de 87/100.000 hab/año a 49/100.000 hab/año), una disminución del 81% al 60% en los diagnósticos de síndrome de fatiga postviral, a la vez que un incremento de los diagnósticos del SFC y ME (de 9% a 26%). No hay diferencias en el cómputo total de los registros de síntomas de fatiga, pero sí en los diagnóstico de dicho síntoma, lo que parece un reflejo de la tendencia del momento, más que cambios reales en la incidencia.

## **Perfil de la población con síntomas de astenia**

La presencia de astenia varía con el sexo del paciente, siendo más frecuente en las mujeres (34,40,55). Se estiman prevalencias de fatiga en torno al 28% de las mujeres, frente al 19% de los hombres (45), de un 8,1% en mujeres frente a un 6,8% (OR 1,7) (39), o de un 12% frente a un 8% en varones (41) dependiendo del estudio, con una razón mujer/hombre de 2/1 para la astenia, de 4/1 para la fibromialgia, con ligeras variaciones en los distintos estudios. En el caso del SFC la relación es de 5/1 (56). La tasa de incidencia de SFC en un estudio noruego basado en un registro poblacional (Registro noruego de pacientes) en el período del 2008 al 2012 encuentra una razón mujer/hombre de 3.2 (IC 95% 3.0-3.4) (37).

Algunos estudios abordan esta diferencia desde una perspectiva de género. Se ha encontrado relación entre la fatiga y consultas relacionadas con patología femenina (anemia y/o déficit de hierro) o con problemas psicológicos. La ferropenia ha demostrado ser una causa tratable de astenia, incluso en ausencia de anemia. Entre los varones, tener una discapacidad o una enfermedad crónica grave, se asoció con la presencia de astenia (78,79). Las mujeres consultaban tres veces más por fatiga que los hombres y, al comparar con el grupo control, realizaban con mucha más frecuencia un trabajo no remunerado. Los pacientes con astenia sufrían síntomas de perfil psicológico más del doble que el grupo de comparación.

La prevalencia de astenia presenta variabilidad con la edad, en general, la mayor prevalencia se da en adultos jóvenes.

En la cohorte de Bates et al.(40), la media de edad de los pacientes con astenia fue significativamente menor que la del resto de pacientes (41,1+/-11,1 años vs. 54,5+/- 18,0,  $p>0,01$ ). Bakken et al. (37) encuentran dos picos de astenia, el primero entre los 10 y los 19 años, y un segundo pico entre los 30 y los 39 años. En el estudio de Fuhrer y Wessely (39), el grupo de mayor edad (55-64 años) tuvo las tasas más bajas de astenia como motivo de consulta, y como diagnóstico de forma significativa en el grupo de varones. Los autores planteaban que es posible que, en los ancianos, el médico se plantee con mucha más frecuencia un motivo que justifique la astenia, ya sea por enfermedad asociada, o en relación con el envejecimiento. Los pacientes varones entre los 25 y los 44 años tenían

mayor riesgo de tener un diagnóstico de astenia. También Bensing et al. (78) encuentran que su población consultante de astenia es más joven que el resto.

Existen algunas peculiaridades destacables en adolescentes y en los mayores de 60 años. Hasta un tercio de los adolescentes de entre 11 y 17 años sufren fatiga al menos cuatro días a la semana (35). En el estudio de Haines et al., en el Reino Unido, que incluía pacientes entre los 5 y los 19 años, la prevalencia de astenia sin causa aparente de más de tres meses es del 62 por 100.000, siendo más frecuente que los casos procedieran de áreas de población más deprimida (80). El estudio de Mears et al. realizado en Chicago (49) que incluía población entre los 11 y los 18 años, encontró un 8% de fatiga prolongada (>1mes), y un 4,4% de Síndrome de Fatiga Crónica. Lamers et al. (60) realizan un estudio en 10.123 adolescentes entre los 13 y los 18 años, basándose en los datos obtenidos en la “National Comorbidity Survey Adolescent Supplement”. Obtienen una prevalencia del 3% (DE 0,3) de fatiga del 1,4% (DE 0,2) de fatiga prolongada y de 1,6% (DE 0,2) cuando se acompaña de trastorno de ansiedad o depresión. Además para cerca del 60% de los adolescentes la fatiga prolongada era muy incapacitante, y se comportaba como una entidad clínica independiente de los trastorno del estado de ánimo y de ansiedad.

La prevalencia de fatiga en los mayores de 60 años que cumplían los criterios de neurastenia (CIE-10) en el estudio realizado por Wijeratne et al. (58) en AP, fue de un 27,4% si se tenía en cuenta la comorbilidad psiquiátrica. La fatiga sin patología psiquiátrica asociada fue de un 10,5%. En este grupo de edad encontraron que la fatiga estaba asociada a ser mujer en el 64,7% vs. 44,4% ( $p<0,05$ ), a tener menos recursos económicos 29,4% vs. 13,3% ( $p<0,05$ ), al aumento de patología psiquiátrica 61,8% vs. 13,3% ( $p<0,01$ ), a enfermedad física 9,8% (2,8) vs. 7,4% (3,0) ( $p<0,001$ ) o gran incapacidad 9,2% (4,4) vs. 4,9 (4,5) ( $p<0,001$ ). Según el estudio longitudinal con seguimiento a tres años en mayores de 65 años que publicaron Hardy y Studensky en 2008 (59), el porcentaje de personas que decían “sentirse cansadas la mayoría del tiempo” era del 43%. Además la fatiga se asociaba a incapacidad funcional que persistía durante años.

Por otra parte, los mismos autores esta vez con 492 pacientes mayores de 65 años, seguidos durante diez años, vieron que la simple pregunta “¿te sientes cansado la mayoría del tiempo?”, identificaba a una población con mayor riesgo de mortalidad (59% a los 10 años en el grupo con fatiga, frente al 38% en el grupo sin fatiga ( $p>0,001$ )). (HR=1.44, IC 95% 1.08-1.93) (81).

También se ha intentado estudiar la relación con la ocupación o con la clase social, con menores evidencias. Aunque no significativa, David et al. (46) encontraron una asociación entre la fatiga crónica y ser ama de casa, o pertenecer a una clase social baja, y en el estudio de Fuhrer y Wessely (39), los trabajadores en puestos más altos consultaban por astenia entre un tercio y la mitad que el resto. Wessely et al. (41) no encontraron asociación entre trabajo y astenia, pero sí entre clase social y patología psiquiátrica. Sin embargo, el estudio de Bensing et al. (78) encuentran que la población de mayor nivel educativo, consulta con más frecuencia.

La comorbilidad psiquiátrica está presente en los pacientes que consultan por astenia fundamentalmente los síntomas de ansiedad y depresión, con cifras que varían entre un 27,2% de depresión en el grupo con fatiga frente a un 10,4% en el grupo sin fatiga en el estudio de Fuhrer y Wessely (39), hasta el hallazgo de las mayores diferencias encontradas por Kroenke et al. (80% de patología psiquiátrica, en pacientes con astenia, frente a un 12% en pacientes sin astenia) (39, 40, 45, 52). Además, es muy frecuente que pacientes con depresión consulten porque se encuentran cansados.

En la cohorte de Ridsdale et al. (38), un tercio de los pacientes (36%) padecían los síntomas de astenia desde hacía más de seis meses. En estos casos existía mayor probabilidad de tener antecedentes de ansiedad o depresión (el 36% de los pacientes con astenia de entre cuatro y seis meses y el 46% de los que llevaban más de seis meses con los síntomas).

La mayoría de los pacientes que padecían fatiga crónica o síndrome de fatiga crónica en la cohorte de Wessely et al. (82), cumplían criterios de enfermedad mental, y ambas entidades estaban asociadas con antecedentes personales de patología psiquiátrica. Además, en el estudio del grupo de Pawlikowska et al. (67) el motivo más frecuentemente alegado para consultar por fatiga fue psicosocial (40% de los pacientes).

Harvey et al. (83) siguen una cohorte de 5000 sujetos desde el nacimiento hasta los 53 años. Se trata de una encuesta realizada por el “Medical Research Council’s National Survey of Health and Development”. La muestra se obtuvo mediante muestreo simple estratificado por clase social, de entre personas nacidas en la primera semana de Marzo de 1946 en Inglaterra, Gales y Escocia (84). Sus objetivos eran establecer cuándo la fatiga persistente ocurría sin asociarse a patología psiquiátrica y, en esos casos, ver si existían factores de riesgo premórbidos, así como investigar el desarrollo de enfermedad

psiquiátrica en los pacientes con astenia. Se hicieron cortes a los 36, 43 y 53 años. A los 43 años, sólo el 7,4% presentaban clínica de astenia en ausencia de patología psiquiátrica. A pesar de no llegar a cumplir criterios de enfermedad, estos pacientes sufrían altos niveles de síntomas del tipo estrés mental, pérdida de apetito, alteraciones del sueño, o dificultades de concentración ( $p < 0.001$ ). El 44,9% de los pacientes del grupo de fatiga tenían asociada una enfermedad psiquiátrica.

En este mismo estudio la fatiga en pacientes con patología psiquiátrica se relaciona con tener antecedentes familiares de enfermedad mental OR 1,96 (IC 95% 1,33-2,88  $p=0,01$ ), personalidad neurótica OR 2,13 (IC 95% 1,42-3,17  $p=0,001$ ), o haber sufrido acontecimientos vitales negativos antes de los 36 años OR 1,73 (IC 95% 1,19-2,53  $p=0,01$ ).

En la cohorte de Hickie et al. (85), al igual que en la de Harvey et al., también existe un 7% de pacientes con fatiga prolongada sin trastorno psiquiátrico asociado y un 15% tenían ambas patologías. Ni el grupo de fatiga, ni el de patología psiquiátrica tenían mayor riesgo de desarrollar enfermedad mental o fatiga respectivamente, de forma independiente. Además, el grupo de fatiga y patología psiquiátrica cronificaba más (81% a los doce meses) que el grupo de fatiga sólo (50%,  $p < 0.001$ ). Lo más importante de este estudio es que no parece que padecer enfermedad mental aumentase el riesgo de fatiga prolongada, ni al revés, el sufrir astenia de larga evolución no aumentaba el riesgo de estrés psicológico, por lo que proponen manejar ambas entidades de forma independiente.

De hecho Koschera et al. (86) demuestran una clara separación entre los ítems que miden la fatiga, y los que describen la ansiedad y la depresión por lo que afirman que pueden y deben medirse de forma independiente.

Por su parte Skapinakis et al. (54) examina la asociación entre variables psicosociales y fatiga crónica inexplicada, mediante el análisis secundario de los datos de una encuesta domiciliaria acerca de patología psiquiátrica llevada a cabo por la “*Office for Population Censuses and Surveys*” en Gran Bretaña. Encuentran una prevalencia de fatiga crónica inexplicada del 9%, con una fuerte asociación con patología psiquiátrica. Los sujetos que padecían enfermedad mental tenían mayor prevalencia de fatiga (OR=4,93, IC 95% 4,23-5,75). Esta prevalencia parecía aumentar a medida que era mayor la gravedad de la patología psiquiátrica. En otro estudio(57) de él mismo, basado en los datos del estudio colaborativo de la OMS sobre problemas psicológicos en AP en varios países que se menciona más adelante, la frecuencia de fatiga inexplicada encontrada es de 3,5% (IC 95%

2,7-4,4), con diferencias entre países desde 0,8% (IC 95% 0,3-2,1) en París, hasta 10,5% (IC 95% 5,2-20,3) en Santiago. Lo más interesante es la reiteración de la relación entre depresión y la astenia. Ambas entidades actúan como factores de riesgo independientes entre ellos. Pacientes con depresión tienen mayor riesgo de fatiga inexplicada (OR 4,15, IC 95% 2,64-6,54) y pacientes con fatiga inexplicada tienen mayor probabilidad de desarrollar un trastorno depresivo (OR 2,76 IC 95% 1,32-5,78).

Estos resultados contrastan con los obtenidos por Van der Linden et al. (87) que identifican un estado de fatiga crónica, que corresponde a la categoría de neurastenia pura, que aunque es menos frecuente que el grupo de fatiga crónica asociada a patología psiquiátrica (prevalencia del 2,5% cuando dura seis meses, y >1% al pasar los siete meses), no se asocia a morbilidad psicológica, ni predice el desarrollo posterior de la misma.

El grupo de Walker et al. (66) utiliza los datos de uso público del “1984 *National Institute of Mental Health Epidemiologic Catchment Area Study*” para determinar la prevalencia de fatiga en la población general y su relación con patología psiquiátrica, somatización y uso de servicios sanitarios. La prevalencia de astenia que obtiene es de un 6,7%, y de un 24% a lo largo de la vida. La fatiga parece asociarse con un incremento significativo del riesgo de trastornos afectivos, ansiedad y trastornos somatomorfos, así como con un aumento de la utilización de los servicios sanitarios.

Estos datos sugieren que es esencial el abordaje tanto de la clínica orgánica como de la salud mental para proporcionar una adecuada atención a los pacientes que consultan por fatiga.



## **ETIOLOGÍA**

---

En la etiología de la astenia se identifican un amplio abanico de causas, desde las fisiológicas hasta las que responden a enfermedades específicas, teniendo en cuenta que la astenia está presente como síntoma en patologías muy diversas.

Existen múltiples clasificaciones etiológicas, a cuál más exhaustiva. (1, 50, 88, 89). Nosotros hacemos la siguiente propuesta (tabla 6).

### **CAUSAS FISIOLÓGICAS.**

Procesos fisiológicos como el embarazo, la lactancia o el envejecimiento, son causas frecuentes de astenia. La astenia fisiológica es más frecuente en adolescentes y ancianos. Se plantea también el posible papel de la neurobiología en la estacionalidad de la astenia y de otras patologías, como los trastornos del ánimo, que funcionan de forma similar aún por esclarecer (90).

Se están investigando otros factores fisiológicos como las alteraciones inmunológicas y el descenso vespertino del cortisol. También existe una fatiga relacionada con ciertos estilos de vida, tanto por exceso de actividad física, trabajo excesivo, por turnos,...; como por defecto, en personas de vida sedentaria, con dieta inadecuada o sobrepeso. El 24% de los adultos en Estados Unidos, se han sentido cansados al menos durante las últimas dos semanas, y dos tercios de los mismos dicen no ser capaces de identificar el motivo (36).

Los trastornos del sueño son también un motivo de cansancio (91). El más frecuente de todos es el insomnio, con una prevalencia en la población general del 19% (50). El DSM-IV define el insomnio primario como la dificultad para conciliar o mantener el sueño, o que este no sea reparador durante al menos un mes (92).

El insomnio casi siempre se presenta asociado a fatiga diurna y alteraciones del humor tales como irritabilidad, disforia, tensión, indefensión o incluso estado de ánimo deprimido (93,94).

**Tabla 6:** Clasificación de las causas de astenia

CAUSAS FISIOLÓGICAS	ORIGEN ORGÁNICO	
Actividad excesiva Tiempo de sueño insuficiente (insomnio primario) Estilos de vida: Sedentarismo, sobrepeso Envejecimiento Embarazo y lactancia Estacionalidad	Enfermedades infecciosas Enfermedades cardiovasculares Enfermedades endocrinas Enfermedades pulmonares Enfermedades hematológicas Enfermedades reumáticas Enfermedades neurológicas y musculares Enfermedades neoplásicas Enfermedades renales Enfermedades gastrointestinales Trastornos del sueño	
ORIGEN PSICOSOCIAL		
Astenia reactiva o adaptativa Acontecimientos vitales estresantes		
TRASTORNOS PSIQUIÁTRICOS	TÓXICOS Y FÁRMACOS	
Ansiedad Depresión...	Estatinas y fibratos Inhibidores bomba de protones Benzodiazepinas Antidepresivos Antipsicóticos Antihistamínicos Antihipertensivos Antibióticos Corticoides Opiáceos	Antimigrañosos Antitusivos Antiparkinsonianos Antiepilépticos Interferon Alcohol Drogas de diseño Estimulantes Principios naturales Exposiciones ambientales
DESCONOCIDAS		
Síndrome de fatiga crónica Fibromialgia Síndrome químico múltiple...		

En la práctica, el término “insomnio” se usa con significados muy diversos, lo que además de introducir cierta confusión en el ámbito clínico, explica la gran disparidad de los resultados de prevalencia de los estudios epidemiológicos. De hecho, no debería confundirse insomnio con la privación o falta de sueño voluntaria o impuesta, ni con la “queja de dormir mal” en la que no existe una repercusión en el funcionamiento al día siguiente. El insomnio sería como un estado de hiperalerta o “trastorno de la vigilancia que dura las 24 horas del día”, convirtiéndose en un problema que afecta a la persona, tanto por la noche como por el día (95).

Hay que diferenciar la somnolencia y la fatiga del insomnio. La somnolencia es la sensación subjetiva de cansancio físico y mental que está asociada a un aumento en la propensión al sueño. Es la consecuencia típica de la privación de sueño o sueño insuficiente y se caracteriza por accesos de sueño durante el día. La fatiga es la sensación subjetiva de cansancio físico y mental que no está asociada a un aumento en la propensión al sueño (96).

Mientras los pacientes con insomnio crónico se pueden quejar de somnolencia durante el día, en realidad presentan dificultades tanto para dormir a cualquier hora del día (incluida por ejemplo, la siesta), como altos niveles de cansancio.

El insomnio se puede clasificar en función de la etiología, como insomnio primario, el que no tiene un factor etiológico claramente identificable o no está asociado a ningún otro cuadro clínico. Puede estar relacionado con ciertos rasgos de personalidad o estilos de afrontamiento y el insomnio secundario o comórbido, que aparece como consecuencia, o en el contexto, de otros cuadros clínicos o de una situación adaptativa (96).

Son causas de insomnio secundario, el uso de estimulantes como cafeína, alcohol o tabaco, trastornos del sueño asociados a condiciones médicas, entre las que destaca el dolor, o psiquiátricas, incluyendo el trastorno de ansiedad, los ataques de pánico o el trastorno de estrés postraumático, algunos fármacos (teofilina, estimulantes, descongestivos, corticoides, levotiroxina, inhibidores de la recaptación de serotonina...), las alteraciones del ritmo circadiano (trabajo por turnos o el *jet-lag*), y las disomnias (narcolepsia, síndrome de piernas inquietas y síndrome de apnea del sueño) y parasomnias, (sonambulismo, terrores nocturnos o enuresis). El síndrome de piernas inquietas es, por sí mismo, causa de astenia, independientemente de la secundaria a la baja calidad del sueño que ocasiona (97).

### **Astenia estacional:**

El Trastorno Afectivo Estacional es una patología frecuente en la práctica clínica habitual, cuya prevalencia se halla entre el 1 y el 10% de la población. Se define como la presencia de episodios depresivos mayores recurrentes en una época del año con remisión total posterior cuando es superada dicha estación. En su fisiopatología están implicados diferentes mecanismos tales como: la alteración del ritmo circadiano, la sensibilidad

retiniana a la luz, el metabolismo anormal de la melatonina y la disminución de la secreción de neurotransmisores, sobre todo de la serotonina (98).

Una parte de los pacientes con SFC sufren variaciones estacionales de sus síntomas, con empeoramiento en invierno. Parece que la fototerapia podría ser útil en estos casos (99).

La astenia primaveral aparece en primavera y es una entidad distinta a la originada por una enfermedad orgánica; su causa es achacable al cambio estacional y está limitada en el tiempo, aunque siempre hay que descartar una causa orgánica antes de poder hacer el diagnóstico definitivo (100).

Según las últimas estadísticas, la incidencia de este trastorno se ha multiplicado en las últimas décadas y se estima que cerca del 2% de la población sufre en algún momento de su vida sus efectos. Se presenta especialmente entre los 20 y los 50 años, y afecta más a mujeres que a hombres.

A pesar de su elevada incidencia, es de carácter leve y remite al cabo de pocos días sin necesidad de tratamiento médico. Aunque no existen motivos de alarma, si no son secundarios a una enfermedad, esta sensación de fatiga que acompaña durante gran parte del día reduce notablemente la capacidad para realizar cualquier tarea. Sus causas no se conocen con exactitud, pero se cree que están relacionadas con el cambio climatológico y la adaptación del cuerpo a la nueva estación con sus condiciones variables en lo que a presión atmosférica, humedad ambiental, horas de luz y cambios en los horarios se refiere.

La causa parece estar directamente relacionada con la capacidad de adaptación del propio individuo a estas nuevas condiciones. También se ha sugerido que pueda tener relación con los procesos alérgicos, frecuentes en esta época del año.

En el estudio que realizaron Zubietta et al. (101) para valorar la relación entre fatiga crónica idiopática y depresión, y describir el patrón estacional de los síntomas, los pacientes con fatiga sufrían menos variaciones estacionales que los que padecían patología psiquiátrica.

**Tabla 7:** Síntomas relacionados con la astenia primaveral

Síntomas frecuentes	Menor frecuencia
Alteración del estado general. Cansancio y debilidad general. Fatiga intelectual, dificultad de concentración. Trastornos de la memoria. Trastornos del sueño. Alteraciones del apetito. Sensación de agotamiento, mayor al levantarse por la mañana. Tristeza inexplicable. Irritabilidad y cambios de humor. Ausencia de interés sexual. Dolor de cabeza y malestar general. Debilidad muscular para hacer cualquier esfuerzo.	Caída del cabello, uñas frágiles. Molestias faríngeas. Picores generalizados. Calambres nocturnos. Palpitaciones. Aftas en los labios.

## **ORIGEN PSICOSOCIAL.**

### **Astenia reactiva o adaptativa**

Los malestares de la vida cotidiana o los problemas psicosociales con circunstancias como el desempleo, penurias económicas, múltiples trabajos, relaciones personales estresantes, cuidado de niños o enfermos, o una situación de duelo, pueden ser también motivo de cansancio.

Estos casos están a caballo entre lo que podríamos considerar un estrés “fisiológico”, y el origen “psicógeno” de la astenia. Son referidos más por mujeres, por estrés debido a circunstancias de la vida (1).

Incluso momentos que no son negativos como una mudanza, contraer matrimonio, o el nacimiento de un hijo, son no obstante “Acontecimientos Vitales Estresantes” (AVE), generadores de considerable fatiga.

La escala de reajuste social de Holmes y Rahe de 1967 (11) es uno de los instrumentos más empleados en la investigación del estrés social; a pesar de los años transcurridos sigue estando vigente. Se trata de un cuestionario autoadministrado (102) que contiene una lista de 43 acontecimientos a los que los sujetos responden identificando los sucesos que ellos han experimentado en el pasado reciente (seis meses o un año previo).

Los autores, para determinar el peso específico de cada suceso, contaron con un gran volumen de personas por grupos para cada uno de los 43 ítems con respecto al reajuste social que los diferentes acontecimientos requerían.

El reajuste fue definido por Holmes y Rahe como “la cantidad y duración del cambio en el patrón de vida usual del individuo”. El ítem matrimonio fue empleado como un estándar arbitrario para realizar las tasaciones y, a partir de este dato, se calcularon los valores medios para cada uno de los ítems. Estos valores medios se tomaran para representar el promedio de reajuste social requerido por el acontecimiento. Los valores denominados unidades de cambio vital (UCV) al sumarlos arrojan el valor total del cambio.

La escala se inicia con el acontecimiento de máxima puntuación que es la “muerte del cónyuge” con cien UCV y termina con el menos relevante, “leves transgresiones de la ley”, al que se le atribuyen once UCV.

Para evaluar el impacto de los cambios vitales medidos por la escala de reajuste social se suman las unidades de cambio vital que corresponden al acontecimiento señalado por el paciente. Cuando la suma es de 150 UCV o superior, se considera que estos AVE pueden afectar a la familia o al estado de salud de alguno de sus miembros. Si la suma está por encima de las 250 UCV se puede tener la certeza de que la acumulación de factores vitales estresantes puede producir problemas psicosociales, enfermedades orgánicas o psíquicas, agravar patologías crónicas y alterar la función familiar.

## **TRASTORNOS PSIQUIÁTRICOS.**

Los trastornos psiquiátricos están fuertemente asociados al desarrollo de fatiga crónica inexplicada, especialmente la depresión (38–40,45,52,54,57,82,85,87), aunque sigue sin terminar de esclarecerse si la fatiga es una causa o el resultado de la depresión y viceversa, o son entidades independientes.

El cansancio puede no ser el motivo de preocupación, sino un síntoma inicial que consideran más «legítimo» de un problema más delicado. Hasta un 50% de los pacientes con astenia crónica presentan un trastorno psiquiátrico primario y estos son la causa más común del cansancio o fatiga crónica, fundamentalmente la depresión, también ansiedad, trastorno de pánico, y trastorno de somatización. En el 75% de los pacientes que lo refieren

se encuentra el sufrimiento como forma de estrés psicológico. Los trastornos mentales y los problemas psicosociales representan, aproximadamente, el 50% de las causas del cansancio en ambos sexos y en todos los grupos de edad. Existe relación entre el malestar psicológico y la decisión de demandar asistencia por este síntoma (1).

## **ORIGEN ORGÁNICO.**

Los diagnósticos orgánicos sólo constituyen el 10-15% del total, con mayor proporción en mayores de 65 años en quienes el síntoma puede esconder una enfermedad grave, con tasas de mortalidad de casi el doble que en los más jóvenes (1,81). Los más frecuentes se reflejan en la tabla 8.

### **Enfermedades infecciosas:**

Las infecciones agudas son la causa orgánica más identificada y, en general, provocan astenia aguda, de menos de un mes de duración. Destacan las infecciones virales, infecciones respiratorias, mononucleosis infecciosa, hepatitis vírica e infección urinaria. Con menor frecuencia, tuberculosis, virus de la inmunodeficiencia humana, toxoplasmosis, brucelosis, candidiasis crónica e infestaciones y más raramente, parasitosis como triquinosis.

Virus de Epstein Barr: La mononucleosis es típica causa de fatiga. La precisión diagnóstica de los síntomas se evaluó en un estudio de pacientes mayores de 16 años, con odinofagia. La presencia de astenia tenía una sensibilidad del 93%, una especificidad del 23% y un cociente de probabilidad negativo de 0.3 lo que sugiere que la ausencia de fatiga puede ayudar a descartar el diagnóstico (50).

White realiza un estudio de cohortes en el que sigue a dos poblaciones tras un simple episodio de infección de vías altas, o tras una mononucleosis, encontrando una incidencia de fatiga aguda durante el cuadro, mucho mayor en los pacientes con mononucleosis (48% vs 20%, RR 2,3 IC95% 1,3-4,1), que además fue de mayor duración (8 semanas (4-16) frente a 3 semanas (2-4)). También fue mayor la prevalencia de SFC seis meses tras la resolución del cuadro (9-22% vs 0-6%, RR 2,7-5,1) (103).

**Tabla 8:** Causas de astenia de origen orgánico

<b>ORIGEN ORGÁNICO</b>	
<b>Enfermedades infecciosas</b>	<b>Enfermedades pulmonares</b>
Estados febriles en general Tuberculosis Mononucleosis infecciosa Brucelosis Hepatitis vírica Endocarditis bacteriana Infecciones parasitarias	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica Síndrome de apnea del sueño Insuficiencia respiratoria de cualquier causa
<b>Enfermedades cardiovasculares</b>	<b>Enfermedades reumáticas</b>
Insuficiencia cardíaca de cualquier causa	Lupus eritematoso sistémico Artritis reumatoide Otras colagenosis
<b>Enfermedades endocrinas</b>	<b>Enfermedades neurológicas y musculares</b>
Diabetes mellitus Hipotiroidismo e hipertiroidismo Enfermedad de Addison Hipopituitarismo	Enfermedad de Parkinson Esclerosis múltiple Miastenia grave
<b>Enfermedades hematológicas</b>	<b>Enfermedades gastrointestinales</b>
Anemia de cualquier causa Leucemia, linfoma	Insuficiencia hepática aguda o crónica de cualquier origen Enfermedad inflamatoria intestinal Enfermedad celíaca
<b>Enfermedades neoplásicas</b>	<b>Enfermedades renales</b>
Neoplasia oculta	Insuficiencia renal aguda o crónica
<b>Trastornos del sueño</b>	

Virus de inmunodeficiencia humana: La astenia es uno de los síntomas más frecuentes y debilitantes en los pacientes afectados por el VIH (104). Las causas de esta fatiga son muchas. La anemia es la alteración hematológica más frecuente. La presencia de astenia en estos pacientes está fuertemente asociada a factores psicológicos, y no tanto como cabría pensar, al avance de la enfermedad, o a los efectos secundarios de la terapia retroviral (105).

Enfermedad de Lyme: Un estudio prospectivo mostró que la fatiga estaba presente en más de la mitad de los pacientes con enfermedad de Lyme temprana, confirmada. Este síntoma era más frecuente que las artralgias, mialgias o el dolor de cabeza (106). La enfermedad de

Lyme puede provocar un síndrome post-Lyme borreliosis caracterizado por fatiga, dolores musculares y alteraciones cognitivas, que puede durar varios años a pesar del tratamiento antibiótico (107).

También las infecciones por citomegalovirus, toxoplasmosis, brucelosis y tuberculosis cursan típicamente con astenia. Y aunque en otras infecciones sea menos frecuente, casi en cualquiera de ellas puede aparecer durante el curso de la enfermedad.

### **Enfermedades cardiovasculares:**

Insuficiencia cardíaca: El síntoma cardinal que limita la actividad física en estos pacientes es la disnea, y está presente en el 10-20% de los casos nuevos de fallo cardíaco (108,109).

En un estudio en mujeres diagnosticadas de infarto agudo de miocardio, el 70,7% sentía una fatiga inusual como pródromos, y el 41% lo sentía de forma aguda, mientras sólo el 57% sentía dolor torácico (110).

En general, cualquier enfermedad cardíaca en la medida en que suelen ser causa a su vez de insuficiencia cardíaca, pueden ser causa de fatiga.

### **Enfermedades endocrinometabólicas (tabla 10).**

Hipotiroidismo: En un estudio transversal se observó que la relación entre fatiga e hipotiroidismo estaba en el límite de significación. Es más, el síntoma de fatiga tiene una baja sensibilidad (16%) para el diagnóstico de hipotiroidismo, ni siquiera el no padecerla ayudaba a descartarlo (111). Se requieren más estudios para poder establecer recomendaciones adecuadas acerca de la terapia de sustitución del hipotiroidismo subclínico. Actualmente se recomienda iniciar el tratamiento cuando los valores de TSH son mayores de 10.0mIU/L, e individualizar en el resto (112).

Diabetes mellitus: La astenia puede ser un síntoma de presentación tanto de la diabetes tipo 1 como la 2. Los datos acerca de la frecuencia de fatiga en estos pacientes son escasos. Uno de los pocos estudios está hecho en niños con diabetes. Se observó que estaba presente en el 52% de los niños con diabetes, y fue el primer síntoma en el 7% de los casos (113).

**Tabla 9:** Endocrinopatías que pueden cursar con astenia

Tomado de: Gómez Peralta et al. Protocolo diagnóstico de la sospecha de astenia de origen endocrino. Programa FMC Acreditado. 2004 Oct;9(19):1228-31

Endocrinopatías que pueden cursar con astenia	
Hipotiroidismo	Hiperparatiroidismo (hipercalcemia)
Hipertiroidismo	Síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH) (hiponatremia)
Insuficiencia suprarrenal	Déficit de hormona de crecimiento
Hipercortisolismo	Acromegalia
Diabetes mellitus	Hiperaldosteronismo primario
Síndromes hipoglucémicos	
Hipogonadismo	
Malnutrición - desnutrición	

La frecuencia de astenia en el hipertiroidismo ha sido cuantificada de forma muy variable (45%-85%) y, en muchos casos, puede definirse de forma más precisa como debilidad muscular, fatigabilidad o disminución de la capacidad física, ya que el aumento de hormonas tiroideas supone una aceleración de muchos procesos metabólicos y del funcionamiento de sistemas y órganos que termina causando catabolismo muscular y un funcionamiento ineficaz (114).

En el síndrome de Cushing y otros tipos de hipercortisolismo el síntoma de afectación general más frecuente es la debilidad (56%-90%, según las series), si bien la astenia como tal puede estar también presente en muchos casos.

El hipogonadismo, masculino y femenino, puede manifestarse como astenia asociada a disminución de la libido y de la percepción subjetiva de bienestar físico, junto con signos físicos como impotencia, disfunción eréctil, ginecomastia, pérdida de vello, disminución de masa muscular y atrofia testicular en el varón, amenorrea en la mujer e infertilidad en ambos.

En la actualidad, la hipercalcemia se diagnostica de forma casual en exploraciones rutinarias en aproximadamente el 80% de los casos. La mayoría de éstos son asintomáticos. En los casos en los que existen manifestaciones clínicas la astenia se asocia a debilidad muscular, pérdida de memoria, depresión y disminución del rendimiento intelectual.

La hiponatremia inducida por el síndrome de secreción inadecuada de vasopresina caracteriza a un trastorno hidroelectrolítico que produce astenia y alteraciones neuromusculares y del sistema nervioso central.

La astenia puede ser un importante síntoma (aunque no siempre esté presente) en otras patologías endocrinológicas menos frecuentes como la enfermedad de Addison (115), la osteomalacia, la acromegalia (116), el déficit de hormona del crecimiento (117) o la diabetes insípida.

Los principales signos y síntomas orientativos de la astenia de origen endocrino, se describen en la tabla 10.

### **Enfermedades pulmonares:**

Enfermedad pulmonar obstructiva crónica: Aunque la disnea es considerada el principal síntoma limitante de actividad física en pacientes con EPOC, otros síntomas como la fatiga, son frecuentes. La fatiga se relaciona con el FEV1 y con la depresión. La depresión se relaciona con la dimensión de fatiga mental, mientras la dimensión física está relacionada con un empeoramiento de la enfermedad, y con la reducción de la tolerancia al ejercicio (118).

En un estudio en el que se estudiaban distintos síntomas y su impacto en la salud de los pacientes con insuficiencia cardíaca o enfermedad pulmonar obstructiva crónica, ambos grupos se comportaban de manera similar con respecto a la fatiga. Más de un tercio de los pacientes sentían fatiga a diario, y aproximadamente el 10% de ellos, la sentían durante más de doce horas al día. Más de un quinto lo vivía como uno de los peores síntomas (119).

La insuficiencia respiratoria de cualquier causa puede cursar con astenia, como la sarcoidosis (120), el asma o la neumonitis.

Síndrome de apnea del sueño: Es causa de somnolencia diurna y de mala calidad del sueño, y deterioro del estado de vigilia, rendimiento cognitivo, depresión y astenia matinal (121).

**Tabla 10:** Signos y síntomas orientativos de la astenia de origen endocrino.  
Tomado de: Gómez Peralta et al. Protocolo diagnóstico de la sospecha de astenia de origen endocrino.  
Programa FMC Acreditado. 2004 Oct;9(19):1228–31

<b>Síntomas y signos orientativos del diagnóstico de astenia de origen endocrinológico</b>		
<b>Patología</b>	<b>Síntomas</b>	<b>Signos</b>
Hipotiroidismo	Aumento de peso, intolerancia al frío, sequedad de piel, parestesias, estreñimiento	Hiporreflexia, mixedema (edema periorbitario, maleolar, ...)
Hipertiroidismo	Pérdida de peso, palpitaciones, intolerancia al calor, hiperhidrosis, piel caliente, hiperactividad-irritabilidad	Temblor distal Enfermedad de Graves; (exoftalmos, mixedema pretibial)
Insuficiencia suprarrenal (Enf. de Addison)	Anorexia, pérdida de peso, náuseas y/o dolor abdominal	Hipotensión ortostática, hiperpigmentación cutánea
Hipercortisolismo (Síndrome de Cushing)	Miopatía esteroidea (proximal), aumento de peso	Obesidad central, facies de luna llena, giba, estrías rojovinosas, hipertensión arterial, hirsutismo
Hiperglucemia (Diabetes Mellitus)	Poliuria, polidipsia, polifagia, pérdida de peso visión borrosa	Aliento cetósico Retraso estatura-podenral (niños)
Hipoglucemia (astenia episódica y/o postcrítica)	Ansiedad, irritabilidad, taquicardia, hiperhidrosis, sensación de hambre, somnolencia-obnubilación, visión borrosa	Palidez temblor, ataxia, disartria, convulsiones, coma
Hipogonadismo	Disminución de la libido y de la percepción de bienestar físico	Impotencia-disfunción eréctil, ginecomastia, pérdida de vello, disminución de masa muscular y atrofia testicular (varón) Amenorrea (mujer) Infertilidad (ambos sexos)
Hipercalcemia (Hiperparatiroidismo primario)	Debilidad muscular, pérdida de memoria, depresión, disminución del rendimiento intelectual, estreñimiento	Reflejos osteotendinosos lentos Miopatía proximal, hipertensión arterial
Déficit de hormona de crecimiento	Retraso de talla, escasa vitalidad, baja autoestima	Piel fina, aumento de grosor de panículo adiposo, signos de hipopituitarismo
Secreción inadecuada de vasopresina acromegalia	Anorexia, náuseas, cefalea, calambres musculares, vómitos, confusión, ataxia, coma	
Acromegalia	Crecimiento de partes acras, cefalea, hiperhidrosis, disnea, intolerancia al ejercicio	Prognatismo, engrosamiento de la piel, manos y pies anchos, cifosis, hirsutismo
Hiperaldosteronismo primario	Debilidad muscular, calambres musculares, poliuria, nicturia	Hipertensión arterial, aumento de excitabilidad neuromuscular (signo de Trousseau)

### **Enfermedades hematológicas:**

La fatiga es el síntoma cardinal de la anemia de cualquier causa. Incluso en ausencia de anemia, el tratamiento con suplementos de hierro de la ferropenia o incluso de ferritinas en el límite de la normalidad, en mujeres en edad fértil puede mejorar los síntomas de astenia (122–124).

La mayoría de los trastornos hematológicos oncológicos como leucemias, linfomas y síndromes mielodisplásicos, cursan también con astenia (125)

### **Enfermedades reumatológicas**

Lupus eritematoso sistémico (LES): La astenia tiene una prevalencia elevada en pacientes con LES. La etiología parece ser multifactorial. Sin embargo la actividad de la enfermedad no está siempre asociada a la fatiga (126). Más de la mitad de los pacientes con lupus sistémico definen la fatiga como el síntoma más incapacitante (127).

Artritis reumatoide: La fatiga en estos casos se correlaciona con el dolor y la afectación de la funcionalidad ( $p < 0.001$ ), así como con el apoyo social ( $p < 0.001$ ). Pacientes con mayor capacidad de afrontamiento de la enfermedad y mayor red social ( $p < 0.001$ ) tienen menos fatiga (128). Otras colagenosis y la fibromialgia, cursan también con fatiga.

### **Enfermedades neurológicas y musculares**

La prevalencia de fatiga es elevada en muchas enfermedades neurológicas (tabla 11), habiendo demostrado diversos estudios, que se comporta como una entidad independiente de otros síntomas como la depresión, la apatía, las alteraciones del sueño o los efectos secundarios de la medicación. Se asocia a un empeoramiento de la calidad de vida y aumento de incapacidad (129).

Enfermedad de Parkinson: La prevalencia de fatiga en estos pacientes varía del 37-56% y está relacionada con depresión, demencia, severidad de la enfermedad, tiempo de evolución, dosis de levodopa y uso de fármacos para dormir. Sin embargo, la prevalencia de fatiga en pacientes con estos síntomas es similar a la encontrada en el resto de pacientes, por lo que parece que sería un síntoma independiente que se superpone con, pero no está causado por los síntomas depresivos (130,131).

Esclerosis múltiple: La fatiga en estos pacientes produce un importante deterioro en su vida diaria, que puede llegar a ser incapacitante (132). Parece tratarse de una entidad distinta, que puede diferenciarse de la fatiga habitual, y que es independiente de los trastornos afectivos y del deterioro neurológico (133).

Accidente cerebro vascular: La fatiga es el síntoma más prevalente tras un accidente cerebrovascular (entre el 29 y el 77% según distintos estudios) y es un importante predictor de mortalidad (134). Es clínicamente significativa en un tercio de los pacientes al mes del evento, que se resuelve en dos tercios de los mismos a los seis meses, y en el tercio restante persiste al cabo de un año (135). Caminar menos el primer mes, predice tener mayor fatiga entre los seis y los doce meses (136).

**Tabla 11:** Prevalencia estimada de fatiga en enfermedades neurológicas  
Tomado de: Kluger BM, Krupp LB, Enoka RM. Fatigue and fatigability in neurological illnesses. *Neurology*. 2013 Jan 22;80(4):409–16.

Prevalencia estimada de fatiga en algunas enfermedades neurológicas	
Patología	Prevalencia estimada (%)
Esclerosis múltiple	38-83%
Enfermedad de Parkinson	28-58%
Ictus	36-77%
Miastenia gravis	75-89%
Síndrome postpolio	27-91%
Esclerosis lateral amiotrófica	44-83%
Lesión cerebral traumática	45-73%

Miastenia gravis: En un estudio de casos y control en pacientes noruegos con miastenia se observó un mayor grado de fatiga y aumento en la prevalencia de SFC que los controles, incluso en pacientes en remisión completa (137).

### **Enfermedades renales**

La astenia es muy habitual en pacientes con enfermedad renal avanzada y se asocia con mala evolución, disminución de la supervivencia y mala calidad de vida en pacientes en hemodiálisis (138). La prevalencia abarca un rango de entre el 42-89%, dependiendo del

tratamiento, y del instrumento de medida. Aunque se asocia con síntomas depresivos, es una relación moderada, que hace pensar que la fatiga no es simplemente un síntoma de ansiedad (139,140). También se ha podido registrar una fatiga generadora de importante incapacidad, en cerca de un 40% de los pacientes trasplantados (141).

### **Enfermedades gastrointestinales**

Enfermedad hepática crónica: La fatiga es el síntoma más frecuente en la enfermedad hepática y provoca un importante detrimento en la calidad de vida de los pacientes. La prevalencia exacta está poco definida. Aunque es un componente fundamental de la presentación de las hepatitis agudas, en la hepatitis crónica por virus C también está presente, con importante disminución en la calidad de vida, y aparentemente sin correlación con la carga viral. No sucede lo mismo en la hepatitis B, con prevalencias similares a la población sana (142). La presencia de fatiga en la cirrosis biliar primaria está asociada a un aumento del riesgo de mortalidad por cualquier causa, y en particular, a la muerte por causa cardíaca (143).

Enfermedad inflamatoria intestinal: La fatiga es de origen multifactorial, estando implicados la malnutrición, la anemia, la pérdida de peso y los trastornos del estado de ánimo. La revisión de la literatura ofrece información incompleta y poco clarificadora acerca de las causas subyacentes(144).

Enfermedad celíaca: Hay buena evidencia, no solo acerca de que la fatiga es frecuente en la enfermedad celíaca, sino también de que es la forma más común de presentación y a veces la única (145). Parece que la prevalencia de esprúe es del 3% en pacientes con fatiga crónica y de hecho, se recomienda realizar cribado de esta enfermedad en pacientes con síndrome de fatiga crónica (146). Se ha visto que en pacientes con fibromialgia en los que se había descartado enfermedad celíaca (anticuerpos y biopsia negativa salvo la presencia de linfocitos intraepiteliales), la realización de una dieta sin gluten puede suponer una mejoría sintomática. El concepto de “sensibilidad al gluten- no celíaco”, se incluye en los trastornos relacionados con el gluten, que incluyen la alergia y la enfermedad celíaca, y abre una posible vía de tratamiento de los pacientes con fibromialgia, con estas características(147).

## **Enfermedades oncológicas**

La fatiga es el síntoma del que más se quejan los pacientes con cáncer (70-80%), y el que les genera más sufrimiento y mayor interferencia con sus actividades, tanto durante el tratamiento, como en las fases posteriores. Fatiga crónica persistente sucede en el 15% de los pacientes de atención primaria, que parece estar relacionada con los tratamientos, (tanto quirúrgicos como de quimio y radioterapia), y con el impacto del cáncer en sí mismo, tanto en lo físico, como en lo emocional. Esta astenia puede persistir en los pacientes durante años(148).

## **TÓXICOS Y FÁRMACOS**

### **Alcohol y drogas**

La fatiga es un síntoma común en los trastornos por abuso de sustancias. Está descrita en los trastornos más frecuentes como el alcoholismo y la dependencia a drogas ilegales (opioides, cocaína, éxtasis, psicoestimulantes...) y, especialmente, en determinadas características psicosociales. También puede verse en la dependencia a benzodiazepinas, analgésicos o anfetaminas. La diferenciación entre un consumo justificado y el abuso puede resultar complicada (149).

### **Fármacos**

Son múltiples los fármacos que pueden provocar cansancio, algunos de ellos ampliamente utilizados en la clínica. Debemos tenerlos muy en cuenta en el diagnóstico diferencial, ya que constituyen causas de astenia tratables, o en caso de que no pueda ser retirado, al menos identificables. Los más frecuentemente utilizados en Atención Primaria se enumeran en la tabla 12.

Los fármacos hipolipemiantes producen fatiga entre sus efectos secundarios. Las estatinas además pueden elevar la creatinquinasa (CK) produciendo mialgias y fatigabilidad, que en ocasiones obliga a suspender la medicación.

Tabla 12: **Fármacos que producen astenia.**

Fármacos que producen astenia		
<b>Estatinas y fibratos</b>	<b>Antihistamínicos</b>	<b>Antitusivos</b> (Codeína, dextrometofano)
<b>IBPs</b>	<b>Hipotensores:</b> IECAS, Calcioantagonistas, Diuréticos, Betabloqueantes.	<b>Antimigrañosos</b> (Triptanes)
<b>Benzodiacepinas</b>	<b>Antibióticos</b> (cotrimoxazol, cefalosporinas, amoxicilina)	<b>Antiparkinsonianos</b> (levodopa, pramipexol...)
<b>Antidepresivos:</b> tricíclicos, IMAOS, ISRS, antagonistas dopaminérgicos, duales, litio...	<b>Corticoides</b>	<b>Antiepilépticos</b> (valproico).
<b>Antipsicóticos</b>	<b>Opiáceos</b>	<b>Interferón</b>

Los inhibidores de la bomba de protones pueden producir somnolencia.

Las benzodiacepinas son empleadas como hipnóticos o ansiolíticos. Su efecto secundario más frecuente es la somnolencia, y a dosis altas pueden causar amnesia retrógrada. Las de vida media corta, sin embargo, no se acumulan ni producen sedación diurna, pero necesitan dosis más frecuentes y provocan síndrome de retirada con más frecuencia e intensidad.

Existen también unos medicamentos que actúan farmacológicamente como ellas, llamados z-hipnóticos (zoplicona, zaleplon o zolpidem). Estos últimos no son químicamente benzodiacepinas, pero actúan sobre los mismos receptores, por lo que son equiparables desde el punto de vista terapéutico. La buspirona tiene una eficacia similar, y podría causar menos sedación.

Los antidepresivos tricíclicos (amitriptilina) y tetracíclicos (mirtazapina) producen importante sedación, somnolencia e incoordinación motora. Suelen ser de elección en depresiones graves con riesgo de suicidio. El resto de los antidepresivos (IMAOS e ISRS) produce astenia con menos frecuencia, a veces en relación con el insomnio que también provocan.

Antipsicóticos (clorpromazina, levomepromazina, zuclopentixol, clozapina...) también producen importante sedación.

Se pueden diferenciar claramente dos tipos de antihistamínicos, los clásicos (difenhidramina, clorfenamina, dexclorfeniramina, hidroxicina...), y los de segunda generación, mal llamados no sedantes (azelastina, cetirizina, ebastina, fexofenadina, loratadina,...). Los antihistamínicos de segunda generación producen menos sueño, pero incluso la bilastina, el más recientemente comercializado, puede producir un 3% de somnolencia, astenia y fatiga.

Antihipertensivos:

- ✓ Los antagonistas alfa-adrenérgicos (prazosina, doxazosina, etc.) pueden producir hipotensión postural, mareos y vértigos.
- ✓ Los medicamentos que actúan sobre el sistema renina-angiotensina (enalapril, losartán, etc.) pueden producir fatiga, somnolencia e irritabilidad, especialmente al iniciar el tratamiento.
- ✓ La astenia es un efecto secundario frecuente, en los calcioantagonistas de todo tipo. El verapamilo y diltiazem, con acción antiarrítmica, no debe utilizarse en combinación con los betabloqueantes, por riesgo de bradicardia extrema, trastornos de la conducción auriculoventricular e hipotensión.
- ✓ Diuréticos: La sensación de debilidad es un efecto secundario poco frecuente, aunque si es habitual la hipotensión.
- ✓ Betabloqueantes: Son efectos secundarios frecuentes la bradicardia (menos frecuente con los que tienen actividad simpático-mimética intrínseca, tipo acebutolol), hipotensión, ortostatismo, mareo, depresión, trastornos del sueño y pesadillas (más frecuentes en los lipofílicos tipo propranolol) y la astenia.

Antibióticos: Más frecuentemente con las quinolonas.

Corticoides: entre otros muchos efectos secundarios, los corticoides pueden producir insomnio, miopatía esteroidea y debilidad muscular.

Opiáceos: La morfina y codeína producen somnolencia y depresión respiratoria, y el fentanilo, somnolencia, confusión, alucinaciones y alteraciones del habla entre otros.

En el grupo de antitusivos encontramos de nuevo a la codeína (incluida en el grupo de los analgésicos opiáceos) y el dextrometorfano. Este último puede producir somnolencia, vértigo e incluso excitación y confusión mental.

Los antimigrañosos denominados “triptanes” (sumatriptán, rizatriptán...etc.) pueden producir mareos, somnolencia y miastenia.

Antiparkinsonianos (levodopa, pramipexol...): La levodopa puede causar hipotensión postural como efecto secundario precoz, y de forma tardía y ocasionalmente hipersomnia brusca ("ataques de sueño"). La fatiga es un efecto secundario frecuente del pramipexol.

Antiepilépticos: El ácido valproico tiene entre sus principales efectos secundarios somnolencia, cansancio, irritabilidad e inquietud durante el sueño.

En general, cualquier compuesto con efectos estimulantes como son las anfetaminas y la cocaína, metilfenidato y modafinilo, simpaticomiméticos (como la adrenalina y la efedrina), las xantinas (café, refrescos de cola, té, chocolate) y la nicotina, pueden producir fatiga como consecuencia de la mala calidad del sueño.

Tampoco debemos olvidar principios naturales como la valeriana, melisa, espino blanco, o pasionaria, o los cronobióticos como la melatonina, que se usan para inducir el sueño, y exposiciones ambientales a tóxicos de forma aguda o crónica (monóxido de carbono, mercurio, asbesto...). Deben ser consideradas como potenciales causantes de astenia (88).

## **CAUSAS DE ETIOLOGÍA DESCONOCIDA:**

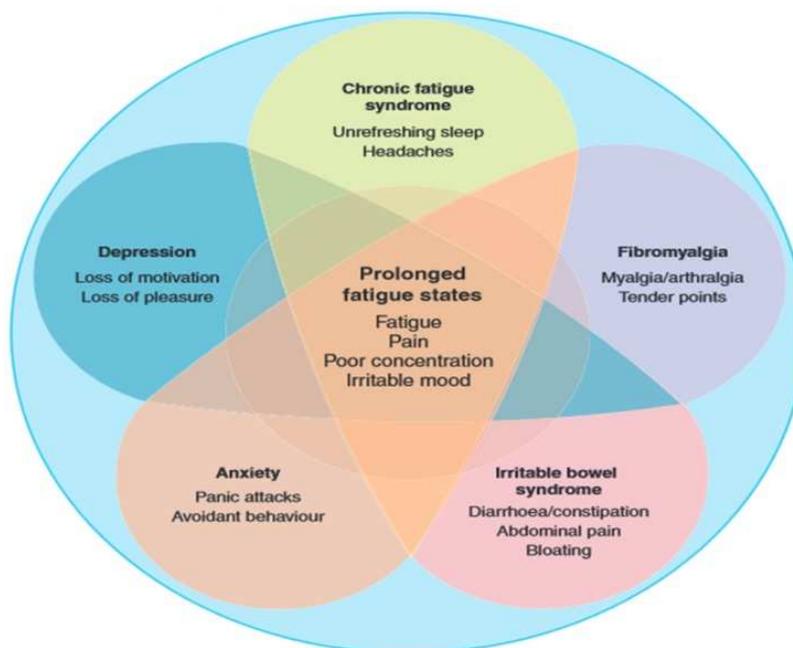
Cuando la astenia cronifica, podemos encontrar una constelación de enfermedades caracterizadas por cansancio constante, fatiga precoz, dolor en partes blandas y trastornos del sueño, a las que se añade variada sintomatología (150,151) (tabla 13).

**Tabla 13:** Algunas enfermedades de etiología desconocida que cursan con astenia

Algunas enfermedades de etiología desconocida, que cursan con astenia	
<p><b>Síndrome de febrícula</b> (R. Manningham, 1750).</p> <p><b>Neurosis cardiaca</b> (S. de Da Costa, 1871).</p> <p><b>Fibrositis</b>(W. Gowers, 1894)</p> <p><b>Psicastenia</b> (P. Janet, 1903).</p> <p><b>Neurosis americana.</b></p> <p><b>Fatiga vital</b> (L. Ibor, 1966).</p> <p><b>Neuromiastenia epidémica.</b></p> <p><b>Fibromialgia</b> (Hench, 1976).</p> <p><b>Síndrome de fatiga crónica</b> (Holmes, 1988).</p> <p><b>Síndrome por somatización ambiental</b> (Göthe,1995).</p>	<p><b>Síndrome de dolor idiopático difuso.</b></p> <p><b>Fatiga persistente</b> (Doherty, 1995).</p> <p><b>Neurastenia</b> (Beard, 1869).</p> <p><b>Síndrome miofascial doloroso.</b></p> <p><b>Síndrome de intestino irritable.</b></p> <p><b>Astenia somatopsíquica.</b></p> <p><b>Reumatismo generalizado.</b></p> <p><b>Fatiga intelectual.</b></p> <p><b>Encefalitis miálgica.</b></p> <p><b>Fatiga postviral.</b></p> <p><b>Síndrome químico múltiple.</b></p>

Existe un importante solapamiento en su fenomenología (a nivel de síntomas, criterios diagnósticos, y diagnósticos clínicos realizados) con considerable comorbilidad, que sugiere que puede haber aspectos del mismo trastorno (152) (fig. 5). En el caso de la fibromialgia y el SFC la principal diferencia son los denominados en inglés como “*tender points*”, si bien un 70% de los pacientes diagnosticados de fibromialgia cumplen criterios de SFC y un 60% de los que son diagnosticados como SFC cumplen criterios para fibromialgia (150,153–155). En todo caso, en ambas entidades es la alteración del sueño, el dolor y el cansancio lo más característico.

El término “Síndromes somáticos funcionales” (“*Functional Somatic Syndromes*”, FSS) se refiere a una gran variedad de síntomas somáticos que no pueden ser explicados en un contexto de enfermedad o condición conocida, y que se caracterizan más por los síntomas, el sufrimiento y la incapacidad que generan en los pacientes, que por una fisiopatología demostrable (156). Los más prevalentes son el Síndrome de Fatiga Crónica, el colon irritable, y la fibromialgia.



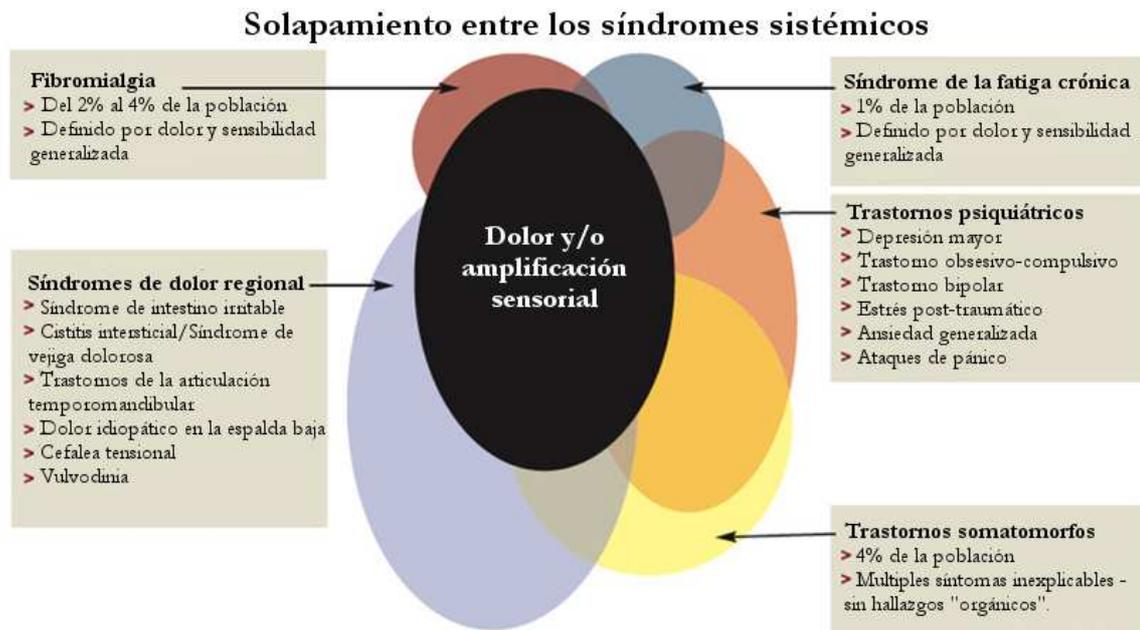
**Figura 4.** Superposición de diagnósticos.

Tomada de: Chronic Fatigue Syndrome. Draft guidelines developed by a Working Group convened by the Royal Australian College of Physicians, 1997(8).

La definición de Síndrome Somático Funcional incluye la presencia de al menos uno de los síntomas característicos (criterio positivo), y la ausencia de cualquier condición médica que pueda explicar este síntoma (criterio negativo). En la práctica clínica y en estudios de investigación, se pregunta a los pacientes por los síntomas y en un segundo paso se realiza examen físico y pruebas complementarias, para descartar posible causa etiológica. Este abordaje en dos pasos es considerado el patrón de oro para su diagnóstico, pero en muchos estudios epidemiológicos, las limitaciones para revisar las historias clínicas y/o para realizar exámenes médicos, hace que se basen exclusivamente en la información aportada por el enfermo. Fisher observó que esta estrategia sobreestimaba la prevalencia (157). Estos síndromes comparten características epidemiológicas, y una prevalencia de comorbilidad psiquiátrica mayor de la esperada (158) (figura 5).

Según Barsky y Borus (156), el sufrimiento de estos pacientes se exagera y perpetúa en un círculo vicioso en que los síntomas son incorrectamente atribuidos a una patología seria. Existen cuatro factores psicosociales amplificadores: la creencia del paciente de que se trata de una enfermedad grave, el “rol de enfermo” (incluyendo litigios y compensaciones), el catastrofismo y la incapacidad.

El clima que rodea estos síndromes, la cobertura sensacionalista de los medios de comunicación, la profunda suspicacia hacia los médicos y expertos, los litigios, y el abordaje clínico que enfatiza el aspecto biomédico e ignora los factores psicosociales, contribuyen a perpetuar en estos pacientes las expectativas pesimistas, la prolongada incapacidad y el rol de enfermo.



**Figura 5:** Solapamiento entre los síndromes sistémicos.

Tomado de: Turn Down the Pain Volume [Internet]. The Rheumatologist. [cited 2015 Oct 6]. Disponible en: <http://www.the-rheumatologist.org/article/turn-down-the-pain-volume/2TurnDownthepainvolumen> (TheRheumatologist) Pág. Web(159)

Existe un debate recurrente acerca de las similitudes y diferencias de estos síndromes. White (161) opina que hay evidencia de la heterogeneidad de los síndromes individuales. Podría ser que estos fueran parte de un solo gran proceso o de una colección de diferentes enfermedades, enlazadas por síntomas comunes, pero separadas por distinta fisiopatología. Wessely (162,163), sin embargo, se decanta porque se trate de un solo síndrome, en el que las similitudes son mayores que las diferencias. Yunus (163), por su parte, discrepa de que estos síndromes, a los que él denomina como “ Síndromes de Sensibilización Central, SSC”, no tengan una explicación médica y sean fundamentalmente de naturaleza psicosocial. A través de la “sensibilización central” algunos autores tratan de darle una explicación “biopsicosocial” al dolor crónico generalizado que sufren estos pacientes (164,165).

Parece que es preciso estudiar tanto las concordancias como las diferencias para una mejor comprensión de estos procesos (166).

## SÍNDROME DE FATIGA CRÓNICA (SFC)

El SFC es una entidad clínica definida, de larga evolución y etiología desconocida, caracterizada por una astenia incapacitante que persiste seis o más meses y una combinación de síntomas entre los que se encuentran alteraciones de la memoria a corto plazo, en la capacidad de concentración, alteraciones del sueño, y dolores músculo esqueléticos. Interfiere con las actividades habituales, no disminuye con el reposo, empeora con el ejercicio y se asocia a manifestaciones sistémicas generales, físicas y neuropsicológicas (48,167). El diagnóstico sólo puede realizarse tras haber descartado causas médicas y psiquiátricas. No existen signos patognomónicos ni test diagnósticos que hayan sido validados en estudios científicos, ni siquiera hay tratamientos específicos.

Las investigaciones de este síndrome se basan en diferenciar cuándo el cansancio es el síntoma de una entidad patológica específica, y cuándo se trata de una condición inespecífica compartida por varias entidades. Para resolver esta cuestión es importante poder descubrir características clínicas, epidemiológicas y fisiopatológicas que diferencien el SFC de otras enfermedades. Los estereotipos negativos de los médicos con respecto a los pacientes aquejados de este síndrome, pueden suponer una barrera para su correcto manejo (168). La prevalencia varía en función de los criterios utilizados para definirla en los estudios y del ámbito donde se realizan (ver Tablas 2 y 3) (169–172).

La definición inicial se debe a Holmes, quien en 1988, establece los términos del marco conceptual del Síndrome (173). Debe cumplir los criterios mayores 1 y 2, y los siguientes criterios menores: 6 o más criterios de síntomas y 2 o más criterios exploratorios, u 8 o más de los 11 síntomas (tabla 14).

Posteriormente varios grupos propusieron otros criterios similares, que no llegaron a generalizarse: en 1990 Lloyd et al. (174,175), y en 1992 un grupo de trabajo americano del National Institute of Health (176). No fue hasta 1994 cuando Fukuda et al. (48), siguiendo las directrices del CDC, propusieron y generalizaron unos nuevos criterios diagnósticos para el SFC, llamados «criterios internacionales». Estos, ampliamente consensuados y aceptados, son los más utilizados en la actualidad (tabla 15).

**Tabla 14:** Criterios diagnósticos del SFC. (Holmes, 1988)

Basado en: Holmes GP, Kaplan J.E. Chronic Fatigue Syndrome: A Working Case Definition. Ann InternMed. 1988 Mar;108(3):387-9

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DEL SÍNDROME DE FATIGA CRÓNICA (HOLMES, 1988)	
Criterios mayores	
<p>1. Nueva aparición de astenia (debilidad o fácil fatigabilidad), persistente o recidivante, en una persona sin historia previa de síntomas similares, que no mejora con el reposo, y que es lo suficientemente severa como para reducir en un 50% la actividad anterior al inicio de los síntomas, y que tiene una duración no inferior a seis meses.</p> <p>2. Otras entidades que pueden provocar estos síntomas han sido excluidas mediante la anamnesis, el examen físico y las pruebas de laboratorio apropiadas.</p>	
Criterios menores	
A. Síntomas	B. Signos
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Fiebre de bajo grado (temperatura axilar entre 37,5°C y 37,8°C) o escalofríos registrados por el paciente.</li> <li>2. Dolor de garganta.</li> <li>3. Adenopatías cervicales o axilares dolorosas</li> <li>4. Debilidad muscular generalizada sin explicación</li> <li>5. Molestias o dolores musculares.</li> <li>6. Fatiga prolongada generalizada con niveles de ejercicio que el paciente previamente hubiera tolerado sin inconvenientes.</li> <li>7. Cefalea.</li> <li>8. Artralgias sin artritis.</li> <li>9. Trastornos neuropsíquicos que incluyen: fotofobia, escotomas visuales transitorios, olvidos, excesiva irritabilidad, confusión, dificultad para pensar, incapacidad para concentrarse, depresión.</li> <li>10. Trastornos del sueño (hipersomnia o insomnio).</li> <li>11. Descripción del comienzo de la sintomatología en un breve lapso de unas pocas horas o unos pocos días.</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Febrícula (temperatura axilar entre 37,6°C y 37,8°C o rectal entre 37,8°C y 38,8°C) registrada por el médico.</li> <li>2. Faringitis no exudativa.</li> <li>3. Adenopatías cervicales o axilares palpables dolorosas menores de 2cm de diámetro.</li> </ol>

**Tabla 15.** Criterios diagnósticos del SFC. (Fukuda, 1994)

Adaptado de: Fukuda K, Straus SE, Hickie I, Sharpe MC, Dobbins JG, Komaroff A. The Chronic Fatigue Syndrome: A Comprehensive Approach to Its Definition and Study. *Ann Intern Med.* 1994 Diciembre;121(12):953–9.

Criterios diagnósticos de SFC (Fukuda, 1994)
<p><b>A.</b> Fatiga persistente o recidivante &gt;seis meses, sin explicación clínica, de comienzo reciente, que no se relaciona con la actividad física ni mejora con reposo, y genera una reducción significativa en la actividad previa habitual. Exclusión de otras enfermedades que puedan ser causa de fatiga crónica</p>
<p><b>B.</b> Cuatro o más de los siguientes síntomas (coexistentes y persistentes, &gt;seis meses):</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Dificultad en la memoria a corto plazo o en la concentración.</li><li>- Odinofagia.</li><li>- Adenopatías dolorosas en las cadenas cervicales o axilares.</li><li>- Mialgias.</li><li>- Poliartralgias sin artritis.</li><li>- Cefalea de instalación reciente o con un patrón o gravedad nuevos.</li><li>- Falta de mejoría con el sueño.</li><li>- Decaimiento posterior al ejercicio, de más de 24 horas de duración.</li></ul> <p>El diagnóstico se confirma con la presencia de los criterios A y B.</p>

No obstante, ningún estudio evaluó rigurosamente la reproducibilidad de las definiciones. Los estudios de validación tienen pequeño tamaño muestral, fallos metodológicos y resultados inconsistentes (13,177).

Aunque la etiología y los mecanismos patogénicos del SFC aún no están completamente esclarecidos, existen muchas hipótesis. Prins et al. (178), en una revisión en la revista *Lancet* en el año 2006, proponen un modelo multifactorial, con factores predisponentes, precipitantes y perpetuantes, para tratar de facilitar la comprensión de este trastorno (tabla 16).

El Grupo de Trabajo del SFC del “*Royal Australasian College of Physicians*” en su guía de práctica clínica (8), realiza una revisión de la evidencia de las causas etiopatogénicas (179) que se han postulado con mayor frecuencia. Las principales conclusiones son las siguientes:

No se ha demostrado que infecciones virales inespecíficas, incluyendo herpes virus y enterovirus, puedan desencadenar el desarrollo posterior de un SFC.

**Tabla 16.** Factores a considerar en la etiopatogenia de la fatiga crónica.

Tomado de: Sharpe M. ABC of psychological medicine: Fatigue. *BMJ*. 2002 Aug 31;325(7362):480–3.

	Factores predisponentes	Factores precipitantes	Factores cronificadores
<i>Biológicos</i>	Vulnerabilidad biológica	Enfermedad aguda	Fisiopatología. Sedentarismo. Alteraciones del sueño.
<i>Psicológicos</i>	Personalidad vulnerable	Estrés	Depresión. Falsas creencias acerca de las causas. Temor a la actividad.
<i>Sociales</i>	Falta de apoyo	Acontecimientos vitales estresantes	Cronificación de falsas creencias y de factores vitales estresantes.

Sí hay evidencia de que esto pueda suceder tras la infección por el VEB. Menor evidencia existe para la fiebre Q o la Enfermedad de Lyme. Actualmente hay evidencias en contra de que los retrovirus puedan causarlo.

Son frecuentes las alteraciones inmunológicas pero de significado fisiopatológico incierto. Cambios neuroendocrinos parecen indicar que pueda existir una alteración del eje hipotálamo-hipofisario, también de significado incierto. Existe evidencia de una alteración del rendimiento cognitivo, y de la alteración del sueño, mientras que el sistema neuromuscular está indemne.

Las intervenciones que han demostrado efectividad en el tratamiento del SFC son la rehabilitación y el ejercicio, y la terapia cognitivo conductual (89,179–187).

## FIBROMIALGIA

La fibromialgia es una enfermedad de etiología desconocida que se caracteriza por dolor crónico generalizado, que el paciente localiza en el aparato locomotor. Además del dolor, otros síntomas como fatiga intensa, alteraciones del sueño, parestesias en extremidades, depresión, ansiedad, rigidez articular, cefaleas y sensación de tumefacción en manos, se encuentran entre las manifestaciones clínicas más comunes (188–191).

Los pacientes con fibromialgia presentan con frecuencia una hipersensibilidad al dolor que se manifiesta por la aparición de una sensación dolorosa a la presión en múltiples sitios del aparato locomotor, que no se observa en los sujetos sanos (14,192).

La fibromialgia afecta aproximadamente al 0,5-5% de la población (193–195). El estudio más importante es el que realizó el grupo de Wolfe et al. (189), que encontró una prevalencia del 2% (IC 95% 1,4-2,7) para ambos sexos, 3,4% (IC 95% 2,3-4,6) en mujeres, y 0,5% (IC 95% 0-1%) en varones.

En 2010 se publica un estudio de prevalencia en cinco países europeos (196), entre los cuáles se encontraba España, que utiliza el cuestionario validado por White et al. (197). Se calcula que la prevalencia en nuestro país es del 2,3% (IC 95% 1,4-3,2), siendo en los varones de 1,3 (IC 95% 1,2-1,4), y en las mujeres de 3,3 (IC 95% 3,2-3,4). La prevalencia aumentaba con la edad. Similares resultados obtuvo el estudio EPISER (198) que estimó la prevalencia de las principales enfermedades reumáticas en la población española.

La fibromialgia se caracteriza por la ambigüedad en el diagnóstico, la incertidumbre en la comprensión de su fisiopatología y las dificultades de los médicos para clasificarla y abordarla globalmente (199–201).

La OMS incorporó la fibromialgia en su décima revisión de la clasificación internacional de enfermedades de 1991, asignando a la fibromialgia el código M79.0 y clasificándola como reumatismo no articular (4).

En 1990, el *American College of Rheumatology* (ACR) publicó los criterios de clasificación, basados en un examen de puntos dolorosos que requerían la evaluación por especialistas(188). Se valoraba la presencia de dolor crónico (más de 3 meses de duración) y generalizado (en al menos 3 de los 4 cuadrantes corporales), junto con 11 o más de los 18 puntos dolorosos específicos (tabla 17 y figura 8). Con el tiempo, aparecieron una serie de objeciones (prácticas y filosóficas) a los criterios de clasificación del ACR 1990.

En primer lugar, el recuento de puntos dolorosos constituía una barrera y rara vez se realizaba en atención primaria, donde se diagnosticaba el mayor número de casos de fibromialgia, cuando así ocurría, estos eran frecuentemente valorados de forma incorrecta. Muchos médicos desconocían cómo realizar el examen de los puntos dolorosos o, simplemente, omitían el procedimiento. En la práctica, el diagnóstico de fibromialgia ha sido fundamentalmente un diagnóstico basado en la sintomatología referida por los pacientes.



**Figura 6.** Localización de los puntos dolorosos ACR 1990 .  
("Las Tres Gracias", Barón Juan Bautista. Regnault, 1793, Museo del Louvre, Paris)(188)

En segundo lugar, aproximadamente el 25% de los pacientes no cumplían los criterios del ACR de 1990. Los síntomas cognitivos de la fibromialgia (fatiga, sueño no reparador, trastornos cognitivos, etc.) no fueron considerados por el ACR 1990. La fibromialgia ha dejado de considerarse una enfermedad periférica músculo-esquelética y ha habido un reconocimiento cada vez mayor de la sensibilización central del dolor como la base neurobiológica subyacente que explica la mayoría de los síntomas sistémicos (202).

En 2010, Wolfe et al. (203) proponen unos nuevos criterios diagnósticos. Consisten en un Índice de dolor generalizado (*Widespread Pain Index* (WPI)) y una Escala de gravedad de síntomas (*Symptom Severity Score* (SS-Score)). Este nuevo método clasificaría correctamente el 88,1% de los casos diagnosticados por los criterios del ACR 1990 y, dado que fundamentalmente se basan en la información aportada por los pacientes, no requiere del examen físico y no necesita un entrenamiento especializado del observador, se adapta muy bien al campo de la Atención Primaria de la salud.

En la actualidad se desconocen los mecanismos etiopatogénicos que actúan en la fibromialgia. No obstante, algunos estudios bien diseñados están comenzando a dar algunas pinceladas.

Entre los familiares de pacientes con fibromialgia se ha podido comprobar que existe agregación familiar, pues el riesgo de padecer la enfermedad entre los familiares de pacientes con fibromialgia es 8,5 veces mayor que en otras poblaciones (204,205).

Con respecto a los mecanismos patogénicos, hay algunas evidencias sobre ciertas alteraciones del sistema neuroendocrino, no bien establecidas. La disfunción del sistema nervioso autónomo, puesta de manifiesto mediante las alteraciones en la variabilidad de la frecuencia cardíaca, es un hallazgo mucho más consistente y reproducible (206). Esta alteración explicaría algunos síntomas como la alteración del ritmo intestinal, la sudoración y la taquicardia aunque se piensa más que es una consecuencia, y no una alteración del sistema nervioso central. Se ha descrito también un aumento en la concentración de citosinas, péptidos proinflamatorios reactantes de fase aguda y anticuerpos en algunos pacientes, que apuntan la posibilidad de un proceso inflamatorio o autoinmune (207,208).

Los datos más recientes indican que puede existir una alteración en los mecanismos del procesamiento del dolor, probablemente por un desequilibrio de los neuromoduladores del sistema nervioso central (183,209,210).

El grupo de Isasi et al. (147) está llevando a cabo un ensayo clínico con resultados prometedores, en pacientes diagnosticadas de fibromialgia con anticuerpos antitransglutaminasa negativos, y biopsia de duodeno con linfocitosis inespecífica, que han respondido a dieta sin gluten.

En la valoración de los pacientes es importante contemplar las características del dolor, hiperalgesia, calidad de vida, capacidad funcional, los aspectos psicológicos y sus funciones físicas (14), así como el apoyo de su entorno social y familiar, como protección frente al estrés psicológico (211).

Para el tratamiento, el Documento de Consenso Interdisciplinar para el tratamiento de la fibromialgia del 2010 (192), recomienda agrupar a los pacientes en tres subgrupos, según la clasificación de Giesecke, y hace recomendaciones específicas para cada uno de ellos. En general se recomiendan intervenciones educativas y programas de ejercicios. Es necesario abordar el tratamiento del dolor, la fatiga, el estado de ánimo y los trastornos del sueño. Los fármacos más utilizados se describen en la tabla 18 (14,212–214).

**Tabla 17.** Fármacos recomendados para el tratamiento inicial de pacientes con fibromialgia  
Tomado de: Rivera, J, Alegre, C, Carbonell, J, Carmona, I, Castel, B, Collado, A, et al. Documento de consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre la fibromialgia. Reumatol Clínica. 2006 Mar; 2 (Núm. Extra 1):55–66.

	Dosis	Horario
<b>Analgésicos</b>		
Paracetamol	1 g	6-8 h
Tramadol	50 mg	8 h
Paracetamol+tramadol	350 mg/ 12,5 mg	6-8 h
<b>Inductores del sueño/relajantes</b>		
Amitriptilina	25-50 mg	Noche
Ciclobenzaprina	10-30 mg	Noche (tratamientos cortos)
Zolpidem	10 mg	Noche (tratamientos cortos)
Zopiclona	7,5 mg	Noche (tratamientos cortos)
<b>Antidepresivos</b>		
Fluoxetina	20-40 mg	Mañana
<b>Ansiolíticos</b>		
Alprazolam	1 mg	12-24 h
Otras benzodiazepinas	Variable	Variable

## DIAGNÓSTICO

---

Se estima que entre 5-10 % de los pacientes que consultan en atención primaria tienen como síntoma principal la astenia (215), que puede llegar hasta al 25% si se consulta simultáneamente por otros síntomas (216). En este nivel asistencial se maneja el 98% de los pacientes que consultan por fatiga, derivándose a atención especializada en torno al 2% (38).

La evolución suele ser favorable en la mayor parte de los pacientes, sobre todo si es de corta evolución y hay un antecedente de infección reciente. Algunos autores encuentran que hasta el 72% de los casos son episodios aislados y autolimitados, que se resuelven en la primera consulta, y sólo el 9,2% de los pacientes requieren 3 o más visitas de seguimiento. Se estima que en el 75% de los pacientes la astenia habrá desaparecido antes de seis meses (217,218) y en menos del 10% de los casos persistirá la astenia seis meses después (18,112).

Okkes et al. (220) llevan a cabo un estudio en Holanda en el que estiman la probabilidad pretest de un diagnóstico en función del síntoma y la edad. Casi tres cuartas partes de las consultas por astenia fueron episodios aislados, llegándose a un diagnóstico específico en un 63% de los pacientes. Hay que tener en cuenta que muchos de los diagnósticos son de carácter descriptivo y responden a causas fisiológicas como el exceso de actividad, tiempo de sueño insuficiente, vida sedentaria, dieta inadecuada y/o envejecimiento, y al estrés o la insatisfacción secundaria a acontecimientos vitales estresantes (conflictos laborales, problemas familiares o dificultades financieras, entre otros) que están presentes en dos tercios de las quejas por astenia. Para el motivo de consulta “astenia” (“general weakness/tiredness”), el 37% no obtuvo diagnóstico concreto. Tras el estrés las causas más comunes, en orden descendente fueron las enfermedades virales, infecciones respiratorias, el déficit de hierro, los efectos secundarios de medicamentos y la patología psiquiátrica (ansiedad/depresión).

La duración de la astenia es fundamental en la orientación diagnóstica, pues va a condicionar en gran parte su etiología. En la tabla 19 se describen las causas de astenia en AP según tiempo de evolución.

Nijrolder et al. (221) siguieron una cohorte de pacientes que consultaban por astenia, en la que cerca de la mitad no recibió ningún diagnóstico etiológico y sólo un 0,7% fue diagnosticado de patología grave (de malignidad). El resto, (cerca del 47%) tuvo como diagnósticos más frecuentes patología musculoesquelética (19,4%) y problemas psicológicos o sociales (16,5%). Patología orgánica incluyendo anemia, alteraciones del tiroides, enfermedad celíaca, efectos secundarios de fármacos, etc. se diagnosticó en el 8,2% de los casos. El 18,2% de los pacientes habían sido diagnosticados de enfermedad infecciosa, pero cuando se tenía en cuenta el tiempo pasado desde el inicio de la fatiga y el diagnóstico de la infección, sólo en dos casos se podía explicar la astenia por ese motivo. Estos resultados diferían de los obtenidos en el cuestionario de fatiga administrado. (Cuestionarios: depresión (24,1%), estrés o preocupaciones (61,1%), alteraciones del sueño (65%). Registros médicos: depresión (4,9%), estrés (4,4%), alteraciones del sueño (1,6%). Podría haberse infraestimado por un error en la codificación de los diagnósticos por parte del médico.

En la cohorte de Ridsdale et al, tres cuartas partes de los pacientes que consultaban por fatiga, tenían también alteraciones del ánimo. El 33% de los pacientes tuvieron algún resultado patológico en el análisis, pero solo en el 9%, los resultados de laboratorio anormales contribuyeron al diagnóstico (38).

En otra cohorte del mismo autor, tras seis meses de seguimiento, el 61% de los pacientes continuaba pensando que la causa de su cansancio era física, mientras el 57% de los médicos lo veía como un problema psicológico (222).

No obstante, la patología orgánica puede suponer una causa grave o incapacitante, y por otra parte, el abordaje precoz de las patologías de base psicológica mejoran el pronóstico y disminuyen la cronificación (223).

Por este motivo es importante seguir una sistemática en el estudio de estos pacientes con una exhaustiva anamnesis y exploración física, y exámenes complementarios adecuados. Es fundamental intentar precisar el contexto clínico y descartar síntomas o signos de alarma o indicios de patología orgánica.

**Tabla 18:** Causas y prevalencia de astenia en AP en función del tiempo de evolución (53)  
 Tomado de: Del Cura González I, Rodríguez Monje MT. Mi paciente consulta por...astenia. In: Manual de exploración física: basado en la persona, en el síntoma y en la evidencia. Barcelona: Semfyc; 2012. p. 178-87.

		Probabilidad inicial		
		Independiente de la duración	Astenia prolongada > 2 semanas y < 6 meses	Astenia > 6 meses
Psicopatologías	Depresión	2%	25% (17-40%)	47%
	Ansiedad	6%	11%	25% (todas las formas de ansiedad) 15% (somatización)
Alteraciones del sueño	Calidad del sueño. Insomnio	No conocida		
	Apnea del sueño		2,4%	
Infecciones	Viriasis aguda	6%	3-15% (citomegalovirus, hepatitis, mononucleosis)	
	Mononucleosis infecciosa	0,7%		
Consumo de alcohol			16% excesivos 2,6% dependientes	No conocida
Fármacos			1,7% tratados con betabloqueantes 1 año	
Enfermedades físicas Globalmente se estima en un 25%	Anemia	3% (ferropénica) 0,3% (otras)	4,0%	
	Hipotiroidismo		1,5%	
	Diabetes		0,5%	
	Enfermedad celíaca	0,33%	0,045%	
	Carcinomatosis		0,5%	
Fatiga crónica	Fatiga crónica de causa conocida		15-17% de las enfermedades crónicas	
	SFC		0,2 -2,6% <sup>a</sup>	4 -11%
	Fatiga crónica idiopática (no cumple criterios SFC)			69% <sup>b</sup>
Fibromialgia			2,4%	
Cansancio		43%	20-28% sin causa conocida	

<sup>a</sup>Por definición, el diagnóstico precisa una evolución mayor de 6 meses, pero el cuestionario SOFA puede usarse como cribado a las 4 semanas (Véase anexo I.3).

<sup>b</sup>Después de excluir otros diagnósticos.

SFC: Síndrome de fatiga crónica.

## **ENFOQUE DEL DIAGNÓSTICO:**

La historia clínica es la parte más importante de la evaluación de la fatiga, mientras que la exploración física y las pruebas complementarias proporcionan fundamentalmente datos de apoyo al diagnóstico. (88,224,225). Los estudios que evalúan el abordaje diagnóstico de la astenia con una anamnesis, exploración física estructurada y una batería de pruebas de laboratorio, consiguen identificar su causa en el 65-70% de los pacientes (220)

### **Fase de exploración por anamnesis**

**Antecedentes familiares:** Se deben investigar las enfermedades mentales, endocrinometabólicas y neuromusculares, la estructura familiar y posibles disfunciones familiares.

**Enfermedad actual:** es fundamental escuchar la descripción de los síntomas intentando comprender el significado que tienen para el paciente, utilizando preguntas abiertas y evaluando el impacto en su vida (50,53).

#### **1) Identificar las características de la fatiga:**

- a. Duración: Reciente, prolongada o crónica (prolongada, «desde siempre», es más común en las causas psicógenas).
- b. Forma de inicio (más brusco en caso de problema orgánico), duración.
- c. Predominio nocturno o diurno. (Matutino sugiere trastorno mental).
- d. Períodos de remisión: Indicativa de causas psicógenas, sin descartar posible miastenia grave, parálisis periódica o fibromialgia.SFC suele tener periodos intermitentes de mejoría de horas o días.
- e. Tolerancia al ejercicio y a la actividad mental: SFC empeora de forma típica con bajos niveles de actividad física o mental. En pacientes cansados, incluso en la cama, pero que pueden conducir o correr si tienen prisa, es más frecuente el trastorno mental.
- f. Mejoría con el reposo: Orienta hacia causa fisiológica.El paciente con enfermedad orgánica se suele cansar con los esfuerzos y la astenia psicógena no suele remitir con reposo.
- g. Nivel de actividad física previo (el sedentarismo es una causa de fatiga, que puede mejorar con ejercicio moderado), y presencia concomitante de debilidad muscular (que orientaría hacia una patología neuromuscular).
- h. Índices o scores para medir fatiga: Se han utilizado diferentes técnicas y desarrollado diversos instrumentos para evaluar la fatiga. Aunque muchos investigadores consideran que la astenia es un fenómeno multidimensional, el número y las dimensiones siguen debatiéndose y esto queda reflejado en los instrumentos utilizados.

Las escalas más frecuentemente utilizadas para medir la astenia se detallan en la tabla 20 y se describen a continuación (226).

**Tabla 19.** Escalas de fatiga más frecuentemente utilizadas.

Tomado de: Lacasta MA, Calvo C, González Barón M, Ordonez A. Aspectos psicológicos de la astenia. 2004;1(2-3):29–44.

POBLACIÓN GENERAL	PACIENTES ONCOLÓGICOS
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pearson and Byars Fatigue Feeling Checklist<sup>(47)</sup></li> <li>• Profile of Mood States (POMS) Fatigue and Vigor subscales</li> <li>• Rhoten Fatigue Scale</li> <li>• Fatigue Severity Scale</li> <li>• Multidimensional Fatigue Inventory (MFI)</li> <li>• Escala analógica visual</li> <li>• The Profile of Mood States Fatigue/Inertia Subscale</li> <li>• Lee's Visual Analogue Scale for Fatigue</li> <li>• Fatigue Impact Scale</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• EORTC QLQ-C30</li> <li>• Fatigue Symptom Checklists of Kogi, adapted by Kobashi</li> <li>• Piper fatigue Scale (PFS)</li> <li>• Edmonton Functional Assessment Tool. EFAT</li> <li>• Escala de Moran</li> <li>• Schwartz Cancer Fatigue Scale</li> <li>• Functional Assessment of Cancer Therapy-Fatigue. FACT-F</li> <li>• Fatigue Symptom Inventory. FSI</li> <li>• Multidimensional Fatigue Symptom Inventory. MFSI</li> <li>• Brief Fatigue Inventory. BFI</li> <li>• The Functional Assessment of Cancer Therapy-Anemia</li> <li>• Cancer Fatigue Scale</li> <li>• Multidimensional fatigue Inventory</li> <li>• Fatigue Scale</li> </ul>

### **Escala de Intensidad de Fatiga (*Fatigue Severity Scale (FSS)*) (Anexo 1)**

Fue diseñada por Krupp et al. (227) para la valoración de este síntoma en neurología. Los principales estudios se han llevado a cabo en pacientes con esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico, poliomielitis y en enfermedades diversas como trastornos del sueño.

Se ha mostrado adecuada para valorar la intensidad de la fatiga fundamentalmente en cuadros neurológicos, aunque también se ha usado en trastornos del sueño. Su principal utilidad radica en distinguir entre sujetos sanos y sujetos con enfermedades neurológicas, y en la valoración de la respuesta al tratamiento farmacológico o entrenamiento aeróbico.

Estudios en pacientes con SFC han revelado que estos tienen puntuaciones significativamente más altas que pacientes con esclerosis múltiple o depresión (228).

### **Escala de Fatiga de Chalder** (Anexo 2):

Es una escala desarrollada por el grupo de Chalder et al. (44) que pretende medir la incapacidad asociada a la severidad de la astenia. Se ha utilizado en pacientes con patología reumatológica variada como SFC, fibromialgia, lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide y artritis psoriásica.

### ***Profile of Fatigue Related Symptoms (PFRS)***

Fue diseñado por Ray et al. (229) para medir sintomatología específica del SFC. Consta de 54 ítems, con respuesta tipo likert, en una escala de 0-6, en función de la intensidad del síntoma. La puntuación se mide por en cuatro factores separados: Ansiedad, fatiga, dificultades cognitivas y síntomas somáticos. Es corto y fácil de medir.

### ***ME/CFS Fatigue Types Questionnaire (MFTQ)*** (230)

Es una escala de 22 ítems, diseñada para medir la duración, severidad y frecuencia de síntomas y sensaciones relacionadas con la fatiga. Evalúa la fatiga post-esfuerzo (agotamiento anormal tras actividad física moderada), fatiga tensional (wired), pensamiento nublado (brainfog), energía (energy) y síntomas gripales (flu-like fatigue).

En un estudio comparativo de estas cuatro escalas, realizado por Jason et al. (que participó en la elaboración de este último cuestionario), se vio que todas las escalas tenían buena sensibilidad (por encima del 90%), a costa de peor especificidad (entre 61 y 84%), salvo para la subescala MFTQ post esfuerzo, con una especificidad de 0.93, para una sensibilidad del 0,9 (228).

También fue la escala con mejor sensibilidad y especificidad a la hora de diferenciar pacientes con SFC, de pacientes con cuadros depresivos.

### ***Checklist Individual Strength (CIS20)*** (231)

Fue desarrollada para medir varios aspectos de la astenia en el SFC en 1994. Consta de 20 preguntas con 4 subescalas que cubren aspectos acerca de la experiencia de la fatiga (8 ítems), concentración (5 ítems), motivación (4 ítems), y nivel de actividad física (3 ítems). Las repuestas son tipo likert con un rango de 7 puntos, desde “si, es cierto” hasta “no, no es cierto”, y se refiere a las dos últimas semanas. Se ha utilizado fundamentalmente en SFC, esclerosis múltiple, patología neurológica, artritis reumatoide y fibromialgia.

### **Prueba Multidimensional de Edmonton, o EFAT (*Edmonton Functional Assesment Tool*) (Anexo 3)**

Es una escala específica para el paciente terminal. Partiendo de 10 variables evalúa el promedio de intensidad de diferentes síntomas en un periodo determinado (24 horas, 48 horas, 1 semana), según la condición del paciente. Se pide al paciente que seleccione el número que mejor indique la intensidad de cada síntoma (232).

### **Escala de Evaluación Clínica GEF-10 (27) (Anexo 4)**

La Escala de Evaluación Clínica GEF-10 (Grupo de Estudio de la Fatiga) es un instrumento que incluye 50 signos y síntomas agrupados bajo 10 ítem diferentes que abarcan las esferas biofisiológica, de la vida de relación y afectiva. La gravedad de cada ítem se puntúa de 1 a 10, y permite definir el perfil de la astenia del paciente en cuatro grupos: por exceso de trabajo, reactiva, somática y psicopatológica.

### **Escala de Ansiedad y Depresión de Goldberg (Anexo 5)**

La Escala de Ansiedad y Depresión, se utiliza como aproximación al estado de ánimo (42). Fue validada por Goldberg en 1988 como herramienta de cribado para trastornos de ansiedad y depresión. La especificidad global de la escala es del 91%, con una sensibilidad del 86%. (Sensibilidad 82% y VPP de 0,56 para la escala de ansiedad, con una prevalencia del 33%, y una sensibilidad del 85% con un VPP de 0,85 para la escala de depresión).

### ***Patient Health Questinnaire (PHQ-9)* (Anexo 6)**

El Patient Health Questinnaire (PHQ-9) es una versión autoadministrada del PRIME-MD, para la valoración de trastornos mentales. El PHQ-9 es el módulo de depresión. No sólo es una medida validada y fiable para la valoración de la severidad de la depresión (233,234), su brevedad hace que se convierta en una herramienta útil.

### ***Patient Health Questionnaire (PHQ-2)* (Anexo 7)**

Existe una versión de tan sólo dos preguntas, el PHQ-2 (235), que cuenta con una sensibilidad del 83% y una especificidad del 92% para depresión mayor, pero que aún no ha sido del todo validado (234). Puede utilizarse a modo de cribado, y en caso de respuesta afirmativa a cualquiera de las dos preguntas, usar el PHQ-9. (236)

### **“Clinical Interview Schedule” (CIS-R)**

Es una entrevista estandarizada en psiquiatría, que valora la presencia o ausencia de alteraciones psicológicas. Ha sido evaluada para su implementación en la consulta de Atención Primaria ya que no precisa un profesional entrenado (237).

### **Escala de Hartz et al. (271)**

En 2002 Hartz et al. (238) diseña un nuevo instrumento para medir la fatiga, basándose en 15 escalas anteriores anteriores. Consta de 11 preguntas, que contienen cuatro subescalas: Área cognitiva, astenia, energía y productividad. Pacientes con puntuaciones elevadas, tenían alta probabilidad de padecer una depresión mayor, un menor nivel de salud, y más síntomas somáticos.

Podría resultar útil en AP y en estudios epidemiológicos, como cribado y seguimiento de la severidad y el tipo de astenia.

2. Investigar la existencia de síntomas que sugieran un origen orgánico (fiebre, sudoración nocturna, palpitaciones, anorexia, pérdida o aumento de peso, cefalea, dolor torácico o abdominal, cambios en el hábito intestinal...)
  - a. Edad: Los mayores de 60 años tienen mayor frecuencia de causa orgánica subyacente, mientras en la década de los treinta, es mucho más probable el síndrome de fatiga crónica (239).
  - b. Tipo de vivienda, viajes o procedencia de lugares endémicos de enfermedades infecciosas.
  - c. Exposición laboral a infecciones. (Ganaderos, manipuladores de alimentos..)
  - d. Pacientes inmunodeprimidos.
  - e. Adictos a drogas por vía parenteral o relaciones sexuales sin protección. (VIH, hepatitis aguda)
  - f. Falta de sueño o vida sedentaria.
  - g. Factores de riesgo cardiovascular. (síndrome coronario agudo)
  - h. Diarrea, esteatorrea o pérdida de peso. (Enfermedad celíaca)
  - i. Odinofagia. (Infección por VEB)
  - j. Historia ginecológica y obstétrica: características de la menstruación. Descartar anemia.
  - k. Poliuria, polidipsia (Diabetes, hipopituitarismo)
  - l. Disnea (Insuficiencia cardíaca o pulmonar)
  - m. Alteraciones visuales. (Esclerosis múltiple)
  - n. Diplopía y dificultad para masticar. (Miastenia grave)
  - o. Intolerancia al frío, sobrepeso (hipotiroidismo)

- p. Intolerancia al calor, pérdida de peso a pesar de aumento de apetito (Hipertiroidismo)
  - q. Artralgias o rash cutáneo (Enfermedades autoinmunes)
  - r. Pérdida de peso, sangre oculta en heces o rectorragia. (anemia, malignidad)
  - s. Viriasis reciente (astenia postviral)
  - t. Historia reciente de accidente cerebrovascular.
3. Revisar los medicamentos que toma el paciente: (antiarrítmicos, antidepresivos, antieméticos, antiepilépticos, antihistamínicos, antihipertensivos, corticoides, diuréticos, neurolepticos, hierbas medicinales), exposiciones agudas o crónicas a sustancias tóxicas (monóxido de carbono, mercurio, asbesto) y el consumo de sustancias (abuso de drogas y/o alcohol).
4. La detección del consumo de alcohol debe hacerse a través de los test de CAGE (cribado) (240) y AUDIT, especialmente en población con depresión (241).
5. **Identificar** los posibles **factores desencadenantes**: Situación laboral, etapa del ciclo vital, los acontecimientos vitales estresantes, la presencia de ansiedad y/o depresión y los trastornos somáticos.
- Entre un cuarto y un tercio de los pacientes que consultan en atención primaria están deprimidos(222). El test de Goldberg de ansiedad y depresión puede utilizarse para su evaluación. (42).
6. Interrogar sobre la **cantidad de sueño y/o calidad**. Un cuestionario de los trastornos del sueño (*Sleep Disturbance Questionnaire*, SDQ) basado en los criterios del DSM-IV, tiene una sensibilidad del 95% y una especificidad del 87% para el cribado de insomnio y la valoración de otros problemas del sueño como hipersomnias, apnea del sueño y parasomnias (242).

Para el cribado de apnea obstructiva del sueño puede emplearse la Escala de Epworth, que parece ser el test más discriminatorio. Cuestionario autoadministrado de nueve ítems. Aporta información acerca del estado diario de somnolencia del paciente (243).

La guía de Práctica Clínica para el manejo del insomnio en AP del Sistema Nacional de Salud (SNS) recomienda utilizar Índice de Gravedad del Insomnio (ISI) y la escala de Pittsburgh (PSQI), considerando que son de fácil manejo e interpretación en el ámbito de la AP.

### **Índice de Gravedad del Insomnio (ISI) (*Insomnia Severity Index*).**

Cuestionario breve, sencillo y autoadministrado. Consta de siete ítems. El primero evalúa la gravedad del insomnio (dividido en tres ítems); los demás sirven para medir la satisfacción del sueño, las interferencias del funcionamiento diurno, la percepción del problema del sueño por parte de los demás y el nivel de preocupación del paciente (244).

### **Índice de Calidad del Sueño de Pittsburgh (PSQI)(*Pittsburgh Sleep Quality Index*).**

Cuestionario autoadministrado. Consta de 19 ítems que analizan diferentes factores determinantes de la calidad del sueño. Puede orientar al clínico sobre los componentes del sueño más deteriorados. Para un punto de corte de 5, se obtuvo una sensibilidad del 88,63%, una especificidad del 74,99% y un VPP del 80,66% (245).

Una buena anamnesis inicial permite hacer una primera orientación diagnóstica del origen de la astenia. La tabla 21 ofrece una aproximación al diagnóstico diferencial entre origen orgánico y funcional.

Un aspecto fundamental de la anamnesis es definir adecuadamente lo que el paciente está queriendo decir. La palabra “fatiga” usarse para referirse a somnolencia, disnea de esfuerzo, debilidad, falta de energía o sentirse deprimido. Sin embargo, normalmente lo que el profesional entiende por fatiga, es una disminución generalizada de energía, que no mejora con el descanso, y empeora con el ejercicio (246). Es imprescindible concretar con el paciente a qué se refiere cuando habla de fatiga.

**Tabla 20.** Características distintivas entre origen orgánico y funcional

Tomado de: De los Santos Antonio R. Astenia. En: *Semiología Médica Argentina*: Ed. Médica Panamericana; 2005. p. 126–35

Características distintivas de la astenia orgánica y funcional		
Característica	Orgánica	Psicológica (funcional)
Demandante	Familiar o amigo	Paciente
Déficit primario	Capacidad	Deseo
Inicio relacionado con el estrés	No	Sí
Duración	Menos de 2 meses	Más de 4 meses o recidivante
Momento del día en que predomina	Por la tarde o la noche	Por la mañana
Evolución	Progresiva	Fluctuante
Relación con la actividad física	Empeora	Mejora
Relación con el sueño	Alivia	No cambia
Síntomas asociados	Específicos y pocos	Inespecíficos y múltiples
Problemas previos de salud	Habitualmente orgánicos	Habitualmente funcionales
Situación familiar	Continente	Tensionante
Pérdida de peso	Sí	No
Hallazgos físicos	Positivos	Negativos

### Fase de exploración física

La exploración física es importante, no sólo para descartar causas específicas de astenia, sino también para asegurarse de que el paciente siente que su queja se está tomando en serio, y que se trata de un problema de salud que merece la pena investigar. Esta actitud ayuda a establecer una relación de confianza con el paciente (246).

**Tabla 21:** Diagnóstico diferencial según la correcta definición de fatiga

Tomado de: Wright J, O'Connor. *Fatigue*. *Med Clin North Am*. 2014 May;98(3):597–608.

Diagnóstico diferencial basado en la correcta definición de la fatiga				
SÍNTOMA	SOMNOLENCIA	DISNEA	DEBILIDAD	FALTA DE ENERGÍA
Diagnóstico diferencial	Trastornos del sueño	Patología Cardíaca	Enfermedades neurológicas: miopatías, endocrinopatías o enfermedades autoinmunes	Depresión
	Apnea del sueño	Patología Pulmonar		Fibromialgia
				Infecciones
				Tóxicos y fármacos
				Malignidad

Se debe explorar la presencia de signos físicos acompañantes que sugieran una enfermedad orgánica asociada y/o signos de alarma de una enfermedad grave (tabla 23). A pesar de esto, se estima que la exploración física ayuda a establecer el diagnóstico en tan solo el 2% de los casos (224).

Se debe realizar un examen físico básico, con especial énfasis en tensión arterial, auscultación cardiopulmonar, atrofas musculares o disminución de la fuerza, reflejos osteotendinosos, adenopatías patológicas, puntos dolorosos positivos criterios fibromialgia.

- ✓ General: aspecto, actitud y conducta del paciente (inquietud, inhibición).
- ✓ Inspección: coloración, edemas, atrofas, cambios en los ojos.
- ✓ Exploración: pesar al paciente para el seguimiento. Búsqueda de adenopatías, auscultación cardiopulmonar, palpación de tiroides y abdomen.
- ✓ Exploración neurológica preliminar que incluya valoración de fuerza, tono muscular y reflejos. La confirmación de atrofia o debilidad muscular orientará hacia un proceso neurológico.
- ✓ Psiquiátrica: síntomas de ansiedad y depresión, somatización e hipocondría. Utilizar escalas o cuestionarios siempre que sea posible.

**Tabla 22.** Signos o síntomas de alarma

Tomado de: Hamilton W, Watson J, Round A. Investigating fatigue in primary care. BMJ 2010 Aug 24; 341(aug242):c4259–c4259.

Signos o síntomas de alarma	
<b>Pérdida de peso</b>	Cualquier otro síntoma de <b>sospecha de malignidad</b> Hemoptisis. Disfagia. Sangrado rectal. Nódulo en mama. Sangrado posmenopáusico.
<b>Linfadenopatía</b> Ganglio linfático: firme, duro. > 2 cm de diámetro. Aumento progresivo de tamaño. Supraclavicular o axilar.	
<b>Signos neurológicos focales.</b>	<b>Signos de enfermedades inflamatorias y/o autoinmunes</b>  Artritis, lupus, vasculitis o enfermedad del tejido conectivo.
<b>Signos de enfermedad cardiorrespiratoria</b>	
<b>Apnea del sueño</b>	

Finalmente, deben descartarse signos específicos de patologías concretas, que normalmente son sospechadas basándonos en la historia clínica:

- Palidez, taquicardia y soplo sistólico eyectivo: Anemia.
- Esclerótica azulada: Anemia ferropénica. (El déficit de hierro daña la síntesis de colágeno, y la coroides puede verse a través de la esclerótica, que parece azul. Parece que este signo tiene una especificidad del 94% y una sensibilidad del 87% para la anemia ferropénica, mientras la palidez mucosa tiene un 96% de especificidad, pero una sensibilidad de tan solo el 20% ( $p < 0.001$ )). (247)
- Ictericia, eritema palmar, contractura de Dupuytren: Enfermedad hepática
- Bocio o nódulo tiroideo, piel seca, disminución de los reflejos osteotendinosos, edema perioral: hipotiroidismo.
- Pérdida de peso, hiperreflexia, taquicardia, fibrilación auricular, temblor fino, bocio: Hipertiroidismo.
- Hipotensión, pigmentación de pliegues y mucosa oral: Enfermedad de Addison.
- Redistribución central de la grasa, piel seca, disminución de fuerza y masa muscular, defectos visuales: Hipopituitarismo.
- Labios fruncidos, espiración alargada, sibilancias, cianosis: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica.
- Éstasis pulmonar, ingurgitación yugular, edema maleolar: Insuficiencia cardíaca.
- Linfadenopatía y/o hepatoesplenomegalia: Mononucleosis, Infección por VIH, brucelosis, enfermedad hepática crónica, malignidad...
- Prurito, escoriaciones, xantelasmas: Cirrosis biliar primaria,
- Eritema en alas de mariposa, deformidad articular: Lupus eritematoso sistémico.
- Evaluación de los puntos gatillo: Fibromialgia.
- Temblor, rigidez, bradicinesia: Enfermedad de Parkinson.
- Disminución de la sensibilidad táctil o vibratoria: Diabetes.
- Reflejo de Babinsky, ataxia, nistagmo: Esclerosis múltiple.
- Eritema migratorio, artralgia: Enfermedad de Lyme.

En la tabla 23 se describen los cocientes de probabilidad de algunos hallazgos de la anamnesis y la exploración (54).

**Tabla 23.** Cocientes de probabilidad de algunos hallazgos de la anamnesis y la exploración.  
Tomado de: Del Cura González I, Rodríguez Monje MT. Mi paciente consulta por...asthenia. In: Manual de exploración física: basado en la persona, en el síntoma y en la evidencia. Barcelona: Semfyc; 2012. p. 178–87.

		CP +	CP -
<b>Anamnesis</b>			
Depresión	Test de dos preguntas: «¿En el último mes se ha sentido a menudo con el ánimo bajo, deprimido o sin esperanza?» «¿En el último mes se ha sentido a menudo con poco interés o placer en hacer las cosas?»	2,2-4,36	0,05-0,08
Ansiedad	Véase capítulo III.23		
<b>Exploración física</b>			
Anemia	Palidez: en una localización (conjuntiva) Si es en múltiples localizaciones (difusa) <i>Destacar que la ausencia de palidez no descarta una anemia</i>	2,2 4,5	< 0,5
Hipotiroidismo	Piel gruesa Habla lenta y cambio en el timbre de voz Bradycardia < 70 Sin signos de hipotiroidismo	5,6 5,4 4,1	< 0,01
Hipertiroidismo	Retracción de los párpados Temblor Piel caliente y húmeda Taquicardia Sin signos de hipertiroidismo	31,5 17,6 6,7 4,4	0,01
Síndrome de fatiga crónica	Cuestionario SOFA (punto de corte 3) (véase anexo I.3)	163	0,2 (0,1-0,3)

### Solicitud de pruebas complementarias:

Se sabe que en ausencia de datos orientadores en la anamnesis o en la exploración, las pruebas de laboratorio no suelen ser de gran ayuda. Aunque son frecuentes los resultados anormales, los análisis sólo establecen la causa en un pequeño porcentaje de pacientes.

En la cohorte de Ridsdale et al. (38), el 33% de los pacientes tuvieron algún resultado patológico en el análisis, pero solo en el 9% los resultados de laboratorio contribuyeron al diagnóstico. En el estudio de Lane et al. (224), esto sucedía en el 5% de los pacientes, y en el de Gialamas et al. (77) en el 3% (con un 16% de hallazgos analíticos anormales). De forma análoga, Valdini et al. realizan un estudio en pacientes con asthenia crónica (de más de un año de evolución), con similares hallazgos. De hecho, la presencia de un resultado de laboratorio anormal no indica necesariamente la causa de la fatiga (248).

Esto ha de tenerse muy en cuenta ya que la realización de analíticas no está exenta de efectos adversos. Aparte del gasto económico que supone, uno de los problemas son los resultados falsos positivos.

La prevalencia de detección de una patología grave es de entre el 0,5-3,0% cuando se solicitan pruebas con una baja sospecha de enfermedad (249), lo que significa que un test diagnóstico con una sensibilidad y especificidad del 90% tendría entre 4 y 19 falsos negativos por cada resultado verdadero positivo (225).

En el estudio VAMPIRE (250), la tasa de falsos positivos fue considerablemente superior cuando se hacía una batería amplia de pruebas analíticas, que cuando se restringía a VSG, TSH, glucosa y hemoglobina (96/173 vs 38/173), mientras que los verdaderos positivos fueron similares (13/173 vs 11/173). Además, estos falsos positivos suelen originar una reacción en cascada de pruebas adicionales, y en ocasiones procedimientos invasivos, sin despreciar la consiguiente ansiedad del paciente (trastorno de estrés post prueba, variante del trastorno de estrés postraumático), que puede persistir meses después de la negativización de los hallazgos.

En más de la mitad de los pacientes se solicita algún análisis, dos tercios de los mismos, ya en la primera visita (77).

La racionalización de las solicitudes permite que la mayoría de los pacientes mejoren de forma espontánea, y que identifiquemos a esos pocos con mayor probabilidad de tener una causa subyacente, relativamente rápido. Para ello debemos tener en cuenta entre otras cosas:

- Los pacientes jóvenes tienen menos probabilidad de tener una enfermedad orgánica. Los mayores de 65 años requieren atención especial. (77,220,251)
- En pacientes que no han mejorado pasadas 4 semanas, debe realizarse estudio de la astenia. La “observación” hasta entonces, parece una buena estrategia. (250,251)
- Independientemente de la edad, se deben tener muy presentes los signos de alarma.
- Tampoco debe esperarse en casos de presentación atípica (por ejemplo, paciente mayor que no suele consultar) o cuando exista una sospecha clínica.
- La realización de menos test (Hemoglobina, VSG, glucosa y TSH) es prácticamente igual de útil que una batería más extensa, con menor tasa de falsos positivos (250).

Las solicitudes analíticas que parecen resultar más útiles, son un hemograma completo, glucemia, TSH y perfil renal.(77). Hamilton et al. (217) hacen una revisión de los análisis que deben solicitarse tras un mes de fatiga, que no se haya autolimitado. Recomienda solicitar hemograma, VSG y TSH, siempre. La función hepática y renal debe considerarse en mayores de 60 años, o con síntomas o signos que lo sugieran. Se recomienda realizar perfil férrico en mujeres en edad fértil, y considerar el estudio de mononucleosis en menores de 40 años, con datos de infección reciente (tabla 24).

La estrategia en la solicitud de los análisis (de forma inmediata o tras un tiempo de observación, “*watchful waiting*”) no parece influir en el grado de satisfacción de los pacientes o en la disminución de la ansiedad. De hecho, aspectos concretos de la comunicación médico-paciente son mucho más importantes. Parece que el clínico infravalora su capacidad de influencia en el bienestar del paciente, mediante el abordaje de sus preocupaciones (252).

Parece razonable la realización de pruebas complementarias “en serie”, realizando tras una indicación racional, una solicitud inicial que puede ampliarse según la clínica, y en función de los resultados de las pruebas.

Debemos estar atentos a condiciones que son fácilmente olvidadas como el embarazo, la enfermedad celíaca, la exposición a monóxido de carbono y el síndrome de apnea del sueño.

Puede considerarse como solicitud de 2ª línea la radiografía de tórax, y cualquier otra que nos ayude a establecer el diagnóstico en un segundo paso (serologías, electrocardiograma, polisomnografía, autoanticuerpos, hormonas endocrinas...). (1,50)

**Tabla 24.** Solicitud de analítica en pacientes con astenia de 4 semanas de evolución en AP. Tomado de: Hamilton W, Watson J, Round A. Investigating fatigue in primary care. BMJ [Internet]. 2010 Aug 24 [cited 2013 Mar 26];341(aug24 2):c4259–c4259. Disponible en: <http://www.bmj.com/content/341/bmj.c4259>

Solicitud	Proporción (%) de pacientes a los que se les pide	Resultados anormales (%)	Cuando solicitar	Tipo de evidencia
Hemograma	74	12.0	Siempre	Evidencia de ensayos clínicos aleatorios en AP
TSH	47	6.8	Siempre	
Glucemia	19	Desconocido	Si existen síntomas o el paciente es obeso	
VSG	12	32.0	Siempre	
PCR	Desconocido	Desconocido	Si sospecha de infección persistente	Estudios de cohortes en AP
Enfermedad celíaca	Desconocido	Desconocido	2ª línea, o si síntomas gastrointestinales	Estudios de cohortes en AP
Creatinina e iones	23	10.9	>60 años o síntomas de prurito o poliuria	Evidencia de ensayos clínicos aleatorios en AP
Función hepática	34	9.7	>60 years o abuso de alcohol o drogas	
Calcio	Desconocido	Desconocido	Si síntomas sugestivos de hipercalcemia	Serie de casos
Ferritina	20	9.1	Mujeres en edad fértil	Evidencia de ensayos clínicos aleatorios en AP
Mononucleosis	Desconocido	Desconocido	<40 años con infección reciente	Estudios de cohortes en AP
Cuestionario de depresión, frecuentemente PHQ-9	Desconocido	17	Si síntomas sugestivos	Estudios de cohortes en AP

Finalmente, numerosos autores insisten en la necesidad de enfocar el abordaje de estos pacientes de forma integral desde un punto de vista biopsicosocial, abordando tantos los aspectos más biológicos relacionados con la *disease* (la dimensión biológica y objetiva), como con la *illness* (la dimensión subjetiva) y la *sickness* (la dimensión social y cultural de la enfermedad). Escuchar al paciente, apoyar, legitimar, mostrar respeto y empatía y establecer una buena relación médico paciente deben formar parte rutinaria de la entrevista clínica. El médico debe ser capaz de ayudar al paciente a expresar lo que le sucede, averiguar cuáles son sus expectativas, y saber por qué esta vez solicita ayuda (25,79,253).

**Tabla 25.** Análisis a considerar en pacientes con Fatiga Inexplicada.

Tomado de: Rosenthal T, Majeroni B, Pretorius R, Malik K. Fatigue: an overview. Am Fam Physician [Internet]. 2008 Nov [cited 2013 Mar 24];78(10):1173–9. Disponible en: <http://europepmc.org/abstract/MED/19035066/reload=0>

Análisis a considerar en pacientes con Fatiga Inexplicada			
Solicitar	Sospecha	Comentario	
Hemograma	Anemia	Deberían <b>realizarse en la mayoría de los pacientes</b> con astenia de 2 semanas de evolución.	
VSG	Estados inflamatorios		
Bioquímica básica	Insuficiencia hepática, renal, malnutrición		Los resultados influyen en el manejo del 5% de los pacientes
TSH	Hipotiroidismo		
VIH	Infección crónica		
Test de embarazo, si edad fértil	Embarazo		
Radiografía de tórax	Adenopatías, cáncer	<b>Poco útil.</b>  Considerar sólo si estuviera indicado por los hallazgos de la anamnesis y exploración, o por el resultado de los análisis iniciales.	
Mantoux	Tuberculosis, infección crónica		
Electrocardiograma	ICC, arritmia		
Pruebas de función pulmonar	EPOC, cáncer		
Cribado de tóxicos	Abuso de sustancias		
Serología enf. de Lyme	Enfermedad de Lyme		
Serología para sífilis	Sífilis		
Resonancia magnética craneal	Esclerosis múltiple		
Ecocardiograma	Valvulopatías, ICC		
Análisis específicos (Perfil férrico, Vitamina B12, ácido fólico, etc)	Ferropenia, enfermedad de Addison, enfermedad celíaca, miastenia gravis, etc.		

## **FACTORES PREDICTORES DE ASTENIA CRÓNICA:**

---

La astenia es un síntoma común en la población, que puede ocurrir en una amplia variedad de situaciones fisiológicas y ser manifestación o primer síntoma de diferentes patologías. Cuando un paciente consulta por astenia en AP, si no se acompaña de síntomas de alarma que hagan sospechar alguna patología grave o de síntomas acompañantes que orientan el diagnóstico, la actitud más frecuente del clínico es tomar una actitud expectante.

En el 75% de los pacientes se estima que habrá desaparecido la astenia antes de 6 meses. Cuando la astenia cronifica lo más frecuente que se tenga un diagnóstico etiológico que justifique la cronificación del síntoma y entre el 1% y el 10% cronifica sin causa identificada. Esta prevalencia varía dependiendo de la población estudiada, la definición que se utilice y de los criterios diagnósticos utilizados.

En la cohorte de Bates et al. (40) que incluyó a 1000 pacientes, en el 8,5% no se encontró una causa que explicara su astenia, diagnosticándose de SFC un 0,3%, un 0,4% o un 1%, según se utilizaran los criterios del *Centers for Disease Control and Prevention*, los criterios Británicos, o los Australianos respectivamente.

La revisión de Joyce et al. en 1996 (218) que estudió la astenia en diferentes ámbitos destaca la gran variabilidad de población incluida y que la mayoría de los estudios se habían realizado en el ámbito hospitalario. En los 10 estudios que se habían realizado en Atención Primaria, la desaparición de los síntomas de astenia varía del 22-97%. Las principales conclusiones son que la sintomatología menor de 3 meses se asocia con mejor pronóstico mientras que la edad avanzada, las enfermedades mentales, la creencia por parte del paciente de que la causa es física y una mala situación social empeora el pronóstico. La principal limitación de la revisión es que no tiene en cuenta la calidad metodológica de los estudios

Nijrolder et al. (254) realizan en 2008 una nueva revisión, mucho más exhaustiva. Las frecuencias de recuperación de la astenia, en pacientes con más de un año de seguimiento, varían en un amplio rango que va desde 22%-80%. Entre los factores asociados a un peor pronóstico destaca de nuevo la presencia de síntomas de una duración de al menos 3 meses, así como una mayor severidad de la astenia.

Entre las características demográficas, la edad se asociaba a peor pronóstico. El sexo no se relacionó con cambios en el desenlace, y el nivel educativo fue variable, con asociación hacia mejor pronóstico en pacientes con más estudios en unos casos, y al contrario en un pequeño estudio (255).

La mayoría de los estudios encuentran asociación entre trastornos psicológicos y mayor probabilidad de cronificación de la fatiga (tabla 26). Reconocerse con buen estado de salud y atribuir factores psicológicos al origen de la fatiga, se asoció de forma significativa con la recuperación.

En la cohorte de Ridsdale et al. (38), más de la mitad de los pacientes tenían puntuaciones altas en el Cuestionario General de Salud (GHQ) comparado con el grupo control al inicio del estudio, pero esto no se asoció con la cronificación de la astenia. El 59% tenían puntuaciones altas en el cuestionario de fatiga de Chalder a los 6 meses (en varones, era más probable si ejercían trabajos de tipo manual, aunque la diferencia no fue significativa). Los pacientes en los que cronificó la astenia tenían mayor probabilidad de tener antecedentes de ansiedad o depresión, y de llevar más de 3 meses con los síntomas antes de entrar en el estudio. Marcadores de buen pronóstico eran una corta evolución de los síntomas (3 meses o menos al inicio del estudio), y la ausencia de antecedentes de patología psiquiátrica.

En el estudio de Harvey et al. (83) la fatiga en pacientes sin patología psiquiátrica se relaciona con haber sido un niño con mucha energía a los 13 años (según sus profesores) OR 2,20 (CI 95% 1,33-3,65 p=0,02) y con tener sobrepeso a los 36 años OR 1,56 (CI 95% 1,07-2,26 p=0,02). También son factores pronósticos de fatiga, en este caso acompañada de patología psiquiátrica, tener antecedentes familiares de enfermedad mental OR 1,96 (CI 95% 1,33-2,88 p=0,01), personalidad neurótica OR 2,13 (CI 95% 1,42-3,17 p=0,001), o haber sufrido acontecimientos vitales negativos antes de los 36 años OR 1,73 (CI 95% 1,19-2,53 p=0,01)

**Tabla 26.** Estudios que relacionan la fatiga con ansiedad y depresión.

Autor	Ansiedad /Depresión	
Rindsdale et al, 1993(38)	2,98 (IC 1,45-6,13)	Aumento del riesgo de Cronificar
Wijeratne et al, 2007(58)	8,43 (IC 2,98-23,88)	
Nijrolder et al, 2009(256)	1,1 (IC 1,05-1,16) (Ansiedad) 1,21 (IC 1,12-1,30)(Depresión) p<0.001	
Kroenke et al, 1988(45)	80% vs 12%	Aumento del riesgo de fatiga
Fuhrer R et al, 1995(39)	27,2% vs 10,4% (Depresión)	
Wijeratne et al, 2007(58)	61,8% vs 13,3% (X2 29,6; p<0,01)	
Skapinakis et al, 2000(54)	4.93 (IC 95% 4.23-5.75) (Patología psiquiátrica)	
Skapinakis et al, 2004(57)	4.15(IC 95% 2.64-6.54) (Depresión)	

Según Wijeratne et al. (58), la fatiga en gente mayor no se asocia sólo a patología física. La presencia de trastornos psicológicos es mayor predictor de fatiga que la patología física. Hay presentaciones de fatiga que no están asociadas a comorbilidad psiquiátrica, y sin tendencia a evolucionar a los mismos, y viceversa. Esto apoya la existencia de formas de fatiga independientes de los trastornos psicológicos.

Hartz et al. (257) encuentran como predictores de buen pronóstico el tener claridad de pensamiento, menos síntomas somatomorfos, baja frecuencia de insomnio, dormir pocas horas y estar casado. Cambios en los síntomas de depresión, dolores musculares, artralgias y trastornos del sueño, se asocian con cambios en la fatiga.

En un estudio de casos control en gemelos, se encontró asociación entre la inestabilidad emocional (OR 1,72) y el estrés (OR 1,64) que cuando se analizaba en los gemelos, disminuía en la estabilidad emocional (RR 1,02) y aumentaba considerablemente con el estrés (RR 5,81). Parece que los factores genéticos tienden a amortiguar el impacto del estrés mientras que la inestabilidad emocional se debe enteramente a la familia(genética y medio ambiente familiar).

En la cohorte de Nijrolder et al. (256) los factores predictores más potentes fueron la severidad de la astenia y las expectativas de cronicidad del paciente al inicio. Otros factores como ser varón, la menor intensidad del dolor y la percepción de buena salud eran predictores de buen pronóstico, mientras que una duración mayor de 12 meses frente a menor de 3 meses, tener trastornos del ánimo (ansiedad, depresión, estrés o somatizaciones), sufrir problemas serios prolongados en el tiempo, o contar con menor soporte social, se asociaban con un peor pronóstico.

En esta cohorte de pacientes con alto nivel de fatiga al inicio, se evidenció una relación longitudinal entre la severidad de la astenia, el grado de incapacidad, los síntomas psicológicos, y la mala calidad del sueño. Se observaron cuatro grupos de pacientes en función de la evolución: Un grupo con mejoría rápida, otro con recuperación más lenta, un tercer grupo con mejoría inicial y recurrencia posterior, y el grupo con fatiga crónica que no llegó a mejorar en ningún momento.

La proporción de pacientes con fatiga crónica (>6 meses) abarca un rango desde 68% en este último grupo de crónicos, hasta el 37% en el de rápida recuperación (258)

Algunos estudios han tratado de establecer la relación entre el diagnóstico de cuadro vírico y el desarrollo posterior de fatiga crónica.

En el estudio de Cope et al. (259) el diagnóstico de cuadro infeccioso no predecía el desarrollo posterior de fatiga crónica a los 6 meses, aunque si observaron asociación entre las creencias acerca de la vulnerabilidad a los virus, la atribución de síntomas y la patología psiquiátrica, con auto diagnosticarse de fatiga postviral. De hecho algunos sujetos a los que se les había diagnosticado astenia postviral, presentaban síntomas de fatiga desde antes del cuadro. A los 6 meses, el 17,5% cumplían criterios de SFC.

Wessely et al. (260) siguen una cohorte de pacientes que habían padecido un cuadro infeccioso, sin encontrar tampoco diferencias en la prevalencia de SFC entre los casos y los controles (9,9% de los casos, 11,7% de los controles), cuando se excluyen pacientes que presentan fatiga o trastornos psicológicos al inicio. Los factores predictores de astenia postinfecciosa más potentes fueron la existencia de fatiga antes del cuadro infeccioso OR 3,0 (1,9-4,7), o de trastorno psicológico antes OR 1,8 (1,2-2,9) o al inicio OR 1,8 (1,1-2,8) de los síntomas.

La cohorte de White et al. (103) sin embargo, encuentra que la mononucleosis actúa como factor de riesgo de astenia crónica encontrando asociación entre la fatiga y anticuerpos para VEB positivos al inicio del cuadro OR 2,1 (IC 95% 1,4-3,9) (261), no sucediendo lo mismo con cualquier tipo de infección respiratoria. La prevalencia de SFC fue de 9-22% a los 6 meses de la mononucleosis, comparado con un 0-6% en los pacientes con infección de vías altas.

Por su parte Candy et al. (262) observan que la intensidad de los síntomas y la percepción de enfermedad se asocian con la fatiga a los 3 meses, mientras que a los 6 meses los predictores son el género femenino y la percepción de enfermedad, y a los 12 meses, de nuevo el género, y los síntomas incapacitantes.

La mayoría de los estudios se han realizado sobre pacientes seleccionados, fundamentalmente diagnosticados de SFC, más que pacientes con fatiga como síntoma.



# JUSTIFICACIÓN



## JUSTIFICACIÓN

---

La astenia junto con el colon irritable y la lumbalgia son tres de los síntomas somáticos de consulta más frecuentes. Existe gran variabilidad en los estudios epidemiológicos que describen la prevalencia y la incidencia de la astenia, y son limitados los que lo hacen en el ámbito de la Atención Primaria.

La astenia como motivo de consulta puede responder a distintas etiologías, desde causas fisiológicas hasta las que responden a enfermedades específicas de diferente pronóstico y gravedad. Los pacientes con astenia crónica tienen peor calidad de vida que la población general y mayor tendencia a enfermar por otras patologías.

La astenia crónica condiciona una mayor utilización de servicios por parte de los pacientes, generando insatisfacción para el paciente y el profesional<sup>(47,61)</sup>. Evitar la cronificación de los síntomas parece mejorar claramente el pronóstico. Para ello es necesario realizar estudios longitudinales que determinen qué variables predicen este resultado.

Los pacientes con fatiga prolongada sin causa etiológica que consultan en Atención Primaria, excepcionalmente cumplen criterios de Síndrome de Fatiga Crónica. Algunos de estos pacientes tienen trastornos psiquiátricos, otros problemas sociales y un alto porcentaje presentan un malestar emocional que no debería ser etiquetado como enfermedad.

La enorme variabilidad clínica de la astenia tanto aguda como crónica y el bajo rendimiento diagnóstico de las pruebas complementarias hace necesario elaborar protocolos de abordaje basados en la evidencia científica, que eviten pruebas innecesarias y que contemplen la anamnesis y la exploración física realizada por el médico de familia como una herramienta fundamental en el manejo de patologías prevalentes e inespecíficas.



# HIPÓTESIS



# HIPÓTESIS

---

## HIPÓTESIS GENERAL:

Existen ciertos factores en los pacientes que consultan por astenia en Atención Primaria que predisponen al desarrollo de astenia crónica.

Una anamnesis y exploración física dirigidas, junto con unas pruebas complementarias protocolizadas permiten conseguir un diagnóstico etiológico en la mayoría de los pacientes que consultan por astenia en este nivel de atención.

La incidencia anual de consultas por astenia en Atención Primaria es elevada y puede ser estudiada utilizando como fuente la historia clínica informatizada.



# OBJETIVOS



## **OBJETIVOS**

---

### **OBJETIVO GENERAL**

Estudiar la epidemiología, la etiología y el abordaje diagnóstico de la astenia y los factores que predicen su evolución a la cronicidad en Atención Primaria.

### **OBJETIVOS ESPECIFICOS**

1. Describir el perfil de los pacientes que consultan por astenia de más de dos semanas y menos de seis meses de evolución en Atención Primaria.
2. Describir las causas de astenia de la población estudiada.
3. Evaluar el rendimiento diagnóstico de la anamnesis, la exploración física y las pruebas complementarias en dicha población.
4. Describir qué características de los pacientes que consultan por astenia de más de dos semanas y menos de seis meses de evolución en Atención Primaria predicen la persistencia de los síntomas a los seis y a los doce meses de evolución.
5. Estimar la incidencia de consultas por astenia (A04) en Atención Primaria en la Comunidad de Madrid y analizar su evolución temporal durante el periodo 2009-2014.
6. Describir el perfil de los pacientes que han consultado por primer episodio de astenia en Atención Primaria y su localización geográfica.



# MATERIAL Y MÉTODOS



## MATERIAL Y MÉTODOS

---

Para poder responder a los objetivos el estudio se llevó a cabo en dos etapas:

**Estudio I:** Para dar respuesta a los objetivos 1, 2, 3 y 4 se ha realizado un estudio observacional analítico prospectivo de tipo cohorte de un año de seguimiento en los pacientes que consultaron por astenia en cinco Centros de Salud de los municipios de Leganés y Fuenlabrada de la Comunidad de Madrid (2006-2009).

**Estudio II:** Para dar respuesta a los objetivos 5 y 6 se ha realizado un estudio de cortes transversales seriados de los años 2009 a 2014, de la población con registro de astenia en la historia clínica informatizada de los 262 Centros de Salud de la Comunidad de Madrid.



## **ESTUDIO I:**

---

### **DISEÑO**

Estudio observacional prospectivo de cohorte de un año de seguimiento.

### **ÁMBITO DE ESTUDIO**

Estudio multicéntrico en cinco Centros de Salud del Área 9 de Atención Primaria del Servicio Madrileño de Salud que prestaba atención a los municipios de Leganés y Fuenlabrada.

### **POBLACIÓN DE ESTUDIO**

Pacientes consultantes por astenia en el centro de salud, definida como “sensación subjetiva de falta de energía o agotamiento físico y/o mental no necesariamente asociado a ninguna actividad física, con disminución de la capacidad para trabajar y llevar a cabo las tareas habituales”.

En el estudio se incluyeron los pacientes que consultaron a su Médico de Familia por astenia entre el 1 de enero 2005 y el 31 de diciembre de 2009 y que, tras ser informados, dieron su consentimiento por escrito para participar en el estudio. Se realizó un seguimiento posterior de doce meses por paciente.

En la tabla 27 se exponen detalladamente los criterios de inclusión y exclusión del estudio.

### **TAMAÑO MUESTRAL Y TÉCNICA DE MUESTREO:**

El tamaño muestral se calculó para estimar el RR de astenia crónica asociado a la presencia de antecedentes de morbilidad psiquiátrica, considerando según datos de la literatura que este factor está presente al menos un 25% de los pacientes que cronifican. El riesgo esperado en la cohorte no expuesta fue del 9%. El RR que se consideró relevante

detectar fue RR 2,5. El valor de riesgo para cometer un error tipo de alfa 5%, y el de cometer un error beta del 20% un riesgo beta de 0,20 en un contraste bilateral. El tamaño resultante fue de 280 (70 expuestos y 210 no expuestos). Se estimaron unas pérdidas del 20%, precisando un tamaño final de 336 sujetos. Los pacientes se incluyeron por muestreo consecutivo, no probabilístico.

**Tabla 27.** Criterios de Inclusión y exclusión del Estudio I.

<b>CRITERIOS DE INCLUSIÓN</b>
1. Edad mayor de 14 años.
2. Motivo de consulta: astenia o algún sinónimo recogido en la definición operativa del término de más de dos semanas y menos de 6 meses de evolución. Si de forma simultánea refería varios motivos de consulta, se le pedía al paciente que eligiera el síntoma principal y se incluía si la astenia era el fundamental. Sólo podía incluirse a cada paciente una vez, pero no era necesario que fuera la primera vez que consultaba por astenia.
<b>CRITERIOS DE EXCLUSIÓN</b>
1. Tener una enfermedad física o psíquica, aguda o crónica, con diagnóstico etiológico definido que pudiera justificar la presencia de astenia.
2. Pacientes que estuvieran desplazados de su domicilio y no fueran a residir en la zona básica de salud en los 6 meses siguientes a su inclusión en el estudio.
3. Pacientes con astenia continuada o intermitente de más de 6 meses de evolución.

## **VARIABLES:**

### **VARIABLES SOCIODEMOGRÁFICAS:**

- ✓ **Edad:** se recogió como fecha de nacimiento.
- ✓ **Sexo:** hombre, mujer.
- ✓ **Nacionalidad.**
- ✓ **Tiempo de residencia en España:** meses. Se registraba en aquellos pacientes que no eran de nacionalidad española.
- ✓ **Tipo de población de procedencia:** rural, urbana. Se considera población rural aquella menor de 10.000 habitantes.
- ✓ **Jornada laboral:** número de horas semanales.
- ✓ **Situación laboral** a fecha de inclusión en el estudio. Clasificación según los criterios definidos para la variable ocupación que realiza Montalbán:
  - Parado: todo aquel comprendido entre los 16 y 65 años que está en disposición de trabajar y no trabaja. Demanda empleo en el INEM.

- Trabaja: todo aquel que está en disposición de trabajar entre los 16-65 años y trabaja. Los casos de trabajo-estudio se consideraban como trabajador. La Incapacidad laboral transitoria se recogió como ítem independiente.
  - Estudiante : todo aquel que se dedica al aprendizaje o está escolarizado sin realizar ningún tipo de actividad laboral.
  - Trabajo doméstico no remunerado: todos aquellos que se dedican exclusivamente a las tareas domésticas y no están buscando un empleo.
  - Jubilado: aquellos mayores de 65 años que se encuentran cobrando una pensión, así como los que se encuentran en situación de incapacidad permanente o total.
- 
- ✓ **Nivel de estudios.** Se recogió según la estructura del modelo de historia clínica de la antigua Área 9: Analfabeto, sin estudios, primarios, enseñanza media, estudios universitarios.
  - ✓ **Número de hijos.**
  - ✓ **Número de hijos menores de 6 años.**
  - ✓ **Ayuda externa en las tareas domésticas:** persona externa contratada, familiar que colabora en las tareas, sin ayuda.
  - ✓ **Cuidadores de pacientes confinados en domicilio:** Si/No.

#### **VARIABLES DE LA ANAMNESIS:**

- ✓ **Ejercicio:** Realizar ejercicio de forma regular más de 30 minutos al menos 3 días por semana, no realizar ejercicio de forma habitual, otros.
- ✓ **Alcohol:** consumo gramos /día.
- ✓ **Tabaco:** número de paquetes /año
- ✓ **Nº de medicamentos consumidos en el último mes.**
- ✓ **Haber consumido en el último mes alguno de los fármacos que con mayor frecuencia pueden producir astenia:** Si/No.
  - Betabloqueantes.
  - Benzodiazepinas.
  - Antihistamínicos.
  - Neurolépticos.
  - Antiepilépticos.
- ✓ **Infecciones previas en el último mes:** (Si/No)
- ✓ **Tipo de infección:** En caso afirmativo, se recogió el proceso de forma abierta y si se había realizado estudio microbiológico, el germen aislado.
- ✓ **Antecedente de ansiedad:** Si/No.
- ✓ **Antecedente de depresión:** Si/No.

Se consideró que el paciente tenía antecedentes de ansiedad o depresión, si había recibido tratamiento psicoterapéutico o farmacológico por estas patologías, o si constaba en la historia clínica previa.

- ✓ **Ciclo vital familiar** según la escala de la OMS. (tabla 28)
- ✓ **Acontecimientos generadores de estrés, medidos en la Escala de Reajuste Social** (11) (tabla 29).

La Escala de Reajuste Social es un cuestionario que pretende medir la magnitud de los acontecimientos vitales estresantes que una persona ha sufrido en el último año. El reajuste social se define como “cantidad y duración del cambio en el patrón usual del individuo”, y se expresa en Unidades de Cambio Vital (UCV). A través de este indicador se quiere explicar el efecto de los acontecimientos vitales estresantes sobre el sistema familiar. Se acepta que si un individuo tiene más de 150 UCV en el último año, puede existir algún problema de salud o de la función familiar; si es sobre 200 UCV/año, se asocia con frecuencia con problemas de tipo psicosocial.

- ✓ **Características de los síntomas de astenia:**
  - Consulta por astenia por primera vez: 1= si 2=no
  - Duración de la astenia: (días)
  - Forma de inicio 1=brusco 2=insidioso.
  - Patrón de predominio: 0=nocturno 1 =diurno.
  - Períodos de remisión: 1=si 2=no.
  - Tolerancia al ejercicio: 1=si 2 =no.
  - Mejora con el reposo 1=si 2=no.
  - Cambios en el patrón de sueño con respecto al previo: 1=si 2=no.

**Tabla 28.** Ciclo Vital Familiar de la OMS.

ETAPA	DESDE:	HASTA:
<b>I FORMACIÓN</b>	Matrimonio	Nacimiento del primer hijo
<b>IIA EXTENSIÓN</b>	Nacimiento del primer hijo	Primer hijo tiene 11 años
<b>IIB EXTENSIÓN</b>	Primer hijo tiene 11 años	Nacimiento del último hijo
<b>III FIN DE EXTENSIÓN</b>	Nacimiento del último hijo	Primer hijo abandona el hogar
<b>IV CONTRACCIÓN</b>	Primer hijo abandona el hogar	Último hijo abandona el hogar
<b>V FIN DE CONTRACCIÓN</b>	Último hijo abandona el hogar	Muerte del cónyuge
<b>VI DISOLUCIÓN</b>	Muerte del cónyuge	Muerte del cónyuge superviviente

**Tabla 29.** Escala de Reajuste Social de Holmes y Rahe.

Escala de Reajuste Social de Holmes y Rahe					
Nº	AVE	Ptos	Nº	AVE	Ptos
1	Muerte del cónyuge	100	23	Cambio de responsabilidad en el trabajo	29
2	Divorcio	73	24	Hijo/a deja el hogar	29
3	Separación matrimonial	65	25	Problemas legales	29
4	Encarcelación	63	26	Logro personal notable	28
5	Muerte de un familiar cercano	63	27	La esposa comienza o deja de trabajar	26
6	Lesión o enfermedad personal	53	28	Comienzo o fin de la escolaridad	26
7	Matrimonio	50	29	Cambio en las condiciones de vida	25
8	Despido del trabajo	47	30	Revisión de hábitos personales	24
9	Paro	47	31	Problemas con el jefe	23
10	Reconciliación matrimonial	45	32	Cambio de turno o de condiciones laborales	20
11	Jubilación	45	33	Cambio de residencia	20
12	Cambio de salud de familiar	44	34	Cambio de colegio	20
13	Drogadicción y/o alcoholismo	44	35	Cambio de actividades de ocio	19
14	Embarazo	40	36	Cambio de actividad religiosa	19
15	Dificultades o problemas sexuales	39	37	Cambio de de actividades sociales	18
16	Incorporación de un nuevo miembro a la familia	39	38	Cambio de hábito de dormir	17
17	Reajuste de negocio	39	39	Cambio del nº de reuniones familiares	16
18	Cambio de situación económica	38	40	Cambio de hábitos alimentarios	15
19	Muerte de un amigo íntimo	37	41	Vacaciones	13
20	Cambio en el tipo de trabajo	36	42	Navidades	12
21	Mala relación con el cónyuge	35	43	Leves transgresiones de la ley	11
22	Juicio por crédito o hipoteca	30		<b>Puntuación total Nº de AVE</b>	

✓ **Síntomas acompañantes:**

- **Físicos:** Se considerará la presencia de sudoración nocturna, palpitations, anorexia, pérdida o aumento de peso, cefalea, dolor torácico o abdominal, cambios en el hábito intestinal, visión doble, dificultad para masticar.

- **Psicológicos: Puntuación en la escala de ansiedad y depresión de Golberg.** No existen cuestionarios específicos para la orientación psicopatológica de los pacientes con astenia. El grupo de trabajo que ha elaborado el documento de consenso sobre el diagnóstico y tratamiento del Síndrome de Fatica Crónica en Cataluña recomienda el propuesto por Goldberg et al, modificado por Lobo, que está orientado a cribar estados de ansiedad y depresión en medicina general (tabla 30)

Si hay 2 o más respuestas afirmativas en la A-1, se pasa a la A-2. Posteriormente el paciente responderá a las preguntas de la escala D-1, si hay alguna respuesta afirmativa se contestará D-2. Al final se suman las puntuaciones y se obtiene una valoración global del estado psíquico del paciente. Los puntos de corte son mayor o igual a 4 para la escala de ansiedad, y mayor o igual a 2 para la de depresión. En casos de puntuaciones mayores de 2 se recomienda valoración psiquiátrica específica.

#### **VARIABLES DE EXPLORACIÓN FÍSICA:**

- ✓ **Frecuencia cardiaca:** latidos/minuto.
- ✓ **Frecuencia respiratoria:** respiraciones /minuto.
- ✓ **Temperatura axilar:** Grados centígrados.
- ✓ **Peso:** Kg.
- ✓ **Talla:** metros.
- ✓ **Tensión arterial:** mmHG.
- ✓ **Auscultación cardiaca :** patológica, normal.
- ✓ **Auscultación pulmonar:** patológica, normal.
- ✓ **Exploración abdominal:** patológica, normal.
- ✓ **Atrofias musculares:** Si/No.
- ✓ **Disminución de la fuerza:**Si/No.
- ✓ **Reflejos osteotendinosos conservados:**Si/No.
- ✓ **Adenopatías patológicas:** Si/No.
- ✓ **Puntos dolorosos positivos criterios fibromialgia** (tabla 31).

**Tabla 30.** Valoración del estado psicopatológico. Escala de Goldberg et al modificada por Lobo.(42).

Subescala de ansiedad			
A1		A2	
1	¿Se ha sentido excitado, nervioso o en tensión?	6	¿Ha tenido dolor de cabeza o de nuca?
2	¿Ha estado muy preocupado por algo?	7	¿Ha tenido temblor y/o hormigueo y/o mareo?
3	¿Se ha sentido muy irritable?	8	¿Ha estado preocupado por su salud?
4	¿Ha tenido dificultad para relajarse?	9	¿Ha tenido alguna dificultad para conciliar el sueño?
5	¿Ha dormido mal; ha tenido dificultades para dormir?		

Subescala de depresión			
D1		D2	
1	¿Se ha sentido con poca energía?	5	¿Ha tenido dificultades de concentración?
2	¿Ha perdido interés por las cosas?	6	¿Ha perdido peso por falta de apetito?
3	¿Ha perdido confianza en sí mismo?	7	¿Se despierta demasiado temprano?
4	¿Se ha sentido usted triste sin esperanza?	8	¿Se ha sentido usted enlentecido?
		9	¿Cree usted que ha tenido tendencia a estar peor por las mañanas?

La presión digital debe ser realizada con una fuerza aproximada de 4 kg. Para que un punto gatillo sea considerado positivo el paciente debe sentir dolor, no es suficiente con sentir presión o sensibilidad. El dolor generalizado debe haber estado presente durante al menos tres meses. Para realizar el diagnóstico de fibromialgia es preciso que se cumplan los dos criterios, aunque hay autores que consideran que se puede realizar el diagnóstico de fibromialgia ante casos de cuadro clínico compatible y con menos de 11 puntos sensibles. La presencia de una segunda enfermedad clínica no excluye el diagnóstico de fibromialgia.

**Tabla 31.** Criterios diagnósticos para la clasificación de fibromialgia (188)

Criterios diagnósticos para la clasificación de la fibromialgia (ACR 1990)
<p>1. Historia de dolor generalizado.</p> <p>Definición: Dolor generalizado que persiste por más de 3 meses, dolor a ambos lados del cuerpo, más dolor localizado sobre y bajo la cintura, más dolor axial: (columna cervical o tórax anterior o columna dorsal o lumbar)</p>
<p>2. Dolor a la palpación digital (4 kg)* en al menos 11 de 18 puntos dolorosos (se consideran el hemicuerpo derecho e izquierdo):</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Occipucio: inserción de músculos suboccipitales</li> <li>2. Cervical bajo: anterior a espacios intertransversos C5-C7</li> <li>3. Trapecio : punto central del borde superior</li> <li>4. Supraespinoso : sobre la espina de la escápula</li> <li>5. Segunda costilla: lateral a unión condrocostal</li> <li>6. Epicóndilos laterales: 2 cm distal a epicóndilos</li> <li>7. Glúteo: cuadrante superior externo</li> <li>8. Trocánter mayor</li> <li>9. Rodilla: aspecto medial, próximo a la línea articular</li> </ol>
<p>* Equivale a la presión necesaria para blanquear lecho subungueal. Un enfermo tiene fibromialgia si cumple con los 2 criterios.</p>

#### **VARIABLES DE PRUEBAS COMPLEMENTARIAS:**

- ✓ **Hemograma y fórmula leucocitaria.** (Algún hallazgo con significación clínica/sin hallazgo).
- ✓ **Velocidad de sedimentación globular.**
- ✓ **Glucosa:** mg/dl
- ✓ **Creatinina:** mg/dl
- ✓ **Proteína C Reactiva:** mg/l.
- ✓ **Bioquímica básica** (perfil hepático, renal e iones).
- ✓ **Espectro electroforético.**
- ✓ **Creatinquinasa (CPK).**
- ✓ **TSH y T4.**
- ✓ **Orina sistemático:** 1=patológico 2=normal;
- ✓ **Orina sedimento:** 1= patológico 2= normal;

- ✓ **Radigrafía de tórax:** se realizó si tras realizar la anamnesis, exploración física y pruebas analíticas no se hubiera llegado a ningún diagnóstico, y hubiera sospecha clínica que lo justificara..(Algún hallazgo/normal).

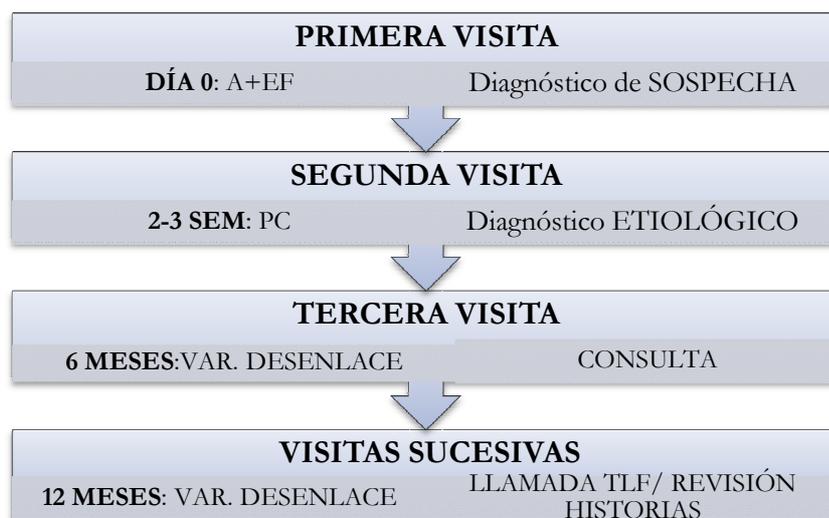
#### **VARIABLES DESENLACE:**

- ✓ Existencia de un **Diagnóstico etiológico** tras anamnesis, exploración y pruebas complementarias, a los seis y a los doce meses de seguimiento.
- ✓ **Persistencia de la astenia** a los seis meses y a los doce meses de seguimiento.
- ✓ **Causa de astenia:** Se utilizaron como criterios diagnósticos los de la CIAP-2.

#### **RECOGIDA DE DATOS y SEGUIMIENTO:**

La información se obtuvo por el médico de familia del paciente, mediante entrevista, exploración y medición de pruebas complementarias, y era registrada en la Historia Clínica Informatizada OMI y en un cuaderno de recogida de datos (CRD) informatizado.

El seguimiento se programó a las dos o tres semanas, y a los seis y doce meses. La primera visita de seguimiento y la de los 6 meses se realizaba en consulta y la anual mediante contacto telefónico o en su defecto, revisión de la historia clínica.



**Figura 7.** Cronograma de visitas

## **ESTRATEGIA DE ANÁLISIS**

Se revisaron los datos previamente al análisis. Se realizó inicialmente el análisis descriptivo de cada una de las variables: para las variables cuantitativas con la media, moda y mediana, y para las cualitativas su distribución de frecuencias, todas ellas con su correspondiente intervalo de confianza al 95%.

Se describieron las causas de astenia mediante el cálculo de proporciones con sus correspondientes intervalos de confianza. Un valor de  $p < 0,05$  fue considerado estadísticamente significativo.

Se estudió la asociación entre la cronificación de la astenia y el resto de variables, utilizando como pruebas estadísticas para comparar proporciones el Chi Cuadrado de Pearson o la prueba exacta de Fisher (cuando no se cumplen las condiciones de aplicación del Chi cuadrado) y para comparar medias la t de Student o la prueba no paramétrica de U Mann Whitney. Se realizó un análisis multivariante de regresión logística, siendo la variable dependiente la cronificación de la astenia a los seis meses y como independientes las variables que en el análisis bivariado habían resultado asociadas con la persistencia del síntoma. Se eligió el mejor modelo por su capacidad explicativa, por su ajuste con el marco teórico y por el principio de parsimonia.

Se calcularon los cocientes de probabilidad positivo y negativo para cada una de las categorías de síntomas, signos de exploración y pruebas complementarias que se describen en la anamnesis y exploración, con su correspondiente IC 95%. Se consideró patrón oro presentar astenia crónica a los 6 meses (sí/no).

El tratamiento estadístico de los datos se realizó mediante el programa SPSS 22 ® (SPSS Inc., Chicago, IL) y EPIDAT 3.1.

## **ASPECTOS ÉTICOS:**

El estudio se ha desarrollado conforme a lo establecido en la legislación vigente y cumple con las normas de buena práctica clínica. El protocolo del estudio fue aprobado por el comité de ética del Hospital Severo Ochoa (Leganés) y por la Comisión de Investigación Mixta Hospital Severo Ochoa Área 9 de Atención Primaria.

El estudio fue financiado por el Fondo de Investigaciones Sanitarias PI 04/1755, Acción Estratégica en Salud del ISCIII.

## **ESTUDIO II:**

---

### **DISEÑO**

Estudio observacional longitudinal retrospectivo de cohorte para cada anualidad, durante el período 2009 a 2014.

### **ÁMBITO DE ESTUDIO**

Centros de Salud de Atención Primaria del Servicio Madrileño de Salud, que ofrece asistencia a 6.435.152 habitantes.

### **POBLACIÓN DE ESTUDIO**

La población estudiada comprende a los pacientes con registro de diagnóstico de astenia en la HCI de AP (código CIAP A04 Astenia/Cansancio/Debilidad general). Se incluyeron los nuevos casos de astenia anualmente, considerando el período de observación para cada uno de los años de 1 de enero a 31 de diciembre. Los criterios de inclusión y exclusión se muestran en la tabla 32.

### **FUENTES DE INFORMACIÓN:**

La información se obtuvo de datos individualizados de la HCI de los pacientes. Se recogieron variables sociodemográficas (edad, sexo, dirección asistencial, grupo de aportación e incidencia de astenia anual y por meses). Se recogió el grupo de aportación de la tarjeta sanitaria individual (TSI) como aproximación al nivel socioeconómico.

Los datos de población se han obtenido del Cuadro de Mando Integral de Atención Primaria (e-SOAP) y del INE. El sistema e-SOAP se nutre de 14 fuentes de datos diferentes, entre las que se encuentran: la historia clínica electrónica (AP-Madrid), Farmadrid, Astare, SIAE-SICYT, Inventario de Recursos, Tarjeta Individual Sanitaria, entre otros.

**Tabla 32.** Criterios de Inclusión y exclusión del Estudio II.

<b>CRITERIOS DE INCLUSIÓN</b>
1. Edad igual o superior a 14 años.
2. Código CIAP A04 Astenia/Cansancio/Debilidad general. Se incluye también en este epígrafe el Síndrome de fatiga crónica, fatiga postviral, agotamiento, fatiga, laxitud, encefalomiелitis miálgica, letargia
<b>CRITERIOS DE EXCLUSIÓN</b>
1. Diagnóstico previo de astenia registrado en la HCI, en años anteriores
2. Los excluidos en la CIAP A04: sensación de enfermedad (A05), lentitud(A 29), golpe de calor (A88), fatiga por cambio de uso horario (A88), somnolencia (P06)

**VARIABLES:**

**VARIABLE PRINCIPAL:**

Casos incidentes de astenia (código CIAP A04).

**VARIABLES SOCIODEMOGRÁFICAS Y ASISTENCIALES:**

- ✓ **Sexo:** hombre o mujer.
- ✓ **Edad:** fecha de nacimiento
- ✓ **Centro de salud**
- ✓ **Dirección asistencial:** Centro, Este, Noroeste, Norte, Oeste, Sur y Sureste (Anexo 8).
- ✓ **Fecha de diagnóstico:** se consideró la fecha en la que se abre el registro en historia clínica.
- ✓ **Exención de pago farmacéutico** (si/no)
- ✓ **Tipo de aportación:** Grupo de aportación TIS: CAMP, SDTX, TSI 001, TSI 002, TSI 003, TSI 004, TSI 005, TSI 006, TSPR 10, TSPR 40. (Anexo 9)

## **TAMAÑO MUESTRAL**

La muestra incluye el total de los nuevos casos de astenia A04 registrados en HCI de APMadrid en el periodo N= 478.569 registros.

## **ANÁLISIS ESTADÍSTICO:**

Se realizó un análisis descriptivo de las poblaciones de estudio. La edad se expresó mediante media y desviación estándar y la mediana y el rango intercuartílico y las variables cualitativas se resumieron con frecuencias relativas.

Se calculó la incidencia anual de A04 para cada uno de los años en el periodo 2009-2014 con sus intervalos de confianza al 95%. Para el cálculo de la incidencia se han utilizado en el numerador los casos nuevos de cada año y en el denominador la población facilitada por e-SOAP a fecha de 1 de enero de cada anualidad estudiada. Se han analizado las diferencias por sexo y por tramos etarios (14-64 años,  $\geq 65$  años) con el test  $\chi^2$ . Un valor de  $p < 0,05$  fue considerado estadísticamente significativo.

El tratamiento estadístico de los datos se ha realizado mediante el programa STATA 12.

## **ASPECTOS ÉTICOS:**

Para garantizar la confidencialidad de los datos en el proceso de extracción se actuó conforme a lo establecido en la Ley de Protección de Datos de Carácter Personal. Los datos se han trabajado de manera anonimizada en todas las etapas del estudio.

El estudio se ha desarrollado conforme a lo establecido en la legislación vigente y cumple con las normas de buena práctica clínica. El protocolo del estudio fue aprobado por la Comisión Central de Investigación de la Comunidad de Madrid.



# RESULTADOS



## **ESTUDIO I:**

---

Se incluyeron en el estudio 299 pacientes, reclutados por 35 médicos de Atención Primaria en cinco Centros de Salud de la antigua Área 9 de la Comunidad de Madrid (Municipios de Leganés y Fuenlabrada). Se realizó seguimiento a los seis meses de 246 pacientes y a los doce meses de 139, lo que supone unas pérdidas en el seguimiento del 18% y del 46,5 % a los seis y doce meses respectivamente.

### **PERFIL DE LOS PACIENTES:**

La edad media es de 43,5 años (IC 95% 41,63- 45,46). La edad mínima es de 15 y la máxima de 87 años. El 73,6 % eran mujeres. El 98,7% tenían nacionalidad española y el 76,4% de los pacientes eran originarios de zonas urbanas.

El 55,9% de los pacientes eran trabajadores en activo y un 5,2% estaban en situación de incapacidad temporal. La jornada laboral de los trabajadores en activo tenía una duración media de 32,29 (18,42)horas con una mediana de 35 y un RI (12-40).

El 44,6% tenía estudios primarios y un 6,9% no había realizado ningún tipo de estudios. La mediana de hijos por paciente fue de 1 (RI 0-2).

El 57,6 % de los pacientes realizaba sin ayuda las tareas domésticas y un 9,8 % eran además cuidadores de pacientes inmovilizados.

En la tabla 33 se detallan las características sociodemográficas basales de toda la población estudiada y según el desenlace a los 6 meses de seguimiento categorizado como astenia >2 semanas y < 6 meses, astenia crónica > 6meses con causa etiológica, astenia > 6 meses idiopática y se ha incorporado la descripción de las pérdidas.

Entre los antecedentes personales el 41,2 % presentaban antecedentes de ansiedad y el 32,2% de depresión. Respecto a los hábitos de vida, el 68,9% no realizaba ejercicio de forma habitual y un 20,7% hacía ejercicio según recomendaciones cardiosaludables. El 36,3% eran fumadores. El 72,6% no consumía alcohol.

**Tabla 33.** Características sociodemográficas de los pacientes.

		<b>TOTAL</b>	<b>Astения Autolimitada a los 6 meses</b>	<b>Astения ≥ 6 meses Diagnóstico etiológico</b>	<b>Astения ≥ 6 meses Idiopática</b>	<b>Perdidos</b>
<b>N</b>		<b>299</b>	100	129	17	53
<b>Sexo</b>	(% mujeres)	<b>73,6</b>	68	84,5	100	49,1
<b>Edad (años)</b>	Media (SD)	<b>43,5(16,4)</b>	39,3 (15,18)	47,8 (15,4)	45,6(23,9)	40,63(16,97)
-<65 años	(%)	<b>88,5</b>	96	84	66,7	89,8
-≥65 años	(%)	<b>11,5</b>	4	16	33,7	10,2
<b>Nacionalidad</b> (Española)	(%)	<b>98,7</b>	96	100	100	100
<b>Población</b> (Urbana)	(%)	<b>76,4</b>	76,5	75	76,5	79,5
<b>Situación laboral</b>						
Trabajador activo	(%)	<b>55,9</b>	67,4	50,4	52,9	49,0
Estudiante	(%)	<b>8,4</b>	12,6	3,2		16,3
Ama de casa	(%)	<b>19,6</b>	12,6	27,2	23,5	12,2
Jubilado	(%)	<b>8,4</b>	4,2	9,6	23,5	8,2
Incapacidad Temporal	(%)	<b>5,2</b>		6,4		14,3
Parado	(%)	<b>2,4</b>	3,2	3,2		
<b>Jornada laboral (horas)</b>	Media (SD)	<b>32,29(18,4)</b>	32,47(15,8)	34,35(19,9)	26,67 (1,5)	28,92 (20,9)
<b>Nivel de estudios</b>						
Sin estudios	(%)	<b>6,9</b>	5,3	6,8	100	12,2
Primarios	(%)	<b>44,6</b>	52,6	41,9		16,3
Secundarios	(%)	<b>34,2</b>	29,5	34,2		55,1
Universitarios	(%)	<b>14,4</b>	12,6	17,1		16,3
<b>Número de hijos</b>	Mediana (RI)	<b>1 (0-2)</b>	1 (0-2)	2 (0-2)	2(1-2)	0 (0-1)
0	(%)	<b>37,8</b>	44,9	28,3		58,5
1	(%)	<b>14,6</b>	8,2	12,6	43,8	22,6
2	(%)	<b>33,0</b>		39,4	56,3	7,5
3	(%)	<b>7,5</b>	34,7	12,6		11,3
4	(%)	<b>7,1</b>	12,2	7,1		
<b>Nº hijos &lt; 6 años</b>	Mediana (RI)	<b>0 (0-0)</b>	0(0-0)	0(0-0)	0(0-1)	0(0-0)
0	(%)	<b>85,0</b>	87,8	88,2	56,3	81,1
1	(%)	<b>8,8</b>	7,1	3,1	43,8	15,1
2	(%)	<b>6,1</b>	5,1	8,7		3,8
<b>Ayuda para realizar tareas domésticas</b>						
Externa contratada	(%)	<b>6,6</b>	2,4	2,4		10,8
Familiar	(%)	<b>35,9</b>	45,2	45,2	25,0	45,9
Sin ayuda	(%)	<b>57,6</b>	52,4	52,4	75,0	43,2
<b>Cuidador de pacientes en domicilio</b>	(%)	<b>9,8</b>	4,9	18,3	5,9	10

La media de fármacos que habían consumido en el último mes fue de 2(1,32), un 1,8% no había tomado ningún medicamento. El 33,6% de la muestra había consumido en el último mes algún fármaco de los que pueden producir astenia (betabloqueantes, benzodiazepinas, antihistamínicos, neurolépticos, antiepilépticos).

El 20,7 % tenían como antecedente haber padecido una infección en el último mes, de las cuáles, el 42,8% fue una infección respiratoria alta, un 28,5% una infección del tracto urinario no complicada y el 14,2% una neumonía.

El 12,4 % había presentado algún acontecimiento vital estresante en el último año, medido en la Escala de Reajuste Social. El 27,4% de los pacientes se encontraban en fase de “final de extensión” del Ciclo Vital Familiar (tabla 34).

El 68,3% de los pacientes, ya habían consultado por astenia en alguna ocasión, y en la mayoría de los casos, los síntomas se presentaron de forma insidiosa (90,02%). El patrón de predominio de los síntomas fue diurno en el 66%, y en el 73,2% de los casos, se produjeron periodos de remisión. La duración media de la astenia hasta el momento de la consulta, fue de 64,6 (5,6) días. El 69,1% tenía buena tolerancia al ejercicio y el 66,7% mejoraba con el reposo. El 48,1% presentaba cambios en el patrón de sueño con respecto al previo, el 100% en el caso de la astenia crónica idiopática y hasta el 54,4% tenía algún síntoma físico acompañante. La puntuación media de los pacientes en la Escala de Depresión de Goldberg es de 7,35 (5,08) (tabla 35).

No se encontraron hallazgos patológicos significativos en la exploración, que incluía auscultación cardíaca y pulmonar, exploración abdominal, reflejos osteotendinosos, búsqueda de atrofas musculares y adenopatías patológicas.

En la tabla 36 se describen los valores medios de la exploración física según desenlace a los seis meses y en la tabla 37, se detalla el porcentaje de hallazgos alterados en la exploración, ninguno de ellos con significación clínica.

**Tabla 34.** Antecedentes personales y estilos de vida de los pacientes con astenia.

		TOTAL	Astenia Autolimitada a los 6 meses	Astenia $\geq$ 6 meses Diagnóstico etiológico	Astenia $\geq$ 6 meses Idiopática	Perdidos
<b>N</b>		<b>299</b>	100	129	17	53
<b>Antecedente ansiedad</b>	(%)	<b>41,2</b>	40	28,6	20	28,6
<b>Antecedente depresión</b>	(%)	<b>32,2</b>	24	28,6	60	14,3
<b>Actividad física</b>						
No ejercicio habitual	(%)	<b>68,9</b>	68	65,7	80	57,1
>30'/3días/sem	(%)	<b>20,7</b>	16	20	0	21,4
Otros	(%)	<b>10,4</b>	16	14,3	20	21,4
<b>Fumador</b>	(%)	<b>36,3</b>	27,3	37,1	60	28,6
<b>No consumen alcohol</b>	(%)	<b>72,6</b>	85,7	74,3	80	85,7
<b>Medicamentos en el último mes</b>	Media (SD)	<b>2 (1,32)</b>	1,80(0,95)	2,01(1,37)	2,31(0,48)	2,21(1,69)
0	(%)	<b>1,8</b>		3,1		
1	(%)	<b>45,2</b>	27,0	36,4		55,8
2	(%)	<b>25,8</b>	15,0	18,6	69,2	18,6
3	(%)	<b>14,7</b>	8	15,5	30,8	
4	(%)	<b>3,7</b>	4	3,1		
5	(%)	<b>6,9</b>		3,1		25,6
6	(%)	<b>1,8</b>		3,1		
<b>Fármacos que producen astenia</b>	(%)	<b>33,6</b>	26,6	44,8	5,9	20,8
<b>Infecciones en el último mes</b>	(%)	<b>20,7</b>	14,5	24,8	0	18,9
<b>Ciclo Vital Familiar OMS</b>						
Formación	(%)	<b>15,1</b>	16,0	9,9		34,4
Extensión IIA	(%)	<b>15,6</b>	16,0	9,9	50,0	12,5
Extensión IIB	(%)	<b>12,3</b>	30,0	17,3		25,0
Final extensión III	(%)	<b>27,4</b>	30,0	35,8	31,3	
Contracción IV	(%)	<b>13,4</b>	8,0	4,9		15,6
Final de contracción V	(%)	<b>8,9</b>		14,8		
Disolución	(%)	<b>7,3</b>		7,4	18,8	12,5
<b><math>\geq</math> 1 AVE*</b>	(%)	<b>12,4</b>	4	17,1	29,4	10,7

\*AVE:Acontecimiento Vital Estresante

**Tabla 35.** Características de la astenia.

		TOTAL	Asthenia Autolimitada a los 6 meses	Asthenia $\geq$ 6 meses Diagnóstico etiológico	Asthenia $\geq$ 6 meses Idiopática	Perdidos
<b>N</b>		<b>299</b>	100	129	17	53
<b>Consulta previa astenia</b>	(%)	<b>68,3</b>	69,9	61,6	100	71,7
<b>Tiempo con astenia</b>	Media (SD)	<b>64,6(5,6)</b>	60,25(33,61)	64,36(33,8)	75,8 (69,7)	57,72(45,4)
<b>Inicio</b>						
Insidioso	(%)	<b>90,02</b>	4,3	12,8	29,4	5,7
Brusco	(%)	<b>9,8</b>	95,7	87,2	70,6	94,3
<b>Patrón predominio</b>	(%)					
Diurno	(%)	<b>66</b>	57,1	72,4	76,5	62,2
Nocturno	(%)	<b>32,4</b>	42,9	24,1	23,5	37,8
<b>Periodos de remisión</b>	(%)	<b>73,2</b>	66,7	76,0	100,0	69,8
<b>Tolerancia ejercicio</b>	(%)	<b>69,1</b>	79,2	60,8	76,5	67,9
<b>Mejora con reposo</b>	(%)	<b>66,7</b>	76	64,8	52,9	52,8
<b>Cambios en el patrón del sueño</b>	(%)	<b>48,1</b>	43,5	40,5	100	56,6
<b>Síntomas físicos acompañantes</b>	(%)	<b>54,4</b>	38,1	65,3	44,4	58,5
<b>Puntuación escala Goldberg</b>	Media (SD)	<b>7,35(5,08)</b>	13,0	5,25 (4,6)	6.80 (5,24)	11,0

**Tabla 36.** Descripción de los valores medios de la exploración física

		TOTAL (n=299)	Asthenia Autolimitada a los 6 meses	Asthenia $\geq$ 6 meses Diagnóstico etiológico	Asthenia $\geq$ 6 meses Idiopática	Perdidos
	<b>N</b>	Media (SD)				
Frecuencia cardíaca (lpm)	175	71,89(7,75)	70,33(6,01)	72,55(8,92)	75,82(7,87)	71,11(11,53)
Frecuencia respiratoria (rpm)	128	17,16(8,74)	15,34(1,36)	19,58(12,88)	14,91(1,86)	15,5(1,69)
Temperatura axilar (grados centígrados)	55	36,2(0,31)	36,21(0,25)	36,24 (0,38)	36(0,0)	36,5(0,1)
IMC	160	23,83(5,33)	25,92(4,99)	23,11(5,65)	20,64(6,26)	23,7(3,54)
Tensión arterial sistólica	195	120(14,67)	121,34(15,33)	120,97(13,8)	125,45(16,3)	119,30(15,3)
Tensión arterial diastólica	198	73,73(13,2)	74,02(9,99)	72,45(15,25)	85(15,71)	75(11,16)

**Tabla 37.** Hallazgos exploratorios alterados .

		TOTAL (n=299)	Astenia Autolimitada a los 6 meses	Astenia ≥ 6 meses Diagnóstico etiológico	Astenia ≥ 6 meses Idiopática	Perdidos
	N					
Frecuencia cardíaca >90 (lpm)	175	1,3	–	3,1	–	–
Frecuencia respiratoria >20 (rpm)	128	1,3	–	3,1	–	–
Temperatura axilar >37°C	55	–	–	–	–	–
IMC>30	160	5,7	9	6,2	–	–
Tensión arterial sistólica	195	6,4	7	4,7	17,6	5,7
Tensión arterial diastólica	198	1,5	–	–	17,6	–
Auscultación cardíaca	219	4,1	4	6,1	–	–
Auscultación pulmonar	216	1,4	–	3	–	–
Exploración abdominal	204	1,5	–	3,3	–	–
Atrofias musculares	213	1,4	4,2	–	–	–
Disminución de la fuerza	213	3,3	5,6	–	–	10,0
Reflejos osteotendinosos conservados	213	69,9	66,7	53,1	33,3	63,6
Adenopatías patológicas	209	–	–	–	–	–
Puntos dolorosos de fibromialgia (11/18)	221	5	3,7	8,5	–	–

Dentro de los parámetros analíticos, encontramos un 6,2% de los pacientes con algún hallazgo con significación clínica en el hemograma, y un 6,4 % en la bioquímica (incluyendo perfil hepático, renal e iones). La TSH estaba alterada en un 4,6 % de los pacientes, con un caso de hipertiroidismo, y siete hipotiroidismos, tres de ellos subclínicos. El sistemático de orina y el sedimento fueron patológicos en el 4% de los pacientes. Se diagnosticaron dos infecciones del tracto urinario.

En las tablas 38 y 39 se describen los hallazgos analíticos con significación clínica, y los parámetros analíticos basales respectivamente.

**Tabla 38.** Hallazgos analíticos con significación clínica en pacientes con astenia.

	N	(%)
<b>Hemograma y fórmula leucocitaria</b>	193	6,2
<b>Bioquímica básica</b> (perfil hepático, renal e iones)	71	6,4
<b>Sistemático de orina</b>	136	4
<b>Sedimento</b>	119	4

**Tabla 39.** Parámetros analíticos basales en pacientes con astenia.

	N	Media	Desviación típica	Mediana	Rango intercuartílico	
<b>VSG</b>	135	48,16	168,25	13	8	20
<b>Glucosa (mg/dl)</b>	192	86,7200	12,49	85,5	78,5	90
<b>Creatinina (mg/dl)</b>	188	0,81	0,15	0,79	0,70	0,90
<b>Proteína C Reactiva</b>	130	57,75	225,43	3	3	4,6
<b>CPK</b>	112	168,74	246,47	79	61	110
<b>TSH</b>	175	42,31	195,84	2,57	1,39	3,45
<b>T4</b>	39	180,97	387,59	2,00	1,29	5,00

Se solicitó radiografía de tórax en un 7% de los pacientes, con resultado patológico en el 1,3% (cuatro pacientes).

Se obtuvieron cuatro resultados de VSG patológicos, dos de ellos con significación clínica, que correspondían a un paciente con debut de lupus eritematoso sistémico y a otro con lumbalgia de características inflamatorias.

El único hallazgo patológico de la glucosa correspondía a una paciente diabética. La proteína C reactiva fue normal en todos los casos, y sólo hubo un hallazgo patológico de CPK, que 3 años después fue diagnosticada de artritis reumatoide.

Fueron derivados a atención especializada el 3,7% de los pacientes.

En la tabla 40 se muestran los cocientes de probabilidad positivos y negativos de los síntomas, signos y pruebas complementarias.

**Tabla 40.** Cocientes de probabilidad positivos y negativos de los síntomas, signos y pruebas complementarias

ASTENIA CRÓNICA		
	Coefficiente de probabilidad positivo	Coefficiente de probabilidad negativo
<b>SINTOMAS</b>		
Inicio insidioso	3,40 (1,21-9,59)	0,89 (0,82-0,97)
Patrón de predominio matutino	1,32 (1,07-1,62)	0,58 (0,39-0,85)
Remisión	1,18 (1,00-1,40)	0,63 (0,41-0,97)
Tolerancia al ejercicio	0,81 (0,69-0,96)	1,70 (1,09-2,67)
Mejora con el reposo	0,80 (0,68-0,94)	1,76 (1,13-2,75)
Cambios en el patrón de sueño	1,10 (0,82-1,47)	0,92 (0,73-1,17)
Síntomas físicos acompañantes	1,73 (1,28-2,34)	0,55 (0,41-0,74)
<b>SIGNOS</b>		
Auscultación cardiaca alterada	1,32 (0,34-5,10)	0,99 (0,93-1,05)
Auscultación pulmonar alterada		0,97 (0,94-1,00)
Puntos dolorosos fibromialgia	2,06 (0,56-7,51)	0,96 (0,89-1,03)
Reflejos osteotendinosos alterados	0,76 (0,59-0,97)	1,49 (1,01-2,18)
TAS $\geq$ 140	0,81 (0,32-2,06)	1,02 (0,92-1,14)
<b>PRUEBAS COMPLEMENTARIAS</b>		
Algún hallazgo en Hemograma	1,20 (0,38-3,81)	0,94 (0,90-1,08)
Algún hallazgo en Bioquímica básica	0,64 (0,27-1,54)	1,18 (0,82-1,69)

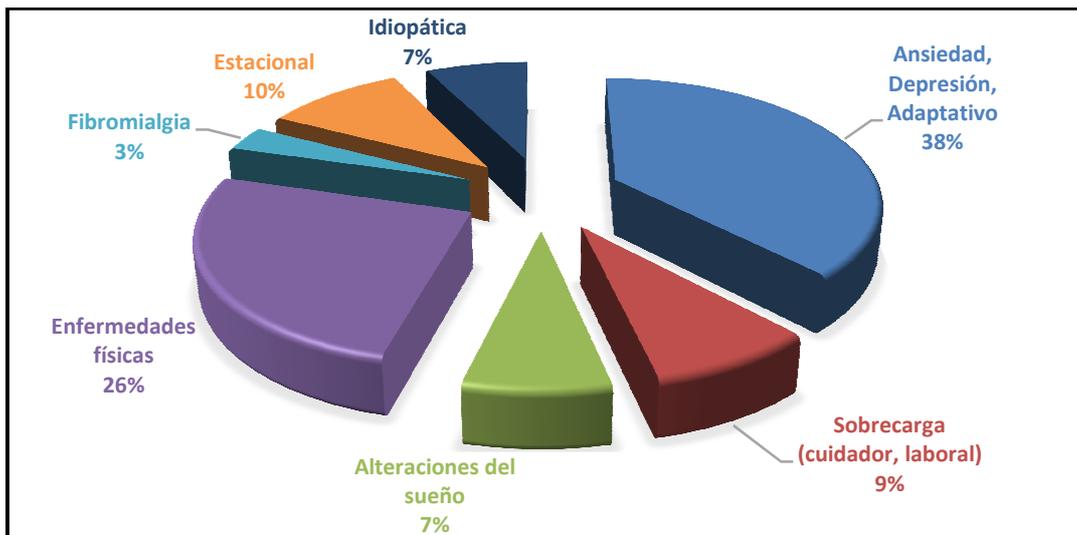
### **CAUSAS DE ASTENIA:**

El 26% de las etiologías encontradas tenían una causa física y el 38 % se debían a trastornos ansiosodepresivos o adaptativos. Un 12,2% fueron clasificadas como reactivas a sobrecarga, bien del cuidador, bien por motivos laborales. La astenia estacional, en muchos casos en relación con alergia primaveral y consumo de antihistamínicos, fue del 10 % del total. Un 7,3% fue diagnosticado de astenia idiopática.

En la tabla 41 se desglosan los diagnósticos encontrados en la cohorte. En la figura 8 se describen las causas de astenia, agrupadas.

**Tabla 41.** Causas de astenia en la población estudiada

Causas de Astenia en la población estudiada Astenia >2 semanas y menos 6 meses (%)	
<b>Psicopatológico</b>	
Trastornos de ansiedad	16
Depresivo	4,9
Síndrome ansioso depresivo	8,1
Reacción Adaptativa	9
<b>Sobrecarga (cuidador, laboral)</b>	<b>8,5</b>
<b>Estacional</b>	<b>10</b>
<b>Alteraciones del sueño</b>	<b>7,4</b>
<b>Enfermedades físicas</b>	<b>25,6</b>
Infecciones	
Anemia	
Osteoarticulares inflamatorias	
Hipertransaminasemia	
Hipertiroidismo	
Hipotiroidismo	
Glioblastoma	
<b>Fibromialgia</b>	<b>3,2</b>
<b>Idiopática</b>	<b>7,3</b>



**Figura 8.** Causas agrupadas de astenia en la población estudiada.

### **CRONIFICACIÓN DE LA ASTENIA:**

En nuestra muestra, la astenia persiste en 129 pacientes de los 246 con seguimiento a seis meses. Se encontró una causa que la justificara en el 52,4% de los casos, diagnosticándose de fatiga crónica idiopática el 7%. De los 17 pacientes que cronificaron ninguno cumplía criterios de fatiga crónica.

Fueron mujeres el 64% de los pacientes en los que cronificó la astenia a los seis meses, y el 100% de los que lo hicieron sin causa etiológica (ver tabla 33). El 77,6% de los que cronificaron realizaban las tareas domésticas sin ayuda frente a un 22,4% de los que estaban asintomáticos a los seis meses. Se ha encontrado asociación estadísticamente significativa entre que la astenia cronifique y ser mayor de 65 años, ser mujer, haber consumido fármacos que producen astenia, haber tenido infecciones en el último mes y haber tenido más de un acontecimiento vital estresante en el último año.

Entre las características de la astenia la forma de inicio, el patrón, los periodos de remisión, la tolerancia al ejercicio y la presencia de síntomas físicos acompañantes se asociaron a astenia crónica. La puntuación en la escala de ansiedad y depresión también fue mayor en los pacientes que cronificaron.

En la exploración física la presencia de atrofas musculares y la disminución de la fuerza y la alteración de los reflejos osteotendinosos se asociaron a astenia crónica.

Las características, antecedentes y estilos de vida de los pacientes que se asocian a la cronificación de la astenia a los seis meses, se muestran en las tablas 42 y 43.

Las características de la astenia y los hallazgos de la exploración que se asocian con su cronificación a los seis meses, se muestran en las tablas 44 y 45.

En las tablas 46 y 47 encontramos la comparación de los valores medios de las determinaciones analíticas y de los hallazgos con significado clínico, según el desenlace a los seis meses.

Las características basales de los pacientes que se asocian a astenia crónica a los doce meses según desenlace, se muestran en la tabla 48.

**Tabla 42.** Características de los pacientes que se asocian a astenia crónica a los seis meses.

		Astenia crónica a los 6 meses			
		N	No	Si	p-valor
<b>Sexo</b>					
Mujeres	(%)	194	35,1	64,9	<b>0,01</b>
Hombres	(%)	52	61,5	38,5	
<b>Edad (años)</b>		Media (SD)	39,3 (15,18)	47,65(16.24)	<b>0,001</b>
-<65 años	(%)	209	45,9	54,1	
-≥65 años	(%)	28	14,3	85,7	
<b>Nacionalidad</b>					<b>0,01</b>
Española	(%)	241	39,4	60,6	
Otras	(%)	5	100		
<b>Población</b>					0,387
Urbana	(%)	128	31	69	
Rural	(%)	36	33,3	66,7	
<b>Situación laboral</b>					0,102
Trabajador activo	(%)	165	66,7	44,2	
Otros	(%)	81	55,8	33,3	
<b>Jornada laboral (horas)</b>		Media (SD)	32,47(15,8)	33,59(19,04)	0,69
<b>Nivel de estudios</b>					0,56
≤ Primarios	(%)	129	42,66	57,4	
> Secundarios	(%)	117	38,5	61,5	
<b>Número de hijos</b>					0,073
≤1	(%)	111	53,2	46,8	
≥2	(%)	135	64,4	35,6	
<b>Nº hijos &lt; 6 años</b>					0,59
0	(%)	207	58,5	41,5	
≥1	(%)	39	64,1	35,9	
<b>Ayuda para realizar tareas domésticas</b>					0,19
Familiar	(%)	98	31,7	68,3	
Sin ayuda	(%)	63	22,4	77,6	
<b>Cuidador de pacientes en domicilio</b>					0,23
Si	(%)	25	16	84	
No	(%)	187	41,2	58,8	

**Tabla 43.** Antecedentes y estilos de vida de los pacientes que se asocian a astenia crónica a los seis meses.

		N	Astenia crónica a los 6 meses		p-valor
			No	Si	
<b>Antecedente ansiedad</b>					
SI	(%)	93	36,1	63,9	0,09
NO	(%)	133	46,9	53,1	
<b>Antecedente depresión</b>					
SI	(%)	81	33,3	66,7	0,25
NO	(%)	142	41,5	58,5	
<b>Actividad física</b>					
No realiza ejercicio	(%)	177	40,1	59,9	0,787
Cualquier ejercicio	(%)	50	38	62	
<b>Fumador</b>					
SI	(%)	87	31	69	<b>0,023</b>
NO	(%)	159	45,9	54,1	
<b>No consumen alcohol</b>					
	(%)	-	-	-	-
<b>Medicamentos último mes</b>					
≤2	(%)	126	33,3	66,7	0,288
≥3	(%)	48	25,0	75,0	
<b>Fármacos que producen astenia último mes</b>					
SI	(%)	73	28,8	71,2	<b>0,014</b>
NO	(%)	173	45,7	54,3	
<b>Infecciones en el último mes</b>					
SI	(%)	44	27,3	72,7	<b>0,05</b>
NO	(%)	164	43,3	56,7	
<b>Ciclo Vital Familiar OMS</b>					
Formación	(%)	16	50,0	50,0	<b>0,04</b>
Extensión IIA	(%)	24	33,3	66,7	
Extensión IIB	(%)	14		100,0	
Final extensión III	(%)	49	30,6	69,4	
Contracción IV	(%)	19	78,9	21,1	
Final de contracción V	(%)	16	25,0	75,0	
Disolución	(%)	9		100,0	
<b>≥ 1 ACV*</b>					
SI	(%)	31	12,9	87,1	<b>0,001</b>
NO	(%)	215	44,7	55,3	

**Tabla 44.** Características de la astenia que se asocian con la cronificación a los seis meses.

		Astenia crónica a los 6 meses			
		N	NO	SI	p-valor
<b>Consulta previa astenia</b>					
SI (%)		158	40,5	59,5	0,59
NO (%)		76	36,8	63,2	
<b>Duración astenia</b>	Mediana (RI)		60 (30-90)	60(30-90)	0,35
<b>Inicio</b>					
Insidioso (%)		209	42,1	57,9	<b>0,012</b>
Brusco (%)		25	16	84	
<b>Patrón predominio</b>					
Diurno (%)		149	33,1	66,9	<b>0,006</b>
Nocturno (%)		68	52,9	47,1	
<b>Periodos de remisión</b>					
SI (%)		176	36,4	63,6	<b>0,035</b>
NO (%)		62	51,6	48,4	
<b>Tolerancia ejercicio</b>					
SI (%)		165	46,1	53,9	<b>0,013</b>
NO (%)		69	29	71	
<b>Mejora con reposo</b>					
SI (%)		166	45,8	54,2	<b>0,009</b>
NO (%)		72	27,8	72,2	
<b>Cambios en el patrón del sueño</b>					
SI (%)		106	37,7	62,3	0,517
NO (%)		124	41,9	58,1	
<b>Síntomas físicos acompañantes</b>					
SI (%)		117	28,3	71,7	<b>0,001</b>
NO (%)		94	55,3	44,7	
<b>Puntuación Escala Goldberg</b>	Media (SD)		5.25	13	<b>0,005</b>

**Tabla 45.** Hallazgos exploratorios asociados a astenia crónica a los seis meses.

	N	Astenia crónica a los 6 meses		p-valor
		No	Si	
<b>Frecuencia cardíaca &gt;90 (lpm)</b>				
SI (%)	4		100	0,142
NO (%)	144	35,4	64,6	
<b>Frecuencia respiratoria &gt;20 (rpm)</b>				
SI (%)	4		100	0,122
NO (%)	100	38	62	
<b>Tensión arterial sistólica</b>				
SI (%)	16	43,8	56,3	0,656
NO (%)	142	38	62	
<b>Tensión arterial diastólica</b>				
SI (%)	3	37,9	62,1	0,172
NO (%)	158	38,6	61,4	
<b>Auscultación cardíaca</b>				
SI (%)	17	52,9	47,1	0,079
NO (%)	112	31,3	68,8	
<b>Auscultación pulmonar</b>				
SI (%)	9	33,3	66,7	0,69
NO (%)	180	40,0	60,0	
<b>Exploración abdominal</b>				
SI (%)	3		100,0	0,162
NO (%)	171	39,8	60,2	
<b>Atrofias musculares</b>				
SI (%)	3	100		<b>0,001</b>
NO (%)	177	39	61	
<b>Disminución fuerza</b>				
SI (%)	4	100		<b>0,012</b>
NO (%)	179	38	62	
<b>ROT</b>				
SI (%)	102	45,1	54,9	<b>0,033</b>
NO (%)	78	29,5	70,5	
<b>Puntos dolorosos fibromialgia</b>				
SI (%)	11	27,3	72,7	0,262
NO (%)	175	44,6	55,4	

**Tabla 46.** Comparación de los valores medios de las determinaciones analíticas realizadas según desenlace a los seis meses.

ASTENIA CRONICA		N	Media	DE	p-valor	Dif. de medias	95% IC de la diferencia	
<b>Glucosa (mg/dl)</b>	NO	65	84,20	6,70	<b>0,008</b>	-5,64	-9,81	-1,48
	SI	96	89,84	16,09				
<b>VSG</b>	NO	57	14,45	10,95	<b>0,044</b>	-67,53	-133,06	-1,99
	SI	59	81,98	249,50				
<b>PCR</b>	NO	53	3,38	1,76	<b>0,049</b>	-69,60	-138,84	-0,35
	SI	58	72,98	254,25				
<b>CPK</b>	NO	46	96,96	45,58	0,115	-61,27	-137,85	15,30
	SI	51	158,23	257,87				
<b>TSH</b>	NO	58	2,34	1,32	0,104	-44,44	-98,10	9,21
	SI	90	46,78	206,51				
<b>T4</b>	NO	7	3,86	1,43	0,319	-135,25	-407,11	136,61
	SI	29	139,10	350,04				

**Tabla 47.** Comparación según desenlace a los 6 meses de los hallazgos analíticos con significado clínico

ASTENIA CRONICA		N	NO (%)	SI (%)	p-valor
Hemograma y formula leucocitaria	algún hallazgo	12	33,4	66,7	0,761
	sin hallazgo	151	37,7	62,3	
Bioquímica básica (perfil hepático, renal e iones)	algún hallazgo	19	40	60	0,265
	sin hallazgo		26,7	73,3	
Sistemático de orina	patológico	12	0	100	0,09
	normal	101	37,6	62,4	
Sedimento	patológico	12	0	100,0	<b>0,006</b>
	normal	84	40,5	59,5	
Radiografía de tórax	algún hallazgo	4	0	100	0,237
	sin hallazgo	10	30	70	

**Tabla 48.** Características basales de los pacientes clasificados según desenlace de la astenia a los doce meses.

		Astenia Autolimitada < 12 meses	Astenia ≥ 12 meses Diagnóstico etiológico	Astenia ≥ 12 meses idiopática
<b>N=139</b>		77	57	5
<b>Sexo</b>	(% mujeres)	89.6	78.9	100
<b>Edad (años)</b>	Media (SD)	38,92 (16,66)	52.23 (15,11)	46(22,9)
≥65 años	(%)	21.9	7	40
<b>Población</b>	(% urbana)	68.8	100	100
<b>Situación laboral</b>				
Trabajador activo	(%)	56.1	43.8	75
Estudiante	(%)	21.1		
Ama de casa	(%)	15.8	28.8	25
Jubilado	(%)		16.4	
Incapacidad Temporal	(%)	7	5.5	
Parado	(%)		5.5	
<b>Jornada laboral (horas)</b>	Media (SD)	33.25 (10)	28.13(19,02)	28 (10,5)
<b>Nivel de estudios</b>				
Sin estudios	(%)		11.6	100
Primarios	(%)	24.5	53.6	
Secundarios	(%)	52.8	23.2	
Universitarios	(%)	22.6	11.6	
<b>Número de hijos</b>	Mediana (RI)	0.91 (1.21)	1.83 (1.19)	2(1-2)
0	(%)	56.1	21.3	
1	(%)	15.8	5.3	
2	(%)	10.5	53.3	100
3	(%)	15.8	9.3	
4	(%)	1.8	10.7	
<b>Nº hijos &lt; 6 años</b>				
0	(%)	100	88,2	100
2	(%)		10.7	
<b>Ayuda para realizar tareas domésticas</b>				
Externa contratada	(%)	10.8	6.8	
Familiar	(%)	32.4	27.1	
Sin ayuda	(%)	56.8	66.1	100
<b>Cuidador de pacientes en domicilio</b>	(%)	16	24.3	0

De los 139 pacientes en los que se pudo completar el seguimiento a los doce meses, en el 55,4% había desaparecido la astenia, el 41% se mantenía con causa etiológica y un 3,6% presentaba astenia idiopática. Las características, antecedentes y estilos de vida de los pacientes que se asocian a la cronificación de la astenia a los doce meses, se muestran en las tablas 42 y 43.

**Tabla 49.** Características de los pacientes que se asocian a astenia crónica a los doce meses.

		N	Astenia crónica a los 12 meses		p-valor
			No	Si	
<b>Sexo</b>					
Mujeres	(%)	119	40	60	<b>0,06</b>
Hombres	(%)	20	62,2	37,8	
<b>Edad (años)</b>		Media (SD)			
- <65 años	(%)	110	48,2	51,8	<b>0,019</b>
- ≥65 años	(%)	20	20	80	
<b>Población</b>					
Urbana	(%)	76	0	100	<b>0,02</b>
Rural	(%)	20	35,5	64,5	
<b>Situación laboral</b>					
Trabajador activo	(%)	165	66,7	44,2	0,10
Otros	(%)	81	55,8	33,3	
<b>Jornada laboral (horas)</b>		Media (SD)			
		246	33,25(10,8)	28,12(18,07)	0,14
<b>Nivel de estudios</b>					
≤ Primarios	(%)	76	57,9	42,1	<b>0,01</b>
> Secundarios	(%)	63	20,6	79,4	
<b>Número de hijos</b>					
≤1	(%)	61	67,2	32,8	<b>0,01</b>
≥2	(%)	78	20,5	79,5	
<b>Ayuda para realizar tareas domésticas</b>					
Familiar	(%)	98	31,7	68,3	0,19
Sin ayuda	(%)	63	22,4	77,6	
<b>Cuidador de pacientes en domicilio</b>					
Si	(%)	25	16	84	0,23
No	(%)	187	41,2	58,8	

**Tabla 50.** Antecedentes y estilos de vida de los pacientes que se asocian a astenia crónica a los doce meses.

		Astenia crónica a los 12 meses			
		N	No	Si	p-valor
<b>Antecedente ansiedad</b>					
SI (%)		93	18,9	81	<b>0,01</b>
NO (%)		133	52,6	47,4	
<b>Antecedente depresión</b>					
SI (%)		43	4,7	95,3	0,25
NO (%)		88	55,7	44,3	
<b>Actividad física</b>					
No realiza ejercicio (%)		111	38,7	61,3	0,915
Cualquier ejercicio (%)		20	40	60	
<b>Fumador</b>					
SI (%)		78	47,4	52,6	0,08
NO (%)		61	32,8	67,2	
<b>Medicamentos último mes</b>					
≤2 (%)		81	35,8	64,2	0,86
≥3 (%)		32	37,5	62,5	
<b>Fármacos que producen astenia último mes</b>					
SI (%)		94	54,3	45,7	<b>0,01</b>
NO (%)		45	13,3	86,7	
<b>Infecciones en el último mes</b>					
SI (%)		32	37,5	62,5	<b>0,05</b>
NO (%)		83	38,6	61,4	
<b>Ciclo Vital Familiar OMS</b>					
Formación (%)		8	50	50	<b>0,016</b>
Extensión IIA (%)		8		100	
Extensión IIB (%)		7	42,9	57,1	
Final extensión III (%)		34	32,4	67,6	
Contracción IV (%)		4	0	4	
Final de contracción V (%)		12		100	
Disolución (%)		6		100	
<b>≥ 1 ACV*</b>					
SI (%)		16	43,1	56,9	0,259
NO (%)		116	30,4	69,6	

Se efectuó un ajuste simultáneo de las variables incluidas en el estudio asociadas a la persistencia de la astenia a los seis meses mediante un modelo de regresión logística. Se construyeron dos modelos finales: un modelo 1 que incluye la edad como variable cuantitativa continua, y un modelo 2 con la edad como variable categorica. La capacidad explicativa del modelo 1, medida a través de la R2 ajustada por grados de libertad (porcentaje de variabilidad explicada) fue del 32% y del modelo 2 del 29%. Los resultados de dicho análisis se muestran en las tablas 51 y 52.

**Tabla 51.** Variables que en análisis de regresión logística se asociaron a astenia crónica a los 6 meses (Modelo 1).

Modelo 1	OR	IC 95%	p-valor
<b>Sexo</b>			
- Hombre	1		
- Mujer	6,07	(2,72-13,60)	<0,001
<b>Edad (años)</b>	1,04	(1,02-1,07)	<0,001
<b>Antecedente de ansiedad</b>	2,68	(1,39-5,17)	0,03
<b>Acontecimientos vitales estresantes en el año previo</b>			
- < 1	1		
- ≥ 1	7,20	(2,01-25,76)	0,02
<b>Fumador</b>			
- Nunca fumó o exfumador	1		
- Fumador actual	3,6	(1,85-7,17)	<0,001

**Tabla 52.** Variables que en análisis de regresión logística se asociaron a astenia crónica a los 6 meses (Modelo2)

Modelo 2	OR	IC 95%	p-valor
<b>Sexo</b>			
- Hombre	1		
- Mujer	5,54	(2,50-12,29)	<0,001
<b>Edad (años)</b>	8,06	(2,24-28,97)	<0,001
<b>Antecedente de ansiedad</b>	2	(1,06-3,76)	0,03
<b>Acontecimientos vitales estresantes en el año previo</b>			
- < 1	1		
- ≥ 1	8,20	(2,50-26,90)	<0,001
<b>Fumador</b>			
- Nunca fumó o exfumador	1		
- Fumador actual	3,09	(1,61-5,93)	<0,001

## ESTUDIO II:

Se han registrado 487.984 casos nuevos de astenia (A04) en la historia clínica en la Comunidad de Madrid en el periodo comprendido del 2009-2014.

La incidencia anual, y su distribución por sexo y edad se detallan en las figuras 9, 10, 11 y 12, y en la tabla 53.

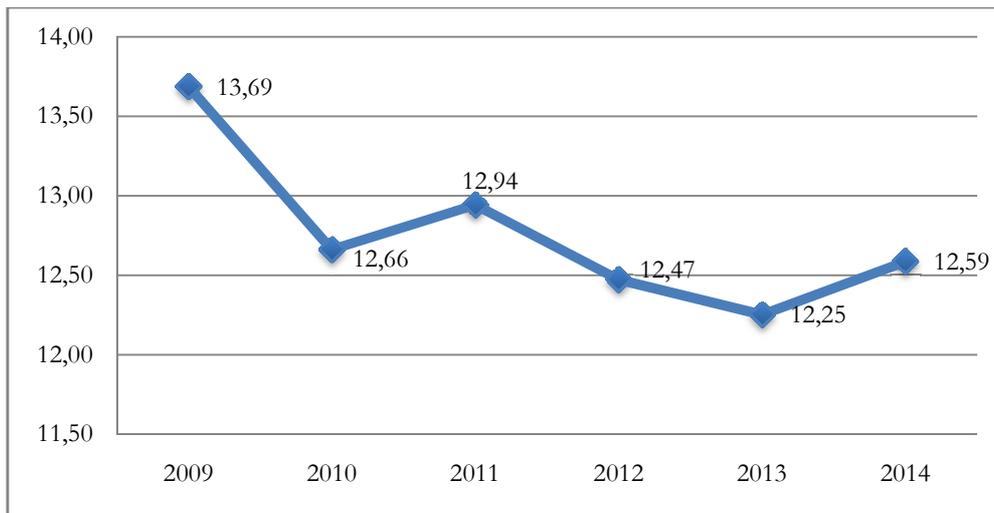


Figura 9. Incidencia acumulada anual de astenia 1000 hab/año en la Comunidad de Madrid 2009-2014

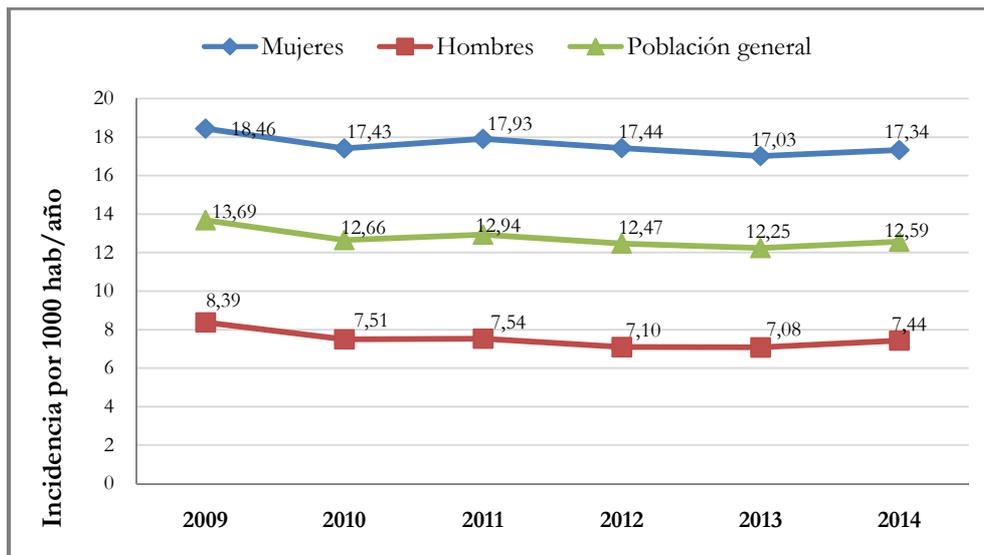
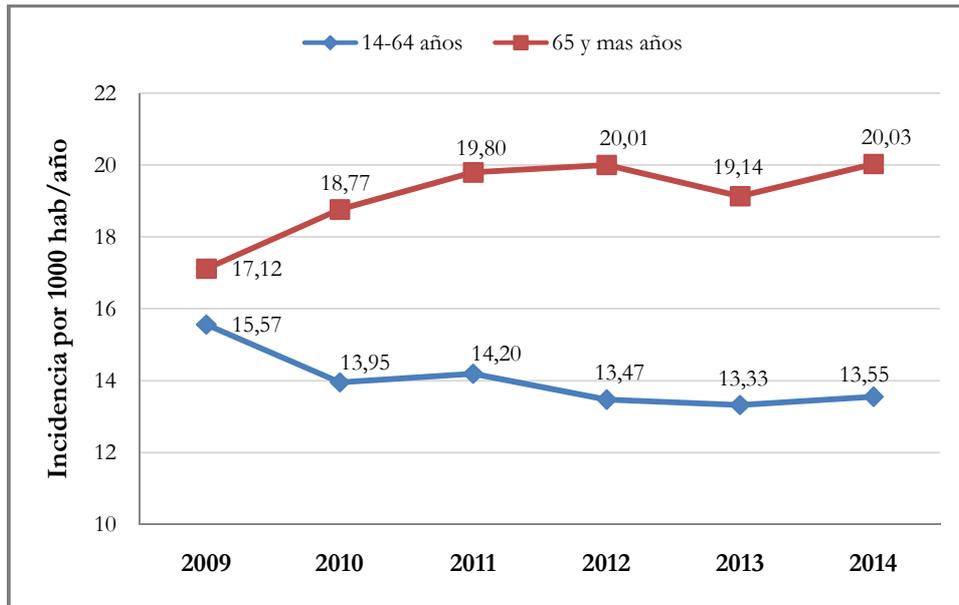


Figura 10. Incidencia Acumulada de astenia por sexo en la Comunidad de Madrid. Años 2009-2014



**Figura 11.** Incidencia Acumulada de astenia por grupos de edad en la Comunidad de Madrid. Años 2009-2014.

**Tabla 53.** Incidencia acumulada anual de astenia por grupos de edad en la Comunidad de Madrid. Años 2009-2014.

	14-64 años			65 y mas años		
	Nº casos	Población total	I.acum	Nº casos	Población total	I.acum
2009	70549	4532522	<b>0,0156</b>	18277	1067564	<b>0,0171</b>
2010	61854	4432682	<b>0,0140</b>	17992	958734	<b>0,0188</b>
2011	62658	4412901	<b>0,0142</b>	19328	976289	<b>0,0198</b>
2012	58716	4357900	<b>0,0135</b>	20059	1002606	<b>0,0200</b>
2013	58053	4356633	<b>0,0133</b>	19743	1031725	<b>0,0191</b>
2014	59580	4396544	<b>0,0136</b>	21175	1057152	<b>0,0200</b>

I.acum.: Incidencia acumulada

El número de nuevos casos se ha mantenido estable a partir de 2010, con una incidencia que va desde un máximo de 13,68 casos por 1.000 hab/año en 2009 hasta un mínimo de 12,25 casos por 1.000 hab/año en 2013.

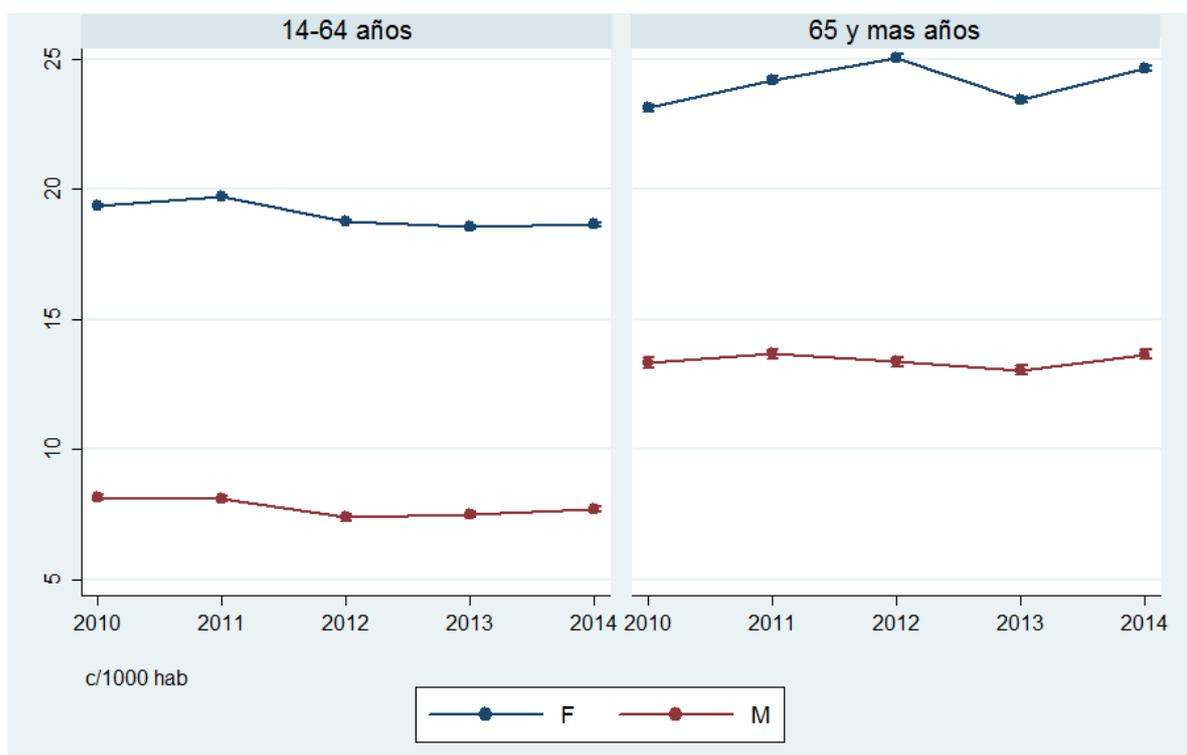
La incidencia en mujeres es más del doble que la de los hombres de manera constante a lo largo de los 6 años.

Los mayores de 65 años tienen una incidencia mayor durante todo el periodo, con tendencia ascendente, mientras que en los jóvenes se mantiene estable tras un primer descenso del 2009 al 2010.

Las principales características del total de la población, estratificada por edad de 14-64 años y a partir de los 65 años, se detallan en la tabla 54. La descripción de las variables, a lo largo de los años 2009-2014, se puede ver en la tabla 55.

El diagnóstico de astenia ha sido más frecuente en mujeres (71,82%). El 76,11% de los casos se han producido en menores de 65 años, aunque las incidencias ajustadas por edad son mayores en ancianos.

Los datos del año 2009 se comportan de forma diferente al resto del período, quedan dudas de la calidad del registro de ese año, por lo que para estudiar los contrastes de hipótesis se decidió limitar el estudio a los años 2010-2014. Las diferencias por sexo y edad fueron estadísticamente significativas en todos los años del estudio.



**Figura 12.** Incidencia Acumulada de astenia por sexo y grupos de edad en la Comunidad de Madrid. Años 2010-2014.

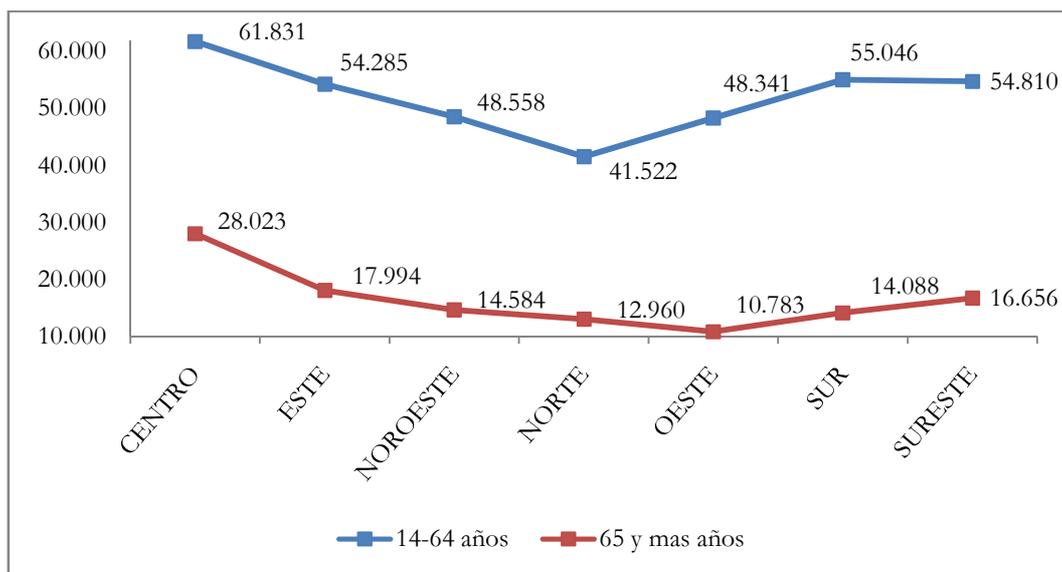
**Tabla 54.** Principales características del total de la población estratificadas por edad.

		Edad (años)					
		14-64 años		65 y mas años		Total	
		Nº casos	%	Nº casos	%	Nº casos	%
Sexo	Mujer	266.274	71,69%	84.176	72,21%	350.450	71,82%
	Hombre	105.136	28,31%	32.398	27,79%	137.534	28,18%
	<b>Total</b>	<b>371.410</b>	<b>100,00%</b>	<b>116.574</b>	<b>100,00%</b>	<b>487.984</b>	<b>100,00%</b>
Dirección Asistencial	CENTRO	61.831	16,97%	28.023	24,35%	89.854	18,74%
	ESTE	54.285	14,90%	17.994	15,63%	72.279	15,07%
	NOROESTE	48.558	13,33%	14.584	12,67%	63.142	13,17%
	NORTE	41.522	11,39%	12.960	11,26%	54.482	11,36%
	OESTE	48.341	13,27%	10.783	9,37%	59.124	12,33%
	SUR	55.046	15,11%	14.088	12,24%	69.134	14,42%
	SURESTE	54.810	15,04%	16.656	14,47%	71.466	14,90%
	<b>Total</b>	<b>364.393</b>	<b>100,00%</b>	<b>115.088</b>	<b>100,00%</b>	<b>479.481</b>	<b>100,00%</b>
Meses	Enero	28.279	7,61%	8.634	7,41%	36.913	7,56%
	Febrero	31.924	8,60%	8.414	7,22%	40.338	8,27%
	Marzo	34.618	9,32%	10.041	8,61%	44.659	9,15%
	Abril	32.693	8,80%	10.660	9,14%	43.353	8,88%
	Mayo	33.512	9,02%	10.881	9,33%	44.393	9,10%
	Junio	31.575	8,50%	10.732	9,21%	42.307	8,67%
	Julio	30.684	8,26%	10.053	8,62%	40.737	8,35%
	Agosto	27.711	7,46%	9.213	7,90%	36.924	7,57%
	Septiembre	34.098	9,18%	12.389	10,63%	46.487	9,53%
	Octubre	34.582	9,31%	10.625	9,11%	45.207	9,26%
	Noviembre	30.820	8,30%	8.435	7,24%	39.255	8,04%
	Diciembre	20.914	5,63%	6.497	5,57%	27.411	5,62%
	<b>Total</b>	<b>371.410</b>	<b>100,00%</b>	<b>116.574</b>	<b>100,00%</b>	<b>487.984</b>	<b>100,00%</b>
Años	2009	70.549	18,99%	18.277	15,68%	88.826	18,20%
	2010	61.854	16,65%	17.992	15,43%	79.846	16,36%
	2011	62.658	16,87%	19.328	16,58%	81.986	16,80%
	2012	58.716	15,81%	20.059	17,21%	78.775	16,14%
	2013	58.053	15,63%	19.743	16,94%	77.796	15,94%
	2014	59.580	16,04%	21.175	18,16%	80.755	16,55%
	<b>Total</b>	<b>371.410</b>	<b>100,00%</b>	<b>116.574</b>	<b>100,00%</b>	<b>487.984</b>	<b>100,00%</b>
<b>N</b>		<b>371.410</b>		<b>116.574</b>		<b>487.984</b>	

Tabla 55. Descripción de las variables a lo largo de los años 2009-2014

	AÑO														
	2009		2010		2011		2012		2013		2014		Total		
	Nº casos	%	Nº casos	%	Nº casos	%	Nº casos	%	Nº casos	%	Nº casos	%	Nº casos	%	
Edad (años)	14-64 años	70.549	79,42%	61.854	77,47%	62.658	76,43%	58.716	74,54%	58.053	74,62%	59.580	73,78%	371.410	76,11%
	65 y mas años	18.277	20,58%	17.992	22,53%	19.328	23,57%	20.059	25,46%	19.743	25,38%	21.175	26,22%	116.574	23,89%
	<b>Total</b>	<b>88.826</b>	<b>100,00%</b>	<b>79.846</b>	<b>100,00%</b>	<b>81.986</b>	<b>100,00%</b>	<b>78.775</b>	<b>100,00%</b>	<b>77.796</b>	<b>100,00%</b>	<b>80.755</b>	<b>100,00%</b>	<b>487.984</b>	<b>100,00%</b>
Sexo	Mujer	63.032	70,96%	57.072	71,48%	59.071	72,05%	57.249	72,67%	56.208	72,25%	57.818	71,60%	350.450	71,82%
	Hombre	25.794	29,04%	22.774	28,52%	22.915	27,95%	21.526	27,33%	21.588	27,75%	22.937	28,40%	137.534	28,18%
	<b>Total</b>	<b>88.826</b>	<b>100,00%</b>	<b>79.846</b>	<b>100,00%</b>	<b>81.986</b>	<b>100,00%</b>	<b>78.775</b>	<b>100,00%</b>	<b>77.796</b>	<b>100,00%</b>	<b>80.755</b>	<b>100,00%</b>	<b>487.984</b>	<b>100,00%</b>
Dirección Asistencial	CENTRO	15.558	17,89%	14.326	18,25%	15.078	18,67%	14.546	18,79%	15.134	19,79%	15.212	19,17%	89.854	18,74%
	ESTE	13.332	15,33%	12.075	15,38%	12.421	15,38%	11.801	15,24%	11.128	14,55%	11.522	14,52%	72.279	15,07%
	NOROESTE	11.310	13,01%	10.199	12,99%	10.690	13,23%	10.354	13,37%	10.088	13,19%	10.501	13,23%	63.142	13,17%
	NORTE	10.530	12,11%	8.981	11,44%	8.920	11,04%	8.621	11,14%	8.430	11,02%	9.000	11,34%	54.482	11,36%
	OESTE	10.984	12,63%	9.671	12,32%	9.684	11,99%	9.604	12,40%	9.457	12,37%	9.724	12,25%	59.124	12,33%
	SUR	12.465	14,34%	11.459	14,60%	11.857	14,68%	11.114	14,36%	10.919	14,28%	11.320	14,26%	69.134	14,42%
	SURESTE	12.774	14,69%	11.778	15,01%	12.131	15,02%	11.382	14,70%	11.317	14,80%	12.084	15,23%	71.466	14,90%
	<b>Total</b>	<b>86.953</b>	<b>100,00%</b>	<b>78.489</b>	<b>100,00%</b>	<b>80.781</b>	<b>100,00%</b>	<b>77.422</b>	<b>100,00%</b>	<b>76.473</b>	<b>100,00%</b>	<b>79.363</b>	<b>100,00%</b>	<b>479.481</b>	<b>100,00%</b>
	Meses	Enero	5.657	6,37%	5.470	6,85%	6.430	7,84%	6.670	8,47%	6.079	7,81%	6.607	8,18%	36.913
Febrero		6.861	7,72%	6.515	8,16%	6.841	8,34%	6.954	8,83%	6.716	8,63%	6.451	7,99%	40.338	8,27%
Marzo		7.505	8,45%	7.629	9,55%	8.483	10,35%	7.577	9,62%	5.982	7,69%	7.483	9,27%	44.659	9,15%
Abril		7.257	8,17%	7.706	9,65%	6.850	8,36%	6.691	8,49%	7.705	9,90%	7.144	8,85%	43.353	8,88%
Mayo		7.876	8,87%	7.411	9,28%	7.939	9,68%	7.472	9,49%	6.569	8,44%	7.126	8,82%	44.393	9,10%
Junio		7.484	8,43%	6.995	8,76%	7.158	8,73%	7.412	9,41%	6.282	8,07%	6.976	8,64%	42.307	8,67%
Julio		7.720	8,69%	6.509	8,15%	5.939	7,24%	7.057	8,96%	6.899	8,87%	6.613	8,19%	40.737	8,35%
Agosto		6.603	7,43%	6.291	7,88%	6.207	7,57%	6.392	8,11%	5.840	7,51%	5.591	6,92%	36.924	7,57%
Septiembre		8.457	9,52%	7.539	9,44%	7.795	9,51%	7.180	9,11%	7.741	9,95%	7.775	9,63%	46.487	9,53%
Octubre		8.742	9,84%	6.758	8,46%	6.666	8,13%	6.970	8,85%	7.872	10,12%	8.199	10,15%	45.207	9,26%
Noviembre		9.471	10,66%	6.127	7,67%	6.686	8,16%	5.058	6,42%	5.906	7,59%	6.007	7,44%	39.255	8,04%
Diciembre		5.193	5,85%	4.896	6,13%	4.992	6,09%	3.342	4,24%	4.205	5,41%	4.783	5,92%	27.411	5,62%
<b>Total</b>	<b>88.826</b>	<b>100,00%</b>	<b>79.846</b>	<b>100,00%</b>	<b>81.986</b>	<b>100,00%</b>	<b>78.775</b>	<b>100,00%</b>	<b>77.796</b>	<b>100,00%</b>	<b>80.755</b>	<b>100,00%</b>	<b>487.984</b>	<b>100,00%</b>	
<b>N</b>	<b>88.826</b>		<b>79.846</b>		<b>81.986</b>		<b>78.775</b>		<b>77.796</b>		<b>80.755</b>		<b>487.984</b>		

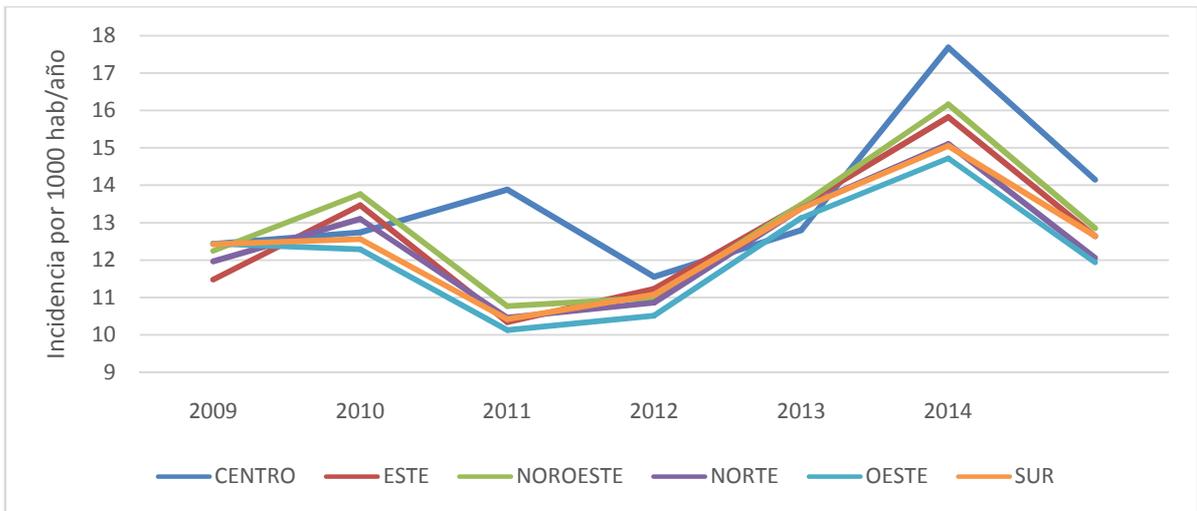
El 18,74% de los nuevos diagnósticos de astenia están concentrados en la dirección asistencial (DA) Centro y las DA con menor nº de casos son la Norte (11,36%), Oeste (12,33%) y Noroeste (13,17%). En la figura 13 se presentan la distribución del número de casos (absolutos) por dirección asistencial estratificada por edad.



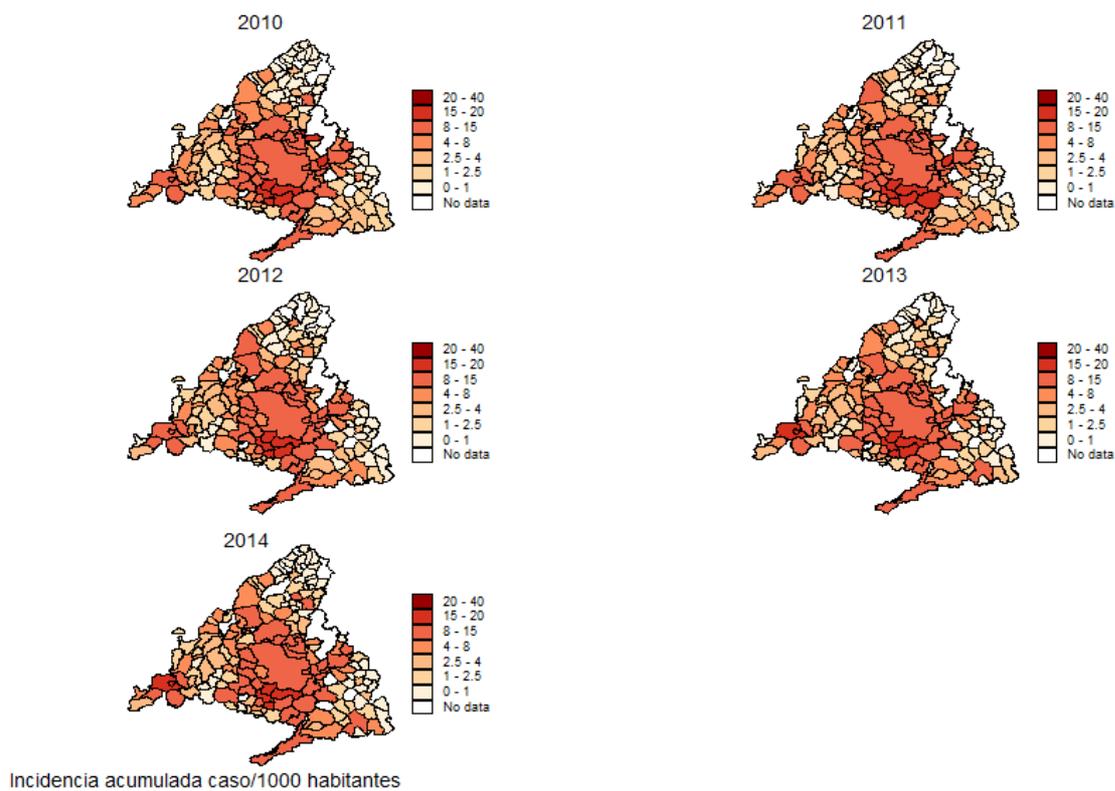
**Figura 13.** Nº de casos de astenia en la Comunidad de Madrid, según Dirección Asistencial, por grupos de edad. Años 2009-2014.

La distribución de nuevos casos ajustados por población para cada dirección asistencial se recoge en la figura 14. La dirección asistencial centro sigue presentado la mayor incidencia, el resto de direcciones asistenciales presentan un comportamiento más homogéneo.

En la figura 15 se ha representado la distribución de la incidencia acumulada de astenia por 1000 habitantes/año por zona básica de salud en la Comunidad de Madrid, Años 2010-2014.

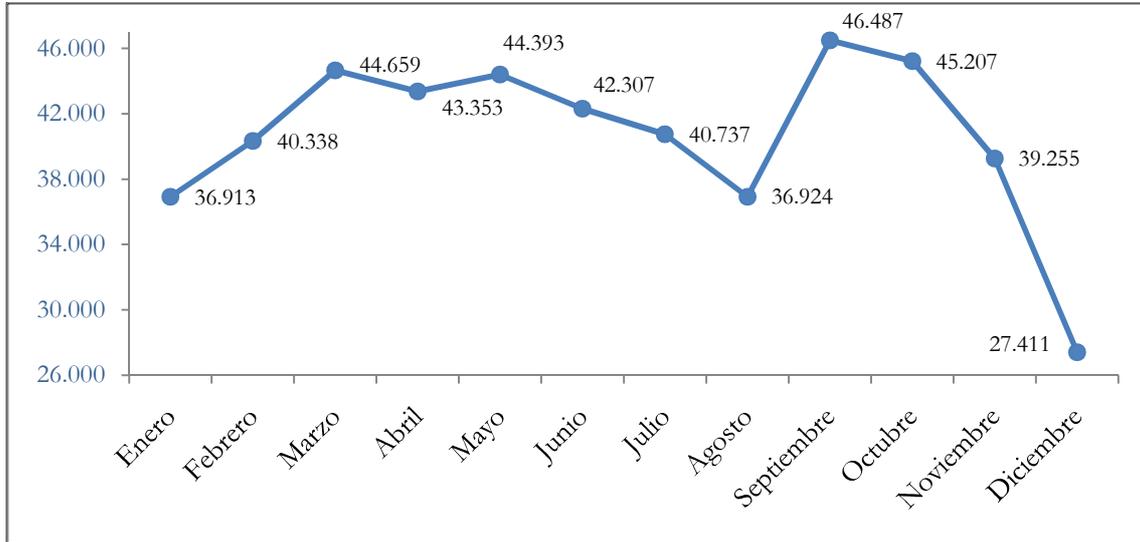


**Figura 14.** Incidencia acumulada de astenia en cada Dirección Asistencial de la Comunidad de Madrid Años 2009-2014.

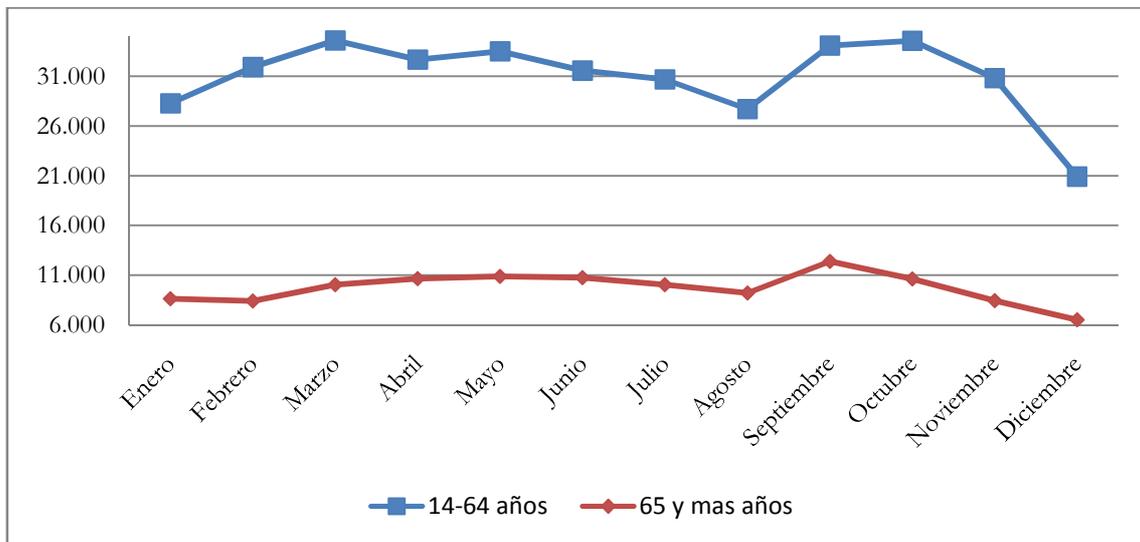


**Figura 15.** Distribución de la incidencia acumulada de astenia 1000 habitantes/año por zona básica de salud en la Comunidad de Madrid, Años 2010-2014.

La estacionalidad de los diagnósticos se describe en las figuras 16 y 17. Destacan dos picos, uno en los meses de marzo-abril-mayo y otro en septiembre-octubre, que se mantienen en todos los grupos de edad.



**Figura 16.** Distribución mensual de casos nuevos de astenia en la Comunidad de Madrid. Años 2009-2014



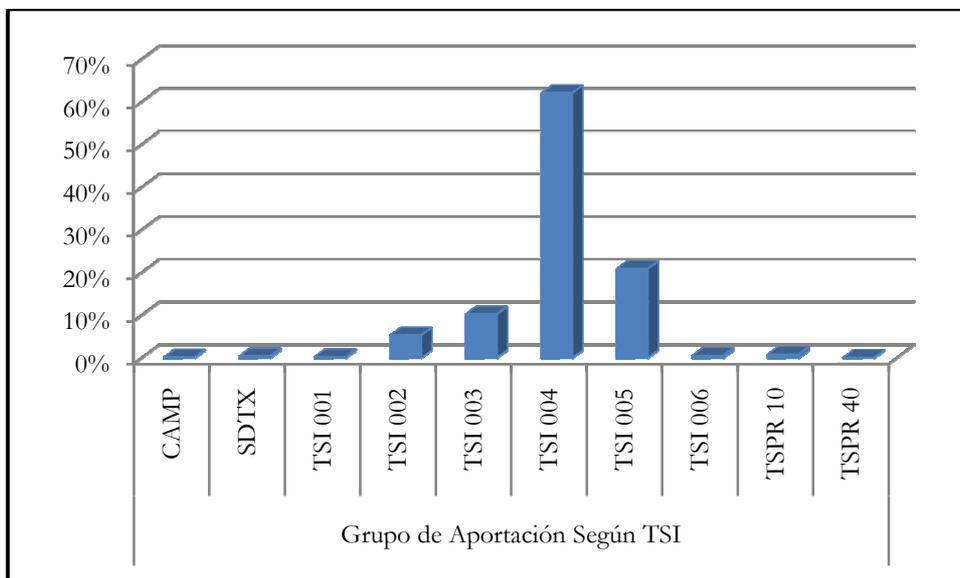
**Figura 17.** Distribución mensual de casos nuevos de astenia por tramos etarios en la Comunidad de Madrid. Años 2009-2014

Como aproximación al nivel socioeconómico en la población activa, se extrajeron datos sobre la distribución de la astenia según TSI. Esta distribución no es aplicable a la población >65 años, ya que en su inmensa mayoría se trata de pensionistas, y no se hace distinción por nivel de renta.

En la población joven, al 60% de los pacientes diagnosticados de astenia les corresponde el grupo TSI 004, lo que significa un tramo de renta entre 18.000 y 100.000 euros anuales (tabla 56). El 20% está en el grupo 005, que corresponde a una renta anual superior a 100.000 euros (figura 18).

**Tabla 56.** Número de casos y porcentaje según grupo de aportación de TSI en menores de 65 años.

		Edad (años)	
		14-64 años	
		Nº Casos	%
Grupo de Aportación Según TSI	CAMP	206	0,06%
	SDTX	1.178	0,32%
	TSI 001	647	0,18%
	TSI 002	19.267	5,25%
	TSI 003	37.462	10,20%
	TSI 004	227.747	62,00%
	TSI 005	76.389	20,80%
	TSI 006	1.665	0,45%
	TSPR 10	2.749	0,75%
	TSPR 40	0	0,00%
<b>Total</b>		<b>367.310</b>	<b>100,00%</b>



**Figura 18.** Distribución por TSI en menores de 65 años (n=367310).

# DISCUSIÓN



## **ESTUDIO I:**

---

Un aspecto fundamental de la anamnesis es definir adecuadamente lo que el paciente está queriendo decir. Definir los síntomas inespecíficos y concretar su significado es fundamental para hacer un correcto enfoque del problema del paciente, y es clave para poder desarrollar investigación sobre los síntomas. Este significado de las palabras está claramente influido por el contexto cultural de médicos y pacientes (263). La palabra “fatiga” suele usarse para referirse a somnolencia, disnea de esfuerzo, debilidad, falta de energía o sentirse deprimido. En consulta, lo que el profesional entiende por fatiga, es una disminución generalizada de energía, que no mejora con el descanso, y empeora con el ejercicio (246). Por ello es imprescindible concretar con el paciente a qué se refiere cuando habla de fatiga o astenia (264,265). Esta dificultad de definir los síntomas inespecíficos como “astenia” podría haber condicionado un sesgo de clasificación a la hora de incluir a los pacientes. Creemos que esto no ha sucedido porque la definición operativa se pilotó en cinco consultas de Medicina de Familia y los profesionales consideraron que identificaba adecuadamente a los pacientes que consultan con la queja de astenia o fatiga.

Las pérdidas esperables en el seguimiento de una cohorte se intentaron minimizar aprovechando las oportunidades que ofrece en el primer nivel de atención la relación médico paciente longitudinal y de gran accesibilidad, así como el contacto con los familiares y vecinos. A los seis meses fueron del 18% y aumentaron a lo largo del estudio siendo del 46,5% a los doce meses. El porcentaje de pérdidas fue similar al de otros estudios, que tuvieron unas pérdidas de entre un 12% y un 16% a los seis meses (40,41), y en torno a un 40% al año (Skapinakis et al. (57) 22-71%, White et al. (103) 41%).

Uno de los motivos que más han condicionado las pérdidas a los doce meses fueron las bajas de un importante número de investigadores, que se vieron afectados por los concursos de oposición y traslados y que dejaron de trabajar en el Centro de Salud en el que estaban incluidos los pacientes. Aunque se intentó que, en estos casos, otro médico del Centro asumiera el seguimiento de sus pacientes, esto sólo fue posible en escasas ocasiones.

Las características de los pacientes que se han perdido fueron similares a las de los pacientes que permanecieron en la cohorte en la mayoría de las variables, incluidas edad y sexo. Las diferencias encontradas son un menor número de antecedentes de ansiedad y depresión (28,6% y 14,3% respectivamente, frente a 41,2% y 32,2% en la muestra), menor consumo de medicamentos que producen astenia (20,8% frente al 33,6%) y mayor porcentaje de pacientes en fase de formación del ciclo vital familiar (34,4% frente al 15,1%). Con respecto a las características de la astenia, el patrón de inicio fue brusco en el 94,3% frente a un 9,8% en el total de la muestra. Esto hace pensar que, probablemente, en estos pacientes el cuadro clínico ha podido comportarse de manera similar al de los pacientes en los que la astenia se autolimitó y, por ese motivo, no habrían acudido a las visitas de seguimiento, lo que podría explicar el alto porcentaje de cronificación que hemos tenido en nuestra cohorte.

Otra de las limitaciones del estudio es el posible sesgo de información. El elevado número de variables que se recogían en el estudio, realizado en condiciones de práctica clínica en consultas con una presión asistencial elevada, pudo condicionar la calidad de la información en algunas variables. En otros casos, se han reproducido en el estudio las dificultades para explorar algunos estilos de vida como el consumo de alcohol, con un importante infrarregistro. La cuantificación del consumo de alcohol tuvo un porcentaje de pérdidas superior al 85%, a diferencia del hábito tabáquico, por el que se había preguntado a todos los pacientes. Son muchos los condicionantes socioculturales que influyen a la hora del abordaje de este ítem en consulta. La falta de información no nos ha permitido analizar adecuadamente la relación del alcohol con la astenia, relación de interés ya que, en otros estudios, se ha relacionado con la cronificación de los síntomas (266,267).

Identificar a los pacientes en las diferentes fases del ciclo vital familiar, en algunos casos ha sido complejo, algunos modelos familiares como las familias monoparentales, parejas del mismo sexo, personas separadas y con nuevas parejas, entre otras situaciones, no tienen encaje en la clasificación tradicional que se ha venido utilizando para describir el ciclo vital de las familias. Es necesario incorporar nuevas propuestas de clasificación del ciclo vital familiar que permitan incluir todos los modelos de familia.

Con respecto a los Acontecimientos Vitales Estresantes, en muchos de los casos se registró únicamente el número de los mismos, pero no cuál de ellos, por lo que no se ha podido calcular la puntuación global en Unidades de Cambio Vital, según la Escala de Holmes y Rahe. Por este motivo la variable se ha categorizado en función del número de acontecimientos y no de su puntuación total. A pesar del efecto que el número de acontecimientos vitales tiene en el desarrollo de astenia crónica en nuestro estudio (OR 7,2) consideramos que se puede estar dando un peso excesivo a esta variable, sin poder analizar si se debe a acontecimientos vitales que condicionan un mayor estrés, como el fallecimiento de un familiar, o a acontecimientos menores, como los generados por los periodos vacacionales o las navidades. Tanto en el estudio piloto, que incluía los primeros 41 pacientes, como en el análisis realizado en los primeros 100 pacientes (268) en los que se dispuso de información detallada de esta variable, el efecto que se encontró fue que los acontecimientos vitales con una puntuación entre 50-100 aumentaban el riesgo de astenia crónica pero que los que puntuaban más de 100 unidades de cambio vital tenían un efecto protector.

Algunas de las exploraciones físicas realizadas presentan limitaciones por una errónea interpretación. Es el caso de las atrofas musculares, la disminución de fuerza o los reflejos osteotendinosos en los que se ha podido cometer un error sistemático en su registro, ya que se recogía de forma diferente al resto. En la mayoría de las variables se preguntaba si la exploración era patológica y en los reflejos si estaban conservados. Los hallazgos exploratorios recogidos no parecen corresponder a ninguna patología, puesto que ningún paciente fue diagnosticado de enfermedad neuromuscular o similar concordante con los hallazgos de la exploración y varios médicos comunicaron incidencias en este sentido.

El perfil de los pacientes consultantes por astenia hallado en nuestra cohorte, es similar al que se describe en otros trabajos publicados. La mayoría eran mujeres de edad media, de nacionalidad española y origen urbano. Fue excepcional el reclutamiento de población no española y, en todos los casos, se autolimitó el cuadro clínico. Es probable que la población inmigrante consulte menos por este tipo de sintomatología y/o tenga menor disponibilidad para realizar el seguimiento en el marco de un estudio de investigación.

Existe una preponderancia del sexo femenino en los estudios que evalúan síntomas inespecíficos y, más concretamente, la astenia (40,41,45,58,269). La astenia o fatiga es más frecuente en mujeres trabajadoras que tienen que combinar el trabajo, con el cuidado de los hijos y la realización de tareas domésticas (270). El porcentaje tan elevado de mujeres en relación con los hombres que consultan en nuestra muestra puede responder también a la sobrerrepresentación que, en nuestra cohorte, puedan tener las mujeres, ya que en Atención Primaria las mujeres consultan más que los hombres y hacen un mayor uso de los servicios sanitarios (78).

En los pacientes que consultaban por astenia y eran cuidadores de pacientes en domicilio, se realizó un diagnóstico etiológico en un mayor porcentaje que en el resto. Esto puede deberse a trastornos ansiosodepresivos o adaptativos, en relación con las dificultades que conlleva el cuidado y la falta de tiempo personal, que fueron considerados como diagnósticos explicativos de la astenia.

Llama la atención que entre los pacientes con astenia crónica, casi la mitad de los que tuvieron un diagnóstico, consumían algún medicamento que podía ser motivo de cansancio, frente a un 5,9% en los que la astenia era idiopática. Probablemente pueda deberse o bien a que el fármaco sea la causa de la fatiga, o bien a que se tome por una patología que la genere.

La muestra se reparte de forma homogénea en las distintas etapas del ciclo vital familiar, sin embargo, de los pacientes que fueron diagnosticados de astenia crónica idiopática, la mitad se encontraban en la fase de extensión IIA, que va desde el nacimiento del primer hijo hasta que cumple 11 años, lo que supone tener hijos pequeños en casa.

Las características de la astenia condicionaron en gran medida su evolución posterior. Dos tercios de los pacientes habían consultado en ocasiones anteriores por cansancio, y llevaban en torno a dos meses con clínica previa a la primera consulta. El 90% había comenzado de manera insidiosa, y se encontraba peor por las mañanas. Este patrón describe síntomas que aparecen entre los criterios diagnósticos de la depresión (271), y es el que predomina entre los pacientes en los que la astenia cronifica.

Las causas de astenia descritas en nuestra población se distribuyen según lo esperado; las causas psicológicas ocupan un lugar destacado. La astenia es un síntoma predominante en la manifestación de los trastornos del estado de ánimo y de los trastornos adaptativos (39,40,45,52,54,57,82,222), habiéndose descrito las causas psicosociales como el principal motivo para consultar (67). Aunque la relación entre astenia y patología psiquiátrica está ampliamente demostrada en la literatura, muchos trabajos tratan de esclarecer hasta qué punto se superponen ambas patologías, y en qué medida puede tratarse de entidades separadas (85–87). En muchos casos, las causas consideradas como fisiológicas (estrés, falta de sueño, jornadas laborales extensas, turnos de noche, rotación en los turnos laborales) causan la astenia y/o favorecen que se desencadenen trastornos psicológicos (272,273).

La astenia estacional, a pesar de la falta de evidencia y la escasez de estudios científicos que la aborden, ha sido un diagnóstico relativamente frecuente sobre todo en población más joven y coincidiendo con procesos alérgicos. Aunque algunos casos podrían haber sido incluidos dentro de las causas físicas o secundarias a fármacos, no se ha hecho así, porque como se ha descrito en el Estudio II, al comparar los datos de ambos estudios, se podían objetivar esos picos estacionales y consideramos de interés detallarlo también en la cohorte.

Un quinto de los pacientes de nuestro estudio habían padecido una enfermedad infecciosa en el mes anterior a consultar por la astenia. Estas habían consistido en su mayoría en infecciones leves del tracto urinario, o del ámbito de la otorrinolaringología, y se asociaron con la persistencia de la astenia a los seis y a los doce meses. Esta relación se ha descrito en otros estudios (63,260,262), no habiéndose encontrado resultados definitivos acerca de esta asociación entre infecciones y fatiga crónica. Algunos estudios han encontrado relación entre el diagnóstico de cuadro vírico, fundamentalmente mononucleosis, y el desarrollo posterior de fatiga crónica, ajustado por comorbilidad psiquiátrica. White et al. (261,270) obtiene una OR 2,1 (IC 95% 1,4-3,9) en pacientes con mononucleosis, no sucediendo lo mismo con las infecciones de vías respiratorias altas. Sin embargo esta asociación se pierde en otros estudios cuando se ajusta por la comorbilidad psiquiátrica (260,262) como sucede en nuestra muestra, encontrando que los factores predictores de astenia postinfecciosa más potentes fueron la existencia de fatiga antes del cuadro infeccioso OR 3,0 (1,9-4,7), o de trastorno psicológico antes OR 1,8 (1,2-2,9) o al inicio 1,8 (1,1-2,8) de los síntomas.

Diferentes patologías osteoarticulares y endocrinas de base autoinmune iniciaron su sintomatología con la astenia como primer síntoma. Entre las enfermedades físicas diagnosticadas los trastornos tiroideos están presentes en una proporción similar a la esperable (114). En la literatura está ampliamente descrita la fatiga como síntoma de patología reumática (274–277), y en nuestro estudio lo hemos podido observar en los casos de lumbalgia de características inflamatorias, lupus eritematoso y artritis reumatoide.

En un caso, la astenia fue el síntoma de debut de patología tumoral (glioblastoma multiforme). La paciente presentó un trastorno del equilibrio a las tres semanas de consultar por astenia. Es fundamental no olvidar que la quinta parte de los casos de astenia puedan responder a alteraciones de base orgánica, lo que hace obligado el estudio reglado de las mismas.

En nuestra cohorte de los 17 pacientes que cronificaron sin causa a los seis meses, ninguno cumplía criterios de Síndrome de Fatiga Crónica, por lo que se mantuvo el diagnóstico de fatiga crónica idiopática. Tampoco se pudo confirmar este diagnóstico en los cinco pacientes que mantenían esta situación a los doce meses. Estos resultados son concordantes con algunos estudios de prevalencia del SFC, sobre todo con aquellos que utilizan definiciones más estrictas de la enfermedad, como son los criterios del CDC, encontrando prevalencias que varían entre un 0,1-0,3% (40,46).

El porcentaje de pacientes en los que había desaparecido la astenia a los seis meses en nuestra muestra fue de 40,7% algo inferior al encontrado en otros estudios como el de Bates et al. (40) en el que el 75% estaban asintomáticos tras ese período de observación. Se encuentra dentro del amplio rango que presenta la revisión de Joyce et al. (218) en los 10 estudios que incluye realizados en Atención Primaria, donde la desaparición de los síntomas de astenia a los seis meses varía del 22% al 97%.

Algo similar sucede con la cronificación a doce meses, en nuestro estudio es del 20,73% del total de la población que inició la cohorte, y del 44,6% de los pacientes en los que se tiene el seguimiento en ese periodo. Este es un valor intermedio a los reportados por Nijrolder et al. en 2008 (254) en pacientes con más de un año de seguimiento que encuentran un rango que va desde 22%-80%. Destacar que uno de los factores que más explican en esta revisión la astenia es una mayor severidad de la misma, que no fue estudiada en nuestro caso.

El uso de escalas de severidad de síntomas de astenia en este tipo de estudios fue posterior al diseño de nuestro trabajo que se realizó en el año 2003 y fue financiado en la convocatoria del FIS 2004.

El importante número de pacientes en los que la causa etiológica está en relación con trastornos de salud mental, un 38% del total, puede explicar que el número de pacientes asintomáticos a seis meses sea menor que en otras cohortes, ya que tanto la ansiedad como la depresión son procesos que suelen prolongarse en el tiempo. En cuanto al 7% de pacientes que cronifican sin causa etiológica, es un resultado similar al obtenido en diferentes estudios, que oscilan entre el 1 y el 10% (54,57).

Los factores pronósticos que se asociaron a cronificación en nuestro estudio fueron ser mujer, el aumento de la edad, los antecedentes de ansiedad, el haber tenido más de un acontecimiento vital estresante en el último año, ser fumador y tener una astenia con patrón de predominio diurno.

El perfil de los consultantes por astenia en nuestro estudio confirma una prevalencia de cronificación muy superior en mujeres. Ser mujer se asocia con la cronificación de la astenia con una OR de 6, mucho más elevada que en otros estudios, que encuentran OR de entre 1,2 y 1,7 (39,46,52) y hasta 2,96 en la cohorte de Wijeratne et al. (58) que incluía población de más de 65 años. Aunque no se ha podido realizar un modelo para analizar los factores predictores de astenia crónica sin causa etiológica al haber tenido sólo 17 pacientes con astenia idiopática a los seis meses, destacar que en nuestra cohorte el 100% de los pacientes con fatiga a los seis meses fueron mujeres. Este efecto también puede estar motivado en nuestro estudio porque las mujeres utilizan los servicios de atención primaria mucho más que los hombres, especialmente en el área en el que se realizó el estudio.

Destacar que en nuestra cohorte se observa una mayor tendencia a que la astenia cronifiquen los mayores de 64 años (85,7% en  $\geq 65$  años frente al 54,1% de los  $< 65$  años,  $p < 0,001$ ). Esto coincide con la mayoría de los estudios que encuentran que la edad se asociaba a peor pronóstico (81,218,255). Wijeratne et al. encontraron que la presencia de trastornos psicológicos era mayor predictor de fatiga que la patología física (58). En su cohorte, el riesgo de cronificar era de casi cinco veces superior si existía una enfermedad física, y de más de ocho veces, con patología ansiosodepresiva.

Entre los pacientes en los que cronificó la astenia, encontramos que las principales causas se deben a patologías que afectan a la salud mental, como trastornos de ansiedad o depresión y síntomas secundarios a reacciones adaptativas. En nuestra cohorte, tener antecedentes de ansiedad se asoció con la cronificación, con una OR de 2,52 que coincide con la mayoría de los estudios que presentan OR entre 1 y 3 (38,83,256).

Los acontecimientos vitales estresantes o negativos también se han relacionado con la cronificación de los síntomas. Esto es congruente con los resultados de Harvey et al (83), que encuentran una OR de 1,73 (CI 95% 1,19-2,53) en relación con la presencia de acontecimientos vitales negativos, aunque el efecto en su cohorte desaparecía en ausencia de comorbilidad psiquiátrica.

Hemos encontrado asociación entre ser fumador y la cronificación de la astenia, con una OR de 4,6 (2,20-9,65). Esta es una variable que no hemos visto recogida en ningún trabajo, y que podría estar relacionada con la comorbilidad intrínseca al hábito tabáquico. Por otra parte, al no haber podido analizar el efecto del alcohol, es posible que también pudiera ser un factor de confusión. Se requieren investigaciones en este sentido para estudiar su efecto real.

Un mayor nivel educativo y el desempeño de trabajos de tipo intelectual se ha asociado con peor pronóstico en pacientes con más estudios (255). En nuestro trabajo no hemos encontrado relación con el nivel de estudios, aunque esto debe analizarse teniendo en cuenta que la población de nuestro área sanitaria tiene un nivel socioeconómico y cultural medio-bajo.

Estar en activo disminuye las posibilidades de cronificar independientemente de la causa de la astenia, hace que la disponibilidad acudir al médico sea menor y aún más si se trata de síntomas menores.

Los trastornos por sobrecarga, ya sea de cuidadores de pacientes confinados a domicilio, ya sea laboral y familiar están presentes en nuestro estudio, en una proporción algo mayor a otras cohortes, pero este hecho está claramente influenciado por las condiciones socioeconómicas de la población, aunque no disponemos de medidas directas del nivel socioeconómico, contamos con medidas indirectas como la ausencia de ayuda para realizar las tareas domésticas o la duración de la jornada laboral.

A diferencia del estudio de Harvey et al. (83) que encuentra que tener sobrepeso a los 36 años tiene una OR 1,56 (IC 95% 1,07-2,26) en nuestro estudio no hemos encontrado asociación con el índice de masa corporal, ni con el sedentarismo.

En relación con el rendimiento de los síntomas y de los signos de la exploración los cocientes de probabilidad obtenidos, que miden cuánto más probable es un resultado concreto (positivo o negativo) según la presencia o ausencia de enfermedad, son bajos. El síntoma que tiene un cociente más alto es el inicio insidioso de la astenia que es 3,8 veces más frecuente entre los que cronifican que entre los que no lo hacen.

El porcentaje de hallazgos de la exploración relevantes desde el punto de vista clínico ha sido muy bajo al igual que en otras cohortes (224).

Los resultados de nuestro estudio apoyan las conclusiones de trabajos previos que indican que en ausencia de datos orientadores en la anamnesis o en la exploración, las pruebas de laboratorio no suelen ser de gran ayuda. Aunque pueden encontrarse resultados anormales, los análisis sólo establecen la causa en un pequeño porcentaje de pacientes (88,224,225). En nuestra cohorte el 6,2% de los pacientes presentaban algún hallazgo en el hemograma, y un 6,4 % en la bioquímica (incluyendo perfil hepático, renal e iones). Hallazgos similares encuentran Ridsdale et al. (38), en que los resultados de laboratorio contribuyeron al diagnóstico en el 9% de los casos, en el 5% en el estudio de Lane et al. (224) y en el 3% en el de Gialamas et al. (77). La presencia de un resultado de laboratorio anormal no explica necesariamente la causa de la fatiga (248).

La realización de menos test (hemoglobina, VSG, glucosa y TSH) es prácticamente igual de útil que una batería más extensa, con menor tasa de falsos positivos (77,217,250). En nuestra muestra el hemograma, la TSH y el sistemático de orina, fueron las pruebas que más contribuyeron al diagnóstico. Hubo un resultado de CPK elevada sin diagnóstico que posteriormente se diagnosticó de artritis reumatoide, y otro de PCR elevada en relación con una neumonía.

El manejo de la incertidumbre, la rutina, la presión asistencial y motivos estratégicos, influyen a la hora de solicitar un análisis (278). Es fundamental pedir las pruebas complementarias de forma estructurada y razonada, individualizando su indicación. Parece razonable su solicitud “en serie” (1,50). La realización de analíticas no está exenta de efectos adversos, al margen del uso ineficiente de los recursos; uno de los problemas son los resultados falsos positivos (225,249).

Solicitar los análisis tras un tiempo de observación no parece influir en el grado de satisfacción de los pacientes o en la disminución de la ansiedad. De hecho, aspectos concretos de la comunicación médico-paciente son mucho más importantes (252).

En nuestro estudio no se estudió la satisfacción de los pacientes con la solicitud de pruebas, pero consideramos que el que le atiende su médico habitual, con el que en la mayoría de los casos se mantiene una relación de confianza y un alto grado de satisfacción (mayor de un 90% en eficacia, amabilidad e información recibida tanto por parte del médico como por enfermería, en la Encuesta de Satisfacción del 2013 de la Comunidad de Madrid) (279), facilita el seriar las pruebas. A diferencia de otros contextos debemos tener en cuenta la capacidad que tiene el clínico de Atención Primaria de influir en el bienestar del paciente mediante el abordaje de sus preocupaciones (280).

Sin duda es fundamental ante la consulta por síntomas inespecíficos, y en concreto en la astenia, enfocar el manejo de estos pacientes de forma integral desde un punto de vista biopsicosocial, abordando tantos los aspectos más biológicos relacionados con la *disease* (la dimensión biológica y objetiva), como con la *illness* (la dimensión subjetiva) y la *sickness* (la dimensión social y cultural de la enfermedad). La etiología de la astenia en nuestra población pone de manifiesto lo importante de este abordaje, en el elevado porcentaje de causas que responden a situaciones o patologías que precisan de este enfoque en su manejo, si se busca no sólo resolver los síntomas si no mejorar la calidad de vida de los pacientes.

Son muchos los autores que reiteran que escuchar al paciente, apoyar, legitimar, mostrar respeto y empatía y establecer una buena relación médico paciente deben formar parte rutinaria de la entrevista clínica, y son claves para el abordaje de síntomas inespecíficos de manera aún más relevante en el ámbito de la Atención Primaria. El médico debe ser capaz de ayudar al paciente a expresar lo que le sucede, averiguar cuáles son sus expectativas, y saber por qué esta vez solicita ayuda (25,79,253).

## **ESTUDIO II:**

---

La incidencia acumulada obtenida en la Comunidad de Madrid en un rango entre 12,25 y 13,68 casos por 1.000 habitantes/año del 2009 al 2014 no es comparable con la mayoría de los estudios que evalúan el síntoma de astenia ya que muchos son transversales y dan datos de prevalencia (39,45–47,49,52,54,55,60,77), y algunas cohortes diseñadas con otros objetivos miden también únicamente prevalencia basal al inicio del periodo (38,40,58,59). Se han identificado tres estudios que estiman la incidencia utilizando fuentes secundarias de bases de datos clínicos. Los dos primeros (37,56) son estudios de incidencia realizados en Noruega y en Gran Bretaña, en 5000 pacientes el primero, y en 2,4 millones el segundo. Obtienen unas incidencias en el primer caso de 25,8 pacientes diagnosticados de SFC por 100.000 personas/año, y en el segundo de 87-49 casos por 100.000 personas/año de diagnósticos relacionados con fatiga (fatiga postviral, Síndrome de Fatiga Crónica, fibromialgia, debilidad o astenia). La diferencias con nuestro estudio son que, por una parte, calculan incidencia de diagnósticos de enfermedades en lugar de incidencia de consultas por síntomas y, por otra, emplean una codificación distinta. En Noruega utilizan el código G93.3 de Fatiga Postviral/ Encefalitis Miálgica de la CIE-10, y en Gran Bretaña un grupo de códigos de las patologías arriba reseñadas, bajo el sistema de clasificación “Read”. Estos dos sistemas de codificación junto con la CIE 9 y la CIAP, son los más comúnmente empleados en Europa (281).

El último es un estudio holandés publicado en 2003 por Kenter et al. (34) que sería el que más similitudes tiene con el trabajo que se presenta. Su objetivo es proporcionar datos acerca de la relación entre los motivos de consulta y el diagnóstico de astenia, la duración y el número de consultas relacionados con este episodio, y la edad, sexo y comorbilidades asociadas a este diagnóstico. Obtienen datos sobre el diagnóstico de astenia codificados según la CIAP (A04) de 12.292 pacientes, durante un periodo total de cuatro años. En este contexto ellos estiman 122 nuevos episodios de astenia por 1000 pacientes por cuatro años, que se aproximaría a nuestros 13 casos por 1000 habitantes/año.

La incidencia global de consultas por astenia se ha mantenido estable a partir de 2010, a lo largo de los años. Aunque se estudiaron los datos del periodo desde 2009, el que se comportará de forma bastante diferente al resto de años y tras confirmar con los responsables de la explotación de los datos la limitación de calidad de ese registro hasta 2010 se decidió limitar el análisis de algunas variables al periodo 2010-2014. Esta limitación de la calidad de la información en explotación de datos clínicos, que fueron recogidos con fines asistenciales y no de investigación, se ha descrito en otros estudios (56). En Atención Primaria de la Comunidad de Madrid se han realizado estudios epidemiológicos con explotación de historia clínica, algunos de ellos validándose previamente los diagnósticos y en otros casos estudiando prevalencias o incidencias así como grado de control de determinadas patologías o adecuación a las recomendaciones de las guías (282-284). El comportamiento de los datos obtenidos en nuestro estudio permite considerar también válida la explotación de síntomas inespecíficos, a pesar de las dificultades para su registro.

Cuando analizamos los datos por edades, el 76,11% de los casos se han producido en menores de 65 años, aunque las incidencias ajustadas por edad son mayores en ancianos durante todo el periodo con una tendencia ascendente (17 a 20 casos por 1000 hab/año), lo que parece un resultado razonable teniendo en cuenta el aumento de comorbilidades con la edad, y el simple hecho de que el envejecimiento es por sí mismo una causa fisiológica de astenia. Sin embargo en la literatura encontramos datos contradictorios.

En la cohorte de Bates et al. (40), la media de edad de los pacientes con astenia fue significativamente menor que la del resto de pacientes (41,1+/-11,1 años vs 54,5+/- 18,0,  $p>0,01$ ). Bensing et al. (78) encuentran que su población consultante de astenia es más joven que el resto de la muestra y en el estudio de Fuhrer y Wessely (39), el grupo de mayor edad (55-64 años) tuvo las tasas más bajas de astenia como motivo de consulta, y como diagnóstico. Los autores planteaban que es posible que en los ancianos, el médico piense con mucha más frecuencia en un motivo que justifique la astenia, ya sea por enfermedad asociada, o en relación con el envejecimiento. Por otra parte, en la cohorte de Bates la media de edad del grupo mayor es de 54 años, y en el estudio de Fuhrer y Wessely, y en el de Bates, los pacientes tenían menos de 65 años. Parece que al incluir en estos estudios población con una media de edad mucho menor que en el nuestro no podrían aportar datos contratados sobre la prevalencia en los mayores de esa edad.

En la cohorte de Bakken et al. (37) encuentran dos picos en edades jóvenes, el primero entre los 10 y los 19 años, y un segundo pico entre los 30 y los 39 años. Pero en este caso lo que están midiendo es la incidencia del SFC, que se inicia con más frecuencia a estas edades(8). Las cohortes de Witjeratne et al. (58) y Hardy et al.(59) han seguido poblaciones de más de 60 y 65 años respectivamente, pero dan datos de prevalencia y no comparan con poblaciones más jóvenes.

La incidencia de astenia ha sido más frecuente en mujeres (71,82%) más del doble que en hombres de manera constante a lo largo de los 6 años. Estos resultados confirman lo que vienen observando la práctica totalidad de los estudios, la preponderancia del sexo femenino en la mayoría de las investigaciones en síntomas inespecíficos, y más concretamente en la astenia (40,41,45,58,269) donde observan OR de entre 1,2 y 1,7(39,46,52). La incidencia encontrada en Noruega (37) entre los años 2008-2012 fue de 25,8 por 100.000 habitantes-año (IC 95% 25,2-26,5), con diferencias entre sexos a favor de las mujeres (39,4 frente a 12,9/100.000 hab-año).

Cuando se representa la incidencia por zona básica de salud, se observa que las zonas con mayores tasas son las situadas en zonas urbanas del centro de Madrid, y en segundo término la zona sur, presentando menor incidencia en la zona norte. Por Direcciones Asistenciales se repite este patrón, de forma que las zonas rurales son las que cuentan con menos casos, pero dentro de estas, son mayores en los pueblos del sur de la Comunidad, que coincide con la zona industrial. Este patrón es concordante con los estudios que apuntan a la astenia como síntoma de la vida en la ciudad. Estas diferencias geográficas no se han podido ajustar por el nivel socioeconómico de cada individuo ya que la variable utilizada como proxy, la TSI, no ha sido válida. En las bases de registros clínicos administrativos difícilmente tendremos información sobre las características sociales o económicas del individuo (profesión, ocupación, nivel de estudios, ingresos, etc.) por lo que como propuesta futura, que no ha podido ser abordada en esta tesis, se podrían incorporar al análisis variables de segundo nivel como la renta o la tasa de paro de la sección censal que permitiría explorar la variabilidad de la incidencia observada en relación con factores socioeconómicos.

Se confirma un patrón estacional en las consultas por astenia en nuestra población, coincidiendo con la primavera y el otoño. Esta estacionalidad se ha descrito en el estudio de Baraniuk y Zheng (285). La astenia de inicio primaveral puede estar en relación con los procesos alérgicos y con la toma de fármacos antihistamínicos (286).

El pico observado en septiembre y octubre se podría deber a reacciones adaptativas, por un lado secundarias a lo que algunos sectores profesionales y los medios de comunicación han denominado síndrome posvacacional y que realmente respondería a un cambio de actividad y por otro a un posible efecto de la disminución de horas de luz que condiciona los denominados trastornos afectivos estacionales (98,100).

# CONCLUSIONES



## CONCLUSIONES

---

1. El perfil de los pacientes que consultan por astenia en Atención Primaria en nuestra población es el de una mujer de edad media, trabajadora en activo, que realizan sin ayuda externa las tareas domésticas y tienen una vida sedentaria. Suelen consumir fármacos que producen astenia, la mayoría están en la fase “final de extensión” del ciclo vital familiar, y han vivido algún acontecimiento vital estresante en el último año. Los pacientes que cronifican tienen una mayor edad, un menor nivel de estudios, se encargan del cuidado de un familiar en domicilio, hacen un mayor consumo de medicamentos y han tenido una infección en el mes previo al inicio de la astenia. El perfil de los pacientes que cronifican sin causa etiológica son mujeres que presentan un patrón de astenia matutino, de inicio insidioso, que no mejora con el reposo y que tienen cambios en el patrón de sueño.
2. Las causas más frecuentes de astenia en población consultante en Atención Primaria han sido los trastornos ansiosodepresivos y adaptativos, seguido de las causas orgánicas, entre las que hay que destacar las infecciones y la patología autoinmune. La astenia estacional es una causa a tener en cuenta en Atención Primaria. La astenia idiopática se ha presentado en un número similar al encontrado en otras cohortes. En ninguno de los casos idiopáticos se pudieron confirmar los criterios de Síndrome de Fatiga Crónica.
3. El porcentaje de pacientes en los que persiste la astenia a los seis meses en nuestra muestra es más elevada que en otros estudios presentándose en más de la mitad de los pacientes incluidos en la cohorte. El que los trastornos ansioso depresivos y adaptativos sean muy prevalentes en nuestra población y la mayor edad de la población pueden explicar estos resultados. Los factores que, tras ajustar un modelo multivariante, se asociaron con cronificar los síntomas a los seis meses fueron la edad, ser mujer, tener antecedentes de ansiedad, haber tenido más de un acontecimiento vital estresante en el último año.

4. El rendimiento diagnóstico de la anamnesis, la exploración física y las pruebas complementarias en la población del estudio, ha sido bajo. En ausencia de datos orientadores en la anamnesis o en la exploración, las pruebas de laboratorio no han aportado información relevante en la mayoría de los pacientes. El hemograma, la TSH y la VSG han sido las pruebas analíticas con mejor rendimiento. Un elevado número de pacientes mejoran de forma espontánea por lo que la observación y la racionalización de la solicitud de las pruebas complementarias son fundamentales para identificar relativamente rápido a los pacientes con mayor probabilidad de tener una causa subyacente.
5. La incidencia de consulta de astenia por 1000 habitantes años en Atención Primaria de la Comunidad de Madrid es destacable y estable en todo el periodo, siendo un motivo de consulta frecuente. El que se haya estudiado la incidencia de astenia como síntoma hace que los resultados obtenidos sean muy superiores a los que se han obtenido en otros estudios que han utilizado como fuente la historia clínica electrónica pero que sus resultados se centraban en la incidencia de síndrome de fatiga crónica o de astenia crónica idiopática pero no estudiaban el síntoma aislado.
6. La incidencia es mayor en mujeres y en mayores de 65 años en todo el periodo, siendo un motivo de consulta en aumento en la población mayor de 65 años y con tendencia a disminuir entre la población más joven. En la zona central urbana de la ciudad es donde se han presentado un mayor número de casos, siendo menor en las zonas más periféricas y rurales, lo que va en consonancia con los estudios que apuntan que las consultas por este síntoma y la cronificación de la astenia está más asociado a la vida en las ciudades.
7. En nuestra población se confirma la posible estacionalidad de las consultas por astenia, coincidiendo con la primavera y el otoño. No se puede concluir sobre el posible efecto del nivel socioeconómico medido por el proxy “tramo de aportación del copago” por su limitada capacidad discriminadora.

8. La aplicabilidad de nuestros resultados en la práctica asistencial se basa en que ante la consulta por síntomas inespecíficos y en concreto en la astenia:
- ✓ Debemos tener en cuenta el elevado porcentaje de pacientes en los que en atención primaria se puede llegar al diagnóstico etiológico, lo que permite un mejor abordaje terapéutico.
  - ✓ Tener presente que en uno de cada cuatro pacientes la consulta por astenia responde a una enfermedad orgánica. Independientemente de la edad, se deben tener muy presentes los signos de alarma.
  - ✓ Solicitar las pruebas complementarias de forma estructurada y razonada, seriando e individualizando su indicación.
  - ✓ Considerar que los procesos psicopatológicos y los trastornos adaptativos están presentes en un alto porcentaje de las consultas por astenia en atención primaria por lo es fundamental, enfocar el manejo de estos pacientes de forma integral desde un punto de vista biopsicosocial, abordando tantos los aspectos más biológicas como la dimensión subjetiva y la dimensión social y cultural de la enfermedad.
  - ✓ Escuchar al paciente, apoyar, legitimar, mostrar respeto y empatía y establecer una buena relación médico paciente deben formar parte rutinaria de la entrevista clínica, y son claves para el abordaje de los síntomas inespecíficos.



# ANEXOS



## **ANEXO 1: Escala de Intensidad de Fatiga (*Fatigue Severity Scale (FSS)*)**

Consta de 9 ítems con respuesta tipo Likert con 7 posibilidades, de intensidad creciente y que puntúan entre 1 y 7 en función del nivel de acuerdo con el enunciado. El total es la suma de la de todos los ítems.

Escala de intensidad de fatiga
1. Mi motivación se reduce cuando estoy fatigado
2. El ejercicio me produce fatiga
3. Me fatigo fácilmente
4. La fatiga interfiere en mi funcionamiento físico.
5. La fatiga me produce con frecuencia problemas.
6. La fatiga me impide hacer ejercicio físico continuado.
7. La fatiga interfiere en el desempeño de algunas obligaciones y responsabilidades.
8. La fatiga es uno de mis tres síntomas que más me incapacitan.
9. La fatiga interfiere en mi trabajo, familia o vida social.

## **ANEXO 2: Escala de Fatiga de Chalder:**

Consta de 11 ítems, con respuesta tipo likert (0-4), “menos de lo normal” a “mucho más de lo normal”, que pregunta por los síntomas en el último mes. La puntuación es la suma total, que indica sintomatología más severa, cuanto mayor puntúa. (231). Deriva de una versión previa de 28 ítems.

Chalder Fatigue Scale
1. Do you have problems with tiredness?
2. Do you need to rest more?
3. Do you feel sleepy or drowsy?
4. Do you have problems starting things?
5. Do you lack energy?
6. Do your muscles have less strength?
7. Do you feel weak?
8. Do you have difficulty concentrating?
9. Do you make slips of the tongue when speaking?
10. Do you find it more difficult to find the correct word?
11. How is your memory?

**ANEXO 3: Prueba Multidimensional de Edmonton o  
EFAT (*Edmonton Functional Assesment Tool*)**

Prueba Multidimensional de Edmonton o EFAT (Edmonton Functional Assesment Tool)		
Mínimo síntoma	Intensidad	Máximo síntoma
Sin dolor	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	Máximo dolor
Sin cansancio	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	Máximo cansancio
Sin nausea	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	Máxima nausea
Sin depresion	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	Máxima depresion
Sin ansiedad	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	Máxima ansiedad
Sin somnolencia	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	Máxima somnolencia
Buen apetito	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	Sin apetito
Máximo bienestar	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	Máximo malestar
Sin falta de aire	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	Máxima falta de aire
Sin dificultad para dormir	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	Máxima dificultad para dormir

**ANEXO 4: Escala de Evaluación Clínica GEF-10:** (27)

Evaluación semiológica. Escala clínica GEF 10				
<b>Biofisiología</b>	1. Estado general	Debilidad Palidez	Decaimiento Sudoración	Lipotimia
	2. Apetito, digestión	Falta de apetito Flatulencia	Náuseas Espasmos digestivos	Pérdida de peso
	3. Sueño	Dificultad para conciliar el sueño Insomnio matinal	Despertar nocturno Fatiga al levantarse	Pesadillas
	4. Actividad sexual	Deseo reducido Eyacuación precoz	Reducción de la actividad sexual, impotencia o frigidez	Dificultad en la erección
<b>Vida social</b>	5. Fatiga muscular	Dolores Agotamiento físico	Calambres Fatiga de esfuerzo	Temblores
	6. Síntomas cefálicos y sensoriales	Cefaleas Zumbidos	Fotofobia Vértigos	Visión borrosa
	7. Fatiga intelectual	Reducción del pensamiento racional Pérdida de memoria	Bradipsiquia Dificultades de concentración	Atención lábil
<b>Vida afectiva</b>	8. Ansiedad	Inquietud Tensión en la garganta	Aprensión Opresión torácica	Pesimismo
	9. Alteraciones del carácter	Inestabilidad emocional	Irritabilidad	
	10. Fuerza de voluntad, fuerza vital	Abulia Inhibición	Falta de interés Falta de vitalidad	Falta de iniciativa

## **ANEXO 5: Escala de Ansiedad y Depresión de Goldberg (42)**

Consta de dos subescalas, con 9 preguntas cada una. Las 4 primeras son de cribado, y solo en caso de que alguna sea positiva, es necesario continuar con el resto de preguntas. Los pacientes que superan el punto de corte (cinco síntomas de la escala de ansiedad y dos de la de depresión), tienen un 50% de probabilidad de tener una alteración clínicamente relevante, y este porcentaje aumenta a medida que la puntuación es mayor.

Subescala de ansiedad			
A1		A2	
1	¿Se ha sentido excitado, nervioso o en tensión?	6	¿Ha tenido dolor de cabeza o de nuca?
2	¿Ha estado muy preocupado por algo?	7	¿Ha tenido temblor y/o hormigueo y/o mareo?
3	¿Se ha sentido muy irritable?	8	¿Ha estado preocupado por su salud?
4	¿Ha tenido dificultad para relajarse?	9	¿Ha tenido alguna dificultad para conciliar el sueño?
5	¿Ha dormido mal; ha tenido dificultades para dormir?		

Subescala de depresión			
D1		D2	
1	¿Se ha sentido con poca energía?	5	¿Ha tenido dificultades de concentración?
2	¿Ha perdido interés por las cosas?	6	¿Ha perdido peso por falta de apetito?
3	¿Ha perdido confianza en sí mismo?	7	¿Se despierta demasiado temprano?
4	¿Se ha sentido usted triste sin esperanza?	8	¿Se ha sentido usted enlentecido?
		9	¿Cree usted que ha tenido tendencia a estar peor por las mañanas?

**ANEXO 6: Patient Health Questionnaire (PHQ-9) (233)**

Consta de 9 ítems, que son criterios diagnósticos del DSM-IV, y que han de puntuarse de 0 (nunca) a 3 (casi todos los días).

Patient Health Questionnaire (PHQ-9)				
A) Over the last 2 weeks, how often have you been bothered by any of the following problems?				
	Not at all	Several days	More than half the days	Nearly every day
	0	1	2	3
1) Little interest or pleasure in doing things				
2) Feeling down, depressed, or hopeless				
3) Trouble falling or staying asleep, or sleeping too much				
4) Feeling tired or having little energy				
5) Poor appetite or overeating				
6) Feeling bad about yourself—or that you are a failure or have let yourself or your family down				
7) Trouble concentrating on things, such as reading the newspaper or watching television				
8) Moving or speaking so slowly that other people could have noticed? Or the opposite—being so fidgety or restless that you have been moving around a lot more than usual				
9) Thoughts that you would be better off dead or of hurting yourself in some way				
	Not difficult at all	Somewhat difficult	Very difficult	Extremely difficult
B) If you checked off any problems, how difficult have these problems made it for you to do your work, take care of things at home, or get along with other people?				

**ANEXO 7: Patient Health Questionnaire (PHQ-2) (235)**

Se utiliza como cribado inicial en sospecha de depresión mayor. Consta de las dos primeras preguntas del PHQ-9.

Patient Health Questionnaire (PHQ-2)				
Over the last 2 weeks, how often have you been bothered by any of the following problems?				
	Not at all	Several days	More than half the days	Nearly every day
	0	1	2	3
1) Little interest or pleasure in doing things				
2) Feeling down, depressed, or hopeless				
Score interpretation:				
PHQ-2 score	Probability of major depressive disorder (%)		Probability of any depressive disorder (%)	
1	15,4		36,9	
2	21,1		48,3	
3	38,4		75,0	
4	45,5		81,2	
5	56,4		84,6	
6	78,6		92,9	

## **ANEXO 8: ORDENACIÓN SANITARIA DEL TERRITORIO (287)**

El **Decreto 77/1985, de 17 de julio**, (BOCM núm. 182, de 2 de agosto), aprobó provisionalmente la zonificación de Salud y Servicios Sociales de la Comunidad de Madrid.

Posteriormente, el **Decreto 19/1988, de 9 de marzo**, (BOCM núm. 64, de 16 de marzo), deroga la anterior zonificación y por Decreto 117/1988, de 17 de noviembre, (BOCM de 24 de noviembre), se aprueba definitivamente la zonificación, en base a Áreas de Salud, definidas en función de Distritos Sanitarios y Zonas Básicas de Salud.

El **Decreto 187/1998, de 5 de noviembre**, (BOCM núm. 275, de 19 de noviembre) por el que se aprueba la actualización de la Zonificación Sanitaria de la Comunidad, establece la distribución en Zonas Básicas, Distritos Sanitarios y 11 Áreas de salud.

La **Ley 6/2009, de 16 de noviembre**, (BOCM núm. 274, de 18 de noviembre), de Libertad de elección en la Sanidad de Madrid, modifica la Ley 12/2001, de 21 de diciembre y organiza el territorio de la comunidad de Madrid en un Área Sanitaria única.

El **Decreto 52/2010, de 29 de julio**, (BOCM núm. 189, de 9 de agosto), establece en el Área Única de salud, como estructuras básicas, la zona básica de salud, siendo esta, el marco territorial de la Atención Primaria donde desarrolla su actividad sanitaria el centro de salud.

El órgano de dirección de Atención Primaria es la **Gerencia de Atención Primaria**, de la cual depende la Gerencia Adjunta de Asistencia Sanitaria de la cual a su vez dependerán las **7 Direcciones Asistenciales**, cada una de las cuales ejercerá responsabilidad directa sobre grupos homogéneos de zonas básicas de salud.

La estructura denominada **Dirección Asistencial**, es la que se utiliza a partir del año 2010 para agrupar las zonas básicas en el Catálogo de Centros de Atención Primaria y para la desagregación de los datos estadísticos de recursos, población y actividad del Sistema de Información de Atención Primaria (SIAP).

Dependiendo del año, la Ordenación Sanitaria del Territorio queda configurada de la siguiente manera:

**Tabla 57.** Estructura Sanitaria del Servicio Madrileño de Salud.

<b>ESTRUCTURA SANITARIA DEL SERVICIO MADRILEÑO DE SALUD (SERMAS) EN AP</b>	
Zonas Básicas de Salud	310
Direcciones Asistenciales	7
Áreas de Salud	1
<b>NORMA REGULADORA:</b> Decreto	
<b>ÓRGANO COMPETENTE PARA LA ORDENACIÓN SANITARIA:</b> Consejo de Gobierno a propuesta de la Consejería con competencias en materia de Sanidad	

**Tabla 58.** Ordenación Sanitaria de Madrid 2004-2013.

PROVINCIA	ÁREA DE SALUD	
	2004 – 2010	2011 - 2013
Madrid	Área 1	Dirección asistencial Centro
	Área 2	Dirección asistencial Este
	Área 3	Dirección asistencial Noroeste
	Área 4	Dirección asistencial Norte
	Área 5	Dirección asistencial Oeste
	Área 6	Área sanitaria única Dirección asistencial Sur
	Área 7	Dirección asistencial Sureste
	Área 8	
	Área 9	
	Área 10	
	Área 11	

Tomado de: Ordenación Sanitaria del Territorio en las Comunidades Autónomas. Mapa de referencia para el Sistema de Información de Atención Primaria (SIAP) Año 2013.  
Madrid. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad.

## **ANEXO 9: GRUPOS DE APORTACIÓN DE LA TSI**

El tipo de aportación es la que tiene asignada el usuario por su nivel de renta y se ha utilizado como una aproximación al nivel socioeconómico. La prestación farmacéutica ambulatoria está sujeta a aportación del usuario, que se hace efectiva en el momento de la dispensación del medicamento o producto sanitario y es proporcional al nivel de renta.

La tarjeta sanitaria individual (TSI) se define, en el artículo 57 de la Ley 16/2003, de 28 de mayo, de cohesión y calidad del Sistema Nacional de Salud, como un documento administrativo que acredita determinados datos de su titular y facilita el acceso de los ciudadanos a las prestaciones del Sistema Nacional de Salud. La misma ley establece que, sin perjuicio de su gestión por las comunidades autónomas y el Instituto Nacional de Gestión Sanitaria, en sus respectivos ámbitos territoriales, las tarjetas incluirán, de manera normalizada, los datos básicos de identificación del titular de la tarjeta, del derecho que le asiste en relación con la prestación farmacéutica y del servicio de salud o entidad responsable de la asistencia sanitaria (288). Asocia un código alfanumérico que aparece en la impresión de la receta(289), que identifica el **tipo de aportación** según se muestra en las tablas 59 Y 60 (290)

El tramo de aportación se calcula a partir de datos de la declaración de la renta en la casilla de base liquidable general y del ahorro de la declaración del impuesto de las personas físicas. Con carácter general, el porcentaje de aportación del usuario seguirá el siguiente esquema:

- a) Un **60% del PVP** para los usuarios y sus beneficiarios cuya **renta sea igual o superior a 100.000 euros** consignada en la casilla de base liquidable general y del ahorro de la declaración del Impuesto sobre la Renta de las Personas Físicas (IRPF).
- b) Un **50% del PVP** para las personas que ostenten la condición de asegurado activo y sus beneficiarios cuya **renta sea igual o superior a 18.000 euros e inferior a 100.000 euros** consignada en la casilla de base liquidable general y del ahorro de la declaración del IRPF.
- c) Un **40%** para las personas que ostenten la condición de asegurado activo y sus beneficiarios y **no se encuentren incluidos en los apartados a o b anteriores**.
- d) Un **10%** del PVP para las personas que ostenten la condición de asegurado como **pensionistas** de la Seguridad Social, con excepción de las personas incluidas en el apartado a.

- e) Estarán **exentos de aportación**, los usuarios y sus beneficiarios que pertenezcan a una de las siguientes categorías:
1. Afectados de síndrome tóxico y personas con discapacidad en los supuestos contemplados en su normativa específica.
  2. Personas perceptoras de rentas de integración social.
  3. Persona perceptoras de pensiones no contributivas.
  4. Parados que han perdido el derecho a percibir el subsidio de desempleo en tanto subsista su situación.
  5. Los tratamientos derivados de accidente de trabajo y enfermedad profesional.
- f) El nivel de aportación de los **mutualistas** y clases pasivas de la Mutualidad General de Funcionarios Civiles del Estado, del Instituto Social de las Fuerzas Armadas y la Mutualidad General Judicial será del **30%**.(291)

**Tabla 59.** Tramos de aportación de la Tarjeta Sanitaria Individual.(292,293)

Código		Aportación
TSI 001		Exentos de aportación
TSI 002		10 %
TSI 003		40%
TSI 004		50%
TSI 005		60%
Atep	Accidentes de trabajo y enfermedad profesional	Exentos de aportación
CAMP	Campaña sanitaria	10% por envase de medicamento hasta 4,24€
SDTX	Síndrome Tóxico	Exentos de aportación

**Tabla 60.** Porcentaje de aportación de la Tarjeta Sanitaria Individual en función de los tramos de renta.

	ACTIVOS	PENSIONISTAS	
Perceptores de rentas mínimas de inserción, parados sin prestaciones desempleo, etc.	0%	0%	
Rentas inferiores a 18.000€	40%	10%	Límite máximo de 8€/mes
Rentas iguales o superiores a 18.000€ e inferiores a 100.000€	50%	10%	Límite máximo de 18€/mes
Rentas iguales o superiores a 100.000€	60%	60%	Límite máximo de 60€/mes
Medicamentos ATC aportación reducida	10%	10%	-
Mutualitas y clases pasivas	30%		



# BIBLIOGRAFÍA



1. Losilla Domínguez, M., Sobrino Lopez, A. Cansancio y debilidad. semFYC. En: Guía de Actuación en Atención Primaria. Cuarta edición. semFYC; 2011. p. 41-6.
2. Young P, Finn BC, Bruetman J, Pellegrini D, Kremer A. [The chronic asthenia syndrome: a clinical approach]. *Medicina (Mex)*. 2010;70(3):284-92.
3. Diccionario de la lengua española [Internet]. [citado 22 de julio de 2015]. Recuperado a partir de: <http://lema.rae.es/drae/?val=astenia>
4. PAHO/WHO. Actualizaciones de la CIE-10 [Internet]. 2013 [citado 10 de agosto de 2015]. Recuperado a partir de: [http://www.paho.org/hq/index.php?option=com\\_content&view=article&id=9178%3Aactualizaciones-cie-10&catid=1777%3Ahsd03-norms-a-standards&lang=es](http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=9178%3Aactualizaciones-cie-10&catid=1777%3Ahsd03-norms-a-standards&lang=es)
5. PSICOMED - CIE 10 [Internet]. [citado 8 de agosto de 2015]. Recuperado a partir de: [http://www.psicomed.net/cie\\_10/cie10\\_F48p.html](http://www.psicomed.net/cie_10/cie10_F48p.html)
6. eCIE-Maps - CIE-10 [Internet]. [citado 10 de agosto de 2015]. Recuperado a partir de: [http://eciemaps.mspsi.es/ecieMaps/browser/index\\_10\\_2008.html#search=M79.0&index=enf&searchId=1439202829761&historyIndex=2](http://eciemaps.mspsi.es/ecieMaps/browser/index_10_2008.html#search=M79.0&index=enf&searchId=1439202829761&historyIndex=2)
7. CIE-10 [Internet]. Wikipedia, la enciclopedia libre. 2015 [citado 10 de agosto de 2015]. Recuperado a partir de: <https://es.wikipedia.org/w/index.php?title=CIE-10&oldid=82326484>
8. Working Group convened by the Royal Australian College of Physicians. Chronic Fatigue Syndrome. Draft guidelines developed by a Working Group convened by the Royal Australian College of Physicians, 1997. [Internet]. 2002. Recuperado a partir de: <http://www.mja.com.au/public/guides/cfs1.html>
9. CIAP-2 [Internet]. [citado 8 de agosto de 2015]. Recuperado a partir de: [https://books.google.es/books/about/CIAP\\_2.html?hl=es&id=HVNBAAAAACAAJ](https://books.google.es/books/about/CIAP_2.html?hl=es&id=HVNBAAAAACAAJ)
10. Clasificación Internacional de Atención Primaria [Internet]. Wikipedia, la enciclopedia libre. 2015 [citado 10 de agosto de 2015]. Recuperado a partir de: [https://es.wikipedia.org/w/index.php?title=Clasificaci%C3%B3n\\_Internacional\\_de\\_Atenci%C3%B3n\\_Primary&oldid=83733065](https://es.wikipedia.org/w/index.php?title=Clasificaci%C3%B3n_Internacional_de_Atenci%C3%B3n_Primary&oldid=83733065)
11. Holmes TH, Rahe RH. The social readjustment rating scale. *J Psychosom Res* [Internet]. Agosto de 1967 [citado 24 de septiembre de 2013];11(2):213-8. Recuperado a partir de: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0022399967900104>
12. Swartz MN. The chronic fatigue syndrome--one entity or many? *N Engl J Med*. 29 de diciembre de 1988;319(26):1726-8.
13. Alijotas J, Alegre J, Fernández-Solà J, Cots JM, Panisello J, Peri JM, et al. Documento de consenso sobre el diagnóstico y tratamiento del síndrome de fatiga crónica en Catalunya. *Med Clíin Barc* [Internet]. 2002 [citado 24 de octubre de 2013];118(2):73-6. Recuperado a partir de: <http://www.elsevier.es/sites/default/files/elsevier/pdf/2/2v118n02a13025247pdf001.pdf>
14. Rivera, J, Alegre, C, Carbonell, J, Carmona, L, Castel, B, Collado, A, et al. Documento de consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre la fibromialgia. *Reumatol Clínica* [Internet]. marzo de 2006;2(Núm. Extra 1):55-66. Recuperado a partir de: <http://almacen-gpc.dynalias.org/webdav/publico/ConsensoFibromialgia%20SER%202006.pdf>
15. Demitrack MA, Greden JF. Chronic fatigue syndrome: the need for an integrative approach. *Biol Psychiatry*. 15 de octubre de 1991;30(8):747-52.

16. Schäfer ML. [On the history of the concept neurasthenia and its modern variants chronic-fatigue-syndrome, fibromyalgia and multiple chemical sensitivities]. *Fortschr Neurol Psychiatr.* noviembre de 2002;70(11):570-82.
17. Laín Entralgo P. *La medicina hipocrática.* Madrid, España: Revista de Occidente; 1970.
18. El Puzzle de la Fibromialgia / Síndrome Fatiga Crónica: HISTORIA DE LA FIBROMIALGIA (CON ACTUALIZACIÓN HASTA MAYO 2010) [Internet]. [citado 9 de octubre de 2015]. Recuperado a partir de: <http://elpuzzledelafm.blogspot.com.es/2010/05/historia-de-la-fibromialgia-con.html>
19. Manningham R. The symptoms nature, causes, and cure of the febricula, or little fever: commonly called The Nervous or Hysterical Fever; the Fever on the Spirits; Vapours, Hypo, or Spleen. By Sir Richard Manningham, Knt. M.D.F.R.S. and of the College of Physicians, London. [Internet]. London: Printed for J. Robinson, at the Golden-Lion in Ludgate-Street; 1750 [citado 12 de octubre de 2015]. Recuperado a partir de: [http://find.galegroup.com/ecco/infomark.do?contentSet=ECCOArticles&docType=ECCOArticles&bookId=0205700800&type=getFullCitation&tabID=T001&prodId=ECCO&docLevel=TEXT\\_GRAPHICS&version=1.0&source=library&userGroupName=uvictoria](http://find.galegroup.com/ecco/infomark.do?contentSet=ECCOArticles&docType=ECCOArticles&bookId=0205700800&type=getFullCitation&tabID=T001&prodId=ECCO&docLevel=TEXT_GRAPHICS&version=1.0&source=library&userGroupName=uvictoria)
20. Flint A. On cardiac murmurs by Austin Flint, the *American Journal of the Medical Sciences* in 1862. *Am J Med Sci.* marzo de 1973;265(3):236-55.
21. Flint A. *The physiology of man; designed to represent the existing state of physiological science as applied to the functions of the human body.* New York: D. Appleton and Company; 1866.
22. Beard G. Neurasthenia or nervous exhaustion. *Boston Med Surg J.* 1869;3:217-21.
23. Beard GM, Rockwell AD. *A practical treatise on nervous exhaustion (neurasthenia) its symptoms, nature, sequences, treatment.* New York: Wood; 1880.
24. Gijswijt-Hofstra M, Porter R. Cultures of neurasthenia from Beard to the First World War. Amsterdam; New York: Rodopi; 2001. 31-49 p.
25. Bernabeu-Mestre J, Cid Santos AP, Esplugues Pellicer JX, Galiana-Sánchez ME. Categorías diagnósticas y género: los ejemplos de la clorosis y la neurastenia en la medicina española contemporánea (1877-1936). *Asclepio* [Internet]. 30 de junio de 2008 [citado 30 de noviembre de 2013];60(1):83-102. Recuperado a partir de: <http://asclepio.revistas.csic.es/index.php/asclepio/article/view/245>
26. Sanchez-Remón AD de la Q y. Contribución al estudio de la neurastenia: memoria reglamentaria para optar al título de doctor...por D.Alberto Díaz de la Quintana y Sanchez-Remón. 1882. 37 p.
27. De los Santos Antonio R. Asthenia. En: *Semiología Médica* [Internet]. primera. Argentina: Ed. Médica Panamericana; 2005. p. 126-35. Recuperado a partir de: [https://books.google.es/books?id=22ALNKLpNMcC&pg=PA129&lp=PA129&dq=Manningham+1750+asthenia&source=bl&ots=RyqmgCHG8A&sig=7Gx4zYqTXwnijYTuCva\\_W6q2O38&hl=es&sa=X&ved=0CCIQ6AEwAGoVChMIrPDYrNaSxwIVzO8UCh0MYQAT#v=onepage&q=Manningham%201750%20asthenia&f=false](https://books.google.es/books?id=22ALNKLpNMcC&pg=PA129&lp=PA129&dq=Manningham+1750+asthenia&source=bl&ots=RyqmgCHG8A&sig=7Gx4zYqTXwnijYTuCva_W6q2O38&hl=es&sa=X&ved=0CCIQ6AEwAGoVChMIrPDYrNaSxwIVzO8UCh0MYQAT#v=onepage&q=Manningham%201750%20asthenia&f=false)
28. Huertas R. Madness and degeneration, Part I. From «fallen angele» to mentally ill. *Hist Psychiatry.* 1992;3(12):391-411.
29. Pick D. *Faces of Degeneration: European Disorder. c.1848-1918.* Cambridge University Press: Cambridge. 1989. *Psychol Med Psychol Med.* 1990;20(04).
30. King H. *The disease of virgins: green sickness, chlorosis, and the problems of puberty.* London; New York: Routledge; 2004.
31. Loudon I. The diseases called chlorosis. *Psychol Med.* 1984;14(1):27-36.

32. Carrillo JL. La clorosis, ¿conquistada o retirada del campo de batalla?: una aproximación al caso español. *Medicina e Historia*. 2006;4:1-15.
33. Dubois P, Jelliffe SE, White WA. The psychic treatment of nervous disorders (the psychoneuroses and their moral treatment). [Internet]. New York; London: Funk & Wagnalls Co.; 1906 [citado 12 de octubre de 2015]. Recuperado a partir de: <http://content.apa.org/books/2009-01922-000>
34. Kenter EGH, Okkes IM, Oskam SK, Lamberts H. Tiredness in Dutch family practice. Data on patients complaining of and/or diagnosed with 'tiredness'. *Fam Pract* [Internet]. 1 de agosto de 2003 [citado 25 de marzo de 2013];20(4):434-40. Recuperado a partir de: <http://fampra.oxfordjournals.org/content/20/4/434>
35. Viner, R C D. Fatigue and somatic symptoms. *BMJ* [Internet]. 30 de abril de 2005 [citado 23 de marzo de 2013];330(7498):1012-5. Recuperado a partir de: <http://www.bmj.com/content/330/7498/1012>
36. Rosenthal T, Majeroni B, Pretorius R, Malik K. Fatigue: an overview. *Am Fam Physician* [Internet]. noviembre de 2008 [citado 24 de marzo de 2013];78(10):1173-9. Recuperado a partir de: <http://europepmc.org/abstract/MED/19035066/reload=0>
37. Bakken IJ, Tveito K, Gunnes N, Ghaderi S, Stoltenberg C, Trogstad L, et al. Two age peaks in the incidence of chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis: a population-based registry study from Norway 2008–2012. *BMC Med* [Internet]. 1 de octubre de 2014 [citado 26 de septiembre de 2015];12. Recuperado a partir de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4189623/>
38. Ridsdale L, Evans A, Jerrett W, Mandalia S, Osler K, Vora H. Patients with fatigue in general practice: a prospective study. *BMJ* [Internet]. 10 de julio de 1993 [citado 26 de marzo de 2013];307(6896):103-6. Recuperado a partir de: [http://www.bmj.com/content/307/6896/103?ijkey=305c63511124a5a6b479374843aac9db269a02b0&keytype=tf\\_ipsecsha&linkType=ABST&journalCode=bmj&resid=307/6896/103](http://www.bmj.com/content/307/6896/103?ijkey=305c63511124a5a6b479374843aac9db269a02b0&keytype=tf_ipsecsha&linkType=ABST&journalCode=bmj&resid=307/6896/103)
39. Fuhrer R, Wessely S. The epidemiology of fatigue and depression: a French primary-care study. *Psychol Med*. septiembre de 1995;25(5):895-905.
40. Bates DW, Schmitt W, Buchwald D, et al. Prevalence of fatigue and chronic fatigue syndrome in a primary care practice. *Arch Intern Med* [Internet]. Diciembre de 1993 [citado 20 de octubre de 2013];153(24):2759-65. Recuperado a partir de: <http://dx.doi.org/10.1001/archinte.1993.00410240067007>
41. Wessely S, Chalder T, Hirsch S, Wallace P, Wright D. The prevalence and morbidity of chronic fatigue and chronic fatigue syndrome: a prospective primary care study. *Am J Public Health* [Internet]. septiembre de 1997 [citado 2 de abril de 2013];87(9):1449-55. Recuperado a partir de: <http://ajph.aphapublications.org/doi/abs/10.2105/AJPH.87.9.1449>
42. Goldberg D, Bridges K, Duncan-Jones P, Grayson D. Detecting anxiety and depression in general medical settings. *BMJ* [Internet]. 8 de octubre de 1988 [citado 24 de septiembre de 2013];297(6653):897-9. Recuperado a partir de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1834427/>
43. Skapinakis P, Lewis G, Mavreas V. Cross-cultural differences in the epidemiology of unexplained fatigue syndromes in primary care. *Br J Psychiatry* [Internet]. 1 de marzo de 2003 [citado 3 de abril de 2013];182(3):205-9. Recuperado a partir de: <http://bjpr.rcpsych.org/content/182/3/205>
44. Chalder T, Berelowitz G, Pawlikowska T, Watts L, Wessely S, Wright D, et al. Development of a fatigue scale. *J Psychosom Res*. 1993;37(2):147-53.
45. Kroenke K, Wood DR, Mangelsdorff AD, Meier NJ, Powell JB. Chronic fatigue in primary care. Prevalence, patient characteristics, and outcome. *JAMA J Am Med Assoc*. 19 de agosto de 1988;260(7):929-34.

46. David A, Pelosi A, McDonald E, Stephens D, Ledger D, Rathbone R, et al. Tired, weak, or in need of rest: fatigue among general practice attenders. *BMJ* [Internet]. 24 de noviembre de 1990 [citado 20 de octubre de 2013];301(6762):1199-202. Recuperado a partir de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1664364/>
47. Skapinakis P, Lewis G, Mavreas V. Unexplained Fatigue Syndromes in a Multinational Primary Care Sample: Specificity of Definition and Prevalence and Distinctiveness From Depression and Generalized Anxiety. *Am J Psychiatry* [Internet]. Abril de 2003 [citado 26 de marzo de 2013];160(4):785-7. Recuperado a partir de: <http://dx.doi.org/10.1176/appi.ajp.160.4.785>
48. Fukuda K, Straus SE, Hickie I, Sharpe MC, Dobbins JG, Komaroff A. The Chronic Fatigue Syndrome: A Comprehensive Approach to Its Definition and Study. *Ann Intern Med* [Internet]. Diciembre de 1994 [citado 21 de julio de 2015];121(12):953-9. Recuperado a partir de: <http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-121-12-199412150-00009>
49. Mears CJ, Taylor RR, Jordan KM, Binns HJ, Pediatric Practice Research Group. Sociodemographic and symptom correlates of fatigue in an adolescent primary care sample. *J Adolesc Health* [Internet]. diciembre de 2004 [citado 2 de abril de 2013];35(6):528.e21-528.e26. Recuperado a partir de: [http://www.jahonline.org/article/S1054-139X\(04\)00089-8/abstract](http://www.jahonline.org/article/S1054-139X(04)00089-8/abstract)
50. Favrat B, Cornuz J, Acknowledgements. Assessment of fatigue [Internet]. [citado 23 de septiembre de 2015]. Recuperado a partir de: <http://bestpractice.bmj.com/best-practice/monograph/571/overview/aetiology.html>
51. Sánchez Rodríguez A, González Maroño C, Sánchez Ledesma M. [Chronic fatigue syndrome: a syndrome in search of definition]. *Rev Clínica Esp.* febrero de 2005;205(2):70-4.
52. Cathébras PJ, Robbins JM, Kirmayer LJ, Hayton BC. Fatigue in primary care: prevalence, psychiatric comorbidity, illness behavior, and outcome. *J Gen Intern Med.* junio de 1992;7(3):276-86.
53. Del Cura González I, Rodríguez Monje MT. Mi paciente consulta por...astenia. En: *Manual de exploración física: basado en la persona, en el síntoma y en la evidencia.* Barcelona: Semfyc; 2012. p. 178-87.
54. Skapinakis P, Lewis G, Meltzer H. Clarifying the Relationship Between Unexplained Chronic Fatigue and Psychiatric Morbidity: Results From a Community Survey in Great Britain. *Am J Psychiatry* [Internet]. 1 de septiembre de 2000 [citado 23 de septiembre de 2015];157(9):1492-8. Recuperado a partir de: <http://ajp.psychiatryonline.org/doi/abs/10.1176/appi.ajp.157.9.1492>
55. Cullen W, Kearney Y, Bury G. Prevalence of fatigue in general practice. *Ir J Med Sci.* marzo de 2002;171(1):10-2.
56. Gallagher AM, Thomas JM, Hamilton WT, White PD. Incidence of fatigue symptoms and diagnoses presenting in UK primary care from 1990 to 2001. *JRSM* [Internet]. 1 de diciembre de 2004 [citado 26 de marzo de 2013];97(12):571-5. Recuperado a partir de: <http://jrsm.rsmjournals.com/content/97/12/571>
57. Skapinakis P. Temporal Relations Between Unexplained Fatigue and Depression: Longitudinal Data From an International Study in Primary Care. *Psychosom Med* [Internet]. 1 de mayo de 2004 [citado 2 de abril de 2013];66(3):330-5. Recuperado a partir de: <http://www.psychosomaticmedicine.org/cgi/doi/10.1097/01.psy.0000124757.10167.b1>
58. Wijeratne C, Hickie I, Brodaty H. The characteristics of fatigue in an older primary care sample. *J Psychosom Res* [Internet]. febrero de 2007 [citado 26 de marzo de 2013];62(2):153-8. Recuperado a partir de: [http://www.jpsychores.com/article/S0022-3999\(06\)00430-2/abstract](http://www.jpsychores.com/article/S0022-3999(06)00430-2/abstract)
59. Hardy SE, Studenski SA. Fatigue and Function over Three Years among Older Adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* [Internet]. diciembre de 2008 [citado 26 de marzo de 2013];63(12):1389-92. Recuperado a partir de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2713931/>

60. Lamers F, Hickie I, Merikangas KR. Prevalence and Correlates of Prolonged Fatigue in a U.S. Sample of Adolescents. *Am J Psychiatry* [Internet]. 1 de mayo de 2013 [citado 24 de septiembre de 2015]; Recuperado a partir de: [http://ajp.psychiatryonline.org/doi/abs/10.1176/appi.ajp.2012.12040454?url\\_ver=Z39.88-2003&rft\\_id=ori%3Arid%3Aacrossref.org&rft\\_dat=cr\\_pub%3Dpubmed](http://ajp.psychiatryonline.org/doi/abs/10.1176/appi.ajp.2012.12040454?url_ver=Z39.88-2003&rft_id=ori%3Arid%3Aacrossref.org&rft_dat=cr_pub%3Dpubmed)
61. Euba R, Chalder T, Deale A, Wessely S. A comparison of the characteristics of chronic fatigue syndrome in primary and tertiary care. *Br J Psychiatry* [Internet]. 1 de enero de 1996 [citado 20 de octubre de 2013];168(1):121-6. Recuperado a partir de: <http://bjp.rcpsych.org/content/168/1/121>
62. Sartorius N, Ustün TB, Costa e Silva JA, Goldberg D, Lecrubier Y, Ormel J, et al. An international study of psychological problems in primary care. Preliminary report from the World Health Organization Collaborative Project on «Psychological Problems in General Health Care». *Arch Gen Psychiatry*. octubre de 1993;50(10):819-24.
63. Buchwald D, Sullivan JL, Komaroff AL. Frequency of «chronic active Epstein-Barr virus infection» in a general medical practice. *JAMA*. 1 de mayo de 1987;257(17):2303-7.
64. Katerndahl DA. Differentiation of physical and psychological fatigue. *Fam Pract Res J*. marzo de 1993;13(1):81-91.
65. McDonald E, David AS, Pelosi AJ, Mann AH. Chronic fatigue in primary care attenders. *Psychol Med*. noviembre de 1993;23(4):987-98.
66. Walker EA, Katon WJ, Jemelka RP. Psychiatric disorders and medical care utilization among people in the general population who report fatigue. *J Gen Intern Med*. agosto de 1993;8(8):436-40.
67. Pawlikowska T, Chalder T, Hirsch SR, Wallace P, Wright DJ, Wessely SC. Population based study of fatigue and psychological distress. *BMJ* [Internet]. 19 de marzo de 1994 [citado 17 de octubre de 2015];308(6931):763-6. Recuperado a partir de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2539651/>
68. Buchwald D, Umali P, Umali J, Kith P, Pearlman T, Komaroff AL. Chronic fatigue and the chronic fatigue syndrome: prevalence in a Pacific Northwest health care system. *Ann Intern Med*. 15 de julio de 1995;123(2):81-8.
69. Hickie IB, Hooker AW, Hadzi-Pavlovic D, Bennett BK, Wilson AJ, Lloyd AR. Fatigue in selected primary care settings: sociodemographic and psychiatric correlates. *Med J Aust*. 20 de mayo de 1996;164(10):585-8.
70. Sevilla F. La Universalización de la Atención Sanitaria. Sistema Nacional de Salud y Seguridad Social. Documento de trabajo 86/2006 [Internet]. Fundación Alternativas. Ministerio de Trabajo y Asuntos Sociales. Dirección General de Ordenación de la Seguridad Social; 2006 [citado 8 de octubre de 2015]. Recuperado a partir de: <http://www.seg-social.es/prdi00/groups/public/documents/binario/51587.pdf>
71. Martín Zurro A, Cano Pérez JF. Atención primaria: conceptos, organización y práctica clínica. Madrid [etc.]: Harcourt Brace; 1999.
72. Las TIC en el Sistema Nacional de Salud. El Programa Sanidad en Línea. [Internet]. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Comunidades Autónomas. Ministerio de Industria, Energía y Turismo. Con el apoyo del Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER); 2012 jul [citado 16 de octubre de 2015]. Recuperado a partir de: [http://www.red.es/redes/sala-de-prensa/centro-de-documentacion?id\\_doc=10222&quicktabs\\_3=2](http://www.red.es/redes/sala-de-prensa/centro-de-documentacion?id_doc=10222&quicktabs_3=2)
73. García Rodríguez LA, Pérez Gutthann S. Use of the UK General Practice Research Database for pharmacoepidemiology. *Br J Clin Pharmacol* [Internet]. mayo de 1998 [citado 16 de octubre de 2015];45(5):419-25. Recuperado a partir de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1873548/>

74. Furu K, Wettermark B, Andersen M, Martikainen JE, Almarsdottir AB, Sørensen HT. The Nordic Countries as a Cohort for Pharmacoepidemiological Research. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* [Internet]. 1 de febrero de 2010 [citado 16 de octubre de 2015];106(2):86-94. Recuperado a partir de: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1742-7843.2009.00494.x/abstract>
75. Jimenez Villa, Argimon Pallas JM. Investigación en Atención Primaria. En: *Atención Primaria Conceptos, organización y práctica clínica*. 5ª edición. Madrid, España: Elsevier; 2003. p. 201-23.
76. Ray WA, Griffin MR. Use of Medicaid data for pharmacoepidemiology. *Am J Epidemiol*. abril de 1989;129(4):837-49.
77. Gialamas A, Beilby JJ, Pratt NL, Henning R, Marley JE, Roddick JF. Investigating tiredness in Australian general practice-Do pathology tests help in diagnosis? *Aust Fam Physician* [Internet]. 2003 [citado 26 de marzo de 2013];32(8):663-6. Recuperado a partir de: <http://digital.library.adelaide.edu.au/dspace/handle/2440/6069>
78. Bensing JM, Hulsman RL, Schreurs KM. Gender differences in fatigue: biopsychosocial factors relating to fatigue in men and women. *Med Care*. octubre de 1999;37(10):1078-83.
79. Morrison RE, Keating III HJ. FATIGUE IN PRIMARY CARE. *Obstet Gynecol Clin North Am* [Internet]. 1 de junio de 2001 [citado 21 de julio de 2015];28(2):225-40. Recuperado a partir de: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0889854505701984>
80. Haines, LC, Saidi, G, Cooke, RWI. Prevalence of severe fatigue in primary care. *Arch Dis Child* [Internet]. 1 de abril de 2005 [citado 26 de marzo de 2013];90(4):367-8. Recuperado a partir de: <http://adc.bmj.com/cgi/doi/10.1136/adc.2003.039917>
81. Hardy SE, Studenski SA. Fatigue Predicts Mortality in Older Adults. *J Am Geriatr Soc* [Internet]. 1 de octubre de 2008 [citado 21 de julio de 2015];56(10):1910-4. Recuperado a partir de: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1532-5415.2008.01957.x/abstract>
82. Wessely S, Chalder T, Hirsch S, Wallace P, Wright D. Psychological symptoms, somatic symptoms, and psychiatric disorder in chronic fatigue and chronic fatigue syndrome: a prospective study in the primary care setting. *Am J Psychiatry*. agosto de 1996;153(8):1050-9.
83. Harvey SB, Wessely S, Kuh D, Hotopf M. The relationship between fatigue and psychiatric disorders: Evidence for the concept of neurasthenia. *J Psychosom Res* [Internet]. mayo de 2009 [citado 1 de abril de 2013];66(5):445-54. Recuperado a partir de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3500687/>
84. Wadsworth M, Kuh D, Richards M, Hardy R. Cohort Profile: The 1946 National Birth Cohort (MRC National Survey of Health and Development). *Int J Epidemiol*. febrero de 2006;35(1):49-54.
85. Hickie I, Koschera A, Hadzi-Pavlovic D, Bennett B, Lloyd A. The temporal stability and comorbidity of prolonged fatigue: a longitudinal study in primary care. *Psychol Med*. julio de 1999;29(4):855-61.
86. Koschera A, Hickie I, Hadzi-Pavlovic D, Wilson A, Lloyd A. Prolonged fatigue, anxiety and depression: exploring relationships in a primary care sample. *Aust N Z J Psychiatry* [Internet]. Enero de 1999 [citado 24 de septiembre de 2015];33(4):545-52. Recuperado a partir de: <http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/j.1440-1614.1999.00593.x>
87. van der Linden G, Chalder T, Hickie I, Koschera A, Sham P, Wessely S. Fatigue and psychiatric disorder: different or the same? *Psychol Med*. julio de 1999;29(4):863-8.
88. Cornuz J, Guessous I, Favrat B. Fatigue: a practical approach to diagnosis in primary care. *Can Med Assoc J* [Internet]. 14 de marzo de 2006 [citado 26 de marzo de 2013];174(6):765-7. Recuperado a partir de: <http://www.cmaj.ca/content/174/6/765>
89. Craig, T, Kakumanu, S. Chronic Fatigue Syndrome: Evaluation and Treatment. *Am Fam Physician*. 2002;65:1083-90.

90. Juruena MF, Cleare AJ. [Overlap between atypical depression, seasonal affective disorder and chronic fatigue syndrome]. *Rev Bras Psiquiatr São Paulo Braz* 1999. mayo de 2007;29 Suppl 1:S19-26.
91. Thorpy MJ, Lieberman JA, Roth T, Owens GS. Patient identification. *Am J Manag CARE* [Internet]. 2007 [citado 2 de abril de 2013];13(6):S132. Recuperado a partir de: <http://secure.pharmacytimes.com/lessons/pdf/200712-01a.pdf>
92. Comité elaborador del DSM-IV. Manual Diagnóstico y Estadístico de Trastornos Mentales. [Internet]. MASSON, S.A; 1995 [citado 8 de agosto de 2015]. 897 p. Recuperado a partir de: <https://es.scribd.com/doc/67362341/Manual-Diagnostico-y-Estadistico-de-Desordenes-Mentales>
93. Morin CM, Benca R. Chronic insomnia. *Lancet Lond Engl*. 24 de marzo de 2012;379(9821):1129-41.
94. Taylor DJ. Insomnia and Depression. *Sleep* [Internet]. 1 de abril de 2008 [citado 15 de octubre de 2015];31(4):447-8. Recuperado a partir de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2279745/>
95. Peraita-Adrados R. [Advances in sleep disorders]. *Rev Neurol*. 16 de abril de 2005;40(8):485-91.
96. Vgontzas AN, Bixler EO, Chrousos GP. Obesity-related sleepiness and fatigue: the role of the stress system and cytokines. *Ann N Y Acad Sci*. noviembre de 2006;1083:329-44.
97. Cuellar NG, Strumpf NE, Ratcliffe SJ. Symptoms of restless legs syndrome in older adults: outcomes on sleep quality, sleepiness, fatigue, depression, and quality of life. *J Am Geriatr Soc*. septiembre de 2007;55(9):1387-92.
98. Gatón Moreno MA, González Torres MÁ, Gaviria M. Trastornos afectivos estacionales, «winter blues». *Rev Asoc Esp Neuropsiquiatría* [Internet]. 21 de abril de 2015 [citado 26 de septiembre de 2015];35(126). Recuperado a partir de: <http://www.wv.revistaen.es/index.php/aen/article/view/16888>
99. Terman M, Levine SM, Terman JS, Doherty S. Chronic fatigue syndrome and seasonal affective disorder: comorbidity, diagnostic overlap, and implications for treatment. *Am J Med*. 28 de septiembre de 1998;105(3A):115S - 124S.
100. Gonzalez Maldonado, Díez Rodriguez, Alonso Pelluz. Astenia primaveral. [citado 26 de septiembre de 2015]; Recuperado a partir de: [http://www.mgyf.org/medicinageneral/revista\\_82/pdf/92\\_94.pdf](http://www.mgyf.org/medicinageneral/revista_82/pdf/92_94.pdf)
101. Zubieta JK, Engleberg NC, Yargıç LI, Pande AC, Demitrack MA. Seasonal symptom variation in patients with chronic fatigue: Comparison with major mood disorders. *J Psychiatr Res* [Internet]. 1 de enero de 1994 [citado 15 de octubre de 2015];28(1):13-22. Recuperado a partir de: <http://www.journalofpsychiatricresearch.com/article/0022395694900337/abstract>
102. Escala de reajuste social [Internet]. [citado 25 de septiembre de 2015]. Recuperado a partir de: <http://www.fundesfam.org/REVISTA%20FUNDESFAM%201/004/006observacionesclinicas.htm>
103. White PD, Thomas JM, Amess J, Crawford DH, Grover SA, Kangro HO, et al. Incidence, risk and prognosis of acute and chronic fatigue syndromes and psychiatric disorders after glandular fever. *Br J Psychiatry* [Internet]. 1 de diciembre de 1998 [citado 21 de julio de 2015];173(6):475-81. Recuperado a partir de: <http://bjp.rcpsych.org/content/173/6/475>
104. Jenkin P, Koch T, Kralik D. The experience of fatigue for adults living with HIV. *J Clin Nurs*. septiembre de 2006;15(9):1123-31.
105. Henderson M, Safa F, Easterbrook P, Hotopf M. Fatigue among HIV-infected patients in the era of highly active antiretroviral therapy. *HIV Med*. septiembre de 2005;6(5):347-52.
106. Nadelman RB, Nowakowski J, Forseter G, Goldberg NS, Bittker S, Cooper D, et al. The clinical spectrum of early Lyme borreliosis in patients with culture-confirmed erythema migrans. *Am J Med*. mayo de 1996;100(5):502-8.

107. Cairns V, Godwin J. Post-Lyme borreliosis syndrome: a meta-analysis of reported symptoms. *Int J Epidemiol.* diciembre de 2005;34(6):1340-5.
108. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, McMurray JJV, Ponikowski P, Poole-Wilson PA, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur Heart J.* octubre de 2008;29(19):2388-442.
109. Drexler H, Coats AJ. Explaining fatigue in congestive heart failure. *Annu Rev Med.* 1996;47:241-56.
110. McSweeney JC, Cody M, O'Sullivan P, Elberson K, Moser DK, Garvin BJ. Women's early warning symptoms of acute myocardial infarction. *Circulation.* 25 de noviembre de 2003;108(21):2619-23.
111. Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, Ridgway EC. The Colorado thyroid disease prevalence study. *Arch Intern Med.* 28 de febrero de 2000;160(4):526-34.
112. Fatourechí V. Subclinical Hypothyroidism: An Update for Primary Care Physicians. *Mayo Clin Proc* [Internet]. enero de 2009 [citado 26 de septiembre de 2015];84(1):65-71. Recuperado a partir de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2664572/>
113. Kitai E, Blumberg G, Levy D, Golan-Cohen A, Vinker S. Fatigue as a first-time presenting symptom: management by family doctors and one year follow-up. *Isr Med Assoc J IMAJ* [Internet]. 2012 [citado 1 de abril de 2013];14(9):555-9. Recuperado a partir de: <http://europepmc.org/abstract/MED/23101419>
114. Gómez Peralta F, Santos Mazo E, Galofré Ferrater JC, Salvador Rodríguez J. Protocolo diagnóstico de la sospecha de astenia de origen endocrino. *Med - Programa Form Médica Contin Acreditado* [Internet]. octubre de 2004 [citado 29 de septiembre de 2015];9(19):1228-31. Recuperado a partir de: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S021134490470185X>
115. Løvås K, Loge JH, Husebye ES. Subjective health status in Norwegian patients with Addison's disease. *Clin Endocrinol (Oxf).* mayo de 2002;56(5):581-8.
116. Biermasz NR, van Thiel SW, Pereira AM, Hoftijzer HC, van Hemert AM, Smit JWA, et al. Decreased quality of life in patients with acromegaly despite long-term cure of growth hormone excess. *J Clin Endocrinol Metab.* noviembre de 2004;89(11):5369-76.
117. Wallymahmed ME, Foy P, MacFarlane IA. The quality of life of adults with growth hormone deficiency: comparison with diabetic patients and control subjects. *Clin Endocrinol (Oxf).* septiembre de 1999;51(3):333-8.
118. Breslin E, van der Schans C, Breukink S, Meek P, Mercer K, Volz W, et al. Perception of fatigue and quality of life in patients with COPD. *Chest.* octubre de 1998;114(4):958-64.
119. Theander K, Hasselgren M, Luhr K, Eckerblad J, Unosson M, Karlsson I. Symptoms and impact of symptoms on function and health in patients with chronic obstructive pulmonary disease and chronic heart failure in primary health care. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* [Internet]. 18 de julio de 2014 [citado 26 de septiembre de 2015];9:785-94. Recuperado a partir de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4111648/>
120. de Kleijn WPE, De Vries J, Lower EE, Elfferich MDP, Baughman RP, Drent M. Fatigue in sarcoidosis: a systematic review. *Curr Opin Pulm Med.* septiembre de 2009;15(5):499-506.
121. Araoz Illanes R, Salguero V, Katherine Y, Guzmán Duchén H. Síndrome de Apnea Obstruiva del Sueño como factor de riesgo para otras enfermedades. *Rev Científica Cienc Médica* [Internet]. 2011 [citado 26 de septiembre de 2015];14(1):25-30. Recuperado a partir de: [http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci\\_abstract&pid=S1817-74332011000100008&lng=es&nrm=iso&tlng=en](http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1817-74332011000100008&lng=es&nrm=iso&tlng=en)

122. Verdon F, Burnand B, Stubi C-LF, Bonard C, Graff M, Michaud A, et al. Iron supplementation for unexplained fatigue in non-anaemic women: double blind randomised placebo controlled trial. *BMJ* [Internet]. 24 de mayo de 2003 [citado 27 de septiembre de 2015];326(7399):1124. Recuperado a partir de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC156009/>
123. Vaucher P, Druais P-L, Waldvogel S, Favrat B. Effect of iron supplementation on fatigue in nonanemic menstruating women with low ferritin: a randomized controlled trial. *CMAJ Can Med Assoc J* [Internet]. 7 de agosto de 2012 [citado 27 de septiembre de 2015];184(11):1247-54. Recuperado a partir de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3414597/>
124. Favrat B, Guessous I, Gonthier A, Cornuz J. [Prolonged or chronic fatigue of unknown origin]. *Rev Médicale Suisse*. 22 de abril de 2015;11(471):931-5.
125. Bolukbas F, Kutluturkan S. Symptoms and symptom clusters in non Hodgkin's lymphoma patients in Turkey. *Asian Pac J Cancer Prev APJCP*. 2014;15(17):7153-8.
126. Cleanthous S, Tyagi M, Isenberg DA, Newman SP. What do we know about self-reported fatigue in systemic lupus erythematosus? *Lupus*. abril de 2012;21(5):465-76.
127. Krupp LB, LaRocca NG, Muir J, Steinberg AD. A study of fatigue in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. noviembre de 1990;17(11):1450-2.
128. Riemsma RP, Rasker JJ, Taal E, Griep EN, Wouters JM, Wiegman O. Fatigue in rheumatoid arthritis: the role of self-efficacy and problematic social support. *Br J Rheumatol*. octubre de 1998;37(10):1042-6.
129. Kluger BM, Krupp LB, Enoka RM. Fatigue and fatigability in neurologic illnesses. *Neurology* [Internet]. 22 de enero de 2013 [citado 27 de septiembre de 2015];80(4):409-16. Recuperado a partir de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3589241/>
130. Karlsen K, Larsen JP, Tandberg E, Jørgensen K. Fatigue in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc*. marzo de 1999;14(2):237-41.
131. Beiske AG, Svensson E. Fatigue in Parkinson's disease: a short update. *Acta Neurol Scand Suppl*. 2010;(190):78-81.
132. Krupp LB, LaRocca NG, Muir-Nash J, Steinberg AD. The fatigue severity scale. Application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus. *Arch Neurol*. octubre de 1989;46(10):1121-3.
133. Krupp LB, Alvarez LA, LaRocca NG, Scheinberg LC. Fatigue in multiple sclerosis. *Arch Neurol*. abril de 1988;45(4):435-7.
134. Acciarresi M, Bogousslavsky J, Paciaroni M. Post-stroke fatigue: epidemiology, clinical characteristics and treatment. *Eur Neurol*. 2014;72(5-6):255-61.
135. Duncan F, Greig C, Lewis S, Dennis M, MacLulich A, Sharpe M, et al. Clinically significant fatigue after stroke: a longitudinal cohort study. *J Psychosom Res*. noviembre de 2014;77(5):368-73.
136. Duncan F, Lewis SJ, Greig CA, Dennis MS, Sharpe M, MacLulich AMJ, et al. Exploratory longitudinal cohort study of associations of fatigue after stroke. *Stroke J Cereb Circ*. abril de 2015;46(4):1052-8.
137. Elsaís A, Wyller VB, Loge JH, Kerty E. Fatigue in myasthenia gravis: is it more than muscular weakness? *BMC Neurol* [Internet]. 3 de octubre de 2013 [citado 27 de septiembre de 2015];13:132. Recuperado a partir de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3852076/>
138. Horigan AE, Schneider SM, Docherty S, Barroso J. The Experience and Self-Management of Fatigue in Hemodialysis Patients. *Nephrol Nurs J J Am Nephrol Nurses Assoc* [Internet]. 2013 [citado 27 de septiembre de 2015];40(2):113-23. Recuperado a partir de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3703392/>

139. Artom M, Moss-Morris R, Caskey F, Chilcot J. Fatigue in advanced kidney disease. *Kidney Int* [Internet]. septiembre de 2014 [citado 27 de septiembre de 2015];86(3):497-505. Recuperado a partir de: <http://www.nature.com/ki/journal/v86/n3/full/ki201486a.html>
140. Jhamb M, Liang K, Yabes J, Steel JL, Dew MA, Shah N, et al. Prevalence and Correlates of Fatigue in CKD and ESRD: Are Sleep Disorders a Key to Understanding Fatigue? *Am J Nephrol* [Internet]. 2013 [citado 27 de septiembre de 2015];38(6):489-95. Recuperado a partir de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3925636/>
141. Goedendorp MM, Hoitsma AJ, Bloot L, Bleijenberg G, Knoop H. Severe fatigue after kidney transplantation: a highly prevalent, disabling and multifactorial symptom. *Transpl Int* [Internet]. 1 de octubre de 2013 [citado 27 de septiembre de 2015];26(10):1007-15. Recuperado a partir de: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/tri.12166/abstract>
142. Swain MG. Fatigue in liver disease: Pathophysiology and clinical management. *Can J Gastroenterol* [Internet]. marzo de 2006 [citado 27 de septiembre de 2015];20(3):181-8. Recuperado a partir de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2582971/>
143. Jones DEJ, Bhala N, Burt J, Goldblatt J, Prince M, Newton JL. Four year follow up of fatigue in a geographically defined primary biliary cirrhosis patient cohort. *Gut* [Internet]. abril de 2006 [citado 27 de septiembre de 2015];55(4):536-41. Recuperado a partir de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1856154/>
144. Czuber-Dochan W, Ream E, Norton C. Review article: description and management of fatigue in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* [Internet]. 1 de marzo de 2013 [citado 27 de septiembre de 2015];37(5):505-16. Recuperado a partir de: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/apt.12205/abstract>
145. Zingone F, Swift GL, Card TR, Sanders DS, Ludvigsson JF, Bai JC. Psychological morbidity of celiac disease: A review of the literature. *United Eur Gastroenterol J* [Internet]. abril de 2015 [citado 27 de septiembre de 2015];3(2):136-45. Recuperado a partir de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4406898/>
146. National Collaborating Centre for Primary Care (UK). *Chronic Fatigue Syndrome/Myalgic Encephalomyelitis (or Encephalopathy): Diagnosis and Management of Chronic Fatigue Syndrome/Myalgic Encephalomyelitis (or Encephalopathy) in Adults and Children* [Internet]. London: Royal College of General Practitioners (UK); 2007 [citado 27 de septiembre de 2015]. Recuperado a partir de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK53577/>
147. Isasi C, Colmenero I, Casco F, Tejerina E, Fernandez N, Serrano-Vela JI, et al. Fibromyalgia and non-celiac gluten sensitivity: a description with remission of fibromyalgia. *Rheumatol Int* [Internet]. 2014 [citado 27 de septiembre de 2015];34(11):1607-12. Recuperado a partir de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4209093/>
148. Berger AM, Mitchell SA, Jacobsen PB, Pirl WF. Screening, evaluation, and management of cancer-related fatigue: Ready for implementation to practice? *CA Cancer J Clin* [Internet]. 1 de mayo de 2015 [citado 27 de septiembre de 2015];65(3):190-211. Recuperado a partir de: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.3322/caac.21268/abstract>
149. Aichmüller C, Soyka M. [Fatigue in substance abuse disorders]. *Rev Médicale Suisse*. 22 de abril de 2015;11(471):927-30.
150. Olalla García, T. Espectro ansioso depresivo-somatizador, fibromialgia y síndrome de fatiga crónica. *Rev Med Gen Fam* [Internet]. marzo de 2007 [citado 6 de agosto de 2015];(93):105-9. Recuperado a partir de: [http://www.mgyf.org/medicinageneral/revista\\_93/pdf/105-109.pdf](http://www.mgyf.org/medicinageneral/revista_93/pdf/105-109.pdf)
151. Hashimoto N. [History of chronic fatigue syndrome]. *Nihon Rinsho Jpn J Clin Med*. junio de 2007;65(6):975-82.
152. Kanaan RAA, Lepine JP, Wessely SC. The Association or Otherwise of the Functional Somatic Syndromes. *Psychosom Med* [Internet]. 1 de noviembre de 2007 [citado 26 de marzo de 2015];19(6):607-15. Recuperado a partir de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2691111/>

- 2013];69(9):855-9. Recuperado a partir de: <http://www.psychosomaticmedicine.org/content/69/9/855>
153. White KP, Speechley M, Harth M, Ostbye T. Co-existence of chronic fatigue syndrome with fibromyalgia syndrome in the general population. A controlled study. *Scand J Rheumatol*. 2000;29(1):44-51.
154. Buskila D. Fibromyalgia, chronic fatigue syndrome, and myofascial pain syndrome. *Curr Opin Rheumatol*. marzo de 2001;13(2):117-27.
155. Fernández-Solà J. Síndrome de fatiga crónica y su relación con la fibromialgia. *Rev Esp Reumatol* [Internet]. 1 de diciembre de 2004 [citado 20 de julio de 2015];31(10):535-7. Recuperado a partir de: <http://www.elsevier.es/es-revista-revista-espanola-reumatologia-29-articulo-sindrome-fatiga-cronica-su-relacion-13070042>
156. Barsky AJ, Borus JF. Functional somatic syndromes. *Ann Intern Med*. 1 de junio de 1999;130(11):910-21.
157. Fischer S, Nater UM. Functional somatic syndromes: asking about exclusionary medical conditions results in decreased prevalence and overlap rates. *BMC Public Health* [Internet]. 4 de octubre de 2014 [citado 6 de octubre de 2015];14. Recuperado a partir de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4286915/>
158. Moreno Gallego I, Montaña Alonso A. Fibromialgia. *Rev Esp Reumatol* [Internet]. 1 de diciembre de 2000 [citado 10 de septiembre de 2015];27(10):436-41. Recuperado a partir de: <http://www.elsevier.es/es-revista-revista-espanola-reumatologia-29-articulo-fibromialgia-13285>
159. Turn Down the Pain Volume [Internet]. *The Rheumatologist*. [citado 6 de octubre de 2015]. Recuperado a partir de: <http://www.the-rheumatologist.org/article/turn-down-the-pain-volume/2/>
160. White PD. Chronic fatigue syndrome: Is it one discrete syndrome or many? Implications for the «one vs. many» functional somatic syndromes debate. *J Psychosom Res*. mayo de 2010;68(5):455-9.
161. Wessely S, Nimnuan C, Sharpe M. Functional somatic syndromes: one or many? *Lancet Lond Engl*. 11 de septiembre de 1999;354(9182):936-9.
162. Wessely S, White PD. There is only one functional somatic syndrome. *Br J Psychiatry J Ment Sci*. agosto de 2004;185:95-6.
163. Yunus MB. Central Sensitivity Syndromes: A New Paradigm and Group Nosology for Fibromyalgia and Overlapping Conditions, and the Related Issue of Disease versus Illness. *Semin Arthritis Rheum* [Internet]. 1 de junio de 2008 [citado 12 de agosto de 2015];37(6):339-52. Recuperado a partir de: <http://www.semarthritisrheumatism.com/article/S0049017207001473/abstract>
164. Meeus M, Nijs J. Central sensitization: a biopsychosocial explanation for chronic widespread pain in patients with fibromyalgia and chronic fatigue syndrome. *Clin Rheumatol* [Internet]. abril de 2007 [citado 6 de octubre de 2015];26(4):465-73. Recuperado a partir de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1820749/>
165. Kindler LL, Bennett RM, Jones KD. Central Sensitivity Syndromes: Mounting Pathophysiologic Evidence to Link Fibromyalgia with other Common Chronic Pain Disorders. *Pain Manag Nurs Off J Am Soc Pain Manag Nurses* [Internet]. marzo de 2011 [citado 12 de agosto de 2015];12(1):15-24. Recuperado a partir de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3052797/>
166. Mathieu N. [Somatic comorbidities in irritable bowel syndrome: fibromyalgia, chronic fatigue syndrome, and interstitial cystitis]. *Gastroentérologie Clin Biol*. febrero de 2009;33 Suppl 1:S17-25.
167. Barbado Hernández FJ, Gómez Cerezo J, López Rodríguez M, Vázquez Rodríguez JJ. El síndrome de fatiga crónica y su diagnóstico en Medicina Interna. *An Med Interna* [Internet]. mayo de 2006 [citado 24 de marzo de 2013];23(5):239-44. Recuperado a partir de:

- [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0212-71992006000500009&lng=es&nrm=iso](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-71992006000500009&lng=es&nrm=iso)
168. Raine R, Carter S, Sensky T, Black N. General practitioners' perceptions of chronic fatigue syndrome and beliefs about its management, compared with irritable bowel syndrome: qualitative study. *BMJ* [Internet]. 5 de junio de 2004 [citado 2 de abril de 2013];328(7452):1354-7. Recuperado a partir de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC420289/>
  169. Nacul LC, Lacerda EM, Pheby D, Campion P, Molokhia M, Fayyaz S, et al. Prevalence of myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS) in three regions of England: a repeated cross-sectional study in primary care. *BMC Med* [Internet]. 28 de julio de 2011 [citado 26 de marzo de 2013];9(1):91. Recuperado a partir de: <http://www.biomedcentral.com/1741-7015/9/91/abstract>
  170. Kim CH, Shin HC, Won CW. Prevalence of Chronic Fatigue and Chronic Fatigue Syndrome in Korea: Community-Based Primary Care Study. *J Korean Med Sci* [Internet]. 2005 [citado 26 de marzo de 2013];20(4):529. Recuperado a partir de: <http://synapse.koreamed.org/DOIx.php?id=10.3346/jkms.2005.20.4.529&vmode=FULL>
  171. Cho HJ, Menezes PR, Hotopf M, Bhugra D, Wessely S. Comparative epidemiology of chronic fatigue syndrome in Brazilian and British primary care: prevalence and recognition. *Br J Psychiatry* [Internet]. 1 de febrero de 2009 [citado 2 de abril de 2013];194(2):117-22. Recuperado a partir de: <http://bjp.rcpsych.org/content/194/2/117>
  172. Jason LA, Sunnquist M, Brown A, Evans M, Vernon SD, Furst J, et al. Examining case definition criteria for chronic fatigue syndrome and myalgic encephalomyelitis. *Fatigue Biomed Health Behav* [Internet]. 1 de enero de 2014 [citado 2 de octubre de 2015];2(1):40-56. Recuperado a partir de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3912876/>
  173. Holmes GP, Kaplan J.E. Chronic Fatigue Syndrome: A Working Case Definition. *Ann Intern Med*. marzo de 1988;108(3):387-9.
  174. Lloyd AR, Wakefield D, Boughton C, Dwyer J. What is myalgic encephalomyelitis? *Lancet Lond Engl*. 4 de junio de 1988;1(8597):1286-7.
  175. Lloyd AR, Hickie I, Boughton CR, Spencer O, Wakefield D. Prevalence of chronic fatigue syndrome in an Australian population. *Med J Aust*. 5 de noviembre de 1990;153(9):522-8.
  176. Schluederberg A, Straus SE, Peterson P, Blumenthal S, Komaroff AL, Spring SB, et al. NIH conference. Chronic fatigue syndrome research. Definition and medical outcome assessment. *Ann Intern Med*. 15 de agosto de 1992;117(4):325-31.
  177. Brurberg KG, Fønhus MS, Larun L, Flottorp S, Malterud K. Case definitions for chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis (CFS/ME): a systematic review. *BMJ Open*. 2014;4(2):e003973.
  178. Prins JB, van der Meer JWM, Bleijenberg G. Chronic fatigue syndrome. *Lancet*. 28 de enero de 2006;367(9507):346-55.
  179. Avellaneda Fernández A, Pérez Martín Á, Izquierdo Martínez M, Arruti Bustillo M, Barbado Hernández FJ, de la Cruz Labrado J, et al. Chronic fatigue syndrome: aetiology, diagnosis and treatment. *BMC Psychiatry* [Internet]. 2009 [citado 24 de marzo de 2013];9(Suppl 1):S1. Recuperado a partir de: <http://www.biomedcentral.com/1471-244X/9/S1/S1>
  180. Larun L, Brurberg KG, Odgaard-Jensen J, Price JR. Exercise therapy for chronic fatigue syndrome. En: *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. John Wiley & Sons, Ltd; 2015 [citado 22 de septiembre de 2015]. Recuperado a partir de: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD003200.pub3/abstract>
  181. Malouff JM, Thorsteinsson EB, Rooke SE, Bhullar N, Schutte NS. Efficacy of cognitive behavioral therapy for chronic fatigue syndrome: A meta-analysis. *Clin Psychol Rev* [Internet]. junio de 2008 [citado 2 de abril de 2013];28(5):736-45. Recuperado a partir de: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0272735807001833>

182. O'Dowd H, Gladwell P, Rogers CA, Hollinghurst S, Gregory A. Cognitive behavioural therapy in chronic fatigue syndrome: a randomised controlled trial of an outpatient group programme. *Health Technol Assess Winch Engl.* octubre de 2006;10(37):iii - iv, ix - x, 1-121.
183. Price JR, Mitchell E, Tidy E, Hunot V. Cognitive behaviour therapy for chronic fatigue syndrome in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008;(3):CD001027.
184. Vos-Vromans DC, Smeets RJ, Rijnders LJ, Gorrissen RR, Pont M, Köke AJ, et al. Cognitive behavioural therapy versus multidisciplinary rehabilitation treatment for patients with chronic fatigue syndrome: study protocol for a randomised controlled trial (FatiGo). *Trials* [Internet]. 30 de mayo de 2012 [citado 28 de mayo de 2013];13(1):71. Recuperado a partir de: <http://www.trialsjournal.com/content/13/1/71/abstract>
185. Ridsdale L, Hurley M, King M, McCrone P, Donaldson N. The effect of counselling, graded exercise and usual care for people with chronic fatigue in primary care: a randomized trial. *Psychol Med* [Internet]. octubre de 2012 [citado 17 de junio de 2013];42(10):2217-24. Recuperado a partir de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3435871/>
186. Whiting P, Bagnall A, Sowden AJ, Cornell JE, Mulrow CD, Ramírez G. Interventions for the treatment and management of chronic fatigue syndrome: A systematic review. *JAMA* [Internet]. 19 de septiembre de 2001 [citado 20 de octubre de 2013];286(11):1360-8. Recuperado a partir de: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.286.11.1360>
187. Akagi H, Klimes I, Bass C. Cognitive behavioral therapy for chronic fatigue syndrome in a general hospital—feasible and effective. *Gen Hosp Psychiatry* [Internet]. 1 de septiembre de 2001 [citado 20 de julio de 2015];23(5):254-60. Recuperado a partir de: <http://www.ghpjournal.com/article/S0163834301001542/abstract>
188. Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB, Bennett RM, Bombardier C, Goldenberg DL, et al. The American College of Rheumatology 1990 Criteria for the Classification of Fibromyalgia. Report of the Multicenter Criteria Committee. *Arthritis Rheum.* febrero de 1990;33(2):160-72.
189. Wolfe F, Ross K, Anderson J, Russell IJ, Hebert L. The prevalence and characteristics of fibromyalgia in the general population. *Arthritis Rheum.* enero de 1995;38(1):19-28.
190. Quijada Carrera J, Valenzuela Castaño Á, García López A. Fibromialgia. *Rev Esp Reumatol* [Internet]. 1 de diciembre de 2000 [citado 10 de septiembre de 2015];27(10):421-5. Recuperado a partir de: <http://www.elsevier.es/es-revista-revista-espanola-reumatologia-29-articulo-fibromialgia-13282>
191. Ibáñez Pérez F, Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria. Me duele todo. En: Guía de ayuda al diagnóstico en atención primaria. Barcelona: SEMFYC, Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria; 2003. p. 1007-12.
192. Alegre-de-Miquel, C, García-Campayo, J, Tomás-Flórez, M, Gómez-Arguelles, JM, Blanco-Tarrio, E, Gobbo-Montoya, M, et al. Documento de Consenso interdisciplinar para el tratamiento de la fibromialgia. *Actas Esp Psiquiatr.* 2010;38(2):108-20.
193. White KP, Speechley M, Harth M, Ostbye T. The London Fibromyalgia Epidemiology Study: comparing the demographic and clinical characteristics in 100 random community cases of fibromyalgia versus controls. *J Rheumatol.* julio de 1999;26(7):1577-85.
194. Campos Sánchez S. Fibromialgia. *Rev Esp Reumatol* [Internet]. 1 de diciembre de 2000 [citado 8 de agosto de 2015];27(10):417-20. Recuperado a partir de: <http://www.elsevier.es/es-revista-revista-espanola-reumatologia-29-articulo-fibromialgia-13281>
195. White KP, Speechley M, Harth M, Ostbye T. The London Fibromyalgia Epidemiology Study: the prevalence of fibromyalgia syndrome in London, Ontario. *J Rheumatol.* julio de 1999;26(7):1570-6.

196. Branco JC, Bannwarth B, Failde I, Abello Carbonell J, Blotman F, Spaeth M, et al. Prevalence of fibromyalgia: a survey in five European countries. *Semin Arthritis Rheum*. junio de 2010;39(6):448-53.
197. White KP, Harth M, Speechley M, Ostbye T. Testing an instrument to screen for fibromyalgia syndrome in general population studies: the London Fibromyalgia Epidemiology Study Screening Questionnaire. *J Rheumatol*. abril de 1999;26(4):880-4.
198. Carmona L, Ballina J, Gabriel R, Laffon A. The burden of musculoskeletal diseases in the general population of Spain: results from a national survey. *Ann Rheum Dis* [Internet]. noviembre de 2001 [citado 13 de agosto de 2015];60(11):1040-5. Recuperado a partir de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1753418/>
199. Uceda Montañés J, Agudo G, Isabel M, Fernández Delgado C, Hernández Sánchez R. Fibromialgia. *Rev Esp Reumatol* [Internet]. 1 de diciembre de 2000 [citado 10 de septiembre de 2015];27(10):414-6. Recuperado a partir de: <http://www.elsevier.es/es-revista-revista-espanola-reumatologia-29-articulo-fibromialgia-13280>
200. Belenguer R, Ramos-Casals M, Siso A, Rivera J. Clasificación de la fibromialgia. Revisión sistemática de la literatura. *Reumatol Clínica* [Internet]. 1 de marzo de 2009 [citado 8 de agosto de 2015];5(2):55-62. Recuperado a partir de: <http://www.reumatologiaclinica.org/es/clasificacion-fibromialgia-revision-sistemica-literatura/articulo/S1699258X09000060/>
201. Rivera J. Controversias en el diagnóstico de fibromialgia. *Rev Esp Reumatol* [Internet]. 1 de noviembre de 2004 [citado 20 de julio de 2015];31(09):501-6. Recuperado a partir de: <http://www.elsevier.es/es-revista-revista-espanola-reumatologia-29-articulo-controversias-el-diagnostico-fibromialgia-13068511>
202. Moyano S, Kilstein JG, Alegre de Miguel C. Nuevos criterios diagnósticos de fibromialgia: ¿vinieron para quedarse? *Reumatol Clínica* [Internet]. 1 de julio de 2015 [citado 8 de agosto de 2015];11(4):210-4. Recuperado a partir de: <http://www.reumatologiaclinica.org/es/nuevos-criterios-diagnosticos-fibromialgia-vinieron/articulo/S1699258X14001739/>
203. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles M-A, Goldenberg DL, Katz RS, Mease P, et al. The American College of Rheumatology preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia and measurement of symptom severity. *Arthritis Care Res*. mayo de 2010;62(5):600-10.
204. Arnold LM, Fan J, Russell IJ, Yunus MB, Khan MA, Kushner I, et al. The Fibromyalgia Family Study: A Genome-Scan Linkage Study. *Arthritis Rheum* [Internet]. abril de 2013 [citado 18 de octubre de 2015];65(4):1122-8. Recuperado a partir de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3618544/>
205. Buskila D, Neumann L, Hazanov I, Carmi R. Familial aggregation in the fibromyalgia syndrome. *Semin Arthritis Rheum*. diciembre de 1996;26(3):605-11.
206. Martínez-Lavín M, Hermsillo AG. Autonomic nervous system dysfunction may explain the multisystem features of fibromyalgia. *Semin Arthritis Rheum*. febrero de 2000;29(4):197-9.
207. Blanco LE, de Serres FJ, Fernández-Bustillo E, Kassam DA, Arbesú D, Rodríguez C, et al. alpha1-Antitrypsin and fibromyalgia: new data in favour of the inflammatory hypothesis of fibromyalgia. *Med Hypotheses*. 2005;64(4):759-69.
208. Arenas Cabrera C, Bautista Lorite J. Fibromialgia. *Rev Esp Reumatol* [Internet]. 1 de diciembre de 2000 [citado 10 de septiembre de 2015];27(10):430-5. Recuperado a partir de: <http://www.elsevier.es/es-revista-revista-espanola-reumatologia-29-articulo-fibromialgia-13284>
209. Crofford LJ. The relationship of fibromyalgia to neuropathic pain syndromes. *J Rheumatol Suppl*. agosto de 2005;75:41-5.

210. Povedano Gómez (primero), de la Iglesia Salgado. Fibromialgia. *Rev Esp Reumatol* [Internet]. 1 de diciembre de 2000 [citado 10 de septiembre de 2015];27(10):426-9. Recuperado a partir de: <http://www.elsevier.es/es-revista-revista-espanola-reumatologia-29-articulo-fibromialgia-13283>
211. Salgueiro M, Buesa I, Aira Z, Montoya P, Bilbao J, Azkue JJ. Valoración de factores sociales y clínicos en el síndrome de fibromialgia. *Rev Soc Esp Dolor* [Internet]. 1 de agosto de 2009 [citado 8 de agosto de 2015];16(06):323-9. Recuperado a partir de: <http://www.elsevier.es/es-revista-revista-sociedad-espanola-del-dolor-289-articulo-valoracion-factores-sociales-clinicos-el-13142420>
212. Fernández Rodríguez MA. Fibromialgia. *Rev Esp Reumatol* [Internet]. 1 de diciembre de 2000 [citado 10 de septiembre de 2015];27(10):442-6. Recuperado a partir de: <http://www.elsevier.es/es-revista-revista-espanola-reumatologia-29-articulo-fibromialgia-13286>
213. Rotés-Querol J. La fibromialgia en el año 2002. *Rev Esp Reumatol* [Internet]. 1 de marzo de 2005 [citado 20 de julio de 2015];32(03):77-81. Recuperado a partir de: <http://www.elsevier.es/es-revista-revista-espanola-reumatologia-29-articulo-la-fibromialgia-el-ano-2002-13073661>
214. Villanueva VL, Valía JC, Cerdá G, Monsalve V, Bayona MJ, Andrés J de. Fibromialgia: diagnóstico y tratamiento. El estado de la cuestión. *Rev Soc Esp Dolor* [Internet]. noviembre de 2004 [citado 8 de agosto de 2015];11(7):50-63. Recuperado a partir de: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_abstract&pid=S1134-80462004000700005&lng=es&nrm=iso&tlng=es](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1134-80462004000700005&lng=es&nrm=iso&tlng=es)
215. Sharpe M. ABC of psychological medicine: Fatigue. *BMJ* [Internet]. 31 de agosto de 2002 [citado 25 de marzo de 2013];325(7362):480-3. Recuperado a partir de: <http://www.bmj.com/content/325/7362/480>
216. Polmear, A. Fatigue. En: Polmear A Evidence-Based Diagnosis in Primary Care: Practical Solutions to Common Problems. London: Elsevier; 2008. p. 110-7.
217. Hamilton W, Watson J, Round A. Investigating fatigue in primary care. *BMJ* [Internet]. 24 de agosto de 2010 [citado 26 de marzo de 2013];341(aug24 2):c4259-c4259. Recuperado a partir de: <http://www.bmj.com/content/341/bmj.c4259>
218. Joyce J, Hotopf M, Wessely S. The prognosis of chronic fatigue and chronic fatigue syndrome: a systematic review. *Qjm* [Internet]. 1997 [citado 20 de octubre de 2013];90(3):223-33. Recuperado a partir de: <http://qjmed.oxfordjournals.org/content/90/3/223.short>
219. Elnicki DM, Shockcor WT, Brick JE, Beynon D. Evaluating the complaint of fatigue in primary care: diagnoses and outcomes. *Am J Med*. septiembre de 1992;93(3):303-6.
220. Okkes IM, Oskam S.K. SK. The probability of specific diagnoses for patients presenting with common symptoms to Dutch family physicians. *J Fam Pract* [Internet]. 2002 [citado 26 de marzo de 2013];51(1):31-6. Recuperado a partir de: <http://www.transitieproject.nl/Documentation/Full%20Text%20Bib19.Pdf>
221. Nijrollder I, Windt D van der, Vries H de, Horst H van der. Diagnoses during follow-up of patients presenting with fatigue in primary care. *Can Med Assoc J* [Internet]. 10 de noviembre de 2009 [citado 26 de marzo de 2013];181(10):683-7. Recuperado a partir de: <http://www.cmaj.ca/content/181/10/683>
222. Ridsdale L, Evans A, Jerrett W, Mandalia S, Osler K, Vora H. Patients who consult with tiredness: frequency of consultation, perceived causes of tiredness and its association with psychological distress. *Br J Gen Pract* [Internet]. septiembre de 1994 [citado 17 de junio de 2013];44(386):413-6. Recuperado a partir de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1238992/>
223. McGorry PD. Is early intervention in the major psychiatric disorders justified? Yes. *BMJ* [Internet]. 4 de agosto de 2008 [citado 18 de octubre de 2015];337:a695. Recuperado a partir de: <http://www.bmj.com/content/337/bmj.a695>

224. Lane TJ, Matthews DA, Manu P. The low yield of physical examinations and laboratory investigations of patients with chronic fatigue. *Am J Med Sci.* mayo de 1990;299(5):313-8.
225. Kroenke K. Diagnostic testing and the illusory reassurance of normal results: comment on «Reassurance after diagnostic testing with a low pretest probability of serious disease». *JAMA Intern Med.* 25 de marzo de 2013;173(6):416-7.
226. Lacasta MA, Calvo C, González Barón M, Ordonez A. Aspectos psicológicos de la astenia. 2004 [citado 24 de septiembre de 2015];1(2-3):29-44. Recuperado a partir de: <https://revistas.ucm.es/index.php/PSIC/article/viewFile/PSIC0404120029A/16157>
227. Krupp LB, LaRocca NG, Muir-Nash J, Steinberg AD. The fatigue severity scale: Application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus. *Arch Neurol* [Internet]. 1 de octubre de 1989 [citado 24 de septiembre de 2015];46(10):1121-3. Recuperado a partir de: <http://dx.doi.org/10.1001/archneur.1989.00520460115022>
228. Jason LA, Evans M, Brown M, Porter N, Brown A, Hunnell J, et al. Fatigue Scales and Chronic Fatigue Syndrome: Issues of Sensitivity and Specificity. *Disabil Stud Q DSQ* [Internet]. 2011 [citado 27 de septiembre de 2015];31(1). Recuperado a partir de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3181109/>
229. Ray C, Weir WRC, Phillips S, Cullen S. Development of a measure of symptoms in chronic fatigue syndrome: The profile of fatigue-related symptoms(pfrs). *Psychol Health* [Internet]. 1 de octubre de 1992 [citado 2 de octubre de 2015];7(1):27-43. Recuperado a partir de: <http://dx.doi.org/10.1080/08870449208404293>
230. Jason L, Jessen T, Porter N, Boulton A, Gloria-Njoku M. Examining Types of Fatigue Among Individuals with ME/CFS. *Disabil Stud Q* [Internet]. 16 de julio de 2009 [citado 2 de octubre de 2015];29(3). Recuperado a partir de: <http://dsq-sds.org/article/view/938>
231. Hewlett S, Dures E, Almeida C. Measures of fatigue: Bristol Rheumatoid Arthritis Fatigue Multi-Dimensional Questionnaire (BRAFMQ), Bristol Rheumatoid Arthritis Fatigue Numerical Rating Scales (BRAFNRS) for Severity, Effect, and Coping, Chalder Fatigue Questionnaire (CFQ), Checklist Individual Strength (CIS20R and CIS8R), Fatigue Severity Scale (FSS), Functional Assessment Chronic Illness Therapy (Fatigue) (FACIT-F), Multi-Dimensional Assessment of Fatigue (MAF), Multi-Dimensional Fatigue Inventory (MFI), Pediatric Quality Of Life (PedsQL) Multi-Dimensional Fatigue Scale, Profile of Fatigue (ProF), Short Form 36 Vitality Subscale (SF-36 VT), and Visual Analog Scales (VAS). *Arthritis Care Res* [Internet]. 1 de noviembre de 2011 [citado 4 de octubre de 2015];63(S11):S263-86. Recuperado a partir de: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/acr.20579/abstract>
232. Grupo de Trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre Cuidados Paliativos. Guía de Práctica Clínica sobre Cuidados Paliativos. Madrid: Plan Nacional para el SNS del MSC. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco; 2008. Guías de Práctica Clínica en el SNS: OSTEBA N° 2006/08 [Internet]. 2008 [citado 7 de agosto de 2015]. Recuperado a partir de: [http://www.guiasalud.es/egpc/cuidadospaliativos/completa/documentos/anexos/Anexo2\\_Escalas.pdf](http://www.guiasalud.es/egpc/cuidadospaliativos/completa/documentos/anexos/Anexo2_Escalas.pdf)
233. Kroenke K, Spitzer RL, Williams JBW. The PHQ-9. *J Gen Intern Med* [Internet]. septiembre de 2001 [citado 3 de octubre de 2015];16(9):606-13. Recuperado a partir de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1495268/>
234. Gilbody S, Richards D, Brealey S, Hewitt C. Screening for Depression in Medical Settings with the Patient Health Questionnaire (PHQ): A Diagnostic Meta-Analysis. *J Gen Intern Med* [Internet]. noviembre de 2007 [citado 3 de octubre de 2015];22(11):1596-602. Recuperado a partir de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2219806/>
235. Kroenke K, Spitzer RL, Williams JBW. The Patient Health Questionnaire-2: validity of a two-item depression screener. *Med Care.* noviembre de 2003;41(11):1284-92.

236. Thibault JM, Steiner RWP. Efficient identification of adults with depression and dementia. *Am Fam Physician*. 15 de septiembre de 2004;70(6):1101-10.
237. Lewis G, Pelosi AJ, Araya R, Dunn G. Measuring psychiatric disorder in the community: a standardized assessment for use by lay interviewers. *Psychol Med*. mayo de 1992;22(2):465-86.
238. Hartz A, Bentler S, Watson D. Measuring fatigue severity in primary care patients. *J Psychosom Res* [Internet]. junio de 2003 [citado 26 de marzo de 2013];54(6):515-21. Recuperado a partir de: [http://www.jpsychores.com/article/S0022-3999\(02\)00600-1/abstract](http://www.jpsychores.com/article/S0022-3999(02)00600-1/abstract)
239. Yu DSF, Lee DTF, Man NW. Fatigue among older people: a review of the research literature. *Int J Nurs Stud*. febrero de 2010;47(2):216-28.
240. Ewing JA. Detecting alcoholism. The CAGE questionnaire. *JAMA*. 12 de octubre de 1984;252(14):1905-7.
241. Levola J, Aalto M. Screening for At-Risk Drinking in a Population Reporting Symptoms of Depression: A Validation of the AUDIT, AUDIT-C, and AUDIT-3. *Alcohol Clin Exp Res* [Internet]. 1 de julio de 2015 [citado 28 de septiembre de 2015];39(7):1186-92. Recuperado a partir de: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/acer.12763/abstract>
242. Violani C, Devoto A, Lucidi F, Lombardo C, Russo PM. Validity of a short insomnia questionnaire: the SDQ. *Brain Res Bull*. 30 de junio de 2004;63(5):415-21.
243. Johns MW. Sensitivity and specificity of the multiple sleep latency test (MSLT), the maintenance of wakefulness test and the epworth sleepiness scale: failure of the MSLT as a gold standard. *J Sleep Res*. marzo de 2000;9(1):5-11.
244. Bastien CH, Vallières A, Morin CM. Validation of the Insomnia Severity Index as an outcome measure for insomnia research. *Sleep Med*. julio de 2001;2(4):297-307.
245. Mollayeva T, Thurairajah P, Burton K, Mollayeva S, Shapiro CM, Colantonio A. The Pittsburgh sleep quality index as a screening tool for sleep dysfunction in clinical and non-clinical samples: A systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev*. 17 de febrero de 2015;
246. Wright J, O'Connor KM. Fatigue. *Med Clin North Am*. mayo de 2014;98(3):597-608.
247. Kalra L, Hamlyn AN, Jones BJ. Blue sclerae: a common sign of iron deficiency? *Lancet Lond Engl*. 29 de noviembre de 1986;2(8518):1267-9.
248. Valdini A, Steinhardt S, Feldman E. Usefulness of a standard battery of laboratory tests in investigating chronic fatigue in adults. *Fam Pract*. diciembre de 1989;6(4):286-91.
249. Rolfe A, Burton C. Reassurance after diagnostic testing with a low pretest probability of serious disease: systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern Med*. 25 de marzo de 2013;173(6):407-16.
250. Koch H, van Bokhoven MA, ter Riet G, van Alphen-Jager JT, van der Weijden T, Dinant G-J, et al. Ordering blood tests for patients with unexplained fatigue in general practice: what does it yield? Results of the VAMPIRE trial. *Br J Gen Pract* [Internet]. 1 de abril de 2009 [citado 26 de marzo de 2013];59(561):e93-100. Recuperado a partir de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2662125/>
251. Godwin M, Delva D, Miller K, Molson J, Hobbs N, MacDonald S, et al. Investigating fatigue of less than 6 months' duration. Guidelines for family physicians. *Can Fam Physician* [Internet]. febrero de 1999 [citado 17 de junio de 2013];45:373-9. Recuperado a partir de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2328284/>
252. Bokhoven MA van, Koch H, Weijden T van der, Grol RPTM, Kester AD, Rinkens PELM, et al. Influence of Watchful Waiting on Satisfaction and Anxiety Among Patients Seeking Care for Unexplained Complaints. *Ann Fam Med* [Internet]. 1 de marzo de 2009 [citado 26 de marzo de 2013];7(2):112-20. Recuperado a partir de: <http://www.annfammed.org/content/7/2/112>

253. Lieberman JA, III. The Differential Diagnosis of Fatigue and Executive Dysfunction in Primary Care. *J Clin Psychiatry* [Internet]. 1 de octubre de 2003 [citado 21 de julio de 2015];64(suppl 14):40-3. Recuperado a partir de: <http://www.psychiatrist.com/JCP/article/Pages/2003/v64s14/v64s1408.aspx>
254. Nijrolder I, van der Horst H, van der Windt D. Prognosis of fatigue. A systematic review. *J Psychosom Res.* abril de 2008;64(4):335-49.
255. Valdini AF, Steinhardt S, Valicenti J, Jaffe A. A one-year follow-up of fatigued patients. *J Fam Pract.* enero de 1988;26(1):33-8.
256. Nijrolder I, van der Windt D, van der Horst H. Prediction of outcome in patients presenting with fatigue in primary care. *Br J Gen Pract* [Internet]. 1 de abril de 2009 [citado 2 de abril de 2013];59(561):e101-9. Recuperado a partir de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2662121/>
257. Hartz AJ, Kuhn EM, Bentler SE, Levine PH, London R. Prognostic Factors for Persons With Idiopathic Chronic Fatigue. *Arch Fam Med* [Internet]. 1 de noviembre de 1999 [citado 21 de julio de 2015];8(6):495. Recuperado a partir de: <http://triggered.clockss.org/ServeContent?url=http%3A%2F%2Farchfami.ama-assn.org%2Fcgi%2Fcontent%2Fabstract%2F8%2F6%2F495>
258. Nijrolder I, Windt DAWM van der, Horst HE van der. Prognosis of Fatigue and Functioning in Primary Care: A 1-Year Follow-up Study. *Ann Fam Med* [Internet]. 1 de noviembre de 2008 [citado 2 de abril de 2013];6(6):519-27. Recuperado a partir de: <http://www.annfammed.org/content/6/6/519>
259. Cope H, Pernet A, Kendall B, David A. Cognitive functioning and magnetic resonance imaging in chronic fatigue. *Br J Psychiatry* [Internet]. 1 de julio de 1995 [citado 21 de julio de 2015];167(1):86-94. Recuperado a partir de: <http://bjp.rcpsych.org/content/167/1/86>
260. Wessely S, Chalder T, Hirsch S, Pawlikowska T, Wallace P, Wright DJ. Postinfectious fatigue: prospective cohort study in primary care. *Lancet.* 27 de mayo de 1995;345(8961):1333-8.
261. White PD, Thomas JM, Kangro HO, Bruce-Jones WD, Amess J, Crawford DH, et al. Predictions and associations of fatigue syndromes and mood disorders that occur after infectious mononucleosis. *Lancet.* 8 de diciembre de 2001;358(9297):1946-54.
262. Candy B, Chalder T, Cleare AJ, Peakman A, Skowera A, Wessely S, et al. Predictors of fatigue following the onset of infectious mononucleosis. *Psychol Med* [Internet]. julio de 2003 [citado 21 de julio de 2015];null(05):847-55. Recuperado a partir de: [http://journals.cambridge.org/article\\_S0033291703007554](http://journals.cambridge.org/article_S0033291703007554)
263. Sharpe MC, Archard LC, Banatvala JE, Borysiewicz LK, Clare AW, David A, et al. A report--chronic fatigue syndrome: guidelines for research. *J R Soc Med* [Internet]. febrero de 1991 [citado 12 de agosto de 2015];84(2):118-21. Recuperado a partir de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1293107/>
264. Hatcher S, Arroll B. Assessment and management of medically unexplained symptoms. *BMJ* [Internet]. 17 de mayo de 2008 [citado 29 de septiembre de 2015];336(7653):1124-8. Recuperado a partir de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2386650/>
265. Jackson JL, George S, Hinchey S. Medically unexplained physical symptoms. *J Gen Intern Med.* abril de 2009;24(4):540-2.
266. Coughlin SS, Kang HK, Mahan CM. Alcohol Use and Selected Health Conditions of 1991 Gulf War Veterans: Survey Results, 2003-2005. *Prev Chronic Dis* [Internet]. 15 de abril de 2011 [citado 27 de octubre de 2015];8(3). Recuperado a partir de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3103557/>
267. Swanson DW, Moore GL, Nobrega FT. Family history of alcoholism in patients with chronic fatigue. *J Clin Psychiatry.* octubre de 1978;39(10):754-5.

268. Álvarez Villalba M, García de Blas F, Sanz Cuesta T, Paino Arteaga C, Del Cura González I. «Factores predictores de astenia crónica en Atención Primaria; estudio observacional de 6 meses de seguimiento». Comunicación oral. En Madrid; 2010.
269. McIlvenny S, DeGlume A, Elewa M, Fernandez O, Dormer P. Factors associated with fatigue in a family medicine clinic in the United Arab Emirates. *Fam Pract.* octubre de 2000;17(5):408-13.
270. White PD, Grover SA, Kangro HO, Thomas JM, Amess J, Clare AW. The validity and reliability of the fatigue syndrome that follows glandular fever. *Psychol Med.* septiembre de 1995;25(5):917-24.
271. Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud (España), Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Galicia, España, Ministerio de Sanidad y Consumo. Guía de práctica clínica sobre el manejo de la depresión mayor en el adulto: versión resumida. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 2008.
272. Kikuchi Y, Ishii N. The relationship between self-awareness of fatigue symptoms and working conditions in female nurses. *Sangyō Eiseigaku Zasshi J Occup Health.* 20 de octubre de 2015;57(5):230-40.
273. Franza F, Del Buono G, Pellegrino F. Psychiatric caregiver stress: clinical implications of compassion fatigue. *Psychiatr Danub.* septiembre de 2015;27 Suppl 1:321-7.
274. Bianchi WA, Elias FR, Carneiro S, Bortoluzzo AB, Gonçalves CR, da Silva JAB, et al. Assessment of fatigue in a large series of 1492 Brazilian patients with Spondyloarthritis. *Mod Rheumatol Jpn Rheum Assoc.* noviembre de 2014;24(6):980-4.
275. Chauffier K, Paternotte S, Burki V, Durnez A, Elhāi M, Koumakis E, et al. Fatigue in spondyloarthritis: a marker of disease activity. A cross-sectional study of 266 patients. *Clin Exp Rheumatol.* diciembre de 2013;31(6):864-70.
276. Stebbings SM, Treharne GJ, Jenks K, Highton J. Fatigue in patients with spondyloarthritis associates with disease activity, quality of life and inflammatory bowel symptoms. *Clin Rheumatol.* 2014;33(10):1467-74.
277. Mortada M, Abdul-Sattar A, Gossec L. Fatigue in Egyptian patients with rheumatic diseases: a qualitative study. *Health Qual Life Outcomes.* 2015;13:134.
278. van der Weijden T, van Bokhoven MA, Dinant G-J, van Hasselt CM, Grol RPTM. Understanding laboratory testing in diagnostic uncertainty: a qualitative study in general practice. *Br J Gen Pract [Internet].* diciembre de 2002 [citado 25 de octubre de 2015];52(485):974-80. Recuperado a partir de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1314466/>
279. Encuesta de Satisfacción de los usuarios 2013. Comunidad de Madrid [Internet]. Servicio Madrileño de Salud; [citado 25 de octubre de 2015]. Recuperado a partir de: <http://www.madrid.org/cs/Satellite?blobcol=urldata&blobheader=application%2Fpdf&blobheadername1=Content-disposition&blobheadername2=cadena&blobheadervalue1=filename%3DPresentacion+Encuestas+2013+web+V7.pdf&blobheadervalue2=language%3Des%26site%3DPortalSalud&blobkey=id&blobtable=MungoBlobs&blobwhere=1352851722780&cssbinary=true>
280. Feldmann CT, Bensing JM, de Ruijter A. Worries are the mother of many diseases: general practitioners and refugees in the Netherlands on stress, being ill and prejudice. *Patient Educ Couns.* marzo de 2007;65(3):369-80.
281. de Lusignan S, Minmagh C, Kennedy J, Zeimet M, Bommeziijn H, Bryant J. A survey to identify the clinical coding and classification systems currently in use across Europe. *Stud Health Technol Inform.* 2001;84(Pt 1):86-9.
282. de Burgos-Lunar C, Salinero-Fort MA, Cárdenas-Valladolid J, Soto-Díaz S, Fuentes-Rodríguez CY, Abánades-Herranz JC, et al. Validation of diabetes mellitus and hypertension diagnosis in computerized medical records in primary health care. *BMC Med Res Methodol.* 2011;11:146.

283. de Burgos-Lunar C, Jiménez-García R, Salinero-Fort MA, Gómez-Campelo P, Gil Á, Abánades-Herranz JC, et al. Trends in Hypertension Prevalence, Awareness, Treatment and Control in an Adult Type 2 Diabetes Spanish Population between 2003 and 2009. PLoS ONE [Internet]. 27 de enero de 2014 [citado 28 de octubre de 2015];9(1). Recuperado a partir de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3903577/>
284. de Burgos-Lunar C, del Cura-González I, Salinero-Fort MA, Gómez-Campelo P, Pérez de Isla L, Jiménez-García R. Delayed diagnosis of hypertension in diabetic patients monitored in primary care. Rev Esp Cardiol Engl Ed. septiembre de 2013;66(9):700-6.
285. Baraniuk JN, Zheng Y. Relationships among rhinitis, fibromyalgia, and chronic fatigue. Allergy Asthma Proc Off J Reg State Allergy Soc. junio de 2010;31(3):169-78.
286. Departamento de Sanidad del Gobierno Vasco. Guía Farmacoterapéutica de Atención Primaria [Internet]. Vitoria-Gasteiz: Osakidetza; 2005 [citado 27 de septiembre de 2015]. Recuperado a partir de: [http://www.osakidetza.euskadi.eus/r85-pkpubl02/es/contenidos/informacion/osk\\_publicaciones/es\\_publi/adjuntos/farmacia/guiaFarmacoterapeutica.pdf](http://www.osakidetza.euskadi.eus/r85-pkpubl02/es/contenidos/informacion/osk_publicaciones/es_publi/adjuntos/farmacia/guiaFarmacoterapeutica.pdf)
287. Ordenación Sanitaria del Territorio en las Comunidades Autónomas. Mapa de referencia para el Sistema de Información de Atención Primaria (SIAP) Año 2013. [Internet]. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad.; 2014 [citado 20 de octubre de 2015]. Recuperado a partir de: [http://www.msssi.gob.es/estadEstudios/estadisticas/docs/siap/1Ord\\_san\\_territ\\_2014.pdf](http://www.msssi.gob.es/estadEstudios/estadisticas/docs/siap/1Ord_san_territ_2014.pdf)
288. BOE.es - Documento consolidado BOE-A-2004-2591 [Internet]. [citado 7 de octubre de 2015]. Recuperado a partir de: <http://www.boe.es/buscar/act.php?id=BOE-A-2004-2591>
289. Adenda por la que se modifica el concierto suscrito entre la Consejería de Sanidad de la Comunidad de Madrid y el Colegio Oficial de Farmacéuticos de Madrid por el que se fijan las condiciones para la colaboración de las Oficinas de Farmacia con el Sistema Sanitario de la Comunidad de Madrid. [Internet]. [citado 7 de octubre de 2015]. Recuperado a partir de: <http://www.madrid.org/cs/Satellite?blobcol=urldata&blobheader=application%2Fpdf&blobheadername1=Content-Disposition&blobheadervalue1=filename%3DADENDA+FIRMADA+OCTUBRE+2013.pdf&blobkey=id&blobtable=MungoBlobs&blobwhere=1352843222459&ssbinary=true>
290. Prestación farmacéutica - madrid.org - PortalSalud [Internet]. [citado 7 de octubre de 2015]. Recuperado a partir de: [http://www.madrid.org/cs/Satellite?cid=1159358499206&pagename=PortalSalud/Page/PTSA\\_pintarContenidoFinal](http://www.madrid.org/cs/Satellite?cid=1159358499206&pagename=PortalSalud/Page/PTSA_pintarContenidoFinal)
291. Seguridad Social:Trabajadores [Internet]. [citado 7 de octubre de 2015]. Recuperado a partir de: [http://www.seg-social.es/Internet\\_1/Trabajadores/PrestacionesPension10935/Asistenciasanitaria/RegimenGeneral/Contenido/30486](http://www.seg-social.es/Internet_1/Trabajadores/PrestacionesPension10935/Asistenciasanitaria/RegimenGeneral/Contenido/30486)
292. Reforma Sanitaria: Una reforma de futuro. [Internet]. Ministerios de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad.; 2012 [citado 7 de octubre de 2015]. Recuperado a partir de: <http://www.msssi.gob.es/gabinetePrensa/reformaSanidad/docs/cuadripticoReformaSanitaria.pdf>
293. Sobre medicamentos y farmacoconomía - 2011-0966\_Sobre\_medicamentos\_y\_farmacoconomia.pdf [Internet]. [citado 7 de octubre de 2015]. Recuperado a partir de: [http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-publicaciones-isciii/fd-documentos/2011-0966\\_Sobre\\_medicamentos\\_y\\_farmacoconomia.pdf](http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-publicaciones-isciii/fd-documentos/2011-0966_Sobre_medicamentos_y_farmacoconomia.pdf)