



Original

El rol de la depresión en el déficit cognitivo del paciente con síndrome de fatiga crónica[☆]

Pilar Santamarina-Pérez^{a,*}, Verónica Freniche^a, Francisco Jose Eiroa-Orosa^a, Guillem Llobet^a, Naia Sáez^a, José Alegre^b y Carlos Jacas^a

^aServicio de Psiquiatría, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España

^bUnidad de Fatiga Crónica, Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 30 de abril de 2010

Aceptado el 6 de julio de 2010

On-line el 9 de diciembre de 2010

Palabras clave:

Síndrome de fatiga crónica

Tests neuropsicológicos

Depresión

RESUMEN

Fundamento y objetivo: Analizar el rol de la depresión en el déficit cognitivo del paciente con síndrome de fatiga crónica (SFC).

Pacientes y método: Un total de 57 mujeres con diagnóstico de SFC fueron evaluadas mediante tests neuropsicológicos que incluían medidas de atención (CalCap, Control Mental del WMS-III, PASAT, dígitos directos e inversos del WAIS-III y *symbol digit modalities test* [SDMT]) funciones ejecutivas (test Stroop, *Trail Making Test* [TMT A y B], FAS y Torre de Londres), memoria (Test de Aprendizaje Auditivo-Verbal [TAAVL] y Test de la Figura Compleja de Rey [FCR]) y velocidad psicomotora (*Grooved Pegboard*). Las puntuaciones directas fueron ajustadas de acuerdo a datos normativos y transformadas a puntuaciones típicas. La muestra fue dividida en dos grupos en función de la presencia o no de depresión, evaluada mediante entrevista clínica y la administración de la Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión (HAD). Las puntuaciones de los test neuropsicológicos fueron comparadas entre ambos grupos de pacientes.

Resultados: Los pacientes con SFC presentaron déficit cognitivo en funciones atencionales y ejecutivas, independientemente de la presencia de depresión. No se observaron diferencias significativas en funciones cognitivas entre los dos grupos de pacientes.

Conclusiones: Estos datos sugieren que el déficit cognitivo que presentan los pacientes con SFC no es secundario a la depresión. Se debería tener en cuenta este resultado en la implementación de un programa terapéutico en estos enfermos.

© 2010 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

The role of depression in cognitive impairment in patients with chronic fatigue syndrome

ABSTRACT

Background and objective: To analyze the role of depression in cognitive deficits of patients with chronic fatigue syndrome (CFS).

Patients and methods: 57 women with CFS were assessed by neuropsychological tests that included measures of attention: CalCap, Mental control of the WMS-III, PASAT, forward and backward digits (WAIS-III), symbol digit modalities test (SDMT); executive functions: Stroop Test, Trail Making Test (TMT A y B), FAS, Tower of London; memory: Auditory-Verbal Learning Test (AVL), Rey Complex Figure (RCF), and psychomotor skills: Grooved Pegboard. The raw scores on the tests were adjusted according to normative data and transformed to T scores. The sample was divided into two groups based on the presence or absence of depression, assessed by clinical interview and administration of the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS). This study compared neuropsychological test scores between the two groups.

Results: CFS patients showed cognitive deficit in attention and executive functions, regardless of the presence of depression. There were no significant differences between the two CFS groups.

Keywords:

Chronic Fatigue Syndrome

Neuropsychological tests

Depression

[☆] El rol de la depresión en el déficit cognitivo del paciente con síndrome de fatiga crónica.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: psantamarina@vhebron.net (P. Santamarina-Pérez).

Conclusions: The cognitive impairments in patients with CFS are not secondary to the presence of depression. These results should be taken into account in the implementation of therapeutic programs in these patients.

© 2010 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

La fatiga es un fenómeno muy frecuente entre la población general. Sin embargo, cuando hablamos del síndrome de fatiga crónica (SFC) se hace referencia a fatiga prolongada durante al menos 6 meses, vivida como un agotamiento físico y mental grave, de causa no explicada y que cuyas manifestaciones clínicas cumplen al menos 4 de los siguientes criterios diagnósticos: alteración subjetiva de la memoria, odinofagia, adenopatía cervical o axilar dolorosa, mialgia, cefalea de inicio reciente o de características diferentes de la habitual, poliartralgia sin signos inflamatorios, sueño no reparador y malestar postesfuerzo durante más de 24 horas¹.

El déficit cognitivo es uno de los síntomas más frecuentes en el enfermo con SFC, siendo una de las principales causas de discapacidad funcional. Entre el 85-95% de estos pacientes refieren déficit de concentración, memoria, fluidez verbal y entrecimiento en el procesamiento de información².

Los estudios neuropsicológicos realizados durante los últimos 20 años han encontrado déficit cognitivo asociado al SFC. Sin embargo, los resultados son inconsistentes en cuanto al perfil cognitivo que presentan estos pacientes³. Algunos estudios muestran déficit de memoria verbal^{4,5}, frente a otros que no confirman dichos hallazgos⁶⁻⁹. Hay estudios que muestran déficit en funciones ejecutivas, concretamente en el *Trail Making Test-B* (TMT-B), Stroop y FAS^{4,10}, mientras que otros autores no encuentran alteradas dichas funciones^{7-9,11}. Estas inconsistencias posiblemente son secundarias a limitaciones metodológicas, como el tipo de muestra seleccionada, la batería neuropsicológica utilizada, la heterogeneidad diagnóstica y la comorbilidad psiquiátrica¹². A pesar de ello, la mayoría de los estudios concluyen que los pacientes con SFC presentan déficit en velocidad de procesamiento de información^{3,4,9,13} y en atención^{3,9,14}.

La naturaleza y el alcance de la disfunción cognitiva asociada al SFC es todavía desconocida. Una de las hipótesis más extendida es que el déficit cognitivo en estos pacientes es secundario a factores emocionales¹². Esta hipótesis se basa en el efecto negativo que los trastornos psiquiátricos, concretamente la depresión y la ansiedad, tienen sobre el rendimiento cognitivo¹⁵. A su vez, la evidencia muestra una fuerte asociación entre fatiga crónica y trastornos psiquiátricos¹⁶, con solapamiento de síntomas entre ambas enfermedades como es el déficit de concentración y memoria. Esto ha conducido al estudio de los factores que pueden ayudar a distinguir entre ambas patologías y a identificar grupos de pacientes con SFC con características más homogéneas.

Algunos estudios han encontrado que variables como los estresores vitales negativos y los antecedentes psiquiátricos familiares son más frecuentes en el SFC con comorbilidad psiquiátrica, frente al neuroticismo que se asocia a SFC independientemente de la comorbilidad psiquiátrica¹⁷.

El estudio de las funciones cognitivas amplía el conocimiento de los factores comunes y diferenciales a ambas enfermedades. Sin embargo, hasta el momento, los datos son contradictorios. Hay hallazgos que muestran la influencia de la depresión sobre las funciones cognitivas, concretamente en memoria¹⁸, en funciones motoras y velocidad de procesamiento de información¹⁹ y en funciones ejecutivas²⁰. En contraste, otros estudios encontraron que la depresión no influía sobre las funciones cognitivas en pacientes con SFC^{8,9,13,14}.

Posiblemente estos datos se deben a diferentes metodologías empleadas: método para diagnosticar la depresión, escala de depresión utilizada, grupos de pacientes incluidos, inclusión de la variable depresión como covariable frente a comparación de grupos (con y sin depresión), etc. Así y todo, cabe destacar que la gran mayoría de los estudios incluyen alguna medida de depresión para controlar sus efectos sobre la función cognitiva.

La relevancia de este estudio radica en la no existencia de datos concluyentes acerca del origen del déficit cognitivo en el SFC y las habituales quejas cognitivas del paciente, independientemente de la depresión. Por tanto, el objetivo de este estudio es determinar el rol de la depresión en el déficit cognitivo en el SFC. La hipótesis de partida es que los pacientes con SFC presentarán déficit cognitivo independientemente de la presencia de depresión.

Pacientes y método

Sujetos

La muestra estuvo formada por un total de 57 mujeres de edades comprendidas entre 30 y 61 años. Las pacientes fueron diagnosticadas de SFC siguiendo los criterios de Fukuda et al¹ en la Unidad de Fatiga Crónica del Hospital Universitario Vall d'Hebron. La selección de la muestra se realizó entre octubre de 2008 y septiembre de 2009. Los criterios de inclusión fueron: 1) ser mujer y tener entre 18 y 65 años, y 2) diagnóstico de SFC. Los criterios de exclusión fueron: 1) diagnóstico actual de esquizofrenia, trastorno bipolar, consumo de sustancias o trastorno de la conducta alimentaria; 2) duración del SFC superior a 15 años; 3) fatiga secundaria a condición médica o psiquiátrica; y 4) otra enfermedad médica que cursa con alteraciones cognitivas.

Para comprobar el papel de la depresión en el funcionamiento cognitivo, se dividió la muestra de SFC en dos grupos, en función de la presencia de depresión. Se excluyeron los varones del estudio al no conseguir una proporción representativa, ya que al considerar la influencia del sexo sobre la función cognitiva²¹ los cálculos deberían ser controlados por sexo. Como se puede ver en el apartado de análisis estadístico, hubiésemos necesitado al menos 15 varones por grupo para realizar los cálculos correspondientes.

Material

Una psicóloga clínica realizó la entrevista clínica para determinar la presencia de depresión siguiendo los criterios diagnósticos del Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales texto revisado, DSM-IV-TR²². El grupo de SFC con depresión se definió a partir de la presencia de un diagnóstico de trastorno adaptativo depresivo, distimia o trastorno depresivo mayor evaluado mediante dicha entrevista. Además, para complementar el diagnóstico de depresión, se administró la Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión (HAD), concretamente la subescala de depresión, considerando como punto de corte una puntuación igual o superior a 9²³. Todos los pacientes que fueron diagnosticados en la entrevista de cualquiera de las tres formas de depresión puntuaron alto en la escala. Para evaluar la fatiga se utilizó la Escala de Intensidad de la Fatiga²⁴ y el cuestionario de personalidad de Zuckerman-Kuhlman (ZKPQ)²⁵ para evaluar neuroticismo.

La función cognitiva fue evaluada mediante la administración de una batería de tests neuropsicológicos seleccionada a partir de

estudios previos^{4,9}. Para atención se administraron: *California Computerized Assessment Package (CalCap)*²⁶, *Control Mental del Wechsler Memory Scale-III (WMS- III)*²⁷, *Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT)*²⁸, *Dígitos de Wechsler Adult Intelligence Scale-III (WAIS III)*²⁹ y *Symbol digit modalities test (SDMT)*³⁰. Para funciones ejecutivas se administraron: *Test Stroop*³⁰, *Trail Making Test (TMT A y B)*³⁰, *FAS*³⁰ y *Torre de Londres (TOL)*³⁰. Para memoria se utilizaron: *Test de Aprendizaje Auditivo-Verbal (TAAVL-memoria inmediata y diferida y reconocimiento)*³¹ y *Test de la Figura Compleja de Rey (FCR-copia, memoria inmediata y diferida y reconocimiento)*³⁰. Para velocidad psicomotora se administró: *Grooved pegboard*³². Finalmente, para evaluar el nivel intelectual premórbido se administró el *Test de Vocabulario del WAIS-III*²⁹. Esta batería fue validada en una muestra propia de 250 sujetos sanos, corroborando que no había diferencias significativas respecto a los parámetros originales.

Procedimiento

La evaluación se desarrolló en dos sesiones. En la primera una psicóloga clínica realizó la entrevista clínica tanto a paciente como a familia para la recogida de datos clínicos y sociodemográficos, así como la exploración psicopatológica. La segunda sesión correspondió a la evaluación neuropsicológica que se realizó en un plazo máximo de 2 semanas. La duración de cada sesión no fue superior a 2 horas, manteniéndose las condiciones de aplicación constantes para todos los sujetos.

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

Análisis estadístico

Para analizar el objetivo propuesto, se utilizó el paquete estadístico SPSS para Windows (versión 18.0, SPSS Inc., Chicago). Las puntuaciones directas obtenidas en los tests neuropsicológicos fueron transformadas a puntuaciones T (media = 50, desviación típica = 10), mediante baremos poblacionales propios, corrigiendo el efecto de la edad y nivel educativo sobre el rendimiento neuropsicológico. Se consideró que un test presentaba déficit cuando la puntuación T era inferior a 40 (una desviación típica por debajo de la media)⁹. Siguiendo este criterio, al realizar un cálculo de tamaño muestral obtuvimos un mínimo aproximado de 15 personas por grupo para hacer comparaciones de medias (para detectar una diferencia igual o superior a 10 unidades, asumiendo que la desviación estandar común es también de 10 unidades, como es el caso de las puntuaciones T).

Se compararon variables clínicas y sociodemográficas entre los dos grupos, mediante test de Student, ji al cuadrado y U Mann-Whitney dependiendo del tipo de variable y su distribución. Finalmente, se compararon las puntuaciones obtenidas en los tests entre los dos grupos de pacientes mediante tests de Student. Para controlar el error tipo 1, se aplicó el procedimiento de corrección de Bonferroni. De este modo, se utilizó un nivel de significación más exigente ($\alpha < 0,002$), corregido a partir de las 25 comparaciones realizadas.

Resultados

La **tabla 1** muestra las características sociodemográficas y clínicas entre los pacientes con SFC en función de la presencia o no de depresión. Se observa que la distribución de las variables

Tabla 1

Comparación de variables sociodemográficas y clínicas entre los dos grupos de SFC, con y sin depresión

Variables	SFC sin depresión (n = 18)	SFC con depresión (n = 39)	p
Edad cronológica ^a , años	47,17 (8,03)	46,90 (7,78)	0,905 ^c
Años escuela ^a	10,06 (3,78)	11,42 (4,91)	0,303 ^c
Duración enfermedad ^a (meses diagnóstico)	50,89 (44,03)	44,03 (36,51)	0,829 ^d
Inicio fatiga (edad) ^a	39,22 (9,35)	35,05 (11,47)	0,185 ^c
Situación laboral ^b (activo/no activo)	9/9	12/26	0,184 ^b
HAD-depresión ^a	7,33 (2,93)	13,47 (3,80)	<0,001 ^c
Escala intensidad fatiga ^a	58,35 (7,31)	58,75 (11,82)	0,127 ^d
Vocabulario ^a (nivel intelectual premórbido)	54,61 (5,52)	57,61 (8,95)	0,198 ^c
Neuroticismo ^a (puntuación típica)	49,51 (10,12)	61,35 (8,89)	<0,001 ^c
Antecedentes familiares psiquiátricos (no/sí) ^b	7/21	11/17	0,25 ^b

p < 0,05.

HAD: Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión; SFC: síndrome de fatiga crónica.

^a Media (DT).

^b ji al cuadrado.

^c t Student.

^d U Mann-Whitney.

edad, años de escolaridad y situación laboral actual es homogénea en ambos grupos. Respecto a las variables clínicas también se observa una distribución homogénea en cuanto a la duración de la enfermedad, edad de inicio de la fatiga e intensidad de la fatiga. Tal y como cabría esperar, se observaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en la HAD. También se observaron diferencias en neuroticismo, presentando una puntuación mayor el grupo con depresión.

En la **tabla 2** se representan las puntuaciones T obtenidas por los pacientes en cada uno de los grupos de SFC (con y sin depresión). Los pacientes con SFC presentaron déficit en tests relacionados con funciones atencionales y ejecutivas (TMT-A, Stroop y tiempo de reacción), independientemente de la presencia de depresión. No se encontraron diferencias significativas entre los dos grupos de SFC después de aplicar la corrección de Bonferroni.

Discusión

Los resultados del presente estudio confirman hallazgos previos al constatar déficit cognitivo en funciones atencionales y ejecutivas (TMT-A, tiempo de reacción y Stroop) en los pacientes con SFC^{3,12,33}. Además, este déficit se muestra independientemente de la presencia o no de depresión. En relación con este resultado algunos estudios han sugerido que el déficit cognitivo es debido a una disfunción cerebral, concretamente en áreas prefrontales³⁴. Estas áreas se relacionan con funciones atencionales y ejecutivas, que son las funciones cognitivas que están alteradas en nuestra muestra de pacientes.

Cuando analizamos el rol de la depresión sobre dicho déficit, observamos que no hay diferencias entre los dos grupos de pacientes, teniendo en cuenta que los dos grupos eran homogéneos en sus características sociodemográficas y clínicas. En nuestro estudio la presencia de depresión se correlaciona altamente con la variable neuroticismo, reflejando una mayor vulnerabilidad a este trastorno psiquiátrico en estos pacientes. Por tanto, la depresión no es la causa del déficit cognitivo en estos enfermos. Sin embargo, sí que se observaron tendencias en algunos de los tests (SDMT, TMT A y grooved pegboard), obteniendo un peor rendimiento el grupo de SFC con depresión. Estos datos sugieren que las alteraciones emocionales pueden influir negativamente en el rendimiento cognitivo del SFC. Sin embargo, son necesarios más estudios que

Tabla 2

Comparación de test neuropsicológicos entre los grupos de SFC en función de la presencia o no de depresión^a

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

p < 0,002 (aplicada corrección de Bonferroni)

FCR: Figura Compleja de Rey; SDMT: *Symbol Digit Modalities Test*; SFC: síndrome de fatiga crónica; TMT: *Trail Making Test*; TOL: Torre de Londres; TR: tiempo de reacción.

^a Valores expresados como media (desviación estándar).

permitan comprobarlo. También se destaca la importancia de prestar atención a estos tests, ya que pueden ser determinantes para diferenciar grupos de pacientes con características más homogéneas.

Especial interés tiene el resultado obtenido en el SDMT. Este test está relacionado con funciones atencionales complejas y velocidad de procesamiento de información. La evidencia indica que la velocidad de procesamiento de información es un déficit generalizado en estos pacientes³. En este estudio, el grupo de SFC con depresión obtuvo una puntuación inferior a una desviación típica respecto a la media, frente al grupo sin depresión que puntúa dentro de la normalidad. A pesar de que la diferencia no es significativa, sí se observa una fuerte tendencia que justificaría la inclusión de este test en los protocolos de evaluación neuropsicológica del SFC. Este resultado sugiere que la velocidad de procesamiento de información, evaluada a través del SDMT, podría constituir un criterio de diagnóstico diferencial de enfermos de SFC con y sin depresión. Además, puede ser un indicador de evolución tras tratar las alteraciones emocionales comórbidas al síndrome.

El déficit de concentración, conjuntamente con los problemas de memoria, son las principales quejas cognitivas que el paciente con SFC refiere². Nuestros resultados corroboran el déficit de concentración, no así el de memoria^{9,12}. En la práctica clínica es frecuente observar una discrepancia entre la percepción subjetiva de la función cognitiva y los datos aportados por la evaluación neuropsicológica en este síndrome. Algunos autores consideran que las frecuentes quejas cognitivas que refiere el paciente son secundarias a factores emocionales que influyen negativamente en la percepción de sus propias capacidades cognitivas. Sin embargo, esta queja es también referida por pacientes sin depresión. Por tanto, la presencia de síntomas emocionales no es suficiente para explicar esta discrepancia. Una posible explicación es que el paciente con SFC presente una alteración en la percepción de su

déficit, es decir, un déficit metacognitivo. Otra explicación es que el déficit atencional que presentan estos pacientes interfiere en el resto de las funciones cognitivas, que se manifiesta en la vida diaria del paciente, y no en una condición de laboratorio, como sucede con la exploración neuropsicológica.

En conclusión, el déficit cognitivo asociado al SFC no es secundario a la depresión. Sin embargo, se observa un peor rendimiento en el grupo de pacientes con depresión, que, sin ser significativa, refleja la importancia de seguir estudiando en esta misma línea.

Algunas de las limitaciones que se pueden citar de este estudio es que la muestra utilizada es pequeña, aunque suficiente para los cálculos realizados. Por otra parte, si bien la batería neuropsicológica es amplia, una de las críticas que se hacen al respecto es su baja validez ecológica, que puede que no refleje el déficit cognitivo que presenta el sujeto en su día a día. En este sentido sería interesante incluir tests más ecológicos o la realización de evaluaciones en diferentes momentos de la enfermedad.

Las implicaciones clínicas que se extraen a partir de este estudio son la necesidad de incorporación de programas de rehabilitación cognitiva en el abordaje terapéutico del paciente con SFC. Estos programas presentarían como objetivo mejorar la calidad de vida del enfermo. Consideramos que estos programas deberían iniciarse lo antes posible, para dotar de estrategias de afrontamiento más adaptativas desde el principio de la enfermedad. Los siguientes módulos serían aconsejables: psicoeducación tanto a paciente como a familia sobre el déficit y fomento de estrategias compensatorias al déficit. También incluiría sesiones para trabajar patrones de conducta disfuncionales que pueden interferir en la adecuada rehabilitación de la enfermedad, como el patrón de conducta tipo A asociado al SFC³⁵. Finalmente, es fundamental la intervención a nivel emocional para reducir los sentimientos de inseguridad y frustración desencadenados por el déficit. Consideramos que este tema es de notable interés y sería necesaria más investigación al respecto.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Fukuda K, Straus SE, Hickie I, Sharpe MC, Dobbins JG, Komaroff A. The chronic fatigue syndrome: a comprehensive approach to its definition and study. International Chronic Fatigue Syndrome Study Group. *Ann Intern Med*. 1994;121:953-9.
2. Jason LA, Richman JA, Rademaker AW, Jordan KM, Plioplys AV, Taylor RR, et al. A community-based study of chronic fatigue syndrome. *Arch Intern Med*. 1999;159:2129-37.
3. Cockshell SJ, Mathias JL. Cognitive functioning in chronic fatigue syndrome: a meta-analysis. *Psychol Med*. 2010;40:1253-67.
4. Claypoole KH, Noonan C, Mahurin RK, Goldberg J, Erickson T, Buchwald D. A twin study of cognitive function in chronic fatigue syndrome: The effects of sudden illness onset. *Neuropsychology*. 2007;21:507-13.
5. Daly E, Komaroff AL, Bloomingdale K, Wilson S, Albert MS. Neuropsychological function in patients with chronic fatigue syndrome, multiple sclerosis, and depression. *Appl Neuropsychol*. 2001;8:12-22.
6. Lawrie SM, MacHale SM, Cavanagh JT, O'Carroll RE, Goodwin GM. The difference in patterns of motor and cognitive function in chronic fatigue syndrome and severe depressive illness. *Psychol Med*. 2000;30:433-42.
7. Ross S, Fantie B, Straus SF, Grafman J. Divided attention deficits in patients with chronic fatigue syndrome. *Appl Neuropsychol*. 2001;8:4-11.
8. Short K, McCabe M, Tooley G. Cognitive functioning in chronic fatigue syndrome and the role of depression, anxiety, and fatigue. *J Psychosom Res*. 2002;52:475-83.
9. Busichio K, Tiersky LA, Deluca J, Natelson BH. Neuropsychological deficits in patients with chronic fatigue syndrome. *J Int Neuropsychol Soc*. 2004;10:278-85.
10. Dobbs BM, Dobbs AR, Kiss I. Working memory deficits associated with chronic fatigue syndrome. *J Int Neuropsychol Soc*. 2001;7:285-93.
11. Joyce E, Blumenthal S, Wessely S. Memory attention, and executive function in chronic fatigue syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1996;60:495-503.

12. Michiels V, Cluydts R. Neuropsychological functioning in chronic fatigue syndrome: a review. *Acta Psychiatr Scand*. 2001;103:84-93.
13. Deluca J, Christodoulou C, Diamond BJ, Rosenstein ED, Kramer N, Natelson BH. Working memory deficits in chronic fatigue syndrome: Differentiating between speed and accuracy of information processing. *J Int Neuropsychol Soc*. 2004;10:101-9.
14. Dickson A, Toft A, O'Carroll RE. Neuropsychological functioning, illness perception, mood and quality of life in chronic fatigue syndrome, autoimmune thyroid disease and healthy participants. *Psychol Med*. 2009;39:1567-76.
15. Marvel CL, Paradiso S. Cognitive and neurological impairment in mood disorders. *Psychiatr Clin North Am*. 2004;27:19-36.
16. Taylor RR, Jason LA, Jahn SC. Chronic Fatigue and Sociodemographic Characteristics as Predictors of Psychiatric Disorders in a Community-based Sample. *Psychosom Med*. 2003;65:896-901.
17. Harvey SB, Wessely S, Kuh D, Hotopf M. The relationship between fatigue and psychiatric disorders: Evidence for the concept of neurasthenia. *J Psychosom Res*. 2009;66:445-54.
18. Krupp LB, Sliwinski M, Masur DM, Friedberg F, Coyle PK. Cognitive functioning and depression in patients with chronic fatigue syndrome and multiple sclerosis. *Arch Neurol*. 1994;51:705-10.
19. Marshall P, Forstot M, Callies A, Peterson P, Schenck C. Cognitive slowing and working memory difficulties in chronic fatigue syndrome. *Psychosom Med*. 1997;59:58-66.
20. Tiersky LA, Matheis RJ, Deluca J, Lange G, Natelson BH. Functional status, neuropsychological functioning, and mood in chronic fatigue syndrome (CFS): relationship to psychiatric disorder. *J Nerv Ment Dis*. 2003;191:324-31.
21. Lezak MD. *Neuropsychological assesment*, 3rd ed, New York: Oxford University Press; 1995.
22. Asociación Americana de Psiquiatría. *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales IV-Texto Revisado*. Barcelona: Masson; 2001.
23. López-Roig S, Terol MC, Pastor MA, Neipp MC, Massutí B, Rodríguez-Marín J, et al. Ansiedad y depresión, Validación de la escala HAD enpacientes oncológicos. *Revista de Psicología de la Salud*. 2000;12.
24. Fisk JD, Ritvo PG, Ross L, Haase DA, Marrie TJ, Schlech WF. Measuring the functional impact of fatigue: initial validation of the fatigue impact scale. *Clin Infect Dis*. 1994;18 Suppl 1:S79-83.
25. Montserrat Gomà-i-Freixanet M, Valero Ventura S. Spanish normative data of the Zuckerman-Kuhlman Personality Questionnaire in a general population sample. *Psicothema*. 2008;20:324-30.
26. Miller J. Discreteness and continuity in models of human information processing. *Acta Psychol (Amst)*. 1990;74:297-318.
27. Wechsler D. *Escala de memoria de Wechsler-III*. Madrid: TEA Ediciones; 2004.
28. Gronwall DM. Paced auditory serial-addition task: a measure of recovery from concussion. *Percept Mot Skills*. 1977;44:367-73.
29. Wechsler D. *Escala de Inteligencia Wechsler para Adultos (WAIS-III)*. Madrid: TEA; 1999.
30. Pena-Casanova J, Blesa R, Aguilar M, Gramunt-Fombuena N, Gomez-Anson B, Oliva R, et al. Spanish Multicenter Normative Studies (NEURONORMA Project): Methods and Sample Characteristics. *Arch Clin Neuropsychol*. 2009;24:307-19.
31. Rey A. *L'examen Clinique en Psychologie*. Paris: Presses Universitaires de France; 1964.
32. Klove H. *Clinical neuropsychology*. En: Forster F, editor. *The medical clinics of North America*. New York: Saunders; 1963.
33. DeLuca J, Johnson SK, Ellis SP, Natelson BH. Cognitive functioning is impaired in patients with chronic fatigue syndrome devoid of psychiatric disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1997;62:151-5.
34. de Lange FP, Koers A, Kalkman JS, Bleijenberg G, Hagoort P, van der Meer JWM, et al. Increase in prefrontal cortical volume following cognitive behavioural therapy in patients with chronic fatigue syndrome. *Brain*. 2008;131:2172-80.
35. Godás Sieso T, Gómez Gil E, Salamero Baró M, Fernandez-Huerta J, Fernandez-Solá J. Relación entre el síndrome de fatiga crónica y el patrón de conducta tipo A. *Med Clin (Barc)*. 2009;133:539-41.