



Fatiga: historia, neuroanatomía y características psicopatológicas. Una revisión de la Literatura.

Fatigue: history, neuroanatomy and psychopathology characteristics. A review of the Literature.

Bruno Pedraz-Petrozzi ^{1,a;2,b}

RESUMEN

Se examina el fenómeno clínico conocido como “fatiga”, resumiendo los principales hallazgos vinculados a su definición y aspectos históricos, información epidemiológica, conceptos neuroanatómicos y descripción psicopatológica. Las correlaciones entre los distintos tipos de daño estructural y funcional son numerosas generando dudas en torno a la existencia del síntoma y planteándose entonces una redefinición. La búsqueda de mecanismos fisiopatológicos y objetivos terapéuticos evidencian también el interés de los investigadores. La fatiga causa una carga ingente en la salud global debido a la disfuncionalidad resultante, por lo que se sugiere una variedad de análisis psicométricos y categorización de los componentes conocidos a fin de dejar atrás todos los elementos de confusión encontrados previamente. Finalmente, se plantea la necesidad de que futuros estudios, luego de definir qué es lo que realmente está detrás de fatiga, identifiquen marcadores biológicos y busquen daños estructurales micro- o macroscópicos de forma tal que se pueda mejorar la calidad de vida de la población que la padece.

PALABRAS CLAVE: Psicopatología, fatiga, revisión.

SUMMARY

Clinical, historical and research aspects of the phenomenon known as “fatigue” are examined. A summary of the main findings regarding its history, epidemiological data, neuroanatomical and psychopathological descriptions, is presented. The correlations between the different types of structural and functional damage are numerous, which generates doubts about the symptom’s existence and forces a redefinition. The search of a physio-pathological mechanisms and therapeutic targets are also evidence of the interest of investigators. Fatigue is cause of significant impact on global health due to the resulting dysfunctionality; such is the reason for the suggestions of using psychometric and factorial analyses and a categorization of its known components in order to leave behind all the confusing elements previously found. It is necessary that future studies, after defining its underlying processes, focus on identifying biological markers and micro- and macroscopic structural damages, so that the quality of life of affected populations can be improved.

KEYWORDS: Psychopathology, fatigue, review.

INTRODUCCIÓN

El síntoma “fatiga” es una manifestación clínica que tiene correlación con diversas patologías y localizaciones en el Sistema Nervioso Central (SNC). El sujeto que se encuentra bajo los efectos de este

síntoma padece de una disminución del rendimiento, siendo de suma importancia para los costos del sistema de salud.

Existen reportes de que dicho síntoma afecta entre 10 a 33% de la población mundial (1). Por otro lado,

¹ Cognitive Neuroscience at Center for Psychiatry, Justus-Liebig Universität. Giessen, Hessen, Alemania.

² Facultad de Medicina Alberto Hurtado, Universidad Peruana Cayetano Heredia. Lima, Perú.

^a Candidato Doctoral (Ph.D); ^b Médico.

otros estudios reportan una prevalencia de 10,5% de la población (2,3).

Este síntoma suele presentarse en conjunto con otra enfermedad (secundario) y por ello, la literatura actual suele describir diversas comorbilidades entre fatiga y enfermedades médicas (4). Rara vez suele ser este fenómeno un desorden aislado (primaria) (4).

En el caso de enfermedades médicas se ha reportado, por ejemplo, que entre 70 a 90% de los pacientes con Esclerosis Múltiple (EM) presentan fatiga (5). Otro ejemplo, son las pacientes con cáncer cervical, quienes presentan el doble de veces fatiga a comparación de la población sin cáncer cervical que sufre de la misma (3). Finalmente, los pacientes con diagnósticos psiquiátricos (p.ej. depresión y ansiedad) presentan asociación con fatiga, generando una discapacidad física y mental adicional, además de un aumento en el uso de los recursos sanitarios (1).

Un punto interesante es el hecho que los pacientes hospitalizados presentan también fatiga como parte del curso de la enfermedad. Muchos de estos (70%) según un estudio han presentado fatiga durante el primer mes de admisión; dentro de este grupo, un 37% de los pacientes evaluados han presentado fatiga moderada o severa (6).

Este síntoma se encuentra presente no solo en enfermedades médicas, sino también como manifestación de ciertas etapas del ciclo biológico humano. Así mismo un estudio ha demostrado que fatiga es prevalente en adultos mayores (18,6% en varones y 28,1% en mujeres), además de ser un indicador de fragilidad (7).

En muchos estudios, como los mencionados arriba, se ha hallado que fatiga es uno de los principales síntomas que impulsa a una persona a buscar ayuda médica, sobretodo en el primer nivel de atención (7). Adicionalmente, este síntoma reduce significativamente la calidad de vida del individuo y siempre es asociado a resultados negativos relacionados a la salud (7). Por ejemplo, este síntoma contribuye significativamente a una calidad de vida relacionada con la salud alterada (HRQoL, por sus siglas en inglés) (3). El motivo de una disminución de la calidad de vida es el sentimiento de debilidad que aminora el rendimiento diario del sujeto (6).

Por todos estos motivos es que fatiga juega un rol importante en la salud pública y en la investigación

clínica. Comprendiendo los principales problemas y describiendo las manifestaciones más frecuentes de la fatiga permite poder generar nuevos blancos terapéuticos, por ejemplo, de forma en que se evite la alteración de la calidad de vida y reduciendo la dependencia de la población sobre el sistema sanitario. Es por ello que en este resumen se buscará analizar los principales hitos históricos y la definición de fatiga, como también los correlatos neuroanatómicos y psicopatológicos detrás de este fenómeno. Finalmente, nuestras descripciones propuestas serán aproximadas como recomendaciones para futuras investigaciones y perspectivas, todo ello basado en literatura científica.

Definición y breves aspectos históricos

La palabra “fatiga” proviene etimológicamente del latín y significa “cansarse” (lat. *fatigare*) o “estar saciado o extenuado” (lat. *ad fatim*, *affatum*) (8). Este término es también definido por la Real Academia de la Lengua Española como una “molestia ocasionada por un esfuerzo más o menos prolongado o por otras causas, y que en ocasiones produce alteraciones físicas” (9).

En el ámbito biomédico, la fatiga es para algunos investigadores concebida como algo que ocurre a lo largo de diversas actividades realizadas por el ser humano. El estrés prolongado suele ser el efecto detonante y genera así la fatiga. Dependiendo del individuo y sus circunstancias, la manifestación e intensidad de la fatiga (10).

Para otros investigadores, fatiga es un síntoma que se presenta como antelación o acompañamiento a otros eventos patológicos. Por ejemplo, para Coirault la fatiga fue definida como un estado de sufrimiento nervioso (en conjunto con insomnio) que constituye una fase prodromal para muchas enfermedades mentales (10).

Desde el siglo XX hasta la actualidad, la fatiga es definida como una lasitud o cansancio que se exterioriza en las esferas corporales y/o mentales (10).

La búsqueda sobre una correcta definición fenomenológica, sin embargo, ha sido una inquietud desde tiempos remotos. Adicionalmente, dado que la fatiga era un fenómeno muy común y no enteramente comprendido en la antigüedad, el manejo terapéutico divergía entre poblaciones según la aproximación al concepto de dicho fenómeno. De esta manera, existen reportes historiográficos sobre manejo terapéutico de la fatiga en las antiguas civilizaciones peruanas con *Erythoxylum coca* (col. hojas de coca). El problema

de la fatiga para estas poblaciones indígenas fue de mucha importancia, sobretodo entre los trabajadores campesinos y tropas de los imperios del país andino, debido a las largas distancias y al accidentado territorio que debían recorrer o trabajar (11).

En la antigua Roma, fue Galeno (130 - 201) quien describió por primera vez pacientes que presentaban molestias en el hemiabdomen superior y que se encontraban relacionadas con alteraciones emocionales (p.ej. miedo, tristeza, estrés) que se relacionaban con fatiga. A ello se le denominó “*Morbus hypocraticus*”, describiendo un subtipo de melancolía que se creía estar relacionado con la inundación del bazo en el hipocondrio con bilis negra (12).

Esta teoría, enteramente descrita con elementos hipocráticos, permaneció hasta el siglo XVII, en donde se descubrió la relación entre desórdenes neurovegetativos y afectivos, en donde se incluía la fatiga. Para poder separar el antiguo concepto de “melancolía” de las manifestaciones sintomáticas, se comenzó a hacer numerosas investigaciones fisiológicas. En este sentido, Willis y Sydenham fueron los autores que más produjeron acerca de la relación existente entre manifestaciones corporales y emocionales fundadas en estudios neurofisiológicos (12).

Hacia la segunda mitad del siglo XIX, George Miller Beard inició el uso del término “neurastenia” (“*A practical treatise on nervous exhaustion - Neurasthenia: its symptoms, nature, sequences and treatment*”) como forma de agrupación de todas las investigaciones previas para describir a aquellos pacientes con desórdenes psicológicos cuya queja principal era fatiga, ansiedad, tristeza y miedo. El trabajo de Beard, aunque cuestionado por carencias epistemológicas, se hizo rápidamente conocido (12). El concepto de Beard yacía en un desorden crónico funcional, que afecta indistintamente órganos y funciones, y que consiste en una ausencia o disminución de la función neuronal. Este concepto en sí, según los hallazgos de Beard explicarían el porqué de la fatiga, sobretodo en la neurastenia (12).

Durante el siglo XIX, y específicamente en el marco de la revolución industrial, Angelo Mosso comenzó a hacer trabajos acerca de fatiga y cansancio (10,13). La intención de Mosso y de su profesor Hugo Kronecker era poder establecer leyes y definición fisiológicas de fatiga a partir del trabajo muscular en modelos animales (10). Mosso trato de definir al cuerpo como una máquina imperfecta de vapor, el cual era alimentada con materia orgánica y mediante procesos metabólicos, el cuerpo con

ayuda del oxígeno y la respiración era capaz de producir energía y calor a través de la combustión. Durante el proceso, no sólo se producirían sustancias benéficas, sino también sustancias tóxicas. Por consiguiente, para Mosso la fatiga era un fenómeno químico que consistía la alteración de la liberación de estas sustancias tóxicas producidas tanto por el cuerpo como aquellas que eran respiradas. Adicionalmente, esta era la explicación porque la clase trabajadora (grupo de estudio de Mosso) a corto plazo desarrollaba fatiga (13).

Hacia la primera mitad del siglo XX, dada la insostenibilidad de la terminología empleada por Beard se procedió a eliminar de los diccionarios médicos el término “Neurastenia”. Ello se debió a que en ese entonces había un marco teórico psicoanalítico predominante que gobernaba las definiciones de los fenómenos neuropsiquiátricos. Según a la concepción freudiana de salud-enfermedad, los pacientes “neurasténicos” son neuróticos y no existe ninguna explicación biológica posible para poder sostener la sintomatología de dicho diagnóstico, incluyendo la fatiga. Gracias a ello, este término desapareció por completo en la década del 1960 (12).

Hacia finales del siglo XX, la aparición de nuevas descripciones sobre enfermedades inflamatorias e infecciosas, que involucró también la descripción de fatiga crónica y cansancio similar a como fue descrita en “neurastenia”, forzó a algunos investigadores y clínicos a “emplear” nuevamente el concepto, hasta llegar a desarrollar un nuevo concepto denominado “síndrome de fatiga crónica”. Hoy por hoy, fatiga es mencionado a través de la literatura científica como un síntoma principal de ciertas enfermedades infecciosas, inflamatorias y efectos colaterales medicamentosos (12).

Descripciones psicopatológicas

El interés sobre la investigación en fatiga existe desde que este problema se convirtió en un problema de salud pública, descrito anteriormente en el apartado de historia y definiciones. No obstante, la aproximación psicopatológica desde la descripción y conceptos han ayudado en nuestros días para generar ideas del fenómeno que se presenta ante nosotros.

Anteriormente y con frecuencia el fenómeno psicopatológico había sido descrito inicialmente en pacientes con esquizofrenia. Así pues, un estudio inglés, que buscó demostrar fatiga crónica en pacientes con esquizofrenia y compararlo con pacientes no

psicóticos depresivos, demostró que los pacientes con esquizofrenia presentaban niveles bajos y constantes de desenvolvimiento durante una tarea asignada a comparación de los pacientes depresivos no psicóticos (26). Se había comprobado que los pacientes con esquizofrenia no presentaban caídas súbitas y bruscas del desempeño en una tarea específica, como lo habría descrito Kraepelin.

Existen reportes en pacientes con esquizofrenia donde se describen como principales quejas fatiga, debilidad y dificultad para poder mantener los pensamientos adecuadamente, además de un aislamiento frecuente (27). Esta fatiga marcada, objetivada por el clínico, era una queja universal y casi frecuente, por lo que se comenzó a escrutar enfermedades comórbidas en pacientes con esquizofrenia (27).

Adicionalmente, estos pacientes presentan dificultades para mantener atención selectiva, lo cual viene también acompañado por fatiga y cansancio asociado al desenvolvimiento de una tarea determinada. Este evento se asoció en muchas ocasiones a una predisposición a deterioro y disrupción de las capacidades relacionadas con la cognición (28).

Dentro de la práctica de la medicina general, se ha observado que en la actualidad el síntoma de la fatiga se presenta más frecuentemente en pacientes con depresión (18.5%) (29). De este modo, fatiga ocupa también el segundo lugar dentro de las principales quejas de muchos de los pacientes que acuden a una consulta de medicina familiar (29).

Dentro de las reacciones psíquicas de sobrecarga, Wieser ha descrito la psicopatología de estas mismas incluyendo estrés y fatiga. Este autor afirma que las reacciones psíquicas de sobrecarga son aquellas que producen estrés y finalmente llevan a un estado de parálisis o fatiga, que caracteriza finalmente a una fase de adaptación incompleta. Los sujetos que sufren de estas reacciones de sobrecarga tienden a estar en activación constante, llevándolos a una resistencia prolongada a la regulación interna y posteriormente a una reacción fatigante. Esto desemboca en una irregularidad en la normal regulación biológica del sujeto, de forma que hace que el individuo perciba una sensación de agotamiento constante.

Toda esta teoría, que descansa en el modelo de Hans Selye sobre los síndromes generales de adaptación, señala que la subsecuente decadencia en la performance de una tarea debido a una reacción de sobrecarga y una

irregular fase de adaptación, hace que la persona se encuentre copada con dicha tarea permaneciendo en una constante falla con relación a la tarea planificada e intencionada. Esto ocurre, por ejemplo, en actividades monótonas (p.ej. trabajo rutinario) en donde la repetición de una tarea o la presencia de actividades periódica lleva que ciertos sujetos sientan una carga constante que resulta en una reacción de sobrecarga, que no termina si la persona no hace la decisión de abortar con dicha actividad constante (30). Esto explicaría de alguna manera el porqué del cansancio en aquella clase trabajadora en la que Mosso describió sus primeros trabajos sobre fatiga empleando fisiología experimental (10,13,30).

Instrumentos de medición en fatiga

En la actualidad, la comunidad científica busca definir el concepto de fatiga de manera que pueda ser medible con cuestionarios, escalas o bien empleando conceptos de psicometría. Debido a la dificultad, sin embargo, que ha traído la definición de fatiga como fenómeno, es esta definición un reto actual para la comunidad científica. El hecho de que muchos científicos buscan un instrumento ideal para definir fatiga viene con el hecho de que es necesario conocer el fenómeno clínico o bien la psicopatología clínica en cada tipo de paciente (31,32).

No obstante, los intentos por generar instrumentos que midan fatiga de manera aproximadamente no se han aminorado. Este es el caso, por ejemplo, de la validación del Inventario Multidimensional para Fatiga de 20 ítems (MFI-20) en pacientes con esquizofrenia. De manera que se valide el concepto fue requerido muchos conceptos y componentes que son basadas en la psicopatología fenomenológica, a saber: fatiga general, fatiga física, fatiga mental, actividad diaria reducida y motivación reducida. Durante la validación de dicho instrumento, se halló que los pacientes con esquizofrenia sufrían más frecuentemente de fatiga física y motivación reducida que otros grupos analizados en este estudio (32).

Otros componentes psicopatológicos considerados y empleados por la comunidad científica para la validación de instrumentos capaces de medir fatiga fueron: disminución de la energía, cansancio, disminución de la resistencia física (actividad física), debilidad generalizada, sensación de pesadez en los brazos o piernas, sensación de pesadez generalizada, lentitud, disminución de la motivación, disminución del interés, disminución del esfuerzo o iniciativa, disminución de la concentración, disminución de la atención, lentitud

del pensamiento, reducción de la nitidez mental (31). Basados en estos criterios, se han hecho diversas escalas, que han mostrado niveles elevados de validez interna y externa, con significancia estadística (31).

Todo esto muestra que los fenómenos y criterios psicopatológicos de fatiga son visibles y de hecho pueden ser medibles, pero aún hay presentes problemas metodológicos y conflictos de manera que se pueda definir bien que realmente es lo que se busca, que realmente es lo que se mide y si lo que se mide realmente existe o no.

Finalmente señalar que fatiga es un síntoma, o bien también podría ser un síndrome, que no solo se presenta en su mayoría en enfermedades psiquiátricas. La presencia de fatiga está también en las enfermedades crónicas, infecciosas, intoxicaciones, etc. Por ello, la tabla n°1 esquematiza y representa la gran mayoría de las enfermedades que presentan fatiga a considerar (29,33–36). Un ejemplo sería fatiga en pacientes con miastenia gravis (MG). El decaimiento de las facultades cognitivas debido a la fatiga producida por la enfermedad es bien conocida y reportada (37). Así como esta enfermedad, existen otras patologías relacionadas con fatiga que se encuentran descritas en la tabla a continuación.

Conceptos y hallazgos neuroanatómicos

Es importante hacer una revisión de los conceptos neuroanatómicos dada la conexión existente en relación a la fatiga. Esto ayudará en alguna medida, comprender la base biológica de la fatiga y las alteraciones diversas del SNC en diversos fenómenos que producen fatiga. Se discutirá entonces, a partir del método por imágenes empleado, las diversas características halladas en pacientes que presentaron fatiga.

Imagenología y fatiga

En varios reportes realizados sobre adultos jóvenes fatigados sin enfermedad previa, se han descrito diversos daños estructurales o función anormal. En estos casos, fatiga estaba correlacionada con alteraciones microestructurales en el putamen derecho, globo pálido y núcleo caudado. Este fenómeno se creía que ocurría principalmente debido a una función anormal del sistema motor y de las áreas del sistema dopaminérgico de los ganglios basales, cuya función se asocia también a la recompensa (14).

Existen también comparaciones realizadas entre sujetos sanos y pacientes con síndrome de fatiga

crónica (CFS), en la cual estos pacientes muestran una disminución de la conectividad funcional evaluada mediante resonancia magnética funcional (fMRI). La varianza de la conectividad funcional entre grupos era en un 72% explicada por depresión, edad, memoria de trabajo y fatiga (16).

En otro estudio, donde se hizo una comparación estructural en relación a fatiga a través de imágenes por difusión y tensión (DTI) en pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico (LES) e individuos sanos, se evidenció que los pacientes con LES tenían una difusión media (MD) muy alta en todos los tractos y una anisotropía fractal (FA) baja en el esplenio, y en ambas ramas del cíngulo. No obstante, en estos últimos pacientes se muestra una FA significativamente elevada en el genu y en el tracto corticoespinal izquierdo. Estos resultados hallados se correlacionan con altas tasas de fatiga, ansiedad y depresión, en comparación con los controles sanos (17).

Otros reportes, donde se comparan pacientes (de cualquier diagnóstico) con fatiga y controles sanos, evidenciaron un adelgazamiento de la corteza del cíngulo derecha y el precúneo. Lo interesante, fue el hecho de que los pacientes diagnosticados con depresión y fatiga mostraban más alteraciones estructurales que aquellos que tenían cualquier otro diagnóstico y fatiga. Las diferencias se hallaban principalmente en la ínsula derecha e izquierda, en la corteza olfatoria izquierda, en el giro recto izquierdo, en los polos temporales medial y superior-derecho, en la corteza media-derecha del cíngulo y en la corteza media-izquierda del cíngulo (18).

Siendo EM una patología con alta frecuencia de pacientes fatigados, se han reportado diversos hallazgos en relación a las principales áreas cerebrales dañadas en EM que se cree producen fatiga. Se sabe, de esta manera, que los pacientes con EM y fatiga tienen una reducción significativa de la fracción global de la sustancia gris cerebral mas no con la sustancia blanca. Al mismo tiempo, se evidencia una marcada reducción de la sustancia gris en las regiones del tálamo (19).

Otros autores describen asociación entre severidad de fatiga en pacientes con EM y alteraciones en la conectividad producidas en los ganglios basales, en las cortezas frontales y parietales (20). De la misma manera, se describe una correlación positiva con la conectividad de ambos núcleos caudados y su conexión con la corteza motora (20).

Tabla 1. Principales diagnósticos que presentan fatiga como sintomatología (38).

Causas Psicogénicas:	Desórdenes infecciosos e inmunológicos:
<ol style="list-style-type: none"> 1. Ansiedad. 2. Depresión. 3. "Burn-Out". 4. Distimia. 5. Psicosis. 6. Demencia. 7. Somatización. 8. Síndrome Premenstrual. 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Tuberculosis. 2. VIH-SIDA. 3. Toxoplasmosis. 4. Brucelosis. 5. Malaria 6. Hepatitis B o C. 7. Borreliosis. 8. Sífilis. 9. Virus Epstein - Barr. 10. Citomegalovirus. 11. Candidiasis Crónica. 12. Virus JC. 13. Pielonefritis Crónica. 14. Granuloma Dental. 15. Sinusitis. 16. Influenza. 17. Rinitis Alérgica. 18. Fiebre de origen oscuro. 19. Resfriado común.
<p>Desórdenes Neurológicos:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Apnea del sueño. 2. Esclerosis Múltiple. 3. Enfermedad de Parkinson. 4. Trauma encefalocraneano. 5. Narcolepsia. 6. Tumores del SNC. 7. Miastenia Gravis. 8. Encefalomiелitis. 	
<p>Endocrinopatías y Desórdenes Metabólicos:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Diabetes Mellitus. 2. Coma diabético. 3. Hipoglicemia. 4. Hipotiroidismo 5. Hipertiroidismo apático. 6. Hiperparatiroidismo. 7. Obesidad 8. Síndrome Metabólico. 9. Hipercalcemia. 10. Insuficiencia Adrenal. 11. Enfermedad de Addison. 12. Enfermedad de Cushing. 13. Enfermedad de Sheehan. 14. Panhipopituitarismo. 15. Síndrome de Conn. 16. Mixedema. 17. Síndrome de Gilbert. 18. Falla Hepática. 19. Insuficiencia Renal Crónica. 	<p>Desórdenes Hematológicos - Neoplásicos:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Anemia 2. Leucemia 3. Linfoma 4. Síndrome Mielodisplásico. 5. Malignidad oculta. 6. Carcinoma.
<p>Enfermedades del Tejido Conectivo:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Artritis reumatoide. 2. Lupus Eritematoso Sistémico. 	<p>Desórdenes Gastrointestinales:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Enfermedad celiaca. 2. Reflujo esofágico. 3. Malignidad Gastroenterológica (p.ej. cáncer pancreático). 4. Enfermedad Inflamatoria Intestinal. <p>Enfermedades Cardio-Pulmonares:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Insuficiencia cardíaca crónica. 2. Isquemia Cardíaca. 3. Arritmia. 4. Enfermedad de Montaña. 5. EPOC. 6. Enfermedad Vasculat periférica.

En algunos estudios hay la tendencia de relacionar fatiga con vigilia y atención, debido a los hallazgos neuroanatómicos. Nuevamente en pacientes con EM se halló que existe una asociación entre fatiga y atrofia de las redes neuronales fronto-parietales, de manera especial,

en el hemisferio derecho. Todo ello se evidencia tener relación con una degeneración parcial de estructuras subcorticales, como por ejemplo el tálamo e hipotálamo. Estas estructuras, adicionalmente, están vinculadas con alerta y vigilancia (también relacionado con el sistema

“huida o lucha”) en el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal (HHA). Adicionalmente, la disrupción estructural de este sistema causa un desbalance en noradrenalina e histamina, que como consecuencia produce el efecto soporífero de la fatiga (21).

Estudios postmortem y fatiga

La demostración de los hallazgos por imágenes tienen su demostración en estudios postmortem. En estos estudios, se encontró que los pacientes que habían presentado fatiga previamente presentaban lesiones hipotalámicas y las recientemente activas contenían células demielinizadas, macrófagos HLA-positivos, macrófagos CD68-positivos y un aumento de neuronas CRH-VP inmunoreactivas en el hipotálamo (22–24).

Existe además un aumento de la desmielinización de la sustancia gris, adicionalmente a la disminución de la fracción reportada por otros estudios. Este aumento de la desmielinización es producida principalmente en el núcleo caudado y en el hipotálamo de forma muy extensiva, seguido por el tálamo, putamen y globo pálido (25). Estas lesiones contribuyen de manera especial a lo relacionado con la fatiga (25).

Como podemos ver, la importancia de la localización y caracterización de la fatiga desde un esquema neurobiológico es hasta nuestros días relevante, no solo por el gran tema que representa este problema para la población, pero también como un gran enigma, pues hasta el momento no se ha podido delimitar un área o estructura específica que pueda mostrar un blanco terapéutico específico para pacientes padecen de los efectos de la fatiga.

CONCLUSIONES

Como podemos ver en este breve resumen, fatiga es un fenómeno médico amplio que hasta el momento es problemático para poder definir de manera precisa. No obstante, es un síntoma común que muchos pacientes con diferentes diagnósticos señalan durante la exploración clínica. No sabemos precisamente si este síntoma corresponde enteramente a un fenómeno medible o es netamente un sentimiento que tiene múltiples dimensiones y está interconectado con muchos aspectos de la vida.

Vemos además que la fatiga es un síntoma con origen en el SNC y que está interconectado con otras funciones neuronales. Con respecto a las interconexiones, por ejemplo, cuando un nervio alcanza un músculo,

sabemos que este primero cumple una función determinada y el sistema de interacciones es reducido. Cuando las interacciones crecen, como es el caso de la fatiga, las estructuras y variables se vuelven más complejas y la definición de una estructura y función no es fácilmente alcanzable, por lo que las especulaciones crecen alrededor del fenómeno. En conclusión, cuando el sistema se vuelve más complejo e interacciona con diversas estructuras y variables al mismo tiempo, la definición y comprensión se vuelve complicada y debatible entre diversos investigadores.

Esto mismo pasa con fatiga, pues no sabemos en realidad si este síntoma realmente existe como tal o es un conjunto de diversos fenómenos dentro de un mismo saco. En caso existiese, la interacción entre los sentimientos (subjetivo) y el fenómeno real (objetivo) es muy complejo de delimitar, y tomaría por lo tanto mucho tiempo para dividirlos correctamente y definir exactamente qué es realmente fatiga.

Es posible que, debido a las diversas interacciones del fenómeno “fatiga”, lo hemos llamado un fenómeno multidimensional cuando realmente no sabemos si todo en su conjunto realmente pertenece a una misma familia. Por ello, urge la necesidad de estudios que se concentren en definir realmente la existencia de este síntoma, que causa una carga global, haciendo estudios psicométricos avanzados y análisis factorial, categorizando los componentes de lo que hasta el momento conocemos y dejando a un lado aparte todos los elementos confusores que fueron previamente añadidos, para obtener finalmente mayor pureza en el análisis estadístico. Adicionalmente, la definición de biomarcadores, daño estructural, funcional y de la conectividad es de suma importancia para desarrollo de futuros tratamientos que ayuden a mejorar la calidad de vida en la población mundial con fatiga.

Como conclusión final, entendemos que la fatiga tiene un efecto histórico y actual en la población general. Las correlaciones entre los diferentes tipos de estructuras y funciones alteradas son numerosas, y esto hace que dudemos acerca de la existencia de un síntoma tan difuso y que abarca muchas diversas correlaciones. Finalmente ello nos obliga redefinir qué cosa es fatiga. Debido a la falta de una adecuada definición, somos testigos de la gran preocupación que se genera alrededor de la sociedad científica alrededor de este síntoma, a través de la búsqueda de un mecanismo fisiopatológico y de un blanco terapéutico. Por el momento no somos capaces de esclarecer del todo el problema y por lo tanto debemos emprender nuevas pesquisas sobre la temática

cuestionándonos que es lo que realmente se encuentra detrás de este síntoma tan frecuente a nivel mundial.

Divulgación de información financiera relacionada con la investigación objeto de este artículo: Todos los autores declaran no tener relación financiera alguna con objeto de este artículo.

Recursos financieros: Ninguno que declarar.

Conflicto de intereses: los autores no presentan conflicto de intereses.

Correspondencia:

Dr. Bruno Pedraz-Petrozzi
Klinikstrasse 36a
D-35392 Giessen
Alemania
Correo electrónico: Bruno.Pedraz@med.uni-giessen.de

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Smartt C, Medhin G, Alem A, Patel V, Dewey M, Prince M, et al. Fatigue as a manifestation of psychosocial distress in a low-income country: A population-based panel study. *Trop Med Int Heal*. 2016;21(3):365–72. DOI: <http://doi.wiley.com/10.1111/tmi.12658>
2. Loge JH, Ekeberg Ø, Kaasa S. Fatigue in the general Norwegian population: Normative data and associations. *J Psychosom Res*. 1998;45(1):53–65.
3. Steen R, Dahl AA, Hess SL, Kiserud CE. A study of chronic fatigue in Norwegian cervical cancer survivors. *Gynecol Oncol*. 2017; 146(3): 630–5. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2017.05.028>
4. Hockey R. *The psychology of fatigue: work, effort and control*. Cambridge: Cambridge University Press; 2013.
5. Chinnadurai SA, Venkatesan SA, Shankar G, Samivel B, Ranganathan LN. A study of cognitive fatigue in Multiple Sclerosis with novel clinical and electrophysiological parameters utilizing the event related potential P300. *Mult Scler Relat Disord*. 2016;10:1–6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.msard.2016.08.001>
6. Gabbe BJ, Cleland H, Watterson D, Schrale R, McRae S, Taggart S, et al. Predictors of moderate to severe fatigue 12 months following admission to hospital for burn: Results from the Burns Registry of Australia and New Zealand (BRANZ) Long Term Outcomes project. *Burns*. 2016;42(8):1652–61. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.burns.2016.08.036>
7. Mueller-Schotte S, Bleijenberg N, van der Schouw YT, Schuurmans MJ. Fatigue as a long-term risk factor for limitations in instrumental activities of daily living and/or mobility performance in older adults after 10 years. *Clin Interv Aging*. 2016;11(3):1579–87. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.msard.2016.08.001>
8. Oxford University Press. *Fatigue*. New York: Oxford University Press; 2017. (Citado el 3 de noviembre del 2017) Disponible en: <https://en.oxforddictionaries.com/definition/fatigue>
9. Real Academia Española. *Practicar*. Madrid: Real Academia Española; 2014. (Citado el 3 de noviembre del 2017) Disponible en: <http://lema.rae.es/drae/?val=practica>
10. Berrios GE. Feelings of fatigue and psychopathology: A conceptual history. *Compr Psychiatry*. 1990;31(2):140–51.
11. Gutiérrez-Noriega C. Acción de la cocaína sobre la resistencia a la fatiga en el perro. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 1944; 3:329–40. (Citado el 3 de noviembre del 2017) Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1726-46341944000400004&nrm=iso
12. Schäfer ML. Zur geschichte des neurastheniekonzeptes und seiner modernen varianten Chronic-Fatigue-Syndrom, fibromyalgie sowie multiple chemische sensitivität. *Fortschritte der Neurol Psychiatr*. 2002; 70(11): 570–82. (Citado el 3 de noviembre del 2017) Disponible en: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-2002-35174>
13. Roldán DP. Discursos alrededor del cuerpo, la máquina, la energía y la fatiga: hibridaciones culturales en la Argentina fin-de-siècle. *História, Ciências, Saúde-Manguinhos*. 2010; 17(3): 643–61. (Citado el 3 de noviembre del 2017) Disponible en: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-59702010000300005&lng=es&lng=es
14. Nakagawa S, Takeuchi H, Taki Y, Nouchi R, Kotozaki Y, Shinada T, et al. Basal ganglia correlates of fatigue in young adults. *Sci Rep*. 2016; 6(1): 21386. (Citado el 3 de noviembre del 2017) Disponible en: <http://www.nature.com/articles/srep21386>
15. Tanaka M, Ishii A, Watanabe Y. Neural effects of mental fatigue caused by continuous attention load: A magnetoencephalography study. *Brain Res*. 2014;1561:60–6.
16. Wortinger LA, Glenne M, Endestad T, Bruun V. Altered right anterior insular connectivity and loss of associated functions in adolescent chronic fatigue syndrome. *PLoS One*. 2017;12(9):1–17.
17. Wiseman S, Bastin M, Hamilton I, Hunt D, Ritchie S, Amft E, et al. Fatigue and cognitive function in systemic lupus erythematosus: associations with white matter microstructural damage: A diffusion tensor MRI study and meta-analysis. *Lupus*. 2016; 0: 1–10.
18. Hanken K, Eling P, Klein J, Klaene E, Hildebrandt H. Different cortical underpinnings for fatigue and

- depression in MS? *Mult Scler Relat Disord*. 2016; 6: 81–6. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.msard.2016.02.005>
19. Wilting J, Rolfsnes HO, Zimmermann H, Behrens M, Fleischer V, Zipp F, et al. Structural correlates for fatigue in early relapsing remitting multiple sclerosis. *Eur Radiol*. 2016; 26(2):515–23.
 20. Finke C, Schlichting J, Papazoglou S, Scheel M, Freing A, Soemmer C, et al. Altered basal ganglia functional connectivity in multiple sclerosis patients with fatigue. *Mult Scler J*. 2015;21(7):925–34. (Citado el 3 de noviembre del 2017) Disponible en: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1352458514555784>
 21. Hanken K, Eling P, Hildebrandt H. Is there a cognitive signature for MS-related fatigue? *Mult Scler J*. 2015;21(4): 376–81. (Citado el 3 de noviembre del 2017) Disponible en: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1352458514549567>
 22. Huitinga I, Erkut ZA, Van Beurden D, Swaab DF. Impaired hypothalamus-pituitary-adrenal axis activity and more severe multiple sclerosis with hypothalamic lesions. *Ann Neurol*. 2004; 55(1):37–45.
 23. Huitinga I, De Groot CJA, Van der Valk P, Kamphorst W, Tilders FJH, Swaab DF. Hypothalamic lesions in multiple sclerosis. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2001; 60(12): 1208–18. Doi: <https://doi.org/10.1136/jnnp.2009.198192>
 24. Qiu W, Raven S, Wu J-S, Bundell C, Hollingsworth P, Carroll WM, et al. Hypothalamic lesions in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2011;82(7):819–22. Doi: <http://dx.doi.org/10.1136/jnnp.2009.198192>
 25. Haider L, Simeonidou C, Steinberger G, Hametner S, Grigoriadis N, Deretzi G, et al. Multiple sclerosis deep grey matter: the relation between demyelination, neurodegeneration, inflammation and iron. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2014;85(12):1386–95. Doi: <http://dx.doi.org/10.1136/jnnp-2014-307712>
 26. Wadsworth W V, Wells BWP, Scott RF. A comparative study of the fatigability of a group of chronic schizophrenics and a group of hospitalized non-psychotic depressives. *Br J Psychiatry*. 1962; 108(454): 304–8. Doi: <https://doi.org/10.1192/bjp.108.454.304>
 27. Varsamis J, Adamson JD. Somatic Symptoms in Schizophrenia. *Can Psychiatr Assoc J*. 1976 Feb 26;21(1):1–6. (Citado el 3 de noviembre del 2017) Disponible en: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/070674377602100101>
 28. Everett J, Laplante L, Thomas J. The Selective Attention Deficit in Schizophrenia. *J Nerv Ment Dis*. 1989;177(12):735–8. (Citado el 3 de noviembre del 2017) Disponible en: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00005053-198912000-00004>
 29. Stadje R, Dornieden K, Baum E, Becker A, Biroga T, Bösner S, et al. The differential diagnosis of tiredness: a systematic review. *BMC Fam Pract*. 2016;17(1):147. Doi: <https://doi.org/10.1186/s12875-016-0545-5>
 30. Wieser S. Psychische Überforderungsreaktionen. *Arch für Psychiatr und Nervenkrankheiten Ver mit Zeitschrift für die Gesamte Neurol und Psychiatr*. 1962; 203(4):452–61. (Citado el 3 de noviembre del 2017) Disponible en: <http://link.springer.com/10.1007/BF00356309>
 31. Targum SD, Hassman H, Pinho M, Fava M. Development of a clinical global impression scale for fatigue. *J Psychiatr Res*. 2012;46(3):370–4. Doi : <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpsychires.2011.12.001>
 32. Hedlund L, Gyllensten AL, Hansson L. A Psychometric Study of the Multidimensional Fatigue Inventory to Assess Fatigue in Patients with Schizophrenia Spectrum Disorders. *Community Ment Health J*. 2015;51(3):377–82.
 33. Gorroll A, May L, Mulley AJ (Eds). Differential of chronic fatigue. *UpToDate*; 2018. (Citado el 10 de noviembre del 2017) Disponible en: https://bibvirtual.upch.edu.pe:2148/contents/image?imageKey=PC%2F56425&topicKey=PC%2F2783&source=outline_link&search=chronic%20fatigue&selectedTitle=3~140
 34. Donnachie E, Schneider A, Mehring M, Enck P. Incidence of irritable bowel syndrome and chronic fatigue following GI infection: a population-level study using routinely collected claims data. *Gut*. 2017;gutjnl-2017-313713. Doi: <http://dx.doi.org/10.1136/gutjnl-2017-313713>
 35. Montoya JG, Holmes TH, Anderson JN, Maecker HT, Rosenberg-Hasson Y, Valencia IJ, et al. Cytokine signature associated with disease severity in chronic fatigue syndrome patients. *Proc Natl Acad Sci*. 2017; 114(34): E7150–8. doi: <http://www.pnas.org/lookup/doi/10.1073/pnas.1710519114>
 36. 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*. 2006; 23(5):239-44.
 37. Jordan B, Schweden TLK, Mehl T, Menge U, Zierz S. Cognitive fatigue in patients with myasthenia gravis. *Muscle Nerve*. 2017; 8:449–57. doi: <http://doi.wiley.com/10.1002/mus.25540>
 38. Sailer C, Wasner S. *Differenzial diagnose pocket*. Germany: Boerm Bruckmeier; 2014.

<p>Recibido: 22/04/2018 Aceptado: 17/09/2018</p>
--