



ARTÍCULO ESPECIAL

De la neurastenia a la enfermedad postesfuerzo: evolución de los criterios diagnósticos del síndrome de fatiga crónica/encefalomielitis miálgica



Íñigo Murga* y José-Vicente Lafuente

Grupo LanCE, Departamento de Neurociencia, Universidad del País Vasco, Leioa, España

Recibido el 17 de marzo de 2019; aceptado el 2 de abril de 2019
Disponible en Internet el 8 de junio de 2019

PALABRAS CLAVE

Neurastenia;
Neuromiastenia epidémica;
Encefalomielitis miálgica benigna;
Síndrome de fatiga crónica;
Enfermedad de intolerancia al esfuerzo (postesfuerzo);
Síndromes de sensibilidad central

Resumen Presentamos la evolución de la terminología y los criterios diagnósticos para el síndrome de fatiga crónica/encefalomielitis miálgica.

Este síndrome es una entidad compleja y controvertida, de etiología desconocida, que aparece en la literatura médica en 1988, si bien desde el siglo XIX se identificaron cuadros clínicos de fatiga crónica idiopática con diferentes nombres, desde neurastenia, neuromiastenia epidémica y encefalomielitis miálgica benigna hasta la actual propuesta de enfermedad de intolerancia al esfuerzo (postesfuerzo). Todos ellos aluden a un estado crónico de fatiga generalizada de naturaleza desconocida, con limitaciones al esfuerzo físico y mental, acompañado de un conjunto de síntomas que comprometen diversos sistemas orgánicos.

La Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-10) encuadra este síndrome en el apartado de trastornos neurológicos (G93.3), aunque todavía no se hayan encontrado hallazgos anatomopatológicos que lo clarifiquen.

Se han documentado múltiples alteraciones orgánicas, pero no se ha establecido una biología común que aclare los mecanismos que subyacen a esta dolencia. Se enuncia como una disfunción neuroinmunoendocrina, con un diagnóstico exclusivamente clínico y por exclusión.

Diversos autores han propuesto incluir el síndrome de fatiga crónica/encefalomielitis miálgica dentro de los síndromes de sensibilidad central, aludiendo a la sensibilización central como el sustrato fisiopatológico común para este síndrome y otros.

El papel del médico de familia es clave en la enfermedad, para la detección de aquellos pacientes que presenten una fatiga de naturaleza desconocida que se prolonga de forma continua o intermitente durante más de 6 meses, al objeto de realizar un diagnóstico temprano y establecer un plan de actuación frente a una enfermedad crónica con unos altos niveles de morbilidad en la esfera física y mental.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: imurgaresearchcfs@yahoo.com (Í. Murga).

KEYWORDS

Neurasthenia;
Epidemic
neuromyasthenia;
Benign myalgic
encephalomyelitis;
Chronic fatigue
syndrome;
Systemic exertion
intolerance disease;
Central sensitivity
syndromes

Objetivo: Realizar una revisión bibliográfica de la terminología y criterios diagnósticos del síndrome de fatiga crónica/encefalomielitis miálgica, al objeto de aclarar conceptualmente la enfermedad, como utilidad en el diagnóstico a los médicos de Atención Primaria.

© 2019 Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

From neurasthenia to post-exertion disease: Evolution of the diagnostic criteria of chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis

Abstract Changes in the terminology and diagnostic criteria for chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis are explained in this paper.

This syndrome is a complex and controversial entity of unknown origins. It appears in the medical literature in 1988, although clinical pictures of chronic idiopathic fatigue have been identified since the nineteenth century with different names, from neurasthenia, epidemic neuromyasthenia, and benign myalgic encephalomyelitis up to the current proposal of disease of intolerance to effort (post-effort). All of them allude to a chronic state of generalised fatigue of unknown origin, with limitations to physical and mental effort, accompanied by a set of symptoms that compromise diverse organic systems.

The International Classification of Diseases (ICD-10) places this syndrome in the section on neurological disorders (G93.3), although histopathological findings have not yet been found to clarify it.

Multiple organic alterations have been documented, but a common biology that clarifies the mechanisms underlying this disease has not been established. It is defined as a neuro-immune-endocrine dysfunction, with an exclusively clinical diagnosis and by exclusion.

Several authors have proposed to include CFS/ME within central sensitivity syndromes, alluding to central sensitisation as the common pathophysiological substrate for this, and other syndromes.

The role of the family doctor is a key figure in the disease, from the detection of those patients who present a fatigue of unknown nature that is continuous or intermittent for more than 6 months, in order to make an early diagnosis and establish a plan of action against a chronic disease with high levels of morbidity in the physical and mental sphere.

Objective: To carry out a bibliographic review of the terminology and diagnostic criteria of the chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis, in order to clarify the pathology conceptually, as a usefulness in the diagnosis of Primary Care physicians.

© 2019 Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

Los términos de fatiga, astenia o cansancio son sinónimos desde el punto de vista clínico. La fatiga es un síntoma que es percibido y referido, por lo tanto, es subjetivo. Puede ser expresado de diversas formas: de manera aguda constituye un mecanismo de protección homeostático y de forma crónica (se prolonga al menos durante 6 meses) constituye un «estado de enfermedad permanente» asociado tanto a enfermedad médica como psicológica, ya sea conocida o idiopática.

En la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-10) la fatiga o astenia queda incluida en el capítulo XVIII (R00-R99) en el epígrafe: «Síntomas, signos y hallazgos anormales clínicos y de laboratorio, no clasificados en otra parte», figura con el código R53¹.

Las definiciones de fatiga son muy laxas. Se trata de un término polisémico, multidimensional y variable que va desde «sentimiento de agotamiento de mente y cuerpo que sigue a un esfuerzo, asociado a un deseo de descanso y

a un rechazo o incapacidad para realizar cualquier otro esfuerzo»² hasta «sensación subjetiva de falta de energía o agotamiento físico o mental, debilidad, durante o después de las tareas habituales, no necesariamente asociada a actividad física, que conlleva la disminución de la capacidad para hacer vida normal o el tener que esforzarse para realizar actividades habituales»³.

Académicamente se puede diferenciar la fatiga «periférica» (muscular) de la fatiga «central» (neural), aunque están estrechamente relacionadas. La «periférica» puede definirse como un menor desarrollo de fuerza de la esperada a consecuencia de un trabajo muscular exhaustivo; se excluyen pérdidas de fuerza debidas a daño o a factores que no están relacionados directamente con la activación del músculo⁴. Mientras que la fatiga «central» se trata de una sensación sostenida de cansancio que no se relaciona de forma directa con la realización de actividad física, aunque la empeora desproporcionadamente, y no mejora con el reposo; los pacientes se sienten cansados a primera hora de la mañana, se acompaña de una

incapacidad para realizar cualquier actividad, cursa tanto con quejas de debilidad física como cognitiva y aparece como la integración de emociones, volición, cognición y motilidad². Dentro de este concepto, la fatiga «mental» representa la incapacidad para completar tareas mentales que requieran automotivación, en ausencia de déficit cognitivo y de debilidad motora demostrable⁵.

Cuando la fatiga es crónica y de origen desconocido asociada a otros síntomas, ha recibido a lo largo de la historia diversos nombres: neurastenia, neuromiastenia epidémica, poliomielitis atípica, enfermedad de Akureyri, enfermedad de Islandia, síndrome de Da Costa o del corazón irritable, enfermedad del Hospital Royal Free, neuritis vegetativa, síndrome de agotamiento de combate, encefalomielitis miálgica benigna, síndrome de fatiga posviral, encefalopatía miálgica, encefalopatía de los núcleos del rafe, síndrome de mononucleosis crónica, síndrome de fatiga crónica, síndrome de disfunción neuroinmunoendocrina, síndrome de la guerra del Golfo y enfermedad de intolerancia al esfuerzo, entre otros⁶. Si todos estos cuadros, o algunos de ellos, son el mismo o se superponen en parte es algo que queda por aclarar.

Por otro lado, el síndrome de fatiga crónica/encefalomielitis miálgica (SFC/EM) es un síndrome con unos criterios definidos, con múltiples alteraciones en diversos sistemas, como corresponde a una enfermedad con repercusión multisistémica, pero aún no se ha determinado un mecanismo fisiopatogénico común, ni un sustrato patológico claro, ya sea a nivel orgánico, celular o molecular.

La prevalencia estimada de fatiga en Atención Primaria varía entre un 6% y un 32%, un 5-15% sufren fatiga crónica (>6 meses) y el 0,5-4,4% sufren de SFC⁷. Otros autores indican una prevalencia de fatiga crónica en los Estados Unidos del 11,1% y en Reino Unido del 10,4%⁸, cifra que llega al 33% en Japón⁹. En cambio, para SFC/EM, los rangos varían dependiendo de la metodología (entre el 0,0052% y el 6,40%)¹⁰. Esta amplia variación que se recoge en los estudios epidemiológicos responde a la complejidad tanto del síntoma fatiga como a la controversia sobre los criterios diagnósticos empleados para SFC/EM.

En este trabajo llevamos a cabo una revisión del devenir de la terminología utilizada (1869-2015) y de la evolución de los criterios diagnósticos que han conducido a los 3 términos que conviven hoy en día en la literatura médica como más aceptados: SFC, EM y la enfermedad de intolerancia al esfuerzo.

Desarrollo

Neurastenia

Los médicos estadounidenses George Beard (1839-1883) y Edwin van Deusen (1828-1910) desarrollaron el concepto de neurastenia en sus publicaciones de 1869^{11,12}.

Para Beard se trataba de una enfermedad funcional del cerebro, que consistía en un agotamiento ocasionado por un excesivo trabajo o tensión de tipo preferentemente mental (alta exigencia al sistema nervioso). Esta se presentaba sobre todo en el hombre norteamericano de profesión liberal.

Como causas predisponentes para presentar este cuadro se postuló la dispepsia, las enfermedades cardiovasculares —por conllevar una mala nutrición del cerebro— o los excesos sexuales, además de una cierta predisposición hereditaria y la influencia del clima. De acuerdo con los síntomas dominantes, distinguía diversas formas clínicas: cerebral, espinal, gastrointestinal, cardíaca y genital o sexual. Ambos autores coincidían en las causas, pero, en cuanto a los síntomas, Van Deusen incluía malestar, irritabilidad, depresión y melancolía.

En la actualidad aparece en la CIE-10 en el capítulo V (F00-F99) «Trastornos mentales y del comportamiento», como un trastorno neurótico con el código (F48.0)¹³.

Existen considerables variaciones culturales en la presentación de este trastorno, si bien se pueden identificar 2 tipos principales, aunque presentan una gran superposición entre ellos. En uno, la queja principal es el aumento de fatiga después de un esfuerzo mental, relacionado con disminución en el rendimiento laboral o en las tareas cotidianas; en cambio, el otro pone el énfasis en la debilidad física y el agotamiento después de un mínimo esfuerzo, acompañado de síntomas como dolores musculares e incapacidad para relajarse. Ambos tipos se acompañan de mareos, cefalea tensional, irritabilidad, anhedonia, alteraciones del sueño, depresión y ansiedad.

Neuromiastenia epidémica

La NE aludía a un síndrome cuyos síntomas incluían fatiga, depresión, dolor, debilidad muscular, cefalea y parestesias, entre otros. Los pacientes presentan afectación del sistema nervioso central y autonómico así como del reticuloendotelial. La anormal fatigabilidad muscular es la característica esencial, que apunta a un posible daño mitocondrial¹⁴.

Este cuadro fue inicialmente descrito en brotes epidémicos, de ahí su nombre. Entre 1934 y 1977 fueron comunicados alrededor de 30 brotes epidémicos que afectaban principalmente a jóvenes y mujeres de mediana edad¹⁵. Estos brotes fueron atribuidos a diversos agentes infecciosos, como el virus de Epstein-Barr, el más frecuente que se relaciona con fatiga debilitante, pero también otros como el citomegalovirus, *Toxoplasma gondii*, *Giardia lamblia*, *Coxsackie*, hepatitis A, *Mycoplasma pneumoniae* o herpes zóster, si bien lo más frecuente fue el origen desconocido¹⁶.

Encefalomielitis miálgica benigna

Durante la década de 1945 a 1955 fueron comunicados en todo el mundo un conjunto de brotes epidémicos de origen desconocido que remedaban características de poliomielitis. Fruto de todo ello *The Lancet* (1956) publicó bajo el título «A new clinical entity?» un análisis de las características de estos brotes epidémicos de origen desconocido, diferenciándolos de otros procesos como la poliomielitis, la mialgia epidémica, la fiebre glandular, otras formas de encefalitis epidémicas y también de la histeria. El editorial proponía y argumentaba para todos estos procesos el término de EM benigna. La autoría de dicho editorial y el concepto se atribuyeron finalmente al epidemiólogo británico Donald Acheson (1926-2010).

Estas epidemias o casos esporádicos presentan las siguientes características comunes: síntomas y signos de daño cerebro-espinal, dolor muscular, con paresia y calambres, trastornos emocionales durante la convalecencia, líquido cefalorraquídeo normal, compromiso del sistema reticuloendotelial en algunos casos, curso crónico con evolución relativamente benigna y deterioro en los casos más severos¹⁷.

En 1957, Wallis, en su tesis doctoral: «An investigation into an unusual disease seen in epidemic and sporadic form in a general practice in Cumberland in 1955 and subsequent years», aludía también al término de encefalomielititis de origen desconocido («una oscura enfermedad que simula la poliomielititis»), para referirse a este síndrome¹⁸.

De una forma extensa, Lindan describió la EM benigna en los siguientes términos: «El comienzo se asemeja al de la poliomielititis, con dolores de cabeza, cansancio, rigidez en el cuello y dolor de garganta, acompañado de dolores en las extremidades y la espalda, y, posiblemente, parestesia y parálisis. En contraste con la poliomielititis, sin embargo, la fiebre no es muy alta, la temperatura rara vez supera los 37,7°C y puede persistir durante largos periodos. El cuadro clínico está dominado por dolores musculares severos, acompañados al principio por espasmos y reflejos tendinosos exagerados. Estos dolores no son transitorios, a menudo persisten mucho después de que los signos locales hayan disminuido y pueden ser acompañados por un aumento de la sensibilidad, pero en ningún momento se desarrolla una pérdida de masa muscular. Un rasgo distintivo adicional de la enfermedad es la aparición de cambios en el comportamiento, tales como labilidad emocional, irritabilidad y depresión. También son comunes alteraciones de los nervios craneales (diplopía y nistagmo), debilidad facial, sordera o, por el contrario, en algunos casos, hiperacusia. Una proporción alta de casos muestra afectación del sistema reticuloendotelial, con agrandamiento de los ganglios linfáticos cervicales, en particular los del triángulo posterior, y en algunos pacientes, hepatitis y esplenomegalia»¹⁹.

Esta nomenclatura de EM fue bien acogida y sustituyó a otros procesos con características similares como neuromiastenia epidémica (antes referida), la enfermedad del Hospital Royal Free, la enfermedad de Akureyri o la poliomielititis atípica.

La Royal Society of Medicine en su simposio de 1978 abordó algunos de los problemas que presentaba esta denominación. El primero es que un 50% de los casos cursa sin dolor muscular y el segundo se refiere al término «benigna»: es correcto en cuanto que no conduce al deceso de los enfermos, pero no refleja la incapacidad grave que la enfermedad ocasiona en los afectados. El término «benigna» ha ido cayendo en desuso en la comunicación médica habitual, si bien las clasificaciones continúan incluyéndolo. En el referido simposio se concluyó que es una entidad con múltiples causas. En este sentido, se apuntó a que una infección viral persistente (por coxsackie, varicela, influenza, Epstein-Barr, etc.) y el daño del sistema inmune aparecían como las causas principales. También se postularon otras etiologías como alteraciones en el metabolismo del sistema nervioso y del tejido muscular, una afectación de los

núcleos del rafe y otras, y quedó descartada la naturaleza psicósomática²⁰.

La Organización Mundial de la Salud, en 1967, clasificó la EM dentro de las enfermedades del área del sistema nervioso central, con el código 323 (CIE-8)²¹. Posteriormente, en 1975 apareció dentro de las encefalitis de causa inespecífica con el código 323.9 (CIE-9)²² y en 1992 (CIE-10), dentro del epígrafe de otras enfermedades del sistema nervioso como síndrome de fatiga posviral/encefalomielititis miálgica benigna (G93.3)²³. En esta misma línea, aparece en la última revisión del CIE-11 con el código 8E49²⁴.

Melvin Ramsay (1901-1990), del Departamento de Enfermedades Infecciosas del Hospital Royal Free de Londres, describió los rasgos de la EM refiriéndose a la enfermedad en los siguientes términos: «un síndrome desconcertante con consecuencias trágicas»²⁵. En 2011 se publicaron los criterios de consenso internacional, que establecen como síntoma cardinal el concepto inespecífico de «agotamiento neuroinmune postesfuerzo», junto a otros síntomas neurológicos, gastrointestinales, genitourinarios, inmunológicos y en los mecanismos de producción energéticos²⁶ (tabla 1).

Síndrome de fatiga crónica

En 1988, apareció por primera vez en la literatura médica el término SFC, propuesto por la División de Enfermedades Virales (Centers Control Disease, EE. UU.). Con él se hace referencia a un cuadro clínico de fatiga crónica (más de 6 meses de evolución), con fácil fatigabilidad física y cognitiva, de naturaleza desconocida, asociada a otros síntomas como febrícula, adenopatías, dolor de garganta, etc., que reemplaza al término de síndrome crónico de Epstein-Barr²⁷.

Esta nomenclatura de SFC no sustituyó a la de EM, sino que ambos términos se equipararon en el primer simposio mundial sobre esta enfermedad celebrado en 1990 en la Universidad de Cambridge, donde se sancionó la denominación actual de SFC/EM. Por otro lado, respecto a la naturaleza de esta dolencia, una de las conclusiones de la reunión fue clara, al establecer que se trata de una enfermedad orgánica de origen aún desconocido²⁸.

En este tiempo se publicaron también otros criterios diagnósticos, como los de *Oxford*²⁹ que establecen un subtipo de SFC: el síndrome de fatiga postinfeccioso (*post-infectious fatigue syndrome*).

Poco después, en 1994, el Centers Control Disease (EE. UU.) estableció los criterios diagnósticos llamados de consenso internacional, específicamente para el SFC, y que siguen siendo los más utilizados en la actualidad tanto desde el punto de vista diagnóstico como de investigación.

Estos se centran en la presencia de un criterio mayor: la fatiga crónica idiopática que no desaparece con reposo, que reduce sustancialmente la actividad y que además requiere el cumplimiento de 4 criterios menores de un panel de 8³⁰ (tabla 1).

En 2003, el Grupo Internacional para el estudio del síndrome de fatiga crónica puso en evidencia las contradicciones de los criterios diagnósticos de 1994 en unas recomendaciones³¹. En este mismo año, un conjunto de expertos encabezados por el canadiense Carruthers

(1933-2017) establecieron los Criterios de Consenso Canadienses para SFC/EM³².

Hay que destacar que el grupo liderado por Carruthers, unos años más tarde, en 2011, aludió a la necesidad de separar claramente la EM del SFC, propuso los criterios de consenso internacional para EM (aludidos con anterioridad) e indicó que los pacientes evaluados con los criterios para SFC de Fukuda (1994) debieran ser reevaluados con estos nuevos criterios.

Numerosos estudios aportan datos sobre la validez de los criterios de Fukuda, los más frecuentemente empleados en la actualidad para el diagnóstico de esta dolencia, pero ninguno mide su reproducibilidad: se han registrado en una revisión sistemática hasta 20 criterios³³.

En nuestro país en el año 2008 apareció el Documento de Consenso sobre SFC³⁴, y una revisión sobre la evidencia científica (2017) auspiciada por el Instituto de Salud Carlos III y la Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya³⁵, que resaltan la necesidad de conocer mejor el síndrome.

Enfermedad de intolerancia al esfuerzo

En 2015 la Academia Nacional de Ciencias de los Estados Unidos de América (Instituto de Medicina) propuso para estos estados de fatiga crónica idiopática el nombre de *systemic exertion intolerance disease* (SEID)⁶. Como criterios mayores propugnaban la presencia de fatiga crónica idiopática con reducción sustancial de las actividades sociales y laborales junto a enfermedad postesfuerzo y el sueño no reparador, y como criterios menores, la intolerancia ortostática y las alteraciones neurocognitivas.

Un análisis comparativo de los criterios de consenso internacional para SFC, EM y esta nueva propuesta (SEID) ponen de manifiesto los diferentes fenotipos diagnósticos (tabla 1), así como la falta de consenso que, junto a la ausencia de un modelo animal para la investigación básica, dificultan la delimitación de esta entidad.

En este contexto de nomenclaturas y propuestas de criterios diagnósticos³³, hay autores que proponen englobar estos síndromes, junto a otros, bajo el concepto de síndromes de sensibilidad central (SSC), aludiendo a la sensibilización central como mecanismo fisiopatológico común a todos ellos³⁶⁻³⁸. En cambio, otros emplean la terminología de condiciones de dolor que se superponen (*chronic overlapping pain conditions*)³⁹.

Todas estas enfermedades comparten una mayor prevalencia femenina, dolor, cansancio, problemas del sueño, hiperalgesia generalizada y ausencia de signos claros de lesión periférica⁴⁰.

Conclusiones

Los estados de fatiga crónica idiopática asociados a síntomas neurológicos, inmunológicos y emocionales han recibido múltiples nombres a lo largo de la historia, como neurastenia, neuromiastenia epidémica, EM, SFC y la actual propuesta de SEID.

Desde un punto de vista práctico, el médico de familia debe sospechar la presencia de este síndrome ante un paciente que refiera una fatiga de más de 6 meses de duración, ya sea de forma continua o intermitente. Todo ello con

una analítica y exploración que no reflejan ninguna alteración que pueda explicar el estado de debilidad e incapacidad que refiere el paciente y que le dificulta o incluso imposibilita mantener una actividad normal.

La complejidad de este cuadro requiere de la colaboración de otros colegas para establecer el diagnóstico. A día de hoy no hay unos criterios objetivos que ayuden en el diagnóstico o seguimiento de esta dolencia, por ello es necesario investigar para esclarecer sus mecanismos etiopatogénicos.

Agradecimientos

Nuestro agradecimiento por su apoyo a la Universidad de País Vasco-Euskal Herriko Unibertsitatea (PPG 17/51), al Gobierno Vasco a través del programa de Grupos de Investigación Consolidados (IT-901/16) y del programa Iker mugikortsuna (MV 2018-1-33), apoyo sin el cual no habría visto la luz este trabajo.

Nuestro especial agradecimiento a la Dra. S. Ferguson y al Dr W. Slikker (NCTR (FDA), Jefferson, AK) y a la Fundación Jesús de Gangoiti Barrera.

Lo conocido del tema/Qué aporta este estudio

- La prevalencia estimada de fatiga en Atención Primaria varía entre el 6% y el 32%, un 5-15% sufren fatiga crónica (>6 meses) y el 0,5-4,4% tienen SFC.
- La definición del SFC/EM requiere el cumplimiento de unos criterios clínicos específicos que se han ido modificando a lo largo de la historia.
- Un conocimiento de la enfermedad ayuda en la mejora de la calidad de vida de estos enfermos crónicos, reduce el tiempo diagnóstico, genera, por tanto, satisfacción entre paciente y médico, y requiere una menor cantidad de recursos sanitarios.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Anexo. Material adicional

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en [doi:10.1016/j.aprim.2019.04.004](https://doi.org/10.1016/j.aprim.2019.04.004).

Bibliografía

1. World Health Organization. International statistical classification of diseases and related health problems, 10th rev (version 2015). Cap. XVIII. Symptoms, signs and abnormal clinical and laboratory findings, not elsewhere classified (R00-R99). (ICD-10); Code R53. Ginebra, Suiza: WHO; 1992.
2. Sáez Francás N. Percepción de fatiga central en la enfermedad de Parkinson: Factores clínicos, psicopatológicos y

- neuropsicológicos [tesis doctoral]. Barcelona: Universitat Autònoma de Barcelona; 2012.
3. Losilla Dominguez M, Sobrino López A. Cansancio y debilidad. *semFYC En: Guía de Actuación en Atención primaria*. Cuarta edición. *semFYC*. 2011;41-6.
 4. Edwards RH. Biochemical basis of fatigue in exercise performance: Catastrophe theory of muscular fatigue. En: Knuttgen HG, editor. *Biochemistry of exercise*. Champaign: Human Kinetics; 1983. pp. 3-28.
 5. Chaudhuri A, Behan PO. Fatigue and basal ganglia. *J Neurol Sci*. 2000;179:34-42.
 6. Wright E, Alegría M, Bateman L, Chu L, Cleeland C, Ronald WD, et al. Beyond myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. Redefining and illness. Washington.: National Academies Press; 2015.
 7. Álvarez Villalba M. Astenia crónica en atención primaria: Etiología, epidemiología y factores predictores [tesis doctoral]. Madrid: Universidad Rey Juan Carlos;; 2015.
 8. Son CG. Review of the prevalence of chronic fatigue worldwide. *J Kor Oriental Med*. 2012;33:25-33.
 9. Watanabe T, Evengård B, Natelson BH, Jason LA, Kuratsune H. Preface and mini-review: Fatigue science for human health. Springer. 2007:5-11.
 10. Johnston S, Brenu EW, Staines DR, Marshall-Gradisnik S. The adoption of chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis case definitions to assess prevalence: A systematic review. *Ann Epidemiol*. 2013;23:371-6.
 11. Beard G. Neurasthenia, or nervous exhaustion. *Boston Med Sur J*. 1869;80:217-21.
 12. Van Deusen E. Observations on a form of nervous prostration (neurasthenia) culminating in insanity. *Am J Insan*. 1869;25:445-61.
 13. World Health Organization. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10th rev (version 2015). Cap. V. Mental and behavioural disorders (F00-F49) (ICD-10); Code F48.0. Ginebra, Suiza: WHO; 1992.
 14. Ramsay MA. Epidemic neuromyasthenia 1955-1978. *Postgrad Med J*. 1978;54:718-21.
 15. Parish JG. Early outbreaks of 'epidemic neuromyasthenia'. *Postgrad Med J*. 1978;54:711-7.
 16. Salit IE. Sporadic postinfectious neuromyasthenia. *Can Med Assoc Journal*. 1985;133:659-63.
 17. Acheson ED. A new clinical entity? *Lancet*. 1956;26:789-90.
 18. Wallis AL. An investigation into an unusual disease seen in epidemic and sporadic form in a general practice in Cumberland in 1955 and subsequent years [tesis doctoral]. Edimburgo: University of Edinburgh;; 1957.
 19. Lindan R. Benign myalgic encephalomyelitis. *Can Med Assoc J*. 1956 Oct 1;75:596-7.
 20. Symposium Epidemic neuromyasthenia 1934-1977: Current approaches. *Postgrad Med J*. 1978;54.
 21. World Health Organization. International Classification of Diseases. 8th Revision ed. Diseases of the nervous system p. 158. (ICD-8); Code 323. Ginebra (Suiza): WHO; 1967.
 22. World Health Organization. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 9th rev. Diseases of the nervous system (320-359) (ICD-9); Code 323.9. Ginebra (Suiza): WHO; 1975.
 23. World Health Organization. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10th rev (version 2015). Chapter VI Disease central nervous (G00 - G99). (ICD-10); Code G93.3. Ginebra (Suiza): WHO; 1992.
 24. World Health Organization. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 11th rev. Cap. 8: Diseases of the nervous system (Others disorders of the nervous system). (ICD-11); Code 8E49. WHO; Ginebra (Suiza); 2018.
 25. Ramsay MA. Myalgic encephalomyelitis and postviral fatigue states: The saga of Royal Free Disease. 2nd edition Londres: Gower Publishing Co.; 1988.
 26. Carruthers BM, van de Sande MI, de Meirleir KL, Klimas NG, Broderick G, Mitchell T, et al. Myalgic encephalomyelitis: International Consensus Criteria. *J Intern Med*. 2011;270:327-38.
 27. Holmes GP, Kaplan JE, Gantz NM, Komaroff AL, Schonberger LB, Straus SE, et al. Chronic fatigue Syndrome: A working case definition. *Ann Intern Med*. 1988;108:387-9.
 28. Hyde BM, Goldstein JA, Levine P. The clinical and scientific basis of myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. Ottawa (Ontario, Canadá): Nightingale Research Foundation; 1992.
 29. Sharpe MC, Archard LC, Banatvala JE, Borysiewicz LK, Clare AW, David A, et al. A report-chronic fatigue syndrome: Guidelines for research. *J R Soc Med*. 1991;84:118-21.
 30. 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.
 31. Reeves W, Lloyd A, Vernon SD, Klimas N, Jason LA, Bleijenberg G, et al. Identification of ambiguities in 1994 chronic fatigue syndrome research case definition and recommendations. *BMC Health Serv Res*. 2003;3:25.
 32. Carruthers BM, Jain AK, De Meirleir KL, Peterson DL, Klimas NG, Lerner MA, et al. Myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: Clinical working case definition, diagnostic and treatment protocols. *J Chron Fatigue Synd*. 2003;11(1.).
 33. Brurberg KG, Fønhus MS, Larun L, Flottorp S, Malterud K. Case definitions for chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis (CFS/ME): A systematic review. *BMJ Open*. 2014;4:e003973, <http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2013-003973>.
 34. Arruti M, Avellaneda A, Barbado FJ, de la Cruz J, Díaz-Delgado R, Gutierrez E, et al. Documento de Consenso Nacional Síndrome de fatiga crónica. 2008.
 35. Aquino BT, Requeijo C, Roqué M, Salas K, Urrutia G. Evaluación y abordaje del síndrome de fatiga crónica. Actualización de las evidencias científicas. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya. Departament de Salut, Generalitat de Catalunya: España; 2017.
 36. Meeus M, Nijs J. Central sensitization: A biopsychosocial explanation for chronic widespread pain in patients with fibromyalgia and chronic fatigue syndrome. *Clin Rheumatol*. 2007; 26(4.).
 37. Yunus MD. A new paradigm and group nosology for fibromyalgia and overlapping conditions, and the related issue of disease versus illness. *Semin Arthritis Rheum*. 2008;37: 339-52.
 38. Fleming KC, Volcheck MM. Central sensitization syndrome and the initial evaluation of a patient with fibromyalgia: A review. *Rambam Maimonides Med J*. 2015;6:e0020.
 39. Veasley C, Clare D, Clauw DJ, Cowley T, Nguyen RH, Reinecke P, et al. Impact of chronic overlapping pain conditions on public health and the urgent need for safe and effective treatment: 2015 analysis and policy recommendations. *Chronic Pain Res Allian*. 2015.
 40. Márquez López-Mato A. Síndrome de sensibilidad central. Inestigaciones y opiniones. *Alcmeon*. 2011;17:57-63.