

**CONFERENCIA DE CONSENSO****Documento de consenso sobre el diagnóstico y tratamiento del síndrome de fatiga crónica en Catalunya**

Grupo de Trabajo del Síndrome de Fatiga Crónica de Catalunya:

Jaume Alijotas<sup>a</sup>, José Alegre<sup>b</sup>, Joaquim Fernández-Solà<sup>c</sup>,  
Josep M. Cots<sup>d</sup>, Joima Panisello<sup>e</sup>, Josep M. Perí<sup>f</sup> y Ramón Pujol<sup>g</sup>

<sup>a</sup>Unitat d'Atenció Hospitalària. Àrea Sanitària. Servei Català de Salut. Universitat Autònoma de Barcelona (UAB).

<sup>b</sup>Servicio de Medicina Interna. Hospital General Vall d'Hebron. UAB. Servicios de <sup>c</sup>Medicina Interna y <sup>1</sup>Psiquiatría.

Hospital Clínic-IDIBAPS. Universitat de Barcelona (UB). <sup>d</sup>Coordinador docente de Medicina Familiar

y Comunitaria. Servei Català de la Salut. UB. <sup>e</sup>Servicio de Medicina Interna. Hospital General de Igualada. Barcelona.

<sup>f</sup>Servicio de Medicina Interna. Ciutat Sanitària i Universitària de Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat. UB.

La fatiga prolongada, entendida como una sensación persistente de agotamiento o dificultad para realizar una actividad física o intelectual continuada, es un síntoma prevalente, tanto en atención primaria como especializada, además de motivo de considerable preocupación tanto para el paciente que la sufre como para el médico que le atiende. Se considera que de un 5 a un 20% de la población general puede presentar fatiga durante más de un mes en algún momento de su vida, hecho que suele estar en relación con enfermedades o situaciones intercurrentes<sup>1</sup>.

Entendemos por fatiga crónica la que se presenta de forma continuada o intermitente durante más de 6 meses, lo que acontece entre un 1 y un 10% de la población general<sup>1</sup>. Si esta situación tiene una causa conocida o relacionable se denominará fatiga crónica secundaria.

El síndrome de fatiga crónica (SFC) debe diferenciarse de las dos situaciones previamente referidas y su definición requiere el cumplimiento de unos criterios específicos<sup>2,3</sup>. Estos criterios incluyen la presencia de fatiga persistente o intermitente, inexplicada e invalidante, que no es producto de un esfuerzo excesivo y no mejora con el descanso. Además, el paciente debe presentar de forma crónica y concurrente 4 o más síntomas de los relacionados como criterios asociados en la definición establecida para esta enfermedad (tabla 1)<sup>4</sup>. Los pacientes que presentan fatiga crónica no explicada pero que no reúnen los criterios de SFC entrarían en la situación de fatiga crónica idiopática<sup>3</sup>.

Aunque en España se desconoce la prevalencia real del SFC, en un estudio poblacional realizado en 1995 en Estados Unidos<sup>5</sup> se objetivó que era de 75 a 267 casos por 100.000 habitantes. En otro estudio poblacional australiano

efectuado en 1990 se objetivó una prevalencia de 37 casos por 100.000 habitantes<sup>6</sup>. Extrapolando las cifras obtenidas en estas series a la población catalana de más de 16 años, la prevalencia estimada en Catalunya oscilaría entre 2.012 y 13.429 casos<sup>3</sup>.

En los últimos años hemos asistido a un notable incremento de consultas de pacientes con fatiga, algunos de ellos con fatiga prolongada o SFC. Este hecho, junto con la ausencia de una clara etiología de este proceso<sup>3,7,8</sup> y, por tanto, de un tratamiento satisfactorio, la importante morbilidad asociada, así como la falta de una conducta y actitud diagnóstica-terapéutica homogéneas por parte del personal asistencial, ha movido a este grupo multidisciplinario de trabajo a elaborar este documento de consenso con el fin de constatar el estado del SFC en Catalunya, así como a confeccionar una guía práctica de actuación que facilite y homogeneice la conducta a seguir en este grupo de pacientes.

**Definición**

El SFC no es una enfermedad de aparición reciente, probablemente ha existido siempre. Desde los tiempos de Hipócrates hasta la actualidad se han descrito situaciones clínicas similares con diversos nombres<sup>9</sup>. En 1988, Holmes et al<sup>10</sup>, en colaboración con el Center for Disease Control and Prevention (CDC) de Atlanta (EE.UU.), propusieron los pri-

TABLA 1

**Criterios diagnósticos del síndrome de fatiga crónica\***

1. Fatiga crónica persistente (6 meses mínimo), o intermitente, inexplicada, que se presenta de nuevo o con inicio definido y que no es resultado de esfuerzos recientes; no mejora claramente con el descanso; ocasiona una reducción considerable de los niveles previos de actividad cotidiana del paciente
  2. Exclusión de otras enfermedades potencialmente causantes de fatiga crónica
- De forma concurrente, deben estar presentes 4 o más signos o síntomas de los que se relacionan, todos ellos persistentes durante 6 meses o más y posteriores a la presentación de la fatiga:
1. Trastornos de concentración o memoria recientes
  2. Odinofagia
  3. Adenopatías cervicales o axilares dolorosas
  4. Mialgias
  5. Poliartralgias sin signos inflamatorios
  6. Cefalea de inicio reciente o de características diferentes de la habitual
  7. Sueño no reparador
  8. Malestar postesfuerzo de duración superior a 24 h

Tomada de Fukuda et al<sup>4</sup>. \*Estos criterios se conocen también como «criterios internacionales».

Este documento de consenso ha sido realizado por el grupo de trabajo del Síndrome de Fatiga Crónica en Catalunya, constituido a iniciativa del Área Sanitària del Servei Català de Salut (Conselleria de Sanitat i Seguretat Social, Generalitat de Catalunya). Cuenta con el aval y el consenso de la Societat Catalana de Medicina Interna y de la Societat Catalana de Medicina Familiar i Comunitaria. Financiado parcialmente con la ayuda CUIR-1999/SG-279. Generalitat de Catalunya.

**Palabras clave:** Fatiga. Fatiga crónica. Síndrome de fatiga crónica. Diagnóstico. Tratamiento. Consenso.

**Key words:** Fatigue. Chronic fatigue. Chronic fatigue syndrome. Diagnostic. Treatment. Consensus.

Correspondencia: Dr. J. Alijotas Reig.  
Josep M.ª de Segarra 2-F. 08190 Sant Cugat del Vallès. Barcelona.  
Correo electrónico: 16297jar@comb.es

Recibido el 24-7-2001; aceptado para su publicación el 29-8-2001

meros criterios diagnósticos de esta enfermedad. Posteriormente, en 1990, Lloyd et al<sup>11</sup>, el grupo del Green College de Oxford<sup>12</sup> y un grupo de trabajo americano del National Institute of Health<sup>13</sup> propusieron otros criterios similares, que no llegaron a generalizarse. No fue hasta 1994 cuando Fukuda et al<sup>4</sup>, siguiendo las directrices de los CDC, propusieron y generalizaron con un amplio consenso unos nuevos criterios diagnósticos para el SFC, llamados «criterios internacionales». Estos últimos criterios, ampliamente consensuados y aceptados, se basan en el cumplimiento de dos criterios mayores, definidos por la presencia de fatiga crónica invalidante de duración mayor de 6 meses y la exclusión de enfermedades orgánicas y psiquiátricas inductoras de fatiga crónica, así como en la coexistencia de una serie de criterios asociados, basados predominantemente en sintomatología muscular y neuropsicológica (tabla 1).

### Diagnóstico

En el diagnóstico del SFC, la historia clínica es esencial. Se deberá hacer hincapié en la anamnesis de la fatiga: forma y momento de inicio, factores desencadenantes, con especial atención a los de carácter infeccioso, su relación con la actividad física, la mejoría con el reposo y el grado de limitación que ocasiona en la actividad cotidiana del paciente.

Otro grupo de síntomas de interés son los musculares —dolor y debilidad muscular generalizada—, los relacionados con la esfera neuropsicológica, tales como alteraciones de la memoria, concentración, facilidad de olvido y sintomatología depresiva, así como los de tipo neurovegetativo, como lipotimias, síncope, distermia y sudación excesiva. Es muy frecuente constatar en este grupo de pacientes alteraciones del sueño, odinofagia y cefalea de reciente inicio o de características diferentes de la habitual<sup>3,4,9</sup>.

Es imprescindible realizar una exploración física general, con especial atención al balance muscular, detección de adenopatías y puntos dolorosos. Estos últimos son de especial utilidad en el diagnóstico diferencial de la fibromialgia, entidad clínica similar al SFC<sup>14</sup>, pero que ha sido definida como entidad propia y con unos criterios diagnósticos específicos<sup>15</sup>.

Las exploraciones complementarias aportan poco al diagnóstico del SFC, ya que no existe ningún marcador analítico o morfológico específico<sup>3</sup>. Sin embargo, se recomienda llevar a cabo un estudio básico para un correcto diagnóstico diferencial (tabla 2). Este grupo de trabajo considera que otras pruebas complementarias más sofisticadas deben determinarse según cada caso o efectuarse en el contexto de estudios clínicos controlados. Lo mismo puede decirse de las técnicas de imagen (tabla 3). Por otro lado, se considera imprescindible la realización de una valoración psicopatológica que permita detectar elementos ansiosos o depresivos significativos. Aunque no existen cuestionarios específicos para la orientación psicopatológica de los pacientes con SFC, este grupo de trabajo recomienda el propuesto por Goldberg et al<sup>16</sup>, modificado por Lobo et al (tabla 4), que está orientado a cribar estados de ansiedad y depresión en medicina general. Se basa en 4 escalas de preguntas simples, A-1, A-2, D-1 y D-2. Si hay dos o más respuestas afirmativas en la A-1, se pasará a la escala A-2. Posteriormente, el paciente responderá a las preguntas de la escala D-1. Si hay alguna respuesta afirmativa, se le invitará a que conteste las preguntas de la escala D-2. Al final, se suman las puntuaciones y se obtiene una valoración global del estado psíquico del paciente. En casos de puntuación mayor de 2, se recomienda una valoración psiquiátrica específica.

TABLA 2

### Exploraciones complementarias básicas recomendadas en el síndrome de fatiga crónica

Hemograma y fórmula leucocitaria
Velocidad de sedimentación globular
Proteína C reactiva
Bioquímica básica (perfil hepático, renal e iónico)
Proteínograma
Creatinincasa (CK)
Hormona estimulante tiroidea (TSH)
Análisis elemental de orina
Radiografía de tórax

TABLA 3

### Exploraciones complementarias adicionales en el síndrome de fatiga crónica\*

Anticuerpos antinucleares
Anticuerpos antitejido
Factor reumatoide
Serologías
Epstein-Barr
Citomegalovirus
Herpes virus tipo 6
Hepatitis B y C
Enfermedad de Lyme
Coombs antibrucelear
Toxoplasmosis
Lúes
Marcadores tumorales
Estudio del eje hipotálamo-suprarrenal
Estudio electrofisiológico neuromuscular
Técnicas de imagen
Ecografía abdominal
Tomografía computarizada craneal
Resonancia magnética craneal
Biopsias
Músculo esquelético
Nervio periférico

\*A criterio de este grupo de trabajo, en el síndrome de fatiga crónica estas exploraciones no deberían realizarse sistemáticamente, sino que debería valorarse de forma individual su indicación por personal especializado.

TABLA 4

### Valoración del estado psicopatológico en el síndrome de fatiga crónica (versión de Lobo et al, modificada de Goldberg et al<sup>16</sup>)

Nos gustaría hacerle algunas preguntas sobre cómo ha sido su estado general a lo largo del último mes			
<i>Escala A-1</i>			
1. ¿Se ha sentido excitado, nervioso o en tensión?	0. No	1. Sí	
2. ¿Ha estado muy preocupado por algo?	0. No	1. Sí	
3. ¿Se ha sentido muy irritable?	0. No	1. Sí	
4. ¿Ha tenido dificultad para relajarse?	0. No	1. Sí	
5. ¿Ha dormido mal; ha tenido dificultades para dormir?	0. No	1. Sí	
<i>Escala A-2</i>			
6. ¿Ha tenido dolor de cabeza o nuca?	0. No	1. Sí	
7. ¿Ha tenido temblor y/o hormigueo y/o mareo?	0. No	1. Sí	
8. ¿Ha estado preocupado por su salud?	0. No	1. Sí	
9. ¿Ha tenido alguna dificultad para conciliar el sueño?	0. No	1. Sí	
<i>Escala D-1</i>			
1. ¿Se ha sentido con poca energía?	0. No	1. Sí	
2. ¿Ha perdido interés por las cosas?	0. No	1. Sí	
3. ¿Ha perdido la confianza en sí mismo?	0. No	1. Sí	
4. ¿Se ha sentido Ud. triste, sin esperanza?	0. No	1. Sí	
<i>Escala D-2</i>			
5. ¿Ha tenido dificultades de concentración?	0. No	1. Sí	
6. ¿Ha perdido peso por falta de apetito?	0. No	1. Sí	
7. ¿Se despierta demasiado temprano?	0. No	1. Sí	
8. ¿Se ha sentido Ud. enlentecido?	0. No	1. Sí	
9. ¿Cree Ud. que ha tenido tendencia a estar peor por las mañanas?	0. No	1. Sí	

Valoración global del estado psíquico: 0: ausencia de síntomas; 1: síntomas dentro de la normalidad; 2: presencia de trastorno psíquico; 3: trastorno psíquico grave.

### Sistemática asistencial en el síndrome de fatiga crónica

Consideramos que el médico de cabecera o de familia tiene un papel importante en la atención de pacientes con SFC, ya que puede detectar o hacer el diagnóstico de SFC según los criterios antes expuestos<sup>4</sup>. Posteriormente, y siguiendo las recomendaciones del National Institute for Health (EE.UU.), este diagnóstico debería ser confirmado por profesionales con experiencia en esta enfermedad. Este grupo de trabajo está de acuerdo en la necesidad de articular unidades especialmente orientadas al abordaje de pacientes con SFC. Éstos decidirán si es necesario ampliar la batería de pruebas complementarias, especialmente los estudios de enfermedad muscular, neuropsicológicos, endocrinológicos o inmunológicos, entre otros, ya que la realización sistemática de estas exploraciones no está plenamente justificada<sup>3</sup>. La relación entre estos profesionales y la asistencia primaria debería ser muy fluida, lo que facilitaría una mayor rapidez diagnóstica y un mejor control evolutivo de los pacientes con SFC.

En espera de la evaluación por la asistencia especializada, el médico de atención primaria podría ya iniciar, a su criterio, el tratamiento, basado fundamentalmente en el ejercicio físico progresivo, antiinflamatorios no esteroideos si existen mialgias y antidepresivos si aparecen mialgias y/o depresión asociada<sup>3,9,14,17</sup>. Otros tipos de tratamiento deben ser evaluados individualmente. Asimismo, se recomienda mantener un seguimiento evolutivo mínimo anual por un centro especializado. Además, el papel del médico de atención primaria es esencial en la prevención y control de las enfermedades intercurrentes, así como en el tratamiento de los múltiples síntomas relacionados con el SFC que frecuentemente presentan estos pacientes. La remisión de todos los pacientes a la atención especializada permitiría conseguir dos objetivos adicionales: disponer de un registro homogéneo de pacientes con SFC y poder realizar estudios de investigación clínica y/o ensayos terapéuticos multicéntricos.

### Tratamiento del síndrome de fatiga crónica

En el momento actual no se conoce la etiología del SFC, lo que imposibilita poder ofrecer a los pacientes un tratamiento curativo. Sin embargo, se pueden ofrecer opciones terapéuticas sintomáticas o de soporte<sup>3,9,14,15,17,18</sup>. La efectividad global de las diversas modalidades terapéuticas no es demasiado alta, y no se ha demostrado que modifiquen el curso natural de la enfermedad<sup>3</sup>. Los objetivos básicos del tratamiento van dirigidos a reducir los grados de fatiga y dolor, así como a mejorar los niveles de actividad, adaptación y calidad de vida de estos pacientes.

En la tabla 5 se relacionan los principales fármacos recomendados para el SFC de acuerdo con los grados de evidencia científica elaborados por el Grupo de Trabajo Australiano<sup>1</sup> y los niveles de evidencia y grado de recomendación de la Canadian Task Force<sup>19</sup>. Asimismo, en la tabla 6 se relacionan los fármacos no recomendados según estas directrices. Hay que mencionar que el Center for Reviews and Dissemination de la Universidad de York (NHS, Reino Unido)<sup>20</sup>, ha realizado una revisión sistemática de todos los tratamientos utilizados en el SFC, en la que se reafirman los datos expuestos en las tablas 5 y 6.

#### Tratamientos de efectividad constatada

Las únicas intervenciones que han demostrado un efecto claramente beneficioso son:

1. *Ejercicio físico progresivo controlado*<sup>21,22</sup>. Debe individualizarse según las características personales del paciente y

TABLA 5

### Fármacos recomendados para el tratamiento del síndrome de fatiga crónica

Fármaco/terapia	Nivel de evidencia	Grado de recomendación
Terapia conductual cognitiva	I	A
Ejercicio físico controlado	II	B
Antidepresivos	III-2	B
Ansiolíticos	IV	C
Mineralocorticoides	II	B
Glucocorticoides	III-4	C
AINE	IV	C

Nivel de evidencia y grado de recomendación según las escalas establecidas por el Working Australian Group<sup>1</sup> y por la Canadian Task Force<sup>19</sup>. AINE: antiinflamatorios no esteroideos.

TABLA 6

### Tratamientos no recomendados en el síndrome de fatiga crónica

Amantadina  
Ampligen poly(I), poly(C12U)  
Aciclovir  
Magnesio  
Inmunoglobulinas  
Inmunomoduladores  
Interferón alfa  
Miorrelajantes  
Ácidos grasos  
Cianocobalamina  
Hidroxitriptófano  
Polivitamínicos  
L-carnitina  
Bromhidrato de galantamina  
Hormona del crecimiento  
L-glutamina

las diversas fases evolutivas de la enfermedad. La actividad física ha de hacerse de manera regular y en períodos de entre 30 y 45 min. No tiene que ser extenuante, ya que podría empeorar la sintomatología.

2. *Terapia cognitiva conductual*<sup>23-25</sup>. Ha demostrado claramente su utilidad en la mejoría sintomática, en el grado de adaptación y en la mejoría de la calidad de vida de los pacientes con SFC. La terapia cognitiva debe realizarse por personal cualificado y con experiencia en el tratamiento de pacientes con SFC, ya sean psiquiatras, psicólogos clínicos, enfermeras terapeutas o fisioterapeutas entrenados<sup>3</sup>. El tratamiento recomendado suele durar de 4 a 6 meses, a razón de 1 h semanal en general, en régimen ambulatorio.

#### Tratamientos de eficacia relativa

1. *Antidepresivos*. No hay que administrarlos sistemáticamente<sup>3,18</sup>. Son útiles en los cuadros depresivos reactivos asociados al SFC, en el insomnio y en la mejora sintomática de las mialgias. No se ha demostrado que haya un grupo de antidepresivos con mayor efectividad que otro. Sin embargo, usualmente se utilizan los antidepresivos tricíclicos a dosis bajas o medias; por ejemplo la amitriptilina (25-75 mg/día) o los inhibidores selectivos de recaptación de serotonina a dosis de 20 a 40 mg/día. Tampoco se ha definido la duración del tratamiento. Hasta un 15% de los pacientes con SFC abandonan el tratamiento con antidepresivos a causa de los efectos secundarios.

2. *Ansiolíticos*. Tampoco hay que administrarlos de manera sistemática. Pueden utilizarse de forma transitoria como tratamiento sintomático de la ansiedad y el insomnio. Hay que ser cauteloso con el uso de dosis altas de ansiolíticos en estos pacientes, ya que pueden empeorar la debilidad muscular asociada al SFC.

3. *Corticoides*. Se ha propuesto un potencial efecto beneficioso de los mineralocorticoides en el SFC, especialmente cuando coexiste hipotensión ortostática neurogénica<sup>26</sup> o disfunción corticosuprarrenal<sup>27,28</sup>, aunque su utilización es discutida. La teoría de la disfunción del eje corticohipofisopararrenal ha llevado a algunos autores a hablar del SFC como un síndrome de fatiga hipoinmune<sup>29</sup>. Las dosis a utilizar serían de 0,1 a 0,4 mg/día de fludrocortisona, de 10 a 15 mg/día de hidrocortisona o dosis equivalentes de otros glucocorticoides.

4. *Antiinflamatorios no esteroides (AINE)*. Pueden mejorar sintomáticamente las mialgias y la cefalea, pero no tienen acción sobre la fatiga. No hay suficiente evidencia para recomendar su uso sistemático. De los diversos AINE, probablemente los COX-1 selectivos, al tener una semivida larga, lo que permite una única toma diaria, y menos efectos adversos, podrían ser más recomendables en los pacientes con SFC (resultados no publicados).

5. *Relajantes musculares*. No han demostrado su utilidad en el SFC y pueden incluso empeorar la sintomatología muscular y la sensación de fatiga por la hipotonía muscular que provocan. Podrían tener una posible indicación en aquellos casos concretos que presentasen hipertonia o contracturas musculares. En estos casos, las benzodiacepinas como diazepam o tetrazepam o la ciclobenzaprina podrían ser los fármacos a utilizar.

#### *Tratamientos no eficaces*

En la bibliografía médica se han publicado múltiples trabajos que evalúan la potencial utilidad de varios fármacos en el SFC. Los resultados, en general, han sido negativos. Incluso en aquellos casos en que parecen haber sido de alguna utilidad, la revisión detallada de los mismos no permite aconsejarlos en el tratamiento de pacientes con SFC, según los criterios de recomendación de la Canadian Task Force de 1979<sup>19</sup>, o los del Grupo Australiano<sup>3</sup> (tabla 6).

#### *Tratamientos no recomendables*

El reposo prolongado no es beneficioso, sino todo lo contrario, ya que puede perpetuar tanto la fatiga como algunos otros síntomas asociados al SFC.

Los antibióticos y antivíricos no han demostrado ningún efecto beneficioso en ninguno de los síntomas agudos ni crónicos asociados al SFC<sup>3</sup> (tabla 6). Sólo hay que utilizarlos cuando haya evidencia de una enfermedad infecciosa intercurrente.

#### **Addendum**

Finalmente, nos parece importante reseñar que en Catalunya se ha constituido una asociación de pacientes con SFC. Su objetivo es sensibilizar y ayudar al mejor conocimiento, difusión y reconocimiento de esta enfermedad, así como facilitar la ayuda mutua entre los afectados y sus familias. Se pretende lograr una mejor integración social de estos pacientes y una mejor adaptación a su enfermedad con mayor calidad de vida. El nombre y dirección de esta asociación es: Asociación Catalana de Afectados por el Síndrome de Fatiga Crónica. Registre d'Associacions de la Generalitat de Catalunya nº 22620, sección 1.ª. Moragas, 2. 08022 Barcelona. Teléfono: 93 346 83 84. Correo electrónico: [acsfcem@acsfcem.org](mailto:acsfcem@acsfcem.org). Web: <http://www.acsfcem.org>.

#### **Agradecimiento**

Queremos mencionar la ayuda y el apoyo que hemos recibido de la Unitat d'Atenció Hospitalària del Àrea Sanitària del Servei Català de la Salut, así como de la Societat Catalana de Medicina Interna y de la Societat Catalana de Medicina Familiar i Comunitària, ambas sociedades científicas integrantes de la Acadèmia de Ciències Mèdiques de Catalunya i Balears.

#### **REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

- Chronic Fatigue Syndrome. Draft guidelines developed by a Working Group convened by the Royal Australian College of Physicians, 1997. <http://www.mja.com.au/public/guides/cfs1.html>.
- Villardell M, Alijotas J. Fatiga crónica. Síndrome de fatiga crónica. En: Alijotas J, editor. Avances en medicina. Barcelona: Ed. Prodesfarma, 1996; 175-180.
- Estrada MD. Síndrome de fatiga crónica. Barcelona: Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques. Servei Català de la Salut. Departament de Sanitat i Seguretat Social. Generalitat de Catalunya. Abril 2001.
- Fukuda K, Strauss SE, Hickie I, Sharp CM, Dobbins JG, Komaroff A. The chronic fatigue syndrome: a comprehensive approach to its definition and study. *Ann Intern Med* 1994; 121: 953-959.
- Buchwald D, Umali P, Umali J, Kith P, Pearlman T, Komaroff AL. Chronic fatigue and the chronic fatigue syndrome: prevalence in a Pacific Northwest health care system. *Ann Intern Med* 1995; 123: 81-88.
- Lloyd AR, Hickie I, Boughton CR, Spencer O, Wakefield D. Prevalence of chronic fatigue syndrome in an Australian population. *Med J Aust* 1990; 153: 522-528.
- Bertolín JM, Bertolín V. Síndrome de fatiga crónica: investigaciones biológicas y psicopatológicas. *Med Clin (Barc)* 1993; 101: 67-75.
- Editorial. Estudio frustrante sobre la fatiga crónica. *Lancet* (ed. esp.) 1997; 30: 135.
- Alijotas J. Síndrome de fatiga crónica. En: Alijotas J, editor. Avances en medicina clínica. Barcelona: Fundación Espriu, 1994; 439-453.
- Holmes GP, Kaplan JE, Gantz NM, Komaroff AL, Schonberg LB, Straus SE et al. Chronic fatigue syndrome: a working case definition. *Ann Intern Med* 1988; 108: 387-389.
- Lloyd AR, Wakenfield D, Boughton C, Dwyer J. What is myalgic encephalomyelitis? *Lancet* 1988; 1: 1286-1287.
- Dawson J. Consensus on research on fatigue syndrome. *Br Med J* 1990; 300: 832.
- Schluenderber A, Straus SE, Peterson P, Blumenthal S, Komaroff AL, Spring SB et al. NIH conference. Chronic fatigue syndrome research. Definition and medical outcome assessment. *Ann Intern Med* 1992; 117: 325-331.
- Komaroff AL, Goldenberg D. The chronic fatigue syndrome: definition, current studies and lessons for fibromyalgia research. *J Rheumatol* 1989; 16 (Supl 19): 23-27.
- Wolfe F. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of fibromyalgia. Report of the multicenter criteria committee. *Arthritis Rheum* 1990; 33: 160-172.
- Goldberg D, Bridges K, Duncan-Jones P, Grayson D. Detecting anxiety and depression in general medical settings. *Br Med J* 1988; 297: 897-899.
- Reid S, Chalder T, Cleare A, Hotopf M, Weawly S. Chronic fatigue syndrome. *Br Med J* 2000; 320: 292-296.
- Miró O, Font C, Fernández-Solà J, Casademont J, Pedrol E, Grau JM et al. Síndrome de fatiga crónica: estudio clínico-evolutivo de 28 casos. *Med Clin (Barc)* 1997; 108: 561-565.
- Canadian Task Force Methodology, 1988. <http://www.ctfphc.org/ctfphc&methoda.html>.
- Bagnal AM, Whiting P, Wright K, Sowden AJ. The effectiveness of intervention used in the treatment/management of chronic fatigue syndrome and/or myalgic encephalomyelitis in adults and children. The NHS Centre for Reviews and Dissemination. University of York, U.K. <http://www.york.ac.uk/inst/crd/cfs.htm>.
- Wearden A, Morris R, Mullis R, Strickland P, Pearson D, Appleby L et al. Randomised, double-blind, placebo-controlled treatment trial of fluoxetine and graded exercise for chronic fatigue syndrome. *Br J Psychiatry* 1998; 172: 485-490.
- Powell P, Bentall RP, Nye FJ, Edwards RH. Randomised controlled trial of patient education to encourage graded exercise in chronic fatigue syndrome. *Br Med J* 2001; 322: 1-5.
- Deale A, Chalder T, Marks I, Wessely S. Cognitive behaviour therapy for chronic fatigue syndrome: a randomized controlled trial. *Am J Psychiatry* 1997; 154: 408-414.
- Sharpe M, Hawton K, Simkins S, Surawy C, Hackmann A, Klimes I et al. Cognitive behaviour therapy for the chronic fatigue syndrome: a randomized controlled trial. *Br Med J* 1996; 312: 22-26.
- Prins JB, Bleijenberg G, Bazekmans E, Elving LD, De Boo TM, Severens JL et al. Cognitive behaviour therapy for chronic fatigue syndrome: a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2001; 357: 841-847.
- Petersen PK, Pheley A, Schroeppel J, Schenck C, Marshall P, Kind A et al. A preliminary placebo-controlled crossover trial of fludrocortisona for chronic fatigue syndrome. *Arch Intern Med* 1988; 158: 908-914.
- Cleare AJ, Heap E, Malhi GS, Wessely S, O'Keane V, Miell J. Low-dose hydrocortisone in chronic fatigue syndrome: a randomized crossover trial. *Lancet* 1999; 353: 455-458.
- McKenzie R, O'Fallon A, Dale J, Demitrack M, Sharma G, Deloria M et al. Low-dose hydrocortisone for treatment of chronic fatigue syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA* 1998; 280: 1061-1066.
- Sternberg EM. Hypoimmune fatigue syndromes: diseases of the stress response? *J Rheumatol* 1993; 20: 418-421.