

# Fatiga en EII pediátrica

Dra Ruth García Romero.

Hospital Infantil Miguel Servet. Zaragoza



# INTRODUCCIÓN

## Fatiga en EII



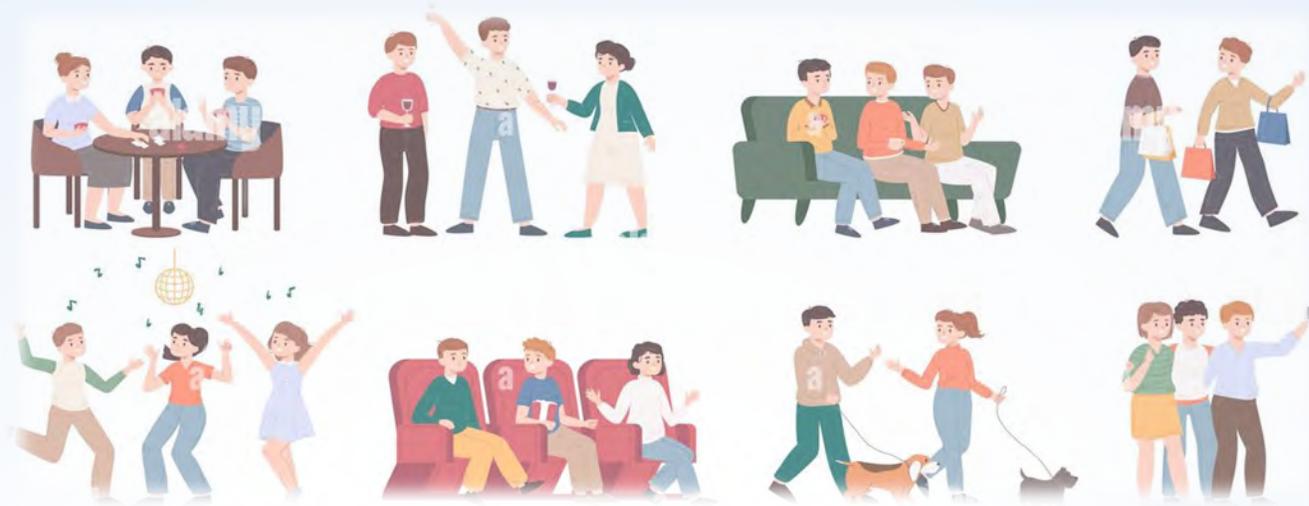
# Fatiga

- Falta de energía no proporcional al esfuerzo físico con limitación de las actividades
- Sensación de cansancio continuo
- Agotamiento que no se alivia tras descansar



# Fatiga afecta...

- Aspectos físicos, emocionales, cognitivos y funcionamiento social
- Impacta en la calidad de vida
- La fatiga ha sido típicamente ignorado en la evaluación de la enfermedad



Adv Ther (2020) 37:97–112  
<https://doi.org/10.1007/s12325-019-01151-w>

REVIEW

## Fatigue in Inflammatory Bowel Diseases: Etiologies and Management

Angelica Nocerino · Andrew Nguyen · Manasi Agrawal ·  
Anjali Mone · Komal Lakhani · Arun Swaminath

Received: August 8, 2019 / Published online: November 23,  
© The Author(s) 2019



Review

## The Role of Chronic Fatigue in Patients with Crohn's Disease

Marcin Włodarczyk <sup>1,\*</sup>, Adam Makaro <sup>1,2</sup>, Mateusz Prusisz <sup>1</sup>, Jakub Włodarczyk <sup>1,2</sup>, Marta Nowocień <sup>1</sup>,  
Kasper Maryńczak <sup>1</sup>, Jakub Fichna <sup>2</sup> and Łukasz Dziki <sup>1</sup>

<sup>1</sup> Department of General and Oncological, Medical University of Lodz, Pomorska 251, PL 90-213 Lodz, Poland

<sup>2</sup> Department of Biochemistry, Medical University of Lodz, Mazowiecka 5, PL 92-215 Lodz, Poland

\* Correspondence: marcin.wlodarczyk@umed.lodz.pl

# Incidencia



CU

47%



EC

62%



EII

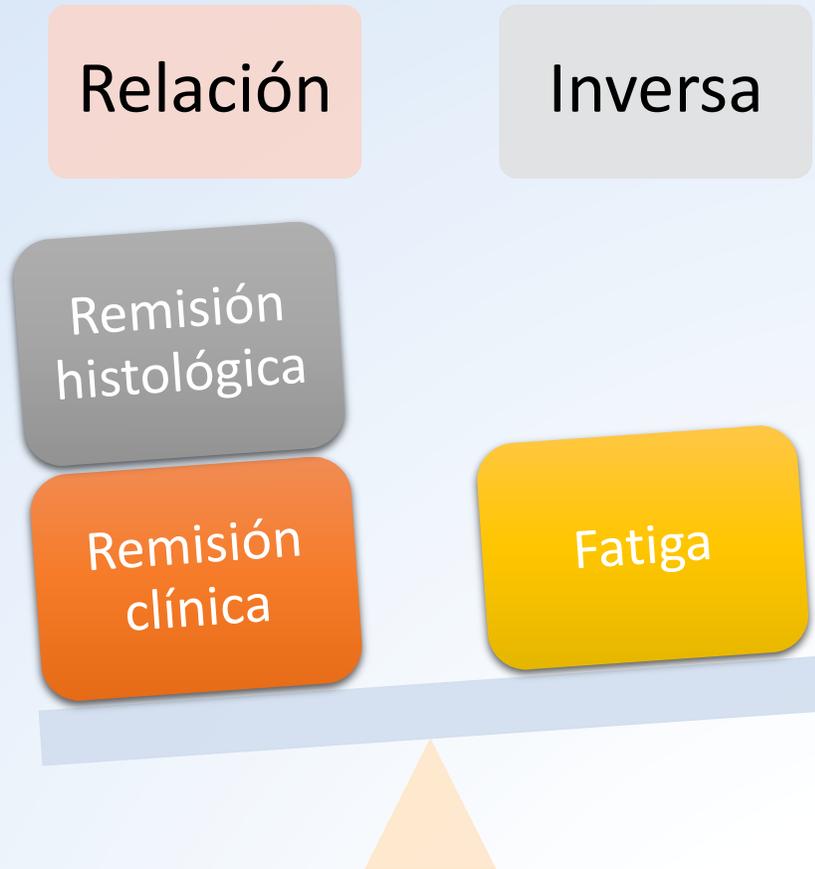
50%

Todas las edades

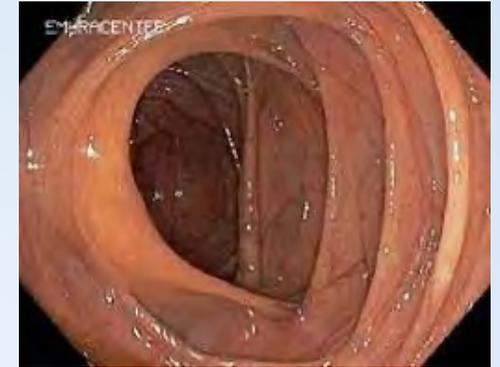
Algunos estudios sugieren una mayor en **mujeres**

Asocia con **menor grado de educación**, trabajo a tiempo parcial.

# Importancia



Deep-remision  
menor tasa de  
fatiga



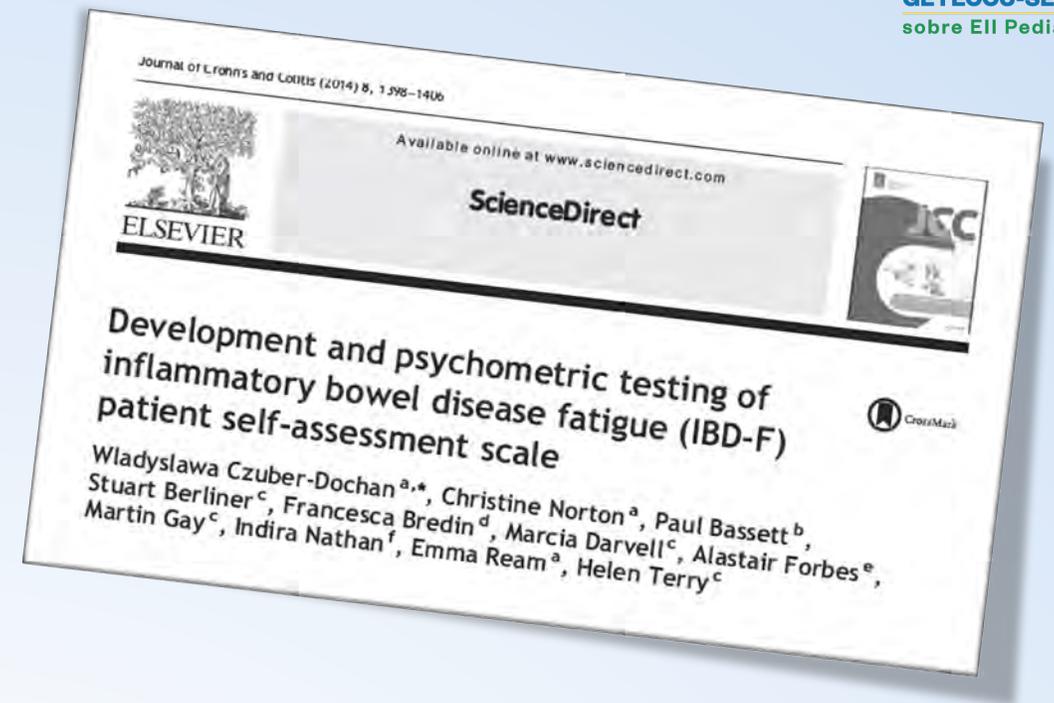
Fatigue is inversely associated with endoscopic but not histologic remission in IBD patients. ACG Annual Scientific Meeting and Postgraduate Course

# Evaluación

Questionnaire	Validated Study
Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue (FACIT-F)	Tinsley et al. Aliment Pharmacol Ther. 2011
Fatigue Questionnaire (FQ)	Chalder et al. J Psychosom Res. 1993
Inflammatory bowel disease fatigue (IBD-F)	Czuber-Dochan et al. J Crohns Colitis. 2014
Multidimensional Assessment Fatigue (MAF)	Belza et al. Nurs Res. 1993
Multidimensional Fatigue Inventory (MFI)	Smets et al. J Psychosom Res. 1995

Estas escalas se suelen utilizar para investigación clínica más que en la práctica habitual.

Difícil llegar a conclusiones



2014, Escala de Fatiga EII validada  
**IBD-F Inflammatory Bowel Disease Fatigue**

doi: 10.1016/0022-3999(94)00125-0

Journal of Crohn's and Colitis (2014) 8, 1398–1406 Available online at www.sciencedirect.com

ScienceDirect

ELSEVIER

## The Multidimensional Fatigue Inventory (MFI) is a measure of fatigue. It covers the following dimensions: Fatigue, Reduced Motivation and Reduced Activity. The psychometric properties in cancer patients receiving chemotherapy, psychology students, medical students and psychology students, medical students and psychology students were determined using confirmatory factor analysis (CFA) and the dimensional structure using confirmatory factor analysis (CFA) (least squares method). The hypothesized five-factor model was supported (AGFIs > 0.93). The instrument was found to have good internal consistency (Cronbach's alpha coefficient of 0.84). Construct validity was supported by differences in scores between and within groups, assuming differences in fatigue and/or activity level. Convergent validity was investigated using the Visual Analogue Scale measuring fatigue (0.22 < r < 0.43). The validity of the MFI.

E M Smets<sup>1</sup>, B Garssen, B Bonke, J C D'Amico

Affiliations + expand  
PMID: 7636775 DOI: 10.1016/0022-3999

Full text links Cite

### Development and psychometric testing of inflammatory bowel disease fatigue (IBD-F) patient self-assessment scale

Wladyslaw Czuber-Dochan<sup>a,\*</sup>, Christine Norton<sup>a</sup>, Stuart Berliner<sup>c</sup>, Francesca Bredin<sup>d</sup>, Marcia Dary Martin Gay<sup>e</sup>, Indira Nathan<sup>f</sup>, Emma Ream<sup>a</sup>, Hele

<sup>a</sup> King's College London, Florence Nightingale School of Nursing & Midwifery, London, United Kingdom  
<sup>b</sup> Statsconsultancy, Amersham, United Kingdom  
<sup>c</sup> Crohn's and Colitis UK, St Albans, United Kingdom  
<sup>d</sup> The Queen Elizabeth Hospital, King's Lynn NHS Trust, King's Lynn, United Kingdom  
<sup>e</sup> University College London & University College London Hospital, Department of Gastroenterology and Clinical Nutrition, London, United Kingdom  
<sup>f</sup> University College London, Department of Gastroenterology and Clinical Nutrition, London, United Kingdom

Received 18 February 2014; received in revised form 23 April 2014; accepted 10 May 2014

**Abstract**  
Background and aims: Fatigue is one of the most common symptoms reported by people with inflammatory bowel disease (IBD). This study aimed to develop and test a self-assessment scale for fatigue in IBD. This study aimed to develop and test a self-assessment scale for fatigue in IBD. This study aimed to develop and test a self-assessment scale for fatigue in IBD.

**Methods:** A five-step sequential mixed methods approach was used. Phase 1: A group of 100 people with IBD participated in a series of focus group discussions to explore their experience of fatigue and to identify key aspects of fatigue. Phase 2: A group of 100 people with IBD participated in a series of focus group discussions to explore their experience of fatigue and to identify key aspects of fatigue. Phase 3: A group of 100 people with IBD participated in a series of focus group discussions to explore their experience of fatigue and to identify key aspects of fatigue. Phase 4: A group of 100 people with IBD participated in a series of focus group discussions to explore their experience of fatigue and to identify key aspects of fatigue. Phase 5: A group of 100 people with IBD participated in a series of focus group discussions to explore their experience of fatigue and to identify key aspects of fatigue.

**Results:** 567 people participated in the study. The mean age was 42.5 years (SD 11.2). The majority of participants were female (78%). The majority of participants were from the United Kingdom (95%). The majority of participants were from the United Kingdom (95%). The majority of participants were from the United Kingdom (95%).

**Conclusions:** Participants in the study reported that fatigue was a common and distressing symptom of IBD. The IBD-F scale was developed and tested in a large sample of people with IBD. The IBD-F scale was found to be a reliable and valid instrument for measuring fatigue in IBD.

**KEYWORDS**  
Inflammatory bowel disease; Fatigue; Self-assessment questionnaire; Psychometric properties

**Similar articles**  
Application of the multidimensional fatigue inventory

AP&T Alimentary Pharmacology and Therapeutics

## Validation of the Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue (FACIT-F) in patients with inflammatory bowel disease

A. Tinsley<sup>a</sup>, E. A. Macklin<sup>b</sup>, J. R. Korzenik<sup>c</sup> & B. E. Sands<sup>a\*</sup>

<sup>a</sup> Dr Henry D. Janowitz Division of Gastroenterology, Mount Sinai School of Medicine, New York, NY, USA.  
<sup>b</sup> Massachusetts General Hospital, Boston, MA, USA.  
<sup>c</sup> Gastrointestinal Unit, Massachusetts General Hospital, Boston, MA, USA.

**Correspondence to:** Prof. B. E. Sands, Dr Henry D. Janowitz Division of Gastroenterology, Mount Sinai School of Medicine, One Gustave L. Levy Place, Box 1069, New York, NY 10029, USA.  
E-mail: bruce.sands@mssm.edu

**Publication data**  
Submitted 13 June 2011  
First decision 20 July 2011  
Resubmitted 8 September 2011  
Accepted 11 September 2011  
EJ Pub Online 17 October 2011

**SUMMARY**  
**Background**  
Many patients with ulcerative colitis (UC) and Crohn's disease (CD) complain of significant fatigue. To date, no instrument to measure fatigue has been validated in a US inflammatory bowel disease (IBD) population.

**Aim**  
To determine the reliability and validity of the Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue (FACIT-F) scale in IBD.

**Methods**  
A total of 209 patients with IBD completed the 13 items of the FACIT-F, alongside laboratory testing and disease activity assessment. Internal consistency was measured by Cronbach's alpha; test-retest reliability by the intraclass correlation coefficient (ICC); validity by the correlation of the FACIT-F score with C-reactive protein (CRP) erythrocyte sedimentation rate (ESR), haematocrit (HCT) and disease activity as measured by the Harvey-Bradshaw Index (HBI; CD) and Simple Clinical Colitis Activity Index (SCCAI; UC).

**Results**  
The mean  $\pm$  SD FACIT-F score was  $38.9 \pm 11.0$  overall (CD  $38.6 \pm 11.3$ ; UC  $39.4 \pm 10.6$ ). Cronbach's alpha was 0.94. The ICC for first and repeat FACIT-F scores assessed within 180 days without change in disease state was 0.81 (CD 0.78; UC 0.87). FACIT-F scores were lower in patients with active symptoms (CD 4.6 points, 95% CI 2.4–6.9,  $P < 0.001$ ; UC 8.5 points, 95% CI 5.5–11.4,  $P < 0.001$ ). In UC, FACIT-F scores were correlated with ESR ( $-0.76$ , 95% CI  $-0.89$  to  $-0.50$ ), CRP ( $-0.72$ , 95% CI  $-0.88$  to  $-0.43$ ) and HCT (0.53, 95% CI 0.22–0.74).

**Conclusion**  
The FACIT-F scale is a reliable and valid instrument for measuring fatigue in IBD.

Aliment Pharmacol Ther 2011; 34: 1328–1336

- 2014, Reino Unido Escala de Fatiga Enfermedad Intestinal Inflamatoria (IBD-F, Inflammatory Bowel Disease Fatigue), validada en su población

Development and psychometric testing of inflammatory bowel disease fatigue (IBD-F) patient self-assessment scale. J Crohns Colitis. 2014;8:1398-1406



# Etiología

Inflamación

Anemia y micronutrientes

Fármacos

Alteraciones del sueño

Microbiota intestinal



# Etiología

Inflamación

Anemia y micronutrientes

Fármacos

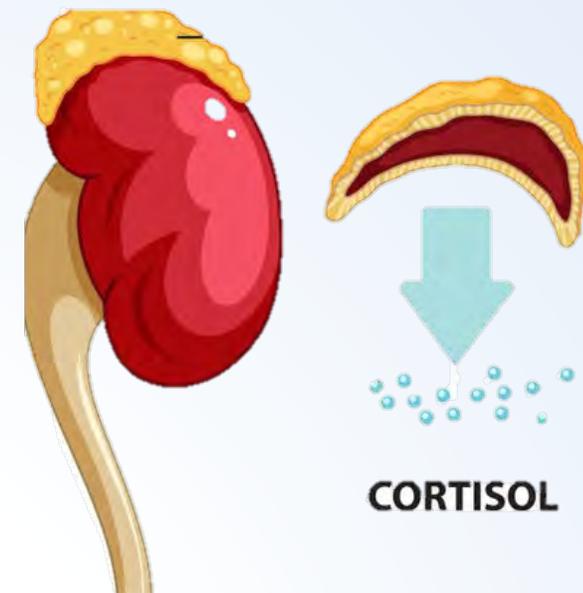
Fármacos

Microbiota intestinal

# Estado proinflamatorio

- **Citokinas proinflamatorias:** activan el **eje adrenal**
- **Cortisol** efectos sistémicos y cerebrales: fatiga
- La inflamación se asocia con **estado catabólico** y gasto de energía en reposo, que contribuye a la fatiga

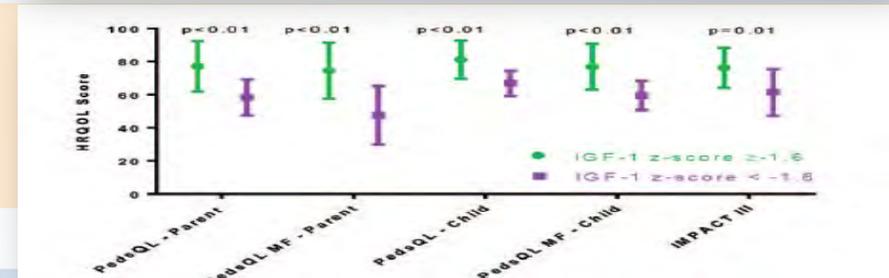
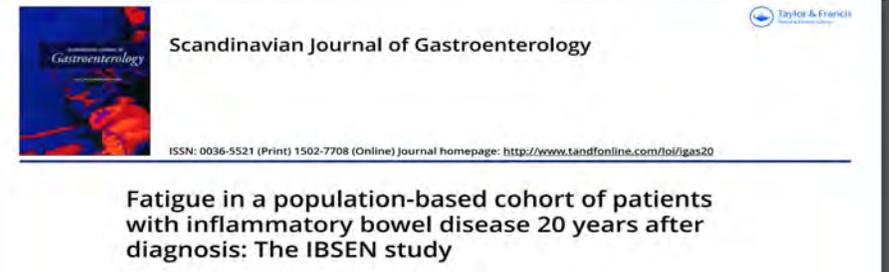
Acad Sci. 2001;933:185–200  
Clin Exp Gastroenterol. 2017;10:83–90  
Ann. Gastroenterol. 2015;28(2):203–9



# Estado proinflamatorio: Enfermedad activa

N187: EII + fatiga (48,7%):  
Relación inversa con remisión clínica y endoscópica

- Annual Scientific Meeting and Postgraduate Course. PO511. 2019



N: 440 EII 20 años evolución: mayor puntuación escala fatiga (FQ) si actividad

N: 67 niños EII +fatiga: niveles  $>$  IL-10, IL-17A, IL-6 e IFNC y  $<$  IGF-1

EII activa y citocinas elevadas, (TNFa IFN, Calpro) (=)gravedad fatiga

- J Crohns Colitis. 2016;10(1):105–11. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2013;25(2):246–51

# Estado proinflamatorio: Enfermedad activa

Mejoría de la inflamación tras [biológicos vs placebo](#) mejora la fatiga y calidad de vida

- Infliximab, adalimumab, certolizumab, vedolizumab o ustekimumab frente placebo
- SF-36, EQ-5D y FACIT

*Pacientes con fatiga persistentes en remisión clínica, pero no endoscópica, pueden beneficiarse del tratamiento para este objetivo*

*Am J Gastroenterol. 2003;98(10):2232–8*

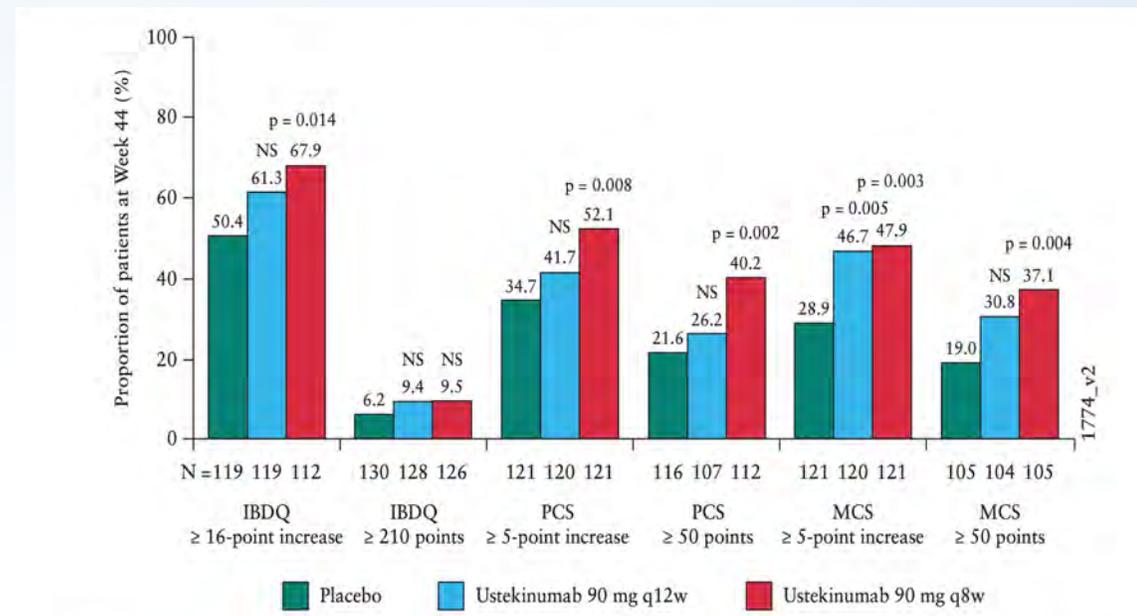
*Am J Gastroenterol. 2008;103(12):3132–41*

*N Engl J Med. 2007;357(3):228–38*

*Gastroenterology. 2012;142(2):257–65*

*J Crohns Colitis. 2018;12(2):145–56*

*BMJ Open Gastroenterol. 2018;5(1)*





# Etiología

Inflamación

**Anemia y micronutrientes**

Micronutrientes

Fármacos

Microbiota intestinal

# Anemia

20% de los pacientes ambulatorios y 68% de hospitalizados. *J Crohns Colitis. 2016;10(7): 860-9*

Causa importante de fatiga

## ANEMIA de la INFLAMACIÓN

Anemia micro-**normocítica**, hipocroma

Fe baja, ST normal, **ferritina normal o alta**.

## ANEMIA FERROPÉNICA

Anemia **microcítica**, hipocroma, ADE alto

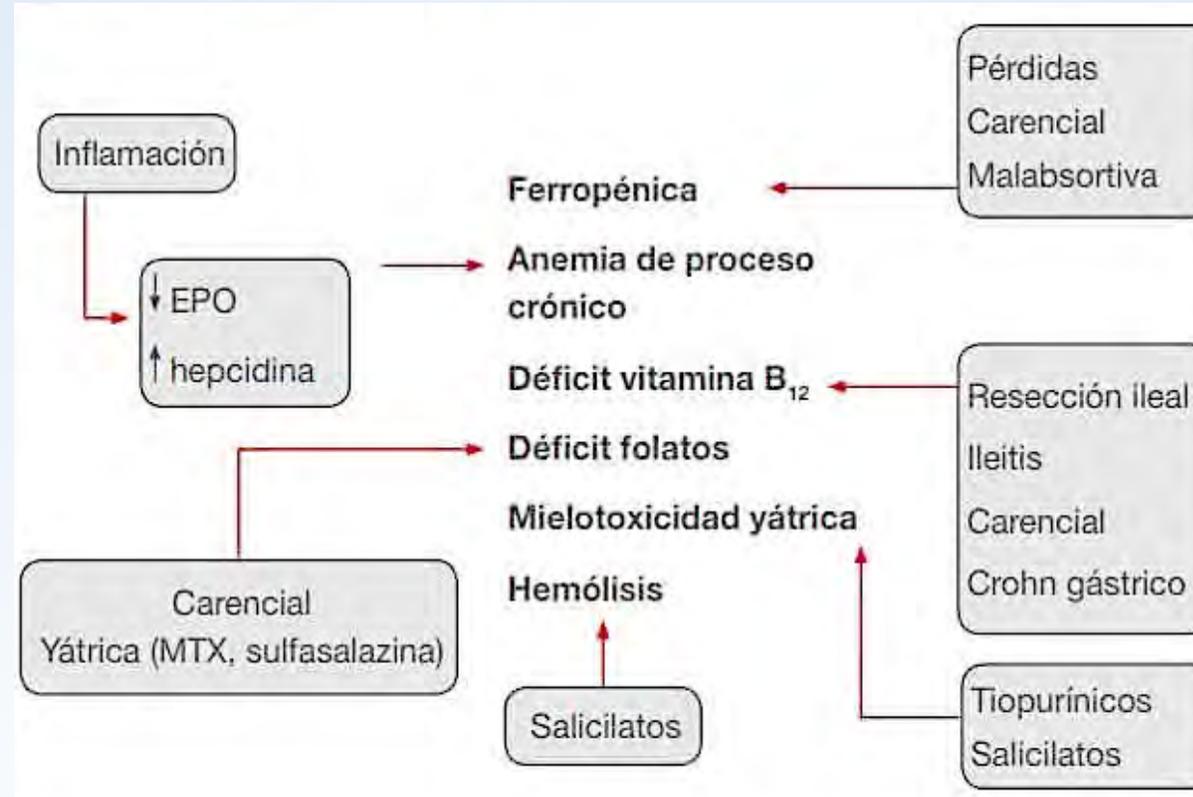
Fe baja, ST baja, **ferritina baja**

- Ferropenia absoluta:

ferritina < 30, o < 100 ng/ml si inflamación



# Anemia



# Anemia ferropénica

## CAUSA importante de fatiga

- Ferropenia sin anemia no asocia fatiga

*N280.*

*Am J Gastroenterol.  
2013; 108(9): 392*

## RECOMENDACIÓN

- Actividad:  
Hemograma + estudio del hierro cada 3m
- Remisión cada 6m

## TRATAMIENTO temprano y agresivo

- Actividad:  
Parenteral (carboximaltosa)
- Remisión: Oral

# Anemia B12-fólico

El déficit de B12 y fólico se relaciona con debilidad y fatiga. *Gut. 2004;53(8):1190–7*

Determinaciones anuales o  
si macrocitos (ECCO)  
*J Crohns Colitis. 2015;9(3):211*

Actividad de TPMT previo a  
IMM *Am J Gastroenterol.*  
*2018;113(4):481–517*

B12

Si déficit:  
>1000ug/d vo

Profilaxi: Si  
resección >60cm  
ileon B12 im  
1mg

Fólico

Si déficit  
1mg/día vo

Profilaxix: Si  
MTX/Sfz 400mg  
vo

# Micronutrientes

**Deficit de micronutrientes:** Malabsorción, restricciones dietéticas autoimpuestas o estado catabólico y puede provocar fatiga. *World J Gastroenterol. 2009;15(17):2081–8*

**Déficit vitamina B6, B12, folato, ferritina y zinc** se han relacionado mayor actividad de la enfermedad *JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2007;31(4):311–9.*

**Vit D** : déficit tanto en actividad como en remisión

No tiene una asociación con EII en pacientes con fatiga. *World J Gastroenterol. 2018;24(29):3293–301*



Suplementar nutrientes con déficit y garantizar una dieta óptima, podría mejorar los síntomas, (datos limitados)

*J Crohns Colitis.2016;10(1):105–11*



# Etiología

Inflamación

Anemia

**Fármacos**

Alteraciones del sueño

Microbiota intestinal

# Fármacos

1. **AZA, 6-MP o MTX** Efecto adverso directo de la medicación *J Crohns Colitis. 2016;10(1):105–11*

*5 pacientes – mejoría de fatiga tras suprimir 6-MP. J Crohns Colitis. 2009;3(3):196–9*

2. **Vedolizumab e Infliximab** fatiga efecto adverso 6% y el 9%

3. **Esteroides** Fatiga intensa en reducción rápida de dosis por insuficiencia suprarrenal

*Therap Adv Gastroenterol. 2017;10(11):829–36.*

No encontraron relación entre la fatiga y la insuficiencia suprarrenal detectable (N80 pacientes) *Am*

*J Gastroenterol. 2003;98(5):1088–93*

*Se necesitarán estudios con dosis altas y exposición prolongada a esteroides.*

# Fármacos



Revisar los medicamentos y **considerar retirar** los que podrían estar asociados con fatiga en ausencia de otra explicación

La fatiga en **remisión profunda** debería justificar reevaluar los tratamientos



# Etiología

Inflamación

Anemia

Fármacos

**Alteraciones del sueño**

Microbiota intestinal

# Alteraciones del sueño

Problema aún más común entre los pacientes con EII  
Tasas en EII activa e inactiva son superiores al 50%.

*Inflamm Bowel Dis. 2011;17(9):1882–9*

*Chronobiol Int. 2018;35(8):1142–52*

*Aliment Pharmacol Ther. 2015;41(10):991–1004*



Las alteraciones del sueño empeoran tanto el dolor como la fatiga

# Alteraciones del sueño

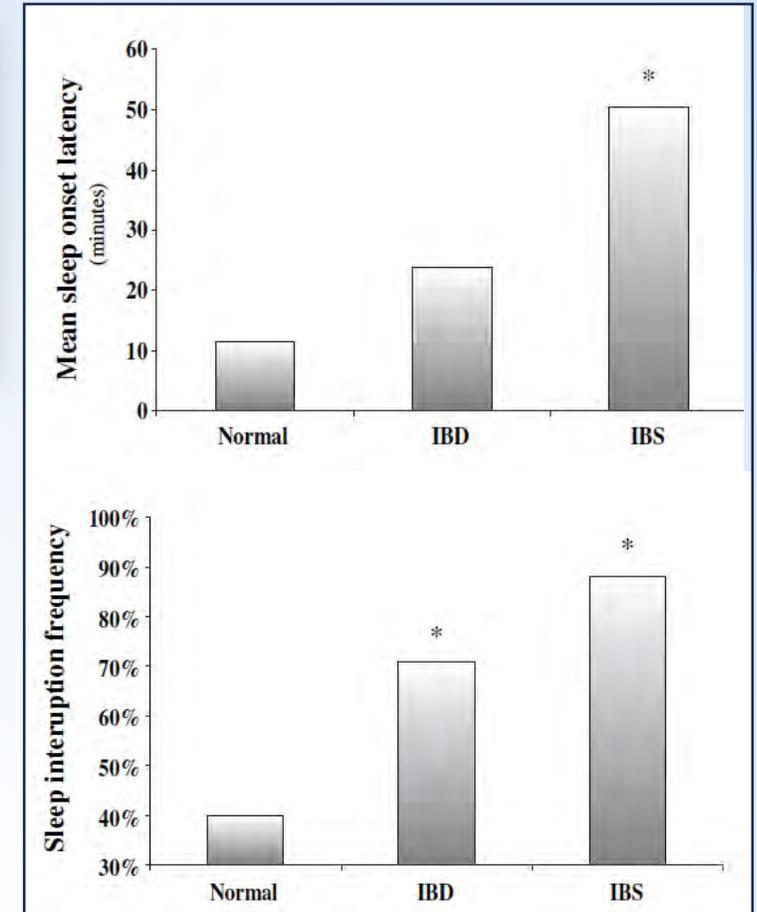
## GASTROENTEROLOGY

### Impact of sleep disturbances in inflammatory bowel disease

Ziba Ranjbaran,<sup>\*</sup> Laurie Keefer,<sup>\*,†</sup> Ashkan Farhadi,<sup>\*,†</sup> Edward Stepanski,<sup>\*,†</sup> Shahriar Sedghi<sup>‡</sup> and Ali Keshavarzian<sup>\*,‡</sup>

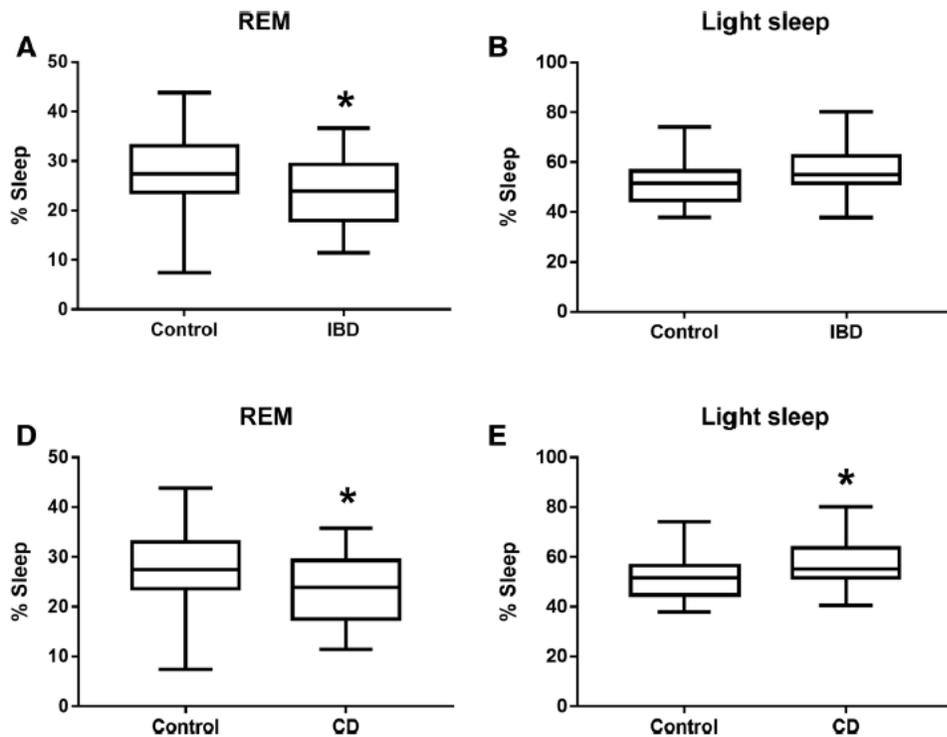
<sup>\*</sup>Division of Digestive Diseases and Nutrition, Department of Medicine, <sup>†</sup>Department of Behavioral Sciences, and <sup>‡</sup>Department of Pharmacology and Molecular Biophysics & Physiology, Rush University, Chicago, Illinois, and <sup>§</sup>Section of Gastroenterology, Mercer University, Macon, Georgia, USA

*Mayor utilización de medicamentos para dormir en pacientes con EII. Dig Dis Sci. 2014;59(1):146–51.*





## Sleep Disturbances Can Be Prospectively Observed in Patients with an Inactive Inflammatory Bowel Disease

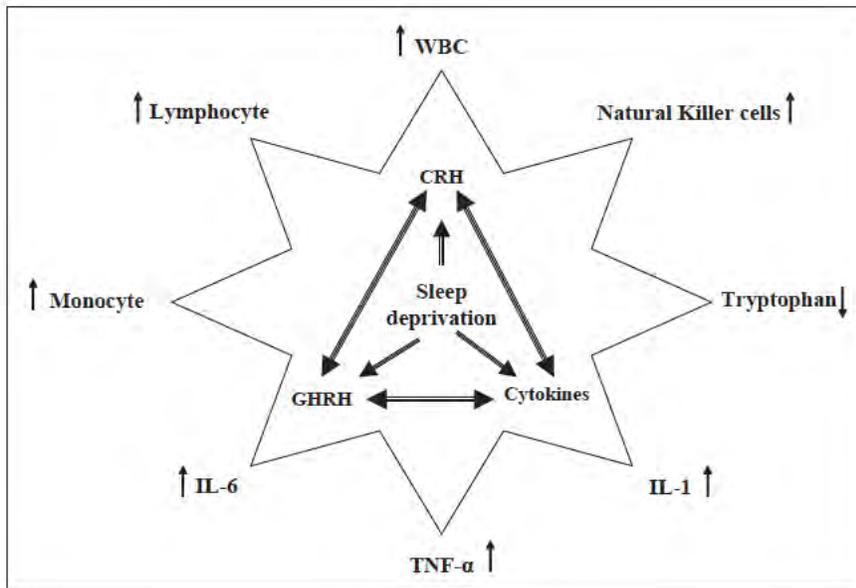


## Polisomnografía nocturna ambulatoria



## Review

# The relevance of sleep abnormalities to chronic inflammatory conditions



El insomnio activa el sistema inmune incrementando las **citoquinas proinflamatorias** (IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$ , Nkillers y monocitos)

Las hormonas **GHRH y CRH**, desempeñan un papel central en el **sueño-vigilia**. GHRH promueve el sueño REM mientras que CRH tiene la efecto contrario.

Published in final edited form as:

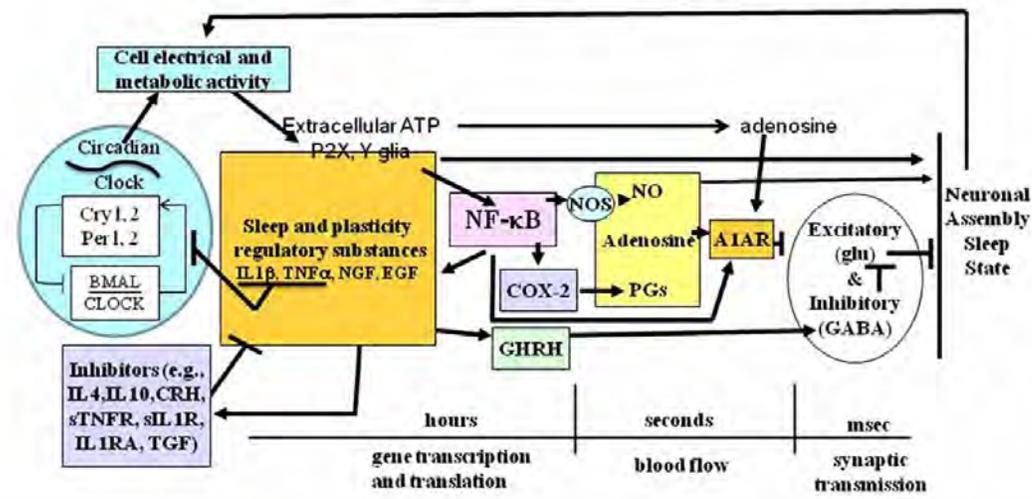
*Curr Pharm Des.* 2008 ; 14(32): 3408–3416.

## The Role of Cytokines in Sleep Regulation

Existe evidencia sobre la falta de sueño y la activación del sistema inmune  
El sueño es un factor importante que puede **contribuir a los brotes** de la enfermedad

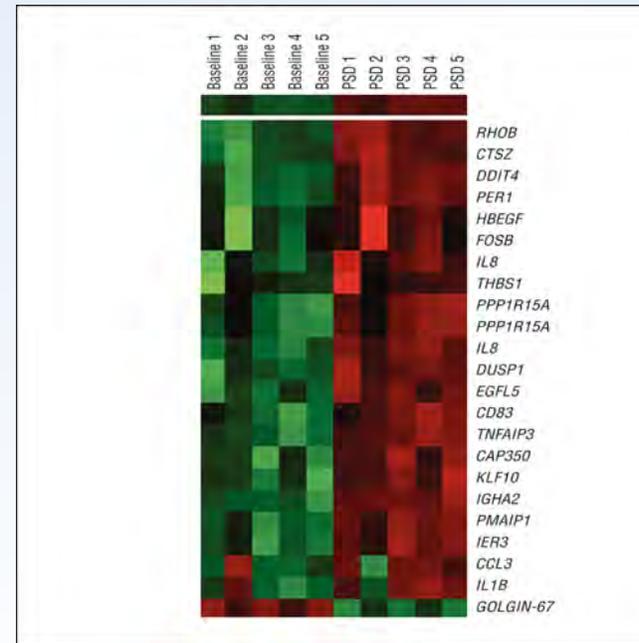
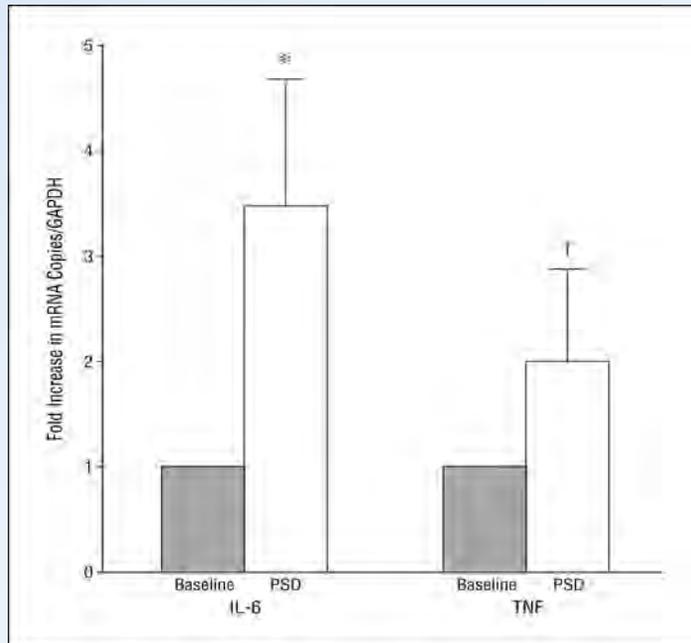
En un metanálisis sobre privación de sueño, las alteraciones del sueño se asociaron con aumentos en la PCR, TNF-a e IL-6.

### The Sleep Homeostat



# Sleep Deprivation and Activation of Morning Levels of Cellular and Genomic Markers of Inflammation

Arch Intern Med. 2006;166(16):1756-1762. doi:10.1001/archinte.166.16.1756



Expresión genética privación parcial del sueño (PSD) en comparación con basal en N:5

(Rojo mayor expresión, verde disminuida)

22 genes proinflamatorios modificaban la expresión

Basal y con privación de sueño

DOI 10.1007/s10620-013-2890-8

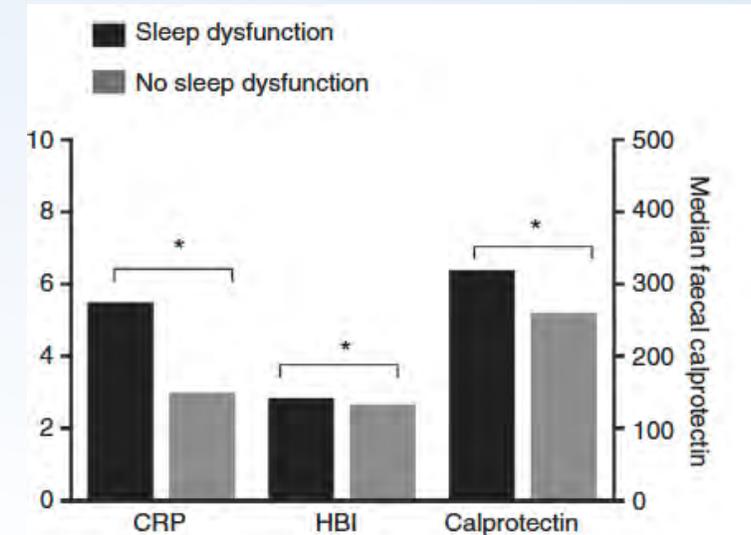
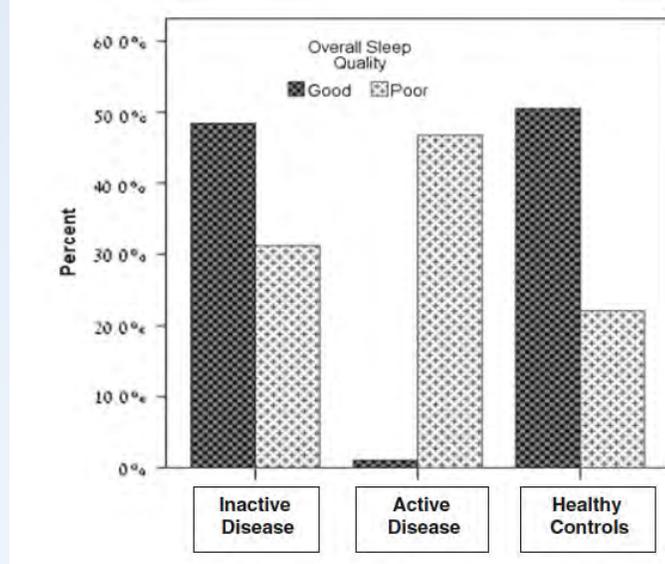
ORIGINAL ARTICLE

## Impaired Sleep Quality in Crohn's Disease Depends on Disease Activity

AP&T Alimentary Pharmacology and Therapeutics

## Sleep and physical activity measured by accelerometry in Crohn's disease

D. R. van Langenberg, M. C. Papandony & P. R. Gibson



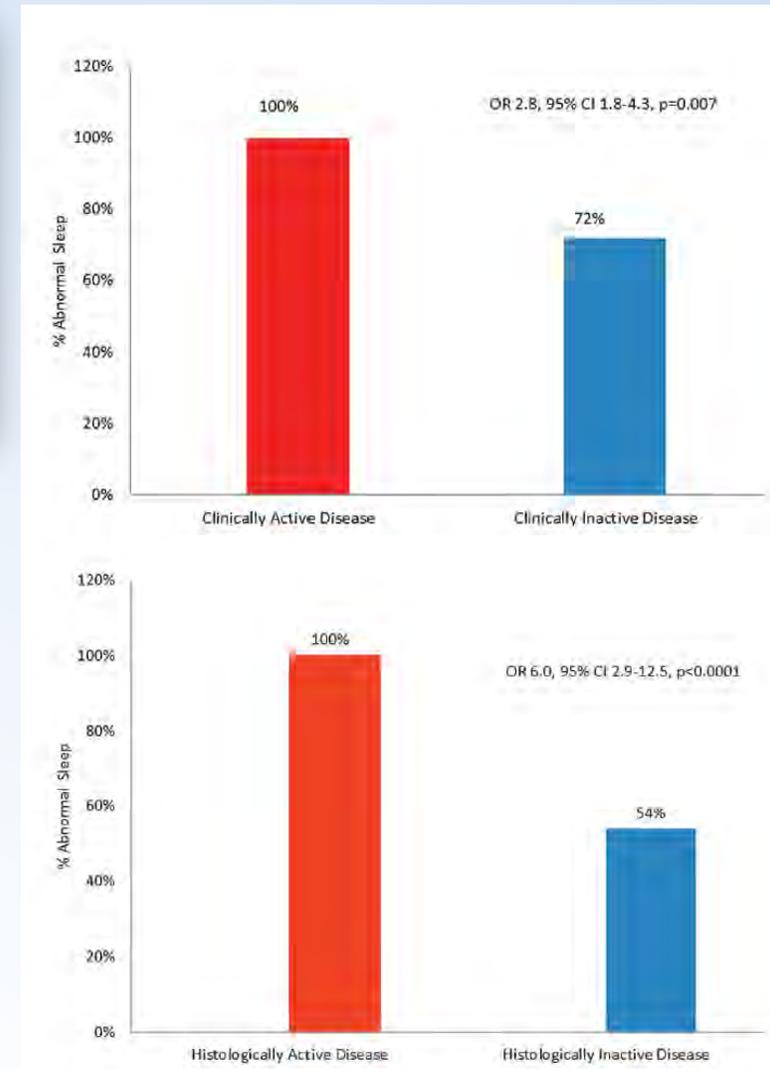
N174, 37 EC activa, 71 EC inactiva, 66 controles  
*Global Pittsburgh sleep quality index (PSQI) score*

ORIGINAL ARTICLE

# Assessment of the Relationship Between Quality of Sleep and Disease Activity in Inflammatory Bowel Disease Patients

Tauseef Ali, MD,<sup>\*,†</sup> Mohammad F. Madhoun, MD,<sup>†</sup> William C. Orr, PhD,<sup>‡,§</sup> and David T. Rubin, MD<sup>||</sup>

*El que duermen mal tienen **mayores tasas de recaída**  
Peor calidad del sueño predice inflamación histológica y recaída a 6m*



# Tratamiento

- Inducir a la remisión clínica e histológica
- Terapia cognitivo-conductual
- Averiguar si alteraciones psicológicas- psiquiátricas
- En adultos estudio cannabis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2013;11(10):1276–80
- Melatonina *Int J Mol Med.* 2015;35(4):979–86.





# Etiología

Inflamación

Anemia

Fármacos

Alteraciones del sueño

**Microbiota intestinal**

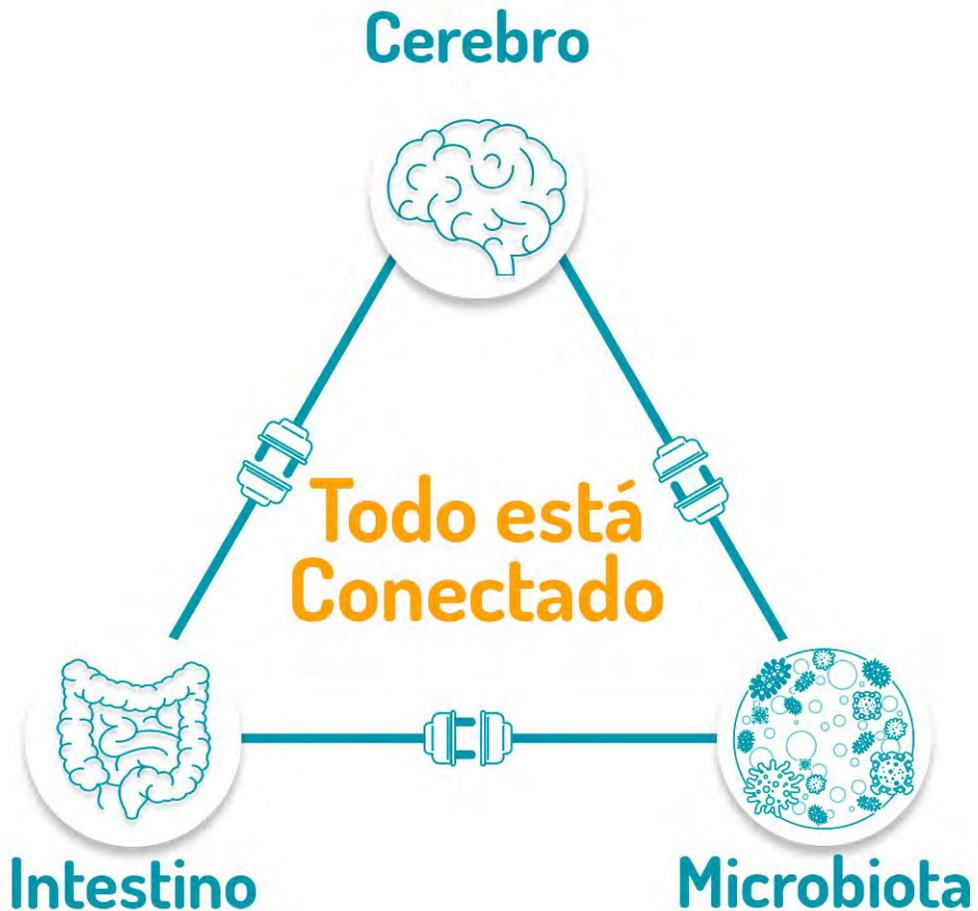
**Perturbation of the Human Microbiome as a Contributor to Inflammatory Bowel Disease**

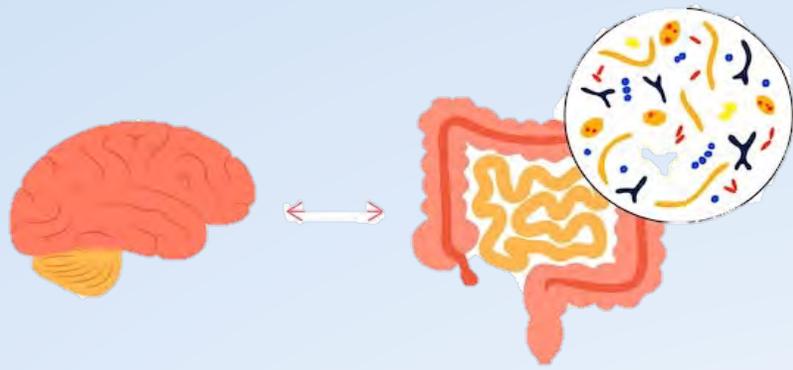
Contributor to Inflammatory Bowel Disease  
PERTURBATION OF THE HUMAN MICROBIOME AS A

La disbiosis intestinal puede inducir fatiga a través del eje cerebro-intestino.

Disminución de bacterias beneficiosas: *Faecalibacterium prausnitzii*, *Bacteroides fragilis* y *Roseburia*, y un aumento de proinflamatorias, como *Escherichia coli*

- Esta translocación puede conducir a la activación de respuestas inmunes innatas y a inflamación
- Modelos animales, reducción de la depresión y ansiedad en los grupos que recibieron probióticos.





# Disbiosis

Nagy-Szakai et al.	EE.UU	2017	50 pacientes sin EII con SFC	El SFC se caracteriza por disbiosis intestinal.
Maes et al.	Bélgica	2007	29 pacientes sin EII con SFC	La permeabilidad intestinal aumenta en pacientes con SFC.

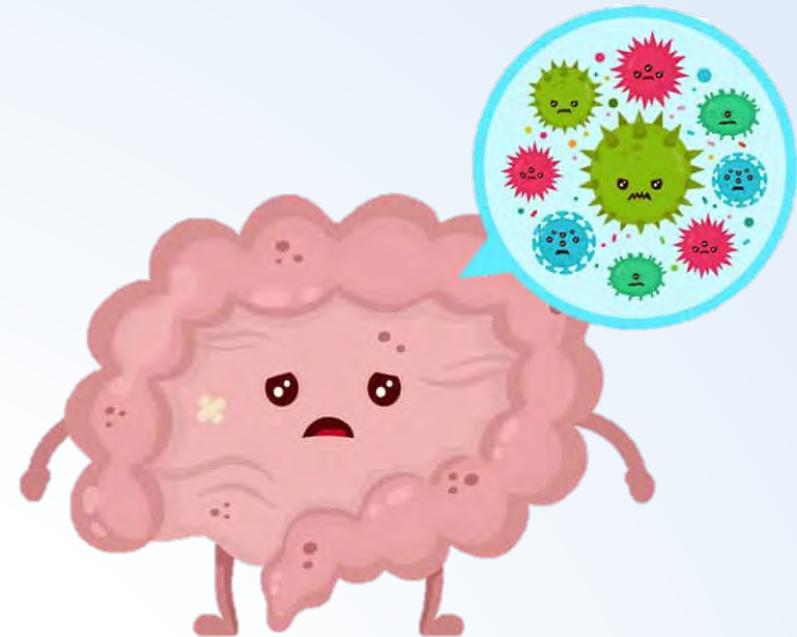
*Las citocinas inflamatorias aumentan la **permeabilidad del eje sangre-cerebro**, lo que puede desempeñar un papel en una mayor percepción de los síntomas de **fatiga***

# Manejo de la microbiota

## Antibióticos, trasplante fecal y probióticos

- **Antibióticos:** dudas sobre su seguridad, especificidad y mantenimiento *World J Gastroenterol. 2013;19(10):1513–6*
- **Probióticos** Solo mejora con una formulación (VSL#3) para la prevención de la recaída de la CU.
- **Tx fecal:** cambios microbianos asociados con la actividad de la enfermedad

No hay de momento una estrategia para manipular el microbioma para controlar la fatiga



# MANEJO Y TRATAMIENTOS



Detectar causas: anemia, deficiencias nutricionales, trastornos del sueño...  
Reconocer y se debe iniciar el tratamiento adecuado si actividad

# Estrategias anti-fatiga: fármacos

**Infliximab, adalimumab y ustekinumab** parece ser un posible tratamiento para la EII y la fatiga severa *J Crohns Colitis. 2018;12(8):883-95*

EII sin deficiencia de **tiamina**, las dosis altas de tiamina redujeron las puntuaciones generales de fatiga a los 6 meses *Am J Gastroenterol. 2008 Dec;103(12):3132-41*

No existe ninguna intervención médica específica que pueda reducir la fatiga durante la remisión

# Estrategias anti-fatiga



*N Engl J Med.* 2007;357(3):228–38.

*Ann Gastroenterol.* 2015;28(2):203–9

*J Crohns Colitis.* 2019;13(8): 996–1002.

# Conclusiones





- La fatiga es un síntoma común y poco reconocido
- Relación clara entre la fatiga y actividad
- Puede persistir a pesar de la remisión
- Tratamiento de la fatiga crónica sigue siendo un desafío
- Se necesita investigación para desarrollar intervenciones eficaces contra la fatiga que puedan trasladarse a la práctica clínica



**XIII CURSO**   
**GETECCU-SEGHNP**  
sobre EII Pediátrica



**SOCIEDAD  
ESPAÑOLA DE  
GASTROENTEROLOGÍA  
HEPATOLOGÍA Y  
NUTRICIÓN  
PEDIÁTRICA**

