Encefalomielitis Miálgica/Síndrome de Fatiga Crónica (EM/SFC): Diagnóstico y tratamiento

Lucinda Bateman, MD; Alison C. Bested, MD; Hector F. Bonilla, MD; Bela V. Chheda, MD; Lily Chu, MD, MSHS; Jennifer M. Curtin, MD; Tania T. Dempsey, MD; Mary E. Dimmock, BA; Theresa G. Dowell, DNP, MPT; Donna Felsenstein, MD; David L. Kaufman, MD; Nancy G. Klimas, MD; Anthony L. Komaroff, MD; Charles W. Lapp, MBME, MD; Susan M. Levine, MD; Jose G. Montoya, MD; Benjamin H. Natelson, MD; Daniel L. Peterson, MD; Richard N. Podell, MD, MPH; Irma R. Rey, MD; Ilene S. Ruhoy, MD, PhD; Maria A. Vera-Nunez, MD, MSBI; and Brayden P. Yellman, MD

Resumen

Aunque la Encefalomielitis Miálgica/Síndrome de Fatiga Crónica (EM/SFC) afecta a millones de personas alrededor del mundo, muchos y muchas especialistas no tienen los conocimientos necesarios para diagnosticar o tratar la EM/SFC adecuadamente. Desafortunadamente, hay muy pocas guías de prácticas clínicas sobre esta enfermedad y las existentes están obsoletas o son potencialmente dañinas. Consecuentemente, hasta un 91 % de las personas estadounidenses afectadas por la EM/SFC no han sido diagnosticadas con esta enfermedad y aquellas que sí que han sido diagnosticadas con EM/SFC suelen recibir un tratamiento inadecuado. Estos problemas son de relevante importancia, especialmente debido al COVID-19 agudo, ya que un alto porcentaje de las personas afectadas permanecen enfermas durante meses con una enfermedad similar a la EM/SFC. En 2015, la Academia de Medicina Nacional de Estados Unidos (NAM) publicó un criterio diagnóstico clínico basado en pruebas que han sido adoptadas por los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades de Estados Unidos. Además, tanto el gobierno de Estados Unidos y de otros países como las organizaciones sanitarias más importantes han descartado recientemente la terapia de ejercicio gradual y la terapia cognitivo-conductual como tratamiento para pacientes de EM/SFC. Recientemente, 21 médicos y médicas especializados en EM/SFC se reunieron para debatir las mejores prácticas clínicas para tratar a los adultos afectados por la EM/SFC. Este artículo resume las mejores recomendaciones para sanitarios generalistas y especialistas basado en el reciente progreso científico y en décadas de experiencia clínica. Hay muchos pasos que los médicos y médicas deben tomar para mejorar la salud, función y calidad de vida de aquellos pacientes de EM/SFC, incluyendo la de aquellos que desarrollan la EM/SFC a partir del COVID-19. Las personas afectadas con una enfermedad persistente que sigue al COVID-19 agudo y que no cumple del todo el criterio de la EM/SFC también pueden beneficiarse de estos tratamientos.

2021 Mayo Foundation for Medical Education and Research. Publicado por Elsevier Inc. Este es un artículo de libre acceso con la licencia CC BY-NC-ND. (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/) Mayo Clin Proc. 2021;—(—):1-18

De la Bateman Horne Center of Excellence, Salt Lake City, UT (L.B.,B.P.Y.); Integrative Medicine (A.C.B.) and Institute for Neuro Immune Medicine (N.G.K., I.R.R.), Dr Kiran C. Patel College of

Las afiliaciones continúan al final del artículo.

La Encefalomielitis Miálgica/Síndrome de Fatiga Crónica (EM/SFC) es una enfermedad crónica y multisistémica que afecta a millones de personas alrededor del mundo. A pesar de su alta prevalencia y su naturaleza incapacitante, en los programas de formación médica raramente se trata la EM/SFC y las guías de dicha enfermedad para médicos y médicas profesionales a menudo están obsoletas o son inadecuadas.[1,2] Las personas afectadas suelen obtener unos resultados con valores normales en las pruebas diagnósticas estándar de la EM/SFC y algunos médicos y médicas desconocen o cuestionan la legitimidad de esta enfermedad.[1,3] Como consecuencia, el 91 % de los pacientes y las pacientes no han sido diagnosticados con esta enfermedad o han sido diagnosticados erróneamente con otras patologías como la depresión.[1] Los pacientes y las pacientes han tenido que ir a diferentes médicos y médicas durante varios años para obtener un diagnóstico correcto. Incluso después obtener el diagnóstico, estas personas tienen dificultades para obtener los cuidados necesarios y a menudo se les ha recomendado tratamientos, como la terapia cognitivo-conductual (TCC) y la terapia de ejercicio gradual (TEG), que podrían empeorar su enfermedad.[1, 2, 4]

En 2015, la Academia Nacional de Medicina de Estados Unidos (NAM), más conocida como Instituto de Medicina (IOM), creó un nuevo criterio para el diagnóstico clínico de la EM/SFC que requería el síntoma distintivo del malestar post-esfuerzo (PEM).[1] Los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades de Estados Unidos han adoptado este nuevo criterio diagnóstico, han descartado recomendar la TCC y la TEG, y han comenzado a incorporar las mejores prácticas clínicas indicadas por los expertos y las expertas en EM/SFC. Este avance ayudará a mejorar la rapidez y la precisión del diagnóstico, y también la calidad de la atención médica.

Los síntomas persistentes, incluyendo la fatiga, siguen a varios tipos de enfermedades infecciosas.[5] Estos síndromes de fatiga post-infecciosos se parecen a la EM/SFC.[6] Además, la EM/SFC suele seguir a una enfermedad infecciosa.[1] En ocasiones, las enfermedades infecciosas que preceden a la EM/SFC, como la mononucleosis infecciosa,[1] la infección por la bacteria *Coixella burnetii*,[7] la giardiasis,[8] o el síndrome respiratorio agudo grave (causado por un coronavirus similar al agente etiológico del COVID-19),[9,10] se han documentado correctamente, pero no se ha hecho un esfuerzo para diagnosticar el agente infeccioso.

Siguiendo el COVID-19 agudo, tanto las personas que han sido hospitalizadas como las que no, suelen experimentar debilidad y síntomas durante muchos meses.[6,11-13] Algunos de los pacientes y las pacientes de COVID-19 persistente presentan muchos síntomas que muestran daños orgánicos, como el daño pulmonar y cardiaco, debido a la enfermedad aguda.[13] Otros pacientes de COVID-19 persistente son sintomáticos, a pesar de no tener una prueba clara de dicho daño orgánico.[13] Un estudio ha señalado que algunos y algunas pacientes después de 6 meses de haber padecido un COVID-19 agudo leve o moderado cumplían con la mitad del criterio diagnóstico de la EM/SFC.[14] Una revisión estimó que el número de casos de EM/SFC podría doblarse como consecuencia de la pandemia.[6] Al igual que los pacientes y las pacientes de EM/SFC, aquellas personas con secuelas pos-COVID también han sido desestimadas por los profesionales de la atención sanitaria.[15]

Este artículo proporciona información esencial sobre cómo diagnosticar y prestar cuidados a los adultos con EM/SFC, y proporciona otra guía reciente sobre la EM/SFC.[16-18] Es importante diagnosticar la EM/SFC precisa e inmediatamente. Hay muchas mejoras que un médico o una médica puede implementar para mejorar la salud, función y calidad de vida de estos pacientes. Incluso si estos pacientes no desarrollan la EM/SFC, algunos y algunas pacientes con secuelas pos-COVID también pueden aventajarse de estos tratamientos, como el *pacing*[*].

EPIDEMIOLOGÍA

La Encefalomielitis Miálgica/Síndrome de Fatiga Crónica afecta a entre 836,000 y 2,5 millones de estadounidenses de todas las edades, etnias, géneros y nivel socioeconómico.[1] La enfermedad afecta considerablemente a algunos grupos:

- La enfermedad suele afectar a las mujeres tres veces más que a los hombres.[1]
- Los primeros síntomas suelen aparecer entre los 10 y 19 años, y entre los 30 y 39 años.[18,19] La edad media de la aparición de síntomas es a los 33 años, pero la EM/SFC puede desarrollarse tanto en personas mayores (con 77 años) como jóvenes (con 2 años).[1,18]
- Las personas negras y latinas pueden verse afectadas con mayor frecuencia y mayor gravedad que otros grupos étnicos.[20-22]
- Más del 80 % de los y las pacientes han tenido un episodio infeccioso cerca de la aparición de EM/SFC. En estudios prospectivos, entre el 5 % y el 13 % de las personas infectadas con ciertos patógenos desarrollaron EM/SFC en los meses posteriores.[7] Estos casos se han dado tanto de forma esporádica, como en grupo.[1]

Históricamente, la personalidad premórbida, los trastornos de la personalidad y la adversidad en la infancia han estado relacionados con el desarrollo de la EM/SFC. Sin embargo, la limitación de los estudios, como la elaboración de un criterio diagnóstico demasiado genérico que incluía a personas con depresión, pero no con EM/SFC, podría generar confusión en esos resultados.[1] El estado de la salud mental después de la aparición de síntomas de la EM/SFC es similar al de otras patologías y mejor que el de la depresión.[24,25] La prevalencia de la depresión y la ansiedad en la EM/SFC es similar a la prevalencia en otras enfermedades incapacitantes y crónicas.[26,27]

IMPACTO Y PRONÓSTICO DE LA EM/SFC

La Encefalomielitis Miálgica/Síndrome de Fatiga Crónica altera considerablemente las actividades ocupacionales, educativas, sociales y personales. El grado de deterioro puede superar a la artritis reumatoide, la esclerosis múltiple, la depresión, la cardiopatía, al cáncer y a las enfermedades pulmonares.[24,28,29] Hay un amplio espectro de gravedad[30] que oscila entre leve y muy grave:

- Leve: movilidad y autocuidado. La persona afectada puede continuar con su actividad laboral, pero se verá limitada a la hora de realizar otras actividades.

[*]Una estrategia de gestión de la actividad para ayudar a las personas afectadas por la EM/SFC a limitar el número y la gravedad de las recaídas mientras se mantienen activas. Dicha estrategia está centrada en realizar la actividad física o mental que estas personas puedan dentro de sus límites y tomar periodos adecuados de descanso completo tras el esfuerzo físico o mental.

- Moderada: movilidad reducida, restringida a actividades instrumentales de la vida diaria. La persona afectada generalmente no trabaja y necesita tomar periodos de descanso con frecuencia.
- Grave: la persona afectada generalmente está confinada en casa, tiene capacidad limitada para llevar acabo las actividades de la vida diaria (p. ej. lavarse la cara, ducharse), dificultades cognitivas graves y suele ser dependiente de la silla de ruedas.
- Muy grave: la persona afectada está mayoritariamente postrada en la cama y es incapaz de llevar acabo las actividades de la vida diaria de forma independiente. Suele experimentar una sensibilidad extrema a la luz, el sonido y otros estímulos sensoriales.

Hasta un 75 % de las personas con EM/SFC no pueden trabajar y se estima que el 25 % permanecen siempre en casa o en cama.[31,32] El nivel de gravedad puede fluctuar y de hecho, el 61 % de los pacientes y las pacientes han confirmado que permanecen en cama en sus peores días.[33]

A pesar de que se conoce que hay pacientes que han sufrido la enfermedad durante años o incluso décadas, no existe ningún estudio de pronóstico definitivo. Estos estudios se limitan a pequeñas pruebas, han sido abandonados en numerosas ocasiones, han realizado seguimientos cortos, han incluido pacientes con otras patologías y han señalado recuperaciones de los pacientes inadecuadamente.[34,35]

Una revisión sistemática concluyó que la posibilidad de una recuperación completa es de tan solo un 5 %.[36] Una práctica clínica orientada a la EM/SFC estimaba que el 50 % de sus pacientes todavía padecían la enfermedad 2 años después, mientras que una segunda práctica clínica estimaba que la padecían el 93 % de los pacientes y las pacientes (conferencia, ME/CFS Clinician Coalition de Estados Unidos, marzo de 2019). Se ha informado de una remisión temporal, pero suelen haber recaídas con frecuencia. Las personas afectadas señalan que se trata de una enfermedad fluctuante en la que los síntomas van y vienen, pero que siempre están presentes.[37-39] Las clínicas especializadas en EM/SFC señalan que el 84 % de los 960 pacientes han observado un desarrollo a largo plazo de al menos una enfermedad adicional. Las comorbilidades añadidas estaban asociadas con el empeoramiento de la salud.[40]

NUEVO CRITERIO DIAGNÓSTICO

En 2015, la NAM publicó un criterio diagnóstico actualizado. El nuevo criterio diagnóstico requiere un deterioro funcional considerable acompañado por la fatiga, el PEM, el sueño no reparador y, o bien un deterioro cognitivo o intolerancia ortostática (Figura). Los síntomas deben de ser al menos de una intensidad moderada y estar presentes en al menos un 50 % del tiempo durante un periodo de 6 meses. Otros factores importantes son la infección próxima al comienzo de la enfermedad, el dolor generalizado y el deterioro de la actividad de las células asesinas naturales. Los síntomas adicionales también incluyen síntomas parecidos a la fiebre (p. ej., dolor de garganta, ganglios linfáticos sensibles); hipersensibilidad a estímulos externos (p. ej., comida, olor, luz, tacto, químicos); susceptibilidad a las infecciones; trastornos visuales; síntomas gastrointestinales y

El diagnóstico requiere que la persona afectada presente los tres siguientes síntomas:

1. Una reducción o incapacidad considerable en la habilidad de llevar a cabo actividades ocupacionales, educativas, sociales o personales en fases previas a la enfermedad, que permanece durante más de 6 meses y van acompañados de la fatiga, que suele ser intensa, que es nueva o definitiva (no crónica), que no aparece como resultado de haber realizado un esfuerzo excesivo, y que no se alivia considerablemente con el descanso.
2. Malestar post-esfuerzo*.
3. Sueño no reparador*.

También se requiere al menos uno de los dos siguientes síntomas:

1. Deterioro cognitivo*.
2. Intolerancia ortostática.

* La frecuencia y la gravedad de los síntomas deben ser evaluados. El diagnóstico de la EM/SFC (ESIE)[a] debería ser cuestionado si las personas afectadas no presentan estos síntomas al menos la mitad del tiempo con intensidad moderada, considerable o grave.

[a] La recomendación para la enfermedad sistémica de intolerancia al esfuerzo (ESIE) no se ha adoptado.

Obtenido con el permiso de la Academia Nacional de Ciencias de Estados Unidos. |

FIGURA. El criterio diagnóstico para la Encefalomielitis Miálgica/Síndrome de Fatiga Crónica (EM/SFC) de la Academia Nacional de Medicina de Estados Unidos (NAM) publicado en 2015.

genitourinarios; problemas de respiración, como disnea, y problemas de regulación térmica. El criterio de la NAM posibilita un diagnóstico basado en estos síntomas principales. Además, los expertos y las expertas suelen utilizar los criterios Canadian Consensus Criteria publicado en 2003 o el ME International Consensus Criteria publicado en 2011 para confirmar el diagnóstico de la EM/SFC.[41,42]

El síntoma distintivo del PEM es una exacerbación de algunos o de todos los síntomas del paciente y una reducción adicional en su funcionamiento después de exponerse a retos físicos, cognitivos, ortostáticos, emocionales o sensoriales que previamente el o la paciente podía superar sin dificultades. El PEM se caracteriza por lo siguiente:

- Aparición de síntomas de forma inmediata o retrasada. La aparición de síntomas puede ser inmediata o retrasada desde horas hasta días después de enfrentarse a uno de los retos mencionados anteriormente.
- Duración prolongada. Pueden pasar días, semanas o meses antes de que las personas afectadas vuelvan al punto de partida previo.
- Intensidad desproporcionada. La intensidad y la duración del PEM son inesperadamente desproporcionadas a la magnitud del desencadenante del PEM. Para los pacientes con la

enfermedad moderada, trabajar durante unas horas al día puede desencadenar el PEM, mientras que para la mayoría de pacientes con la enfermedad grave, incluso las tareas de la vida diaria serían suficientes para desencadenar el PEM.

Aunque la fatiga post-esfuerzo y el dolor musculoesquelético son comunes en personas sanas y con otras enfermedades (p. ej., osteoartritis), el empeoramiento del malestar post-esfuerzo y el conjunto de síntomas (como sueño, memoria, concentración, síntomas parecidos a la gripe [p. ej., dolor de garganta y cambio de estado de ánimo]) vistos en la EM/SFC son distintivos.

Antes de la publicación del criterio diagnóstico de la NAM, se utilizaba el criterio diagnóstico Fukuda[43] publicado en 1994 para diagnosticar la EM/SFC. La definición del criterio de Fukuda era un diagnóstico de exclusión y requería únicamente síntomas de fatiga crónica inexplicables desde el punto de vista médico, pero que no estén relacionados con el PEM, u otros síntomas importantes de la EM/SFC. Los médicos y las médicas creían que debían eliminar cualquier posible causa de fatiga y esto dio lugar al retraso o a la evitación a la hora de diagnosticar la EM/SFC. Como apunta la NAM, no todos las personas diagnosticadas con el criterio diagnóstico de Fukuda coinciden con el criterio diagnóstico de la EM/SFC y precisan de una revaluación para obtener el diagnóstico adecuado.

ETIOLOGÍA Y FISIOPATOLOGÍA

Mientras que no se conoce con certeza la etiología exacta de la EM/SFC, los estudios señalan que puede deberse a un deterioro neurológico, inmunológico o del sistema nervioso autónomo, y a trastornos metabólicos.[1] En este artículo se presentan los resultados más importantes que se encuentran descritos más detalladamente en otros trabajos.[1,44,45]

Malestar post-esfuerzo (PEM) y trastorno metabólico

Tanto en personas sanas como enfermas, el ejercicio físico mejora la fatiga, el sueño, el dolor, el conocimiento y el estado de ánimo.[46-49] En cambio, las personas afectadas por la EM/SFC experimentan el PEM, una exacerbación distintiva del conjunto de síntomas del o de la paciente, y una reducción en su funcionamiento tras haberse expuesto a agentes físicos, cognitivos, ortostáticos, emocionales o sensoriales estresantes. Muchos de los estudios que han recopilado tanto las declaraciones de las personas afectadas como los resultados fisiopatológicos de estas pruebas han afirmado esta teoría.[1,50-52]

En ocasiones anteriores, algunos médicos, médicas, científicos y científicas han especulado que este esfuerzo limitado se debía a un desacondicionamiento físico o un miedo irracional a la actividad física.[53] Mientras que las personas crónicamente inactivas son más propensas a ser desacondicionadas, el desacondicionamiento no explica los síntomas de la EM/SFC. Las pruebas, en cambio, sugieren que los problemas que se generan y que utilizan la molécula energética principal: el trifosfato de adenosina (ATP), pueden ser el desencadenante principal de la EM/SFC.[54]

Por ejemplo, los resultados de las pruebas de esfuerzo que obtienen las personas sedentarias pero sanas o las personas afectadas por una serie de enfermedades crónicas cuando hacen ejercicio a plena potencia durante dos días consecutivos no cambian considerablemente de un día para otro. Las personas con enfermedades crónicas no utilizan el oxígeno de una forma tan eficiente como las personas que están sanas y en forma, pero su eficiencia se mantiene igual en las pruebas repetidas.[55-57] En cambio, la capacidad de la EM/SFC para generar energía se deteriora en la prueba del segundo día.[55,57-60] Por ejemplo, el ritmo durante umbral ventilatorio puede descender considerablemente hasta 55 %, según un estudio.[61]

Otros estudios han indicado unos niveles altos de lactato[62,63] o de acidosis[64] en la sangre, en el fluido cerebroespinal y en los músculos. Esto puede deberse a una producción incrementada o una eliminación reducida. Si el metabolismo aeróbico se deteriora, las células pasan a funcionar de forma anaeróbica, por lo que producen más ácido láctico y 18 veces menos ATP por molécula de glucosa.[65] El ejercicio repetido mejora la eliminación del ácido láctico en las personas sanas y en personas con otras enfermedades, pero no en las personas con EM/SFC.[65,66,67] Además, a diferencia de los pacientes y las pacientes con una EM/SFC moderada, los pacientes y las pacientes graves también mostraban un deterioro en el sistema glucolítico.[68] Estos cambios explicarían la razón por la cual los pacientes y las pacientes de EM/SFC tienen dificultades a la hora de realizar tareas que podían hacer previamente a la enfermedad y a la hora de hacer ejercicios de sustentación. El deterioro de más de un sistema de generación de energía puede ser el motivo por el cual los pacientes graves tienen tantas limitaciones. Tomas y Newton[69] y Rutherford et al.[70] han realizado revisiones comprensivas de estos problemas metabólicos.

El esfuerzo también está asociado con los cambios en el funcionamiento del cerebro y el sistema inmunológico. Cook et al.[51] realizaron algunas pruebas utilizando la imagen por resonancia magnética funcional y hallaron que la alteración de la actividad cerebral estaba acompañada por la exacerbación del síntoma post-esfuerzo y un deterioro del funcionamiento cognitivo. Maes et al.[71] señalaron que el PEM está asociado con los niveles aumentados de la interleucina-1 y Nijs et al.[72] hallaron un aumento del sistema del complemento, el estrés oxidativo y la expresión génica de la interleucina-10. Los niveles aumentados de las moléculas del sistema inmunológico en el cerebro, como la interleucina-1 y la interleucina-10, pueden causar síntomas como la fatiga, el dolor, síntomas parecidos a la gripe y deterioro cognitivo. Estos cambios objetivos corresponden con y pueden contribuir a la experiencia del paciente o la paciente con PEM.

Sueño no reparador

Las personas afectadas experimentan varios trastornos del sueño, como problemas para conciliar el sueño o quedarse dormidas. Sin embargo, incluso cuando estos problemas se han tratado, muchas de estas personas se sienten cansadas o enfermas al despertarse. La reducción de la variabilidad de la frecuencia cardiaca controlada por el sistema nervioso autónomo está relacionada con el sueño no reparador en la EM/SFC y en otras enfermedades.[73] Además, los estudios han señalado que la

actividad parasimpática nocturna está reducida respecto a la actividad simpática en la EM/SFC, lo contrario a lo que debería de ocurrir durante el descanso.[74-76]

Deterioro cognitivo y anomalías neurológicas

La disminución de la velocidad del proceso de la información es el déficit cognitivo más común presente en la EM/SFC.[1] Otras anomalías son la disminución del tiempo de reacción, de memoria y de atención.[77] Estos déficits no se deben al poco esfuerzo, al insomnio o a los trastornos del estado de ánimo.[78,79] Los defectos se vuelen prominentes concretamente cuando los pacientes se ven ante fechas límite, exigencias constantes y muchas tareas al mismo tiempo.[80] La motricidad, las habilidades verbales y el razonamiento lógico permanecen intactos.

Los estudios del cerebro han encontrado una inflamación cerebral y disminuciones en materia blanca y probablemente también de materia gris. La neuroinflamación se correlaciona con el deterioro cognitivo y el deterioro conectivo por varias regiones del cerebro.[1,44]

Intolerancia ortostática y deterioro del sistema nervioso autónomo

En el caso de un 95 % de pacientes de EM/SFC, adoptar una postura inmóvil y una postura erguida (p. ej. estar de pie o sentado por un tiempo prolongado) causa o empeora sus síntomas, como mareos, náuseas, fatiga, palpitaciones y deterioro cognitivo.[1] Sentarse o adoptar una postura supina puede aliviar estos síntomas. Este fenómeno se llama intolerancia ortostática e incluye la hipotensión ortostática, síndrome de taquicardia postural ortostática e hipotensión mediada neuralmente. Las anomalías fisiológicas objetivas incluyen lo siguiente:

- La frecuencia cardiaca anormal y la presión arterial cambian después de estar de pie durante un tiempo prolongado y después de realizar la prueba de la mesa inclinada.[81,82]
- El flujo sanguíneo cerebral desciende un 25 % mientras la persona está de pie o sentada.[83,84]
- El índice de volumen sistólico y el índice cardiaco que no están correlacionados con los niveles de actividad descienden, teorías contradictorias que el desacondicionamiento explica la EM/SFC.[85]
- La hipocapnia ortostática[1,83] y la disminución del volumen sanguíneo[86,87] puede continuar agravando los síntomas causados por anomalías en el sistema nervioso autonómico.[88]

Los problemas gastrointestinales, urinarios, visuales y de regulación térmica también se han documentado pero no se han estudiado de forma extensiva.[1]

Deterioro inmunológico

Generalmente, la actividad natural de las células asesinas de los pacientes y las pacientes de EM/SFC es menor a lo que se considera saludable.[89-91] Se desconoce si este resultado es una causa, consecuencia o epifenómeno de la EM/SFC. Aunque los pacientes y las pacientes de EM/SFC no presentan infecciones sintomáticas ni oportunistas (p. ej. cryptosporidiosis, tuberculosis) algunos y algunas sí que tienen herpes frecuentemente.[17-33]

Algunas de las personas afectadas por la EM/SFC son susceptibles a los resfriados y requieren más tiempo del habitual para recuperarse, mientras que otras personas padecen infecciones mucho menos comunes (conferencia, ME/CFS Clinician Coalition de Estados Unidos, mayo de 2021). Un 25 % de las personas afectadas pueden tener niveles bajos de inmunoglobulinas[92] o dificultades a la hora de sobrellevar las infecciones del virus Epstein-Barr.[93] Los estudios también han señalado cambios anormales en las células T y en las citocinas.[45]

Infección

La Encefalomielitis Miálgica/Síndrome de Fatiga Crónica suele seguir a una enfermedad infecciosa,[1,23] pero el microorganismo específico no suele identificarse porque la enfermedad era en un principio autolimitada. En otras ocasiones, la EM/SFC sigue a enfermedades infecciosas bien documentadas, como la mononucleosis infecciosa del virus Epstein-Barr o la diarrea causada por la giardiasis.[1] En muchos pacientes y muchas pacientes de EM/SFC se ha observado la reactivación de varias infecciones latentes (como la infección del virus de Epstein-Barr)[94], pero no se sabe con exactitud si son estas las que causan los síntomas o son solo un reflejo de un sistema inmunológico deprimido o "distraído".[95] De no ser así, la cronicidad de la EM/SFC podría ser el resultado de una infección provocada por una respuesta autoinmune.[96]

ABORDAJE DIAGNÓSTICO

El propósito de la valoración inicial es determinar si es posible que existan otras enfermedades que se correspondan con los síntomas del paciente o de la paciente, confirmar el diagnóstico de la EM/SFC a través del reconocimiento de síntomas y signos característicos de la enfermedad e identificar enfermedades adicionales. Al no haber ninguna prueba diagnóstica definitiva, el diagnóstico se basa en el historial clínico de la persona afectada y en la exploración física. Es posible que se necesiten varias visitas para ajustar el diagnóstico. Las pruebas y las derivaciones a los especialistas se utilizan principalmente para identificar diagnósticos alternativos y comorbilidades.

Presentación clínica típica: aspectos importantes del historial clínico

Los pacientes y las pacientes suelen experimentar una infección reconocida o no reconocida, pero requieren más tiempo del habitual para recuperarse, que puede durar entre semanas y meses después de haber padecido la enfermedad. Algunos y algunas pacientes son capaces de identificar el desencadenante no infeccioso (p. ej. cirugía, embarazo, vacuna) o el desencadenante no precipitado. Los patrones cronológicos pueden variar. En algunos y algunas pacientes, todos los síntomas de la EM/SFC pueden desarrollarse a pocas horas o días del evento desencadenante, mientras que otros y otras pacientes señalan que los síntomas aparecen de forma más gradual durante semanas y meses.

Las personas afectadas suelen describir un patrón de síntomas que aparece y desaparece o, en ocasiones, una remisión a una salud aparentemente normal seguido de una recaída. Suelen notar inicialmente unos síntomas persistentes similares a la gripe, trastornos del sueño, problemas a la hora de pensar, fatiga profunda, problemas para sentarse y dificultades para realizar actividades de

la vida diaria. Las personas afectadas pueden tener problemas en el colegio o el trabajo, con las responsabilidades familiares, el cuidado personal o el ejercicio, o a la hora de socializar. También es posible que se quejen del dolor y de su hipersensibilidad a la luz, al sonido, al olor o a la comida, y de la medicación. Además puede que sean susceptibles al moho u a otras toxinas medioambientales, y experimentar otros síntomas que no se relacionan con la enfermedad y tener dificultades a la hora de describirlos. Como consecuencia, es importante que los médicos y las médicas pregunten por todos los síntomas que forman parte del criterio diagnóstico de la EM/SFC de forma explícita. Algunos ejemplos de estas preguntas están escritas en la Tabla 1. Los miembros de la familia deberán responder a estas preguntas en el caso de los pacientes y las pacientes más graves.

Los pacientes y la pacientes no suelen mencionar el PEM, el síntoma principal de la EM/SFC, ya que no suelen estar familiarizados con este concepto. La naturaleza y la gravedad de los síntomas del PEM, el grado de reducción en el funcionamiento y la duración del PEM pueden variar en cada episodio y en cada tipo de actividad. Si el paciente o la paciente es incapaz de responder claramente a las preguntas relacionadas con el PEM que aparecen en la Tabla 1, el médico o la médica debe pedirle al paciente o a la paciente que escriba un diario durante una o dos semanas en el que describa de manera detallada todas la actividades que realiza y sus síntomas (tipo, intensidad, frecuencia y duración). Es posible que el paciente o la paciente esté en un estado permanente de PEM, siendo así más complicado reconocer el impacto del sobreesfuerzo.

Durante la próxima visita, los médicos y las médicas deberán revisar este diario con el paciente o la paciente para identificar las características distintivas del PEM, es decir, síntomas inhabituales que normalmente no aparecen después de realizar un esfuerzo (p. ej. dolor de garganta, problemas a la hora de pensar); intensidad o síntomas duraderos desproporcionados respecto al esfuerzo que conllevan las actividades realizadas previamente (p. ej. tener que acostarse durante una hora tras haber realizado actividades sedentarias unas horas antes); una reducción en el funcionamiento después de realizar la actividad y un retraso habitual en la aparición de síntomas (p. ej. unas horas más tarde o un día después).[98,99]

El sueño no reparador puede manifestarse cuando el paciente o la paciente no ha descansado y al despertarse se encuentra mal, independientemente del tiempo que haya dormido de forma ininterrumpida. Algunos y algunas pacientes necesitan una hora o más tras despertarse para empezar a encontrarse mejor. De esta manera su mejor hora del día es durante la tarde. Los pacientes y las pacientes también pueden tener problemas a la hora de dormirse, quedarse dormidos y despertarse temprano, o permanecer despiertos durante el día, y experimentar un sueño invertido.

La intolerancia ortostática se manifiesta habitualmente con mareos, palpitaciones o síncopes. Sin embargo, los pacientes y las pacientes de EM/SFC suelen experimentar síntomas más sutiles, como náuseas, cansancio o confusión durante periodos sentados o de pie.[100] Es de gran ayuda preguntar al paciente o a la paciente acerca de los síntomas que experimentan durante momentos agravantes (p.

ej. estar de pie esperando en una fila larga, el tiempo caluroso) y momentos aliviadores (p. ej. tumbarse, sentarse). Los pacientes y las pacientes pueden ser diagnosticados erróneamente con ansiedad, ya que comparten algunos síntomas (p. ej. mareos o el aumento de las pulsaciones). La identificación adecuada de la intolerancia ortostática evita el diagnóstico erróneo de un trastorno psiquiátrico y asegura un tratamiento adecuado que es diferente al de la ansiedad.[18,100]

Algunos y algunas pacientes están tan afectados por la disfunción cognitiva que no son capaces conversar, leer un libro, seguir indicaciones o recordar lo que se acaba de decir. Otras personas afectadas funcionan relativamente bien durante cortos periodos de tiempo, pero padecen fatiga cognitiva o sus capacidades se ven reducidas o ralentizadas bajo la presión temporal u otro tipo de presiones. Muchos y muchas pacientes dejan o tienen restricciones a la hora de conducir debido a estos problemas.

Los pacientes más graves están postrados en la cama y es poco probable que acudan a una consulta médica rutinaria, pero sí a emergencias u hospitales durante una crisis.[101] Bien sea en el hospital o en casa, los pacientes más graves precisan de un cuidado individualizado debido a su fatiga profunda y su sensibilidad sensorial. El reciente crecimiento de la telemedicina puede facilitar la prestación de cuidados para todos los pacientes de EM/SFC. El tratamiento de los pacientes y las pacientes más graves está descrito más detalladamente en los trabajos de Kingdon et al.[102] y Speight.[103]

La Encefalomielitis Miálgica/Síndrome de Fatiga Crónica también puede darse en pacientes pediátricos y aparentemente tiene un mejor pronóstico que en los adultos. La epidemiología, el diagnóstico y el tratamiento de la EM/SFC en los niños y adolescentes está más elaborado en el trabajo de Rowe et al..[18]

Exploración física

Es posible que no se encuentre ninguna anomalía durante la exploración física, especialmente si el paciente o la paciente ha descansado durante un largo tiempo antes de la visita a la consulta médica. Algunas anomalías físicas no especificadas pueden aparecer durante la exploración y empeorar durante la visita médica (Supplemental Table 1, disponible en línea en http://www.mayoclinicproceedings.org)**.** Mientras que la ausencia de estos signos no descarta la EM/SFC, su presencia puede apoyar el diagnóstico de la EM/SFC.

La exploración física puede ayudar a identificar diagnósticos alternativos y comorbilidades, y la exploración neurológica puede ayudar a descartar los trastornos neurológicos. Los resultados de las anomalías físicas más allá de aquellas personas asociadas con la EM/SFC deberán seguirse como indicaciones potenciales de otras enfermedades (Supplemental Table 1).

TABLA 1. Aspectos importantes del historial clínico

Síntomas	Ejemplos de respuestas de las personas afectadas	Preguntas[a]
Deterioro en el funcionamiento con fatiga profunda	• "Fatiga parecida a la gripe o agotamiento." • "Me siento como una pila que no es capaz de recargarse completamente a pesar de descansar un montón y haciendo solo las actividades imprescindibles." • "Creo que me cuesta más de que lo que me costaba antes." • "Mis brazos, mis piernas y mi cuerpo se sienten pesados y difíciles de mover." • Limitaciones graves en la gestión personal y del hogar • Pérdida de trabajo, seguro médico y formación • Permanece mayoritariamente en casa • Interacción social baja e incremento de aislamiento	• ¿Cómo de cansado o cansada te encuentras?[b] • ¿Qué es lo que mejora tu fatiga: descansar, tumbarte, el silencio, no hacer ejercicio o evitar hacer ejercicio? ¿Qué empeora tu fatiga? • ¿Qué eres capaz de hacer ahora? • ¿Qué diferencias hay entre lo que podías hacer anteriormente y lo que puedes hacer ahora? • Piensa en lo que eras capaz de hacer antes de caer enfermo o enferma. ¿Cuánto ha afectado esta enfermedad a: (a) tu capacidad para trabajar? (b) tu capacidad para cuidar de ti mismo o misma, tu familia o para hacer tareas? • ¿Qué ocurre cuando intentas combatir la fatiga?
Malestar post-esfuerzo	• "Choque", "recaída" y "colapso" • Cansancio mental después de hacer el mínimo esfuerzo • Agotamiento físico o malestar después de realizar una actividad moderada • Cuanto más exigente, prolongada o repetida es la actividad, más grave y duradero es el malestar posterior	• ¿Qué te ocurre cuando haces esfuerzo físico o mental? ¿Y después? • ¿Cuánto esfuerzo puedes hacer hasta que empiezas a encontrarte mal? • ¿Qué síntomas se desarrollan al estar de pie o al hacer esfuerzo? • Si sobrepasas tu límite, ¿cuáles son las consecuencias? • ¿Qué tipo de actividades evitas por lo que pueda pasar si las haces?
Sueño no reparador	• "Me siento como si nunca hubiera dormido." • "No puedo conciliar el sueño o quedarme dormido o dormida." • "Aunque haya dormido unas horas normales, no consigo encontrarme bien por la mañana."	• ¿Tienes problemas para conciliar el sueño o quedarte dormido o dormida? • ¿Sientes que has descansado a la mañana siguiente o después de haber dormido? • Cuéntame sobre la calidad de tu sueño. • ¿Necesitas dormir mucho? • ¿Necesitas hacer más siestas que otras personas? (Es posible que también alteren el sueño.)
Deterioro cognitivo	• "Niebla cerebral" • "Confusión" • "Desorientación" • "Me resulta difícil concentrarme, no puedo concentrarme." • "Soy incapaz de procesar información." • "No encuentro las palabras para explicarlo." • "Soy incapaz de hacer varias cosas al mismo tiempo." • "Tengo problemas a la hora de tomar decisiones." • "Me siento ausente o se me olvidan las cosas."	• ¿Tienes problemas a la hora de realizar las siguientes actividades: conducir, ver una película, leer un libro o una revista, completar tareas complejas en un límite determinado de tiempo, seguir y/o participar en una conversación, hacer más de una tarea a la vez? • ¿Cómo es tu rendimiento académico o laboral en comparación al de antes de la enfermedad?

TABLA 1. Aspectos importantes del historial clínico		
Intolerancia ortostática	• Aturdimiento • Mareos • Desorientación espacial o desequilibrio • Desmayo • Se encuentra mal, aturdido o aturdida, o con mareos cuando está sentado o sentada, o de pie durante largos periodos de tiempo («Largos» pueden ser unos cuantos minutos para las personas con la enfermedad grave.)	• ¿Cómo te sientes después de haber estado de pie durante unos minutos? • ¿Qué te ocurre si te levantas rápidamente después de estar tumbado o tumbada, o sentado o sentada, durante un tiempo prolongado? • ¿Cuánto tiempo puedes estar de pie antes de encontrarte mal? Por ejemplo, ¿puedes lavar los platos? ¿Puedes esperar en la fila del autobús o del cine? • ¿Cuánto te afectan las temperaturas altas? • ¿Estudias o trabajas tumbado o tumbada, en la cama o recostado o recostada? ¿Por qué? • ¿Prefieres sentarte con las rodillas en el pecho o sobre tus piernas?

[a]Todas las preguntas deberán incluir la frecuencia y la gravedad de lo que se pregunta. Los síntomas deben ser al menos de una gravedad moderada y manifestarse al menos un 50 % del tiempo para cumplir con el criterio diagnóstico publicado por la Academia Nacional de Medicina de Estados Unidos (NAM) publicado en 2015.

[b]Los médicos y médicas deben formular más preguntas para comprender la naturaleza de la fatiga. Por ejemplo: "¿qué quieres decir con «cansancio»?" y "en una escala del 0 (sin energía) al 10 (lleno de energía), ¿cómo de cansado o cansada te encuentras?

Adoptado de la publicación *Report Guide for Clinicians*[97] de la Academia Nacional de Medicina de Estados Unidos, con el permiso de la Academia Nacional de Ciencias de Estados Unidos.

Pruebas diagnósticas

No hay ninguna prueba diagnóstica aprobada. Las pruebas básicas recomendadas para todas las personas afectadas (Tabla 2) o las pruebas para un o una paciente con una presentación clínica concreta (Supplemental Table 1, disponible en línea en http://www.mayoclinicproceedings.org) pueden utilizarse para identificar enfermedades alternativas y comorbilidades.

Algunas pruebas pueden utilizarse para identificar algunos aspectos de la EM/SFC. La prueba de la mesa inclinada o permanecer de pie durante un tiempo prolongado son pruebas que pueden confirmar de forma objetiva la intolerancia ortostática.[105] La prueba de cortisol salival puede ayudar a identificar patrones anormales de cortisol que están presentes en la EM/SFC (conferencia, ME/CFS Clinician Coalition de Estados Unidos, marzo de 2021).

TABLA 2. Pruebas diagnósticas rutinarias recomendadas para todas las personas afectadas	
Conteo sanguíneo completo con diferencial	Factor reumatoide
Grupo de pruebas metabólicas completas (Chem20 panel)[a]	Prueba de cortisol salivar (p. ej. al despertar, a mediodía, a las 16 h y a la hora de dormir), cortisol al despertar
Prueba de anticuerpos antinucleares	Hormona estimulante de la tiroides, prueba de tiroxina
Proteína de C reactiva	Vitamina B12
Tasa de sedimentación eritrocítica	25 hidroxivitamina D
Ferritina	Análisis de orina

[a]El Chem20 panel es una serie de pruebas de laboratorio comunes solicitadas por los sanitarios en Estados Unidos. Consiste en 20 pruebas que proporciona información sobre el equilibrio químico y el metabolismo del o de la paciente. Para más información, consulte https://www.ucsfhealth.org/medical-tests/003468.
Adaptado del artículo *Testing Recommendations for Suspected ME/SFC*,[104] con el permiso de la ME/CFS Clinican Coalition de Estados Unidos.

TABLA 3. Enfermedades similares a la Encefalomielitis Miálgica/Síndrome de Fatiga Crónica		
Enfermedades endocrinas o trastornos metabólicos	Enfermedades reumáticas	Trastornos neurológicos
Insuficiencia suprarrenal, hipercortisolismo, hipertiroidismo o hipotiroidismo, diabetes, hipercalcemia	Lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, polimiositis, polimialgia reumática	Esclerosis múltiple, Parkinson, miastenia grave, déficit de la vitamina B12, pérdida de líquido cefalorraquídeo, malformaciones de Chiari, lesión cerebral traumática, estenosis del conducto vertebral, inestabilidad craneocervical, convulsiones
Enfermedades infecciosas	Trastornos del sueño	Trastornos psiquiátricos primarios
Virus de la inmunodeficiencia humana, enfermedad de Lyme y otras enfermedades causadas por la picadura de garrapatas, hepatitis B o C, tuberculosis, giardiasis, virus del Nilo Occidental, fiebre Q, coccidioidomicosis, sífilis, virus de Epstein-Barr,[a] parovirus humano B19	Apnea del sueño,[a] narcolepsia, síndrome de las piernas inquietas[a]	Ansiedad,[a] depresión,[a] trastorno afectivo estacional
Enfermedades gastrointestinales	Enfermedades cardiovasculares	Enfermedades hematológicas
Celiaquía, alergia o intolerancias alimentarias,[a] enfermedad intenstinal inflamatoria, sobrecrecimiento bacteriano en el intestino delgado[a]	Miocardiopatía, enfermedad de las arterias coronarias, hipertensión pulmonar, enfermedad de las válvulas cardíacas, arritmia	Anemia (déficit de hierro, otros tipos), hemocromatosis
Enfermedades relacionadas con la exposición a sustancias tóxicas	Enfermedades oncológicas	Otros
Trastorno por consumo de sustancias, metales pesados (p. ej. plomo, mercurio), micotoxinas, efectos adversos, síndrome de la guerra del Golfo	Cánceres primarios y secundarios	Obesidad severa (índice de masa corporal >40 kg/m^2), trabajo excesivo, sindrome de sobreentrenamiento, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica

[a]Estas enfermedades también coexistir con la Encefalomielitis Miálgica/Síndrome de Fatiga Crónica. Adaptado del artículo *Diagnosing and Treating Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS)*,[107], con el permiso de la ME/CFS Clinical Coalition de Estados Unidos.

Las pruebas también pueden guiar el tratamiento y documentar la discapacidad de forma objetiva. Por ejemplo, los expertos y las expertas en EM/SFC pueden utilizar paneles microbianos y la actividad de las células naturales asesinas[1] para medir el funcionamiento inmunológico y así ayudar a guiar el tratamiento. La evaluación neuropsicológica puede determinar la presencia del deterioro cognitivo y las repetidas pruebas de ejercicio cardiopulmonar pueden determinar una incapacidad de repetir o sostener actividades físicas. Sin embargo, estas pruebas suponen un reto capaz de provocar un PEM grave o duradero en el paciente o la paciente. Este riesgo está justificado en las evaluaciones de discapacidad,[106] pero no se recomienda utilizarlo como una ayuda al diagnóstico en todos los pacientes.

Diagnósticos alternativos

Los síntomas de EM/SFC pueden parecerse a los síntomas de numerosas enfermedades, tanto físicas como mentales (Tabla 3).[107] Además, las personas afectadas por la EM/SFC pueden padecer tanto EM/SFC como otras enfermedades. El historial clínico, la exploración física, las herramientas de detección y las pruebas diagnósticas pueden ayudar a detectar otras enfermedades que no sean la EM/SFC. Por ejemplo, la fatiga y la reducción de la actividad física pueden ser síntomas tanto de EM/SFC como de ansiedad o depresión. En cambio, el sentimiento de inutilidad no suele ser un síntoma habitual de EM/SFC y la intolerancia ortostática no es un síntoma característico de los trastornos del estado de ánimo.[18,26] En general, el PEM es una característica distintiva que puede ayudar a diferenciar la EM/SFC de otras enfermedades. La terapia también puede ser de ayuda, pero si el tratamiento para el diagnóstico alternativo elimina completamente los síntomas del paciente, entonces este no es paciente de EM/SFC.

El criterio diagnóstico de la NAM requiere que los síntomas persistan durante 6 meses porque tanto las enfermedades médicas agudas como los problemas en el estilo de vida podrían resolverse en ese periodo de tiempo. Durante estos 6 meses, el especialista debería observar detenidamente a los pacientes y a las pacientes para detectar otras posibles causas de sus síntomas y comenzar su tratamiento, como se comentará más adelante en el artículo.

Diagnóstico de comorbilidades

La Encefalomielitis Miálgica/Síndrome de Fatiga Crónica está asociada generalmente con varias comorbilidades que influyen considerablemente en los síntomas del paciente o la paciente (Supplemental Table 3, disponible en línea en http://www.mayoclinicproceedings.org).[107] Por ejemplo, la fibromialgia es bastante común y aumenta el dolor muscular de la EM/SFC. El historial clínico, la exploración física, las pruebas diagnósticas y la terapia pueden ayudar a diagnosticar estas comorbilidades. El tratamiento de estas comorbilidades no curará la EM/SFC pero ayudará a reducir la carga sintomática y mejorará la calidad de las personas afectadas. La documentación de estas comorbilidades también puede ser de utilidad para solicitar la devolución del dinero del seguro, facilitar el apoyo para obtener prestaciones económicas a la discapacidad y acceder a otros recursos necesarios para las personas afectadas.

ESTÁNDAR DE ATENCIÓN DESACTUALIZADO

En el pasado, la TCC y la TEG fueron estudiadas y recomendadas como tratamiento para las personas afectadas con EM/SFC basándose en la teoría de que “los síntomas y la incapacidad de la EM/SFC están perpetuadas normalmente por la creencia errónea de estar enfermo o enferma (miedo) y las estrategias de afrontamiento (evitación)”. Sin embargo, los estudios de TCC y TEG han sido criticadas por su metodología, su seguimiento inadecuado de daños y una teoría de enfermedad que entra en conflicto con las pruebas de deterioro biológico multisistémico.[4,108-110]

El estudio PACE (Pacing, graded Activity, and Cognitive behavior therapy; a randomised Evaluation [*Pacing*, la actividad graduada y la terapia cognitivo-conductual: una evaluación aleatoria]) publicado en 2011 es el estudio más masivo que se ha llevado acabo sobre de este tema. El estudio PACE concluyó que estas terapias eran seguras y que habían resultado en la recuperación del 22 % de las personas participantes y la mejora de un 60 % a 61 % de las personas participantes.[111,112] Sin embargo, la medición de resultados se modificó a mitad del proceso sin un resultado claro.[113] Cuando se volvieron a analizar los datos con el protocolo original, la mejora descendió por un factor de 3 y el índice de recuperación descendió a un 7 % para la TCC y a un 4 % para la TEG, un resultado no muy diferente al anterior. La AHRQ (Agency for Healthcare Research and Quality [Agencia de Investigación y Calidad Sanitaria de Estados Unidos]) informó que muchos estudios utilizaron definiciones que podrían haber sido incluidas por otros participantes con otras enfermedades y que encontraron pocas o ninguna prueba de la eficacia de estos estudios una vez se excluyeron del análisis.[113] Finalmente, contradiciendo el reclamo de seguridad, del 54 % hasta el 74 % de los pacientes han informado haber sufrido daños después de la TEG.[4]

Debido a estos problemas, los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades de Estados Unidos y las agencias de salud en algunos países han descartado recomendar la TCC y la TEG como tratamiento para la EM/SFC.[115] Otros países están el proceso de actualizar sus guías de prácticas clínicas especificando que la TEG no debería recomendarse como tratamiento.[116]

GESTIÓN DE LA ENFERMEDAD

A pesar la falta de tratamientos específicos para la EM/SFC, la Administración de Medicamentos y Alimentos de Estados Unidos reconoció que los tratamientos y los profesionales sanitarios podían reducir considerablemente la carga sintomática de la enfermedad y mejorar la calidad de vida de las personas afectadas. Los principios básicos de sus cuidados se describen a continuación:

Validación la experiencia del paciente o la paciente

Se debe validar la enfermedad del paciente o de la paciente y dar a conocer a la persona afectada, familiares y a otros (p. ej. empresas, colegios) la enfermedad. A menudo las preocupaciones de las personas afectadas por la EM/SFC suelen ser negadas, desestimadas, diagnosticadas erróneamente con depresión o ansiedad, o consideradas hipocondríacas. Casi todos los pacientes consideran que obtener un diagnóstico de EM/SFC ha sido un punto de inflexión en su enfermedad porque les ha permitido entender, explicar, gestionar y encontrar apoyo para su situación.[117]

Necesidades de asesoramiento y apoyo

Las personas afectadas suelen necesitar ayuda a la hora adquirir la tarjeta de aparcamiento para personas con movilidad reducida, ayudas en el trabajo o el colegio, un alojamiento, una alimentación adecuada, beneficios para personas con discapacidad y otros recursos necesarios. Es necesario ofrecer un asesoramiento adecuado sobre las necesidades de la persona afectada y proporcionar información, documentación, volante médico, herramientas y alojamiento para cubrir

las necesidades de la persona afectada. También es necesario documentar cómo los síntomas afectan después de cada consulta médica para ahorrar tiempo en documentar la discapacidad más adelante. Las personas afectadas deberían documentar dicha información antes de la consulta médica. Los volantes médicos para los especialistas u otros sanitarios, como terapeutas ocupacionales y ergoterapeutas, pueden ser de utilidad a la hora de asegurar la documentación y el apoyo.

El tratamiento de estos problemas puede ayudar a mejorar el funcionamiento y la calidad de vida de los pacientes y las pacientes de EM/SFC. También se disponen de recursos para alojamientos de trabajo,[118], de educación[119] y programas de discapacidad[106]. Las páginas web de pacientes y los grupos de apoyo en la comunidad puede tener información en programas locales.

Pacing: una estrategia de gestión de la actividad

El *pacing* es una estrategia de gestión de la actividad que sirve para abordar de manera individualizada la conservación y la gestión de la energía utilizada para minimizar la frecuencia, duración y gravedad del PEM. Como el PEM está asociado con la poca producción de energía y puede ser causado por una variedad de estímulos (p. ej. esfuerzo físico o cognitivo, estresantes ortostáticos y sensoriales),[1,33] los pacientes y las pacientes de EM/SFC deben planificar meticulosamente donde y como gastar su limitada energía. Normalmente, las personas afectadas deben reducir el número de actividades y restringir lo máximo posible sus exposiciones a estímulos que inducen el PEM. La reducción del PEM puede ayudar a aliviar la fatiga, los defectos cognitivos, los trastornos del sueño, el dolor y otros síntomas mientras ayuda a evitar recaídas repetidas debido al post-esfuerzo que tienen un impacto a largo plazo.[120,121]

La derivación a ergoterapeutas y a terapeutas ocupacionales que conocen la EM/SFC, que tienen formación en *pacing*,[122] y que utilizan dispositivos que ahorran o monitorizan la energía (p. ej. sillas de ducha, motos motorizadas, podómetros, marcapasos) suelen ser beneficiosas, al igual que los diarios que ayudan a los pacientes identificar cuando los pacientes están excediendo sus límites. Incluso con estas ayudas, el *pacing* es todo un reto y es inevitable que haya algún que otro contratiempo, especialmente porque la tolerancia para la actividad puede variar de un día a otro.

Una vez las personas afectadas por la EM/SFC están realizando *pacing* de forma efectiva sin desencadenar el PEM, algunos y algunas pacientes serán capaces de realizar algunas actividades durante un periodo de tiempo muy corto para aumentar su resistencia. Esto debe realizarse de forma individualizada y específica al nivel de gravedad del o la paciente y sus desencadenantes de PEM, y realizarse de una manera en la que no se provoque el PEM. Incluso para aquellos y aquellas pacientes que pueden tolerar dicha actividad, el nivel esperado de mejora puede ser pequeño y puede no apreciarse en todos los pacientes.

TABLA 4. Resumen de los tratamientos y gestión de la enfermedad[a]

Malestar post-esfuerzo

Tratamientos y gestiones no farmacológicos para conservar la energía y el minimizar los efectos del malestar post-esfuerzo:
- Pacing de la actividad física y cognitiva[120]
- Tecnología de apoyo, como scooters eléctricos, tarjeta de aparcamiento para personas con movilidad reducida, sillas de ducha, etc., para conservar la energía
- Auxiliar de salud en el hogar para aquellos pacientes con la enfermedad severa
- Tapones para los oídos, antifaces para dormir y zonas sin perfumes para disminuir los estímulos sensoriales. Es posible que los pacientes y las pacientes con la enfermedad severa necesiten una zona con estímulos sensoriales bajos.
- Horarios flexibles, jornadas escolares y laborales más cortas

Tratamientos farmacológicos:
- No hay recomendaciones concretas

Intolerancia ortostática

Tratamientos y gestiones no farmacológicos:
- Prueba de sodio en la sangre, bebidas isotónicas
- Medias de compresión
- Cambios de postura: evitar permanecer sentado o sentada, o de pie durante largos periodos de tiempo
- Ejercicio personalizado y constante siempre y cuando el o la paciente pueda hacerlo sin inducir el malestar post-esfuerzo. Es posible que necesite hacer ejercicio tumbado, sentado o en el agua.
- Tratar las cormobilidades que puedan afectar la intolerancia ortostática.

Tratamientos farmacológicos:
- Fludrocortisona, dosis baja de betabloqueantes, agonistas alfa adrenérgicos, piridostigmina, desmopresina, ivabradina
- Suero fisiológico

Problemas en el sueño

Tratamientos y gestiones no farmacológicos:
- Las medidas de higiene del sueño son parte del tratamiento pero puede ser muy poco efectiva en la mayoría de los pacientes. Estas medidas deben ser personalizadas para cada paciente con la enfermedad severa y aquellos con intolerancia ortostática.
- Ejercicios de meditación y relajación
- Tapones para los oídos y antifaces para dormir
- Filtros de luz azul

Tratamientos farmacológicos:
- - Trazodona, antidepresivos tricíclicos (p. ej. amitriptilina, doxepina), mirtazapina, antiepiléptico (p. ej. gabapentina o pregabalina), clonazepam, ciclobenzaprina, zolpidem, eszopiclona, tizanidina, suvorexant, topiramato, hidroxicina, alfa bloqueador (p. ej. clonidina, guanfacina, prazosina), difenhidramina

Disfunción cognitiva y fatiga

Tratamientos y gestiones no farmacológicos
- Pacing cognitivo (p. ej. centrarse solo en una tarea, limitar el tiempo de lectura)
- Ayudas para ejercitar la memoria (p. ej. notificaciones del calendario, notas)
- Cambios de postura: desempeñar las funciones cognitivas tumbado o tumbada e hidratarse si la intolerancia ortostática es un problema

Tratamientos farmacológicos:
- Metilfenidato, modafinilo, armodafinilo, amantadina
- Cafeína, si la persona afectada lo tolera bien

Disfunción inmunológica

TABLA 4. Resumen de los tratamientos y gestión de la enfermedad[a]
Tratamientos y gestiones no farmacológicos: • No hay recomendaciones concretas Tratamientos farmacológicos: • Inmunoglobulina intravenosa, gammaglobulina subcutanea, inosina pranobex, hidroxicloroquina
Dolor Tratamientos y gestiones no farmacológicos: • Pacing para evitar el brote de dolor • Bolsas de calor o de frío para aliviar el dolor • Terapia física, masajes, liberación miofascial, acupuntura, punción seca en los puntos gatillo • Tratamientos quiroprácticos • Meditación y relajación • Técnica neurofeedback (puede ser de ayuda) Tratamientos farmacológicos: • Pequeña dosis de naltrexona, inhibidor de la recaptación de serotonina y noradrenalina (p. ej. duloxetina, milnaciprán), antiepiléptico (p. ej. gabapentina o pregabalina), relajantes musculares (p. ej. ciclobenzaprina, tizanidina, baclofeno), marihuana medicinal, antiinflamatorio no esteroideo (p. ej. celecoxib, meloxicam), acetaminofén, amitriptilina, tramadol
Problemas gastrointestinales Tratamientos y gestiones no farmacológicos: • Dieta saludable, variada y baja en alimentos procesados. Algunos pacientes pueden disminuir los síntomas gastrointenstinales eliminando ciertos alimentos de sus dietas (p. ej. cafeína, alcohol, alimentos picantes, aspartamo, azúcar, posiblemente lácteos y glúten). Tratamientos farmacológicos: • En caso de sobrecrecimiento bacteriano del intestino delgado: rifaximina, vancomicina oral, metronidazol)
[a]Estas son recomendaciones generales. El médico o la médica que lleve acabo el tratamiento debe seguir estas recomendaciones teniendo en cuenta las necesidades individuales del o de la paciente y debe conocer todos los medicamentos que toma su paciente. Para más información sobre el uso y la dosificación de los tratamientos farmacológicos, consulte el siguiente artículo del cual se ha adaptado esta tabla: *ME/CFS Treatment Recommendations*[123] , con el permiso de la ME/CFS Clinical Coalition de Estados Unidos.

Tratamiento de los síntomas de la EM/SFC

Aunque no se haya aprobado ningún tratamiento específico para la EM/SFC, los médicos y las médicas pueden reducir la gravedad de los síntomas con tratamientos farmacológicos y no farmacológicos.[123] Los tratamientos no farmacológicos (Tabla 4) para la intolerancia ortostática incluyen las pruebas de sodio en la sangre, las medias de compresión y las libretas o calendarios para ayudar a ejercitar la memoria que a su vez ayudará con los problemas cognitivos. Los tapones para los oídos, los antifaces y las gafas de sol también pueden ser de ayuda, ya que minimizan la luz solar y el ruido, así como las medidas de higiene del sueño (según las necesidades de cada paciente que están postrados en cama o tienen intolerancia ortstática), y evitar ciertas comidas para reducir los problemas gastrointenstinales. [17,18,123]

Los expertos y las expertas en EM/SFC han acertado con los diferentes tratamientos farmacológicos (Tabla 4).[123] El sueño puede mejorar con la medicación, como trazodona, clonazepam, antidepresivos tricíclicos y suvorexant. El metilfenidato, el modafinilo, y la dextroanfetamina pueden ayudar ocasionalmente con los problemas cognitivos, pero hay un riesgo de adicción con el

metilfenidato y la dextroanfetamina. Las personas afectadas por la EM/SFC y los especialistas señalan que terapias como la fludrocortisona y la expansión de fluidos suponen una mejora. [18,115, 123] En algunas ocasiones, los pacientes y las pacientes pueden necesitar una administración de fluidos intravenosa en episodios graves de intolerancia ortostática. La pregabalina, una dosis baja de naltrexona y la duloxetina deben usarse para tratar el dolor.

La medicación debe iniciarse en pequeñas dosis e incrementarse poco a poco para evitar la sensibilidad a los fármacos común en la EM/SFC. Para evitar la polimedicación es preferible que dicha medicación trate más de un síntoma. Los especialistas deberían de tomar en consideración la sensibilidad a la anestesia y los componentes de la medicación deben ser inactivos.

Algunos expertos han utilizado antivirales específicos e inmunomoduladores de uso de fuera de indicación en algunos pacientes y han obtenido resultados favorables (conferencia, ME/CFS Clinician Coalition de Estados Unidos, de marzo de 2018 a marzo de 2021). La consulta a una especialista puede ser de ayuda a la hora de desarrollar un tratamiento y gestionar aquellos aspectos de la enfermedad con los que el médico referente no está familiarizado.

Tratamiento de comorbilidades

El tratamiento de comorbilidades puede afectar positivamente a la calidad de vida del paciente o de la paciente y a la gravedad de los síntomas. Las comorbilidades más comunes (Supplemental Table 3) son la fibromialgia, el síndrome de activación mastocitaria, el síndrome de taquicardia postural ortostática, el síndrome de Ehlers-Danlos, la apnea del sueño, el síndrome del intestino irritable y la ansiedad o depresión secundaria.[107] Es necesario tratar las comorbilidades para ofrecer el mejor tratamiento posible para la EM/SFC. Por ejemplo, el ejercicio puede ayudar a los pacientes de fibromialgia, pero puede ser perjudicial para los pacientes de EM/SFC.

Programación de consultas médicas regulares

El especialista debe pedir al paciente o a la paciente que informe de cualquier síntoma nuevo o cualquier síntoma que empeore y confirmar que estos síntomas no están causados por ninguna otra enfermedad. También debe pedir al paciente o la paciente que informe de cualquier medicamento, suplemento o tratamiento complementario nuevo y que informe de los efectos adversos y su reacción al tratamiento. Esto es especialmente importante en los pacientes más mayores porque existe un mayor riesgo de efectos adversos relacionados con la medicación.[124]

Preguntas sobre el prognóstico

Las personas afectadas por la EM/SFC tendrán preguntas sobre su pronóstico a largo plazo. El especialista debe ser honesto pero también debe asegurar a los pacientes y las pacientes que hay indicaciones que pueden ayudar a gestionar su síntomas, maximizar su funcionamiento y mejorar su calidad de vida lo máximo posible.

Durante muchas décadas, el cuidado de las personas afectadas por la EM/SFC se ha visto perjudicado por el conocimiento inadecuado y desactualizado sobre la enfermedad por parte de los sanitarios. Aún cuando los sanitarios son empáticos con las personas afectadas por esta enfermedad, suelen tener dudas sobre cómo asesorarles y sobre qué hacer tras diagnosticar la enfermedad. Esto es necesario ahora más que nunca debido al riesgo de desarrollo de la EM/SFC en algunos pacientes de COVID-19. Con suerte este artículo ha respondido a algunas de las preguntas acerca esta enfermedad y ha desarrollado una guía clara para los médicos y las médicas. Al igual que con muchas enfermedades crónicas, aunque todavía no haya una cura para la EM/SFC, los sanitarios se encuentran en una posición única para tener un impacto positivo en la vida de los pacientes. Para más información, visite the la página web de la Clinician Coalition de Estados Unidos.[12]

AGRADECIMIENTOS

Peter C. Rowe, Doctor en Medicina, director del centro Children's Center Chronic Fatigue Clinic (Centro para pacientes pediátricos de Síndrome de Fatiga Crónica) de Estados Unidos y profesor de Pediatría en la Escuela de Medicina de la Universidad Johns Hopkins, ha aportado sus conocimientos acerca de la intolerancia orstática que ha sido de gran ayuda para escribir este artículo.

El centro Bateman Horne Center de Estados Unidos ha apoyado económicamente las conferencias anuales de la ME/CFS Clinician Coalition de Estados Unidos de la cual se ha obtenido la información para escribir este artículo.

MATERIAL SUPLEMENTARIO EN LÍNEA

El material suplementario puede encontrarse en línea en: http://www.mayoclinicproceedings.org. El material suplementario enlazado a los artículos científicos no ha sido editado y los autores asumen la responsabilidad de la precisión de todos los datos.

Abreviaturas y acrónimos: **TCC**, terapia cognitiva-conductual; **TEG** terapia de ejercicio gradual; **EM/SFC**, Encefalomielitis Miálgica/Síndrome de Fatiga Crónica; **NAM**, Academia Nacional de Medicina de Estados Unidos; **PEM**, malestar post-esfuerzo.

Afiliaciones (continuado desde la primera página de este artículo): Osteopathic Medicine, Nova Southeastern University, Fort Lauderdale, FL; Infectious Diseases and Geographic Medicine, Stanford University School of Medicine, Palo Alto, CA (H.F.B.); Center for Complex Diseases, Mountain View, CA (B.V.C., J.M.C., D.L.K.); Independent Consultant, Burlingame, CA (L.C.); AIM Center for Personalized Medicine, Purchase, NY (T.T.D.); Independent Consultant, Waterford, CT (M.E.D.); Four Peaks Healthcare Associates, Flagstaff, AZ (T.G.D.); Infectious Diseases, Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School, Boston (D.F.); Brigham and Women's Hospital and Harvard Medical School, Boston, MA (A.L.K.); Hunter-Hopkins Center PLLC, Charlotte, NC (C.W.L.); Private Practice, New York, NY (S.M.L.); Dr Jack S. Remington

Laboratory for Specialty Diagnostics, Palo Alto Medical Foundation Research Institute, Palo Alto, CA (J.G.M.); Pain & Fatigue Study Center, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, NY (B.H.N.); Sierra Internal Medicine, Incline Village, NV (D.L.P.); Rutgerse Robert Wood Johnson Medical School, New Brunswick, NJ (R.N.P.); Neurology, Chiari/EDS Center, Mount Sinai South Nassau, Oceanside, NY (I.S.R.); and Private Practice, Charleston, SC (M.A.V.-N.).

Financiación: Este proyecto ha sido apoyado económicamente por la Open Medicine Foundation para cubrir los costes de viaje y alojamiento para los miembros de las conferencias de la ME/CFS Clinician Coalition celebradas en 2018 y 2019.

Intereses potenciales competitivos: La doctora Felsenstein informa de los honorarios de la Once Here Foundation durante el curso de este estudio. El doctor Lapp informa de los honorarios de AIM Immunotech, de Pfizer y de Eli Lilly, ajenas del presente trabajo. El doctor Komaroff informa de los honorarios de Serimmune, Inc. ajenas al presente trabajo. El doctor Peterson informa de una subvención de AIM Immunotech ajena al presente trabajo.

Correspondencia: Diríjase a Lily Chu, especialista en salud mental y consultora independiente. Dirección: 16 Lorton Ave, Unit 4, Burlingame, CA 94010 Estados Unidos (lilyxchu@gmail.com).

ORCID

Lily Chu: https://orcid.org/0000-0002-0691-3586;
Charles W. Lapp: https://orcid.org/0000-0002-3082-9018;
Maria A. Vera-Núñez: https://orcid.org/0000-0003-1376-0060.

BIBLIOGRAFÍA

1. US Institute of Medicine. Beyond Myalgic Encephalomyelitis/ Chronic Fatigue Syndrome: Redefining an Illness. Washington, DC: The National Academies Press; 2015. https://doi.org/10.17226/19012.
2. Friedberg F, Sunnquist M, Nacul L. Rethinking the standard of care for myalgic encephalomyelitis chronic fatigue syndrome. *J Gen Intern Med*. 2020;35(3):906-909.
3. Brimmer DJ, Fridinger F, Lin J-MS,ReevesWC. U.S.healthcare providers' knowledge, attitudes, beliefs, and perceptions concerning chronic fatigue syndrome. *BMC Fam Pract*. 2010;11:28.
4. Geraghty K, Hann M, Kurtev S. Myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome patients' reports of symptom changes following cognitive behavioural therapy, graded exercise therapy and pacing treatments: analysis of a primary survey compared with secondary surveys. *J Health Psychol*. 2019;24(10):1318-1333.
5. Walitt B, Bartrum E. A clinical primer for the expected and potential post-COVID-19 syndromes. *Pain Rep*. 2021;6(1):e887.
6. Komaroff AL, Bateman L. Will COVID-19 lead to myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome? *Front Med (Lausanne)*. 2021;7:606824.
7. Hickie I, Davenport T, Wakefield D, et al. Post-infective and chronic fatigue syndromes precipitated by viral and non-viral pathogens: prospective cohort study. *BMJ*. 2006; 333(7568):575.
8. Mørch K, Hanevik K, Rivenes AC, et al. Chronic fatigue syndrome 5 years after giardiasis: differential diagnoses, characteristics and natural course. *BMC Gastroenterol*. 2013;13:28.
9. Lam MH-B. Mental morbidities and chronic fatigue in severe acute respiratory syndrome survivors: long-term follow-up. *Arch Intern Med*. 2009;169(22):2142-2147.
10. Moldofsky H, Patcai J. Chronic widespread musculoskeletal pain, fatigue, depression and disordered sleep in chronic post-SARS syndrome; a case-controlled study. BMC Neurol. 2011;11:37.
11. Lambert NJ; Survivor Corps. COVID-19 "long hauler" symptoms survey report. Indiana University School of Medicine. July 25, 2020. https://dig.abclocal.go.com/wls/documents/2020/072720-wls-covid-symptom-study-doc.pdf. Accessed December 27, 2020.
12. Rubin R. As their numbers grow, COVID-19 "long haulers" stump experts. *JAMA*. 2020;324(14):1381-1383.
13. US Centers for Disease Control and Prevention. Post-COVID conditions. April 8, 2021. https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/long-term-effects.html. Accessed May 25, 2021.
14. Kedor C, Freitag H, Meyer-Arndt L, et al. Chronic COVID-19 syndrome and chronic fatigue syndrome (ME/CFS) following the first pandemic wave in Germanyda first analysis of a prospective observational study. *medRxiv*. Preprint posted online February 8, 2021. https://doi.org/10.1101/2021.02.06.21249256.
15. Paul H. Covid-19 long-haulers and the experience of 'hidden' disabilities. Stat. October 7, 2020. https://www.statnews.com/2020/10/07/covid-19-long-haulers-experience-hidden-disabilities/. Accessed December 26, 2020.
16. Nacul L, Authier FJ, Scheibenbogen C, et al. EUROPEAN ME NETWORK (EUROMENE) *expert consensus on the diagnosis, service provision and care of people with ME/CFS in Europe. Preprints. Preprint posted online October 16* 2020. 2020090688.
17. International Association of CFS/ME. Chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis: a primer for clinical practitioners. July 2014. https://growthzonesitesprod.azureedge.net/wp-content/uploads/sites/1869/2020/10/Primer_post_2014_conference.pdf. Accessed December 26, 2020.
18. Rowe PC, Underhill RA, Friedman KJ, et al. Myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome diagnosis and management in young people: a primer. *Front Pediatr*. 2017; 5:121.
19. Bakken IJ, Tveito K, Gunnes N, et al. Two age peaks in the incidence of chronic fatigue syndrome/ myalgic encephalomyelitis: a population-based registry study from Norway 2008-2012. *BMC Med.* 2014;12(1):167.
20. Jason LA, Richman JA, Rademaker AW, et al. A communitybased study of chronic fatigue syndrome. *Arch Intern Med*.1999;159(18):2129-2137.
21. Bhui KS, Dinos S, Ashby D, Nazroo J, Wessely S, White PD. Chronic fatigue syndrome in an ethnically diverse population: the influence of psychosocial adversity and physical inactivity. *BMC Med*. 2011;9(1):26.
22. Steele L, Dobbins JG, Fukuda K, et al. The epidemiology of chronic fatigue in San Francisco. *Am J Med*. 1998;105(3A): 83S-90S.
23. Naess H, Sundal E, Myhr K-M, Nyland HI. Postinfectious and chronic fatigue syndromes: clinical experience from a tertiary-referral centre in Norway. *Vivo*. 2010;24(2):185-188.
24. Kingdon CC, Bowman EW, Curran H, Nacul L, Lacerda EM. Functional status and well-being in people with myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome compared with people with multiple sclerosis and healthy controls. *Pharmacoecon Open*. 2018;2(4):381-392.
25. Komaroff AL, Fagioli LR, Doolittle TH, et al. Health status in patients with chronic fatigue syndrome and in general population and disease comparison groups. *Am J Med*. 1996; 101(3):281-290.
26. Stein E. Chronic fatigue syndrome. Assessment and treatment of patients with ME/CFS: Clinical guidelines for psychiatrists. 2005. https://s3.amazonaws.com/kajabi-storefronts-production/sites/90617/themes/1513565/downloadsTSGDbZnFSWOjdt3msZgv_Guidelines-Paper-English.pdf. Accessed December 26, 2020.
27. US Centers for Disease Control and Prevention. Mental health and chronic diseases. CDC fact sheet. Issue Brief No.2. October 2012. https://www.cdc.gov/workplacehealth promotion/tools-resources/pdfs/issue-brief-no-2-mental-health-and-chronic-disease.pdf. Accessed December 26, 2020.

28. Nacul LC, Lacerda EM, Campion P, et al. The functional status and well being of people with myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome and their carers. *BMC Public Health*. 2011;11:402.
29. Núñez M, Núñez E, del Val JL, et al. Health-related quality of life in chronic fatigue syndrome versus rheumatoid arthritis as control group. *J Chronic Fatigue Syndr*. 2007;14(2):31-43.
30. Cox DL, Findley LJ. The management of chronic fatigue syndrome in an inpatient setting: presentation of an approach and perceived outcome. Br J Occup Ther. 1998;61(9):405-409.
31. Unger ER, Lin J-MS, Tian H, et al. Multi-site clinical assessment of myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (MCAM): design and implementation of a prospective/retrospective rolling cohort study [erratum appears in Am J Epidemiol. 2017;186(1):129]. *Am J Epidemiol*. 2017;185(8):617-626.
32. Pendergrast T, Brown A, Sunnquist M, et al. Housebound versus nonhousebound patients with myalgic encephalomyelitis and chronic fatigue syndrome. *Chronic Illn*. 2016;12(4):292-307.
33. US Food and Drug Administration. The voice of the patient. A series of reports from the U.S. Food and Drug Administration's (FDA's) patient-focused drug development initiative. September 2013. https://www.fda.gov/downloads/forindustry/userfees/prescriptiondruguserfee/ucm368806.pdf. Accessed December 26, 2020.
34. Adamowicz JL, Caikauskaite I, Friedberg F. Defining recoveryin chronic fatigue syndrome: a critical review. *Qual Life Res*. 2014;23(9):2407-2416.
35. Devendorf AR, Jackson CT, Sunnquist M, Jason LA. Defining and measuring recovery from myalgic encephalomyelitis and chronic fatigue syndrome: the physician perspective. *Disabil Rehabil*. 2019;41(2):158-165.
36. Cairns R, Hotopf M. A systematic review describing the prognosis of chronic fatigue syndrome. *Occup Med (Lond)*.2005;55(1):20-31.
37. Jason LA, Porter N, Hunnell J, Brown A, Rademaker A, Richman JA. A natural history of chronic fatigue syndrome. *Rehabil Psychol*. 2011;56(1):32-42.
38. Chu L, Valencia IJ, Garvert DW, Montoya JG. Onset patterns and course of myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. *Front Pediatr*. 2019;7:12.
39. Chu L. Patient survey results for FDA drug development meeting for ME and CFS. August 2013. https://growthzonesitesprod.azureedge.net/wp-content/uploads/sites/1869/2021/01/FDA-AugustFinalReportforUS-Version2.pdf. Accessed January 21, 2021.
40. Bateman L, Darakjy S, Klimas N, et al. Chronic fatigue syndrome and co-morbid and consequent conditions: evidence from a multi-site clinical epidemiology study. *Fatigue*. 2015;3(1):1-15.
41. Carruthers B, Jain A, De Meirleir K, et al. Myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome:clinical working case definition, diagnostic and treatment protocols. *J Chronic Fatigue Syndr*. 2003;11(1):7-115.
42. Carruthers BM, van de Sande MI, De Meirleir KL, et al. Myalgic encephalomyelitis: international consensus criteria [erratum appears in *J Intern Med*. 2017;282(4):353]. *J Intern Med*. 2011;270(4):327-338.
43. Fukuda K, Straus SE, Hickie I, Sharpe MC, Dobbins JG, Komaroff A. The chronic fatigue syndrome: a comprehensive approach to its definition and study. *Ann Intern Med*. 1994;121(12):953.
44. Komaroff AL, Takahashi R, Yamamura T, Sawamura M. Neurologic abnormalities in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: a review. *Brain Nerve*. 2018;70(1):41-54.
45. Komaroff AL. Advances in understanding the pathophysiology of chronic fatigue syndrome. *JAMA*. 2019;322(6):499-500.
46. Dolezal BA, Neufeld EV, Boland DM, Martin JL, Cooper CB. Interrelationship between sleep and exercise: a systematic review [erratum appears in Adv Prev Med. 2017;2017:5979510]. *Adv Prev Med*. 2017;2017:1364387.
47. Hearing CM, Chang WC, Szuhany KL, Deckersbach T, Nierenberg AA, Sylvia LG. Physical exercise for treatment of mood disorders: a critical review. *Curr Behav Neurosci Rep*. 2016;3(4):350-359.
48. Geneen LJ, Moore RA, Clarke C, Martin D, Colvin LA, Smith BH. Physical activity and exercise for chronic pain in adults: an overview of Cochrane Reviews. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;2017(4):CD011279.
49. GodmanH. Regular exercise changes the brain to improvememory, thinking skills. Harvard Health Blog. April 2014. https://www.health.harvard.edu/blog/regular-exercise-changes-brain-improve-memory-thinking-skills-201404097110. Accessed December 26, 2020.
50. Van Oosterwijck J, Nijs J, Meeus M, et al. Pain inhibition and postexertional malaise in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: an experimental study. *J Intern Med*. 2010;268(3):265-278.
51. Cook DB, Light AR, Light KC, et al. Neural consequences of post-exertion malaise in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. *Brain Behav Immun*. 2017;62:87-99.
52. Ocon AJ, Messer ZR, Medow MS, Stewart JM. Increasing orthostatic stress impairs neurocognitive functioning in chronic fatigue syndrome with postural tachycardia syndrome. *Clin Sci (Lond)*. 2012;122(5):227-238.
53. Burgess M, Chalder T. PACE manual for therapists. Cognitive behaviour therapy for CFS/ME. MREC version 2.1. PACE Trial Management Group. December 8, 2004. https://www.qmul.ac.uk/wolfson/media/wolfson/current-projects/3.cbt-therapistmanual.pdf. Accessed May 20, 2021.
54. Fluge Ø, Mella O, Bruland O, et al. Metabolic profiling indicates impaired pyruvate dehydrogenase function in myalgic encephalopathy/chronic fatigue syndrome. *JCI Insight*. 2016;1(21):e89376.
55. Keller BA, Pryor JL, Giloteaux L. Inability of myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome patients to reproduce VO2peak indicates functional impairment. *J Transl Med*. 2014;12(1):104.
56. Braam AWE, de Haan SN, Vorselaars ADM, et al. Influence of repeated maximal exercise testing on biomarkers and fatigue in sarcoidosis. *Brain Behav Immun*. 2013;33:57-64.

57. Hodges LD, Nielsen T, Baken D. Physiological measures in participants with chronic fatigue syndrome, multiple sclerosis and healthy controls following repeated exercise: a pilot study. *Clin Physiol Funct Imaging*. 2018;38(4):639-644.
58. Vermeulen RCW, Vermeulen van Eck IW. Decreased oxygen extraction during cardiopulmonary exercise test in patients with chronic fatigue syndrome. *J Transl Med*. 2014;12:20.
59. VanNess JM, Snell CR, Stevens SR. Diminished cardiopulmonary capacity during post-exertional malaise. *J Chronic Fatigue Syndr*. 2007;14(2):77-85.
60. Snell CR, Stevens SR, Davenport TE, Van Ness JM. Discriminative validity of metabolic and workload measurements for identifying people with chronic fatigue syndrome. *Phys Ther*. 2013;93(11):1484-1492.
61. Nelson MJ, Buckley JD, Thomson RL, Clark D, Kwiatek R, Davison K. Diagnostic sensitivity of 2-day cardiopulmonary exercise testing in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. *J Transl Med*. 2019;17(1):80.
62. Mathew SJ, Mao X, Keegan KA, et al. Ventricular cerebrospinal fluid lactate is increased in chronic fatigue syndrome compared with generalized anxiety disorder: an in vivo 3.0 T 1H MRS imaging study. *NMR Biomed*. 2009;22(3):251-258.
63. Murrough JW, Mao X, Collins KA, et al. Increased ventricular lactate in chronic fatigue syndrome measured by 1H MRS imaging at 3.0 T. II: comparison with major depressive disorder. *NMR Biomed*. 2010;23(6):643-650.
64. Jones DEJ, Hollingsworth KG, Jakovljevic DG, et al. Loss of capacity to recover from acidosis on repeat exercise in chronic fatigue syndrome: a case-control study. *Eur J Clin Invest*. 2012; 42(2):186-194.
65. Bartee L, Anderson C. An overview of cellular respiration. In: Mt Hood Community College Biology 101. Open Oregon Educational Resources; 2016. https://openoregon.pressbooks.pub/mhccbiology101/chapter/overview-of-cellular-respiration/. Accessed May 18, 2021.
66. Jones DEJ, Hollingsworth KG, Taylor R, Blamire AM, Newton JL. Abnormalities in pH handling by peripheral muscle and potential regulation by the autonomic nervous system in chronic fatigue syndrome. *J Intern Med*. 2010;267(4):394-401.
67. Lien K, Johansen B, Veier d MB, Haslestad AS, B hn SK, Melsom MN, et al. Abnormal blood lactate accumulation during repeated exercise testing in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. *Physiol Rep*. 2019;7(11): e14138.
68. Tomas C, Elson JL, Strassheim V, Newton JL, Walker M. The effect of myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS) severity on cellular bioenergetic function. *PLoS One*. 2020;15(4):e0231136.
69. Tomas C, Newton J. Metabolic abnormalities in chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis: a mini-review. *Biochem Soc Trans*. 2018;46(3):547-553.
70. Rutherford G, Manning P, Newton JL. Understanding muscle dysfunction in chronic fatigue syndrome. *J Aging Res*. 2016; 2016:2497348.
71. Maes M, Twisk FNM, Johnson C. Myalgic encephalomyelitis (ME), chronic fatigue syndrome (CFS), and chronic fatigue (CF) are distinguished accurately: results of supervised learning techniques applied on clinical and inflammatory data. *Psychiatry Res*. 2012;200(2-3):754-760.
72. Nijs J, Nees A, Paul L, et al. Altered immune response to exercise in patients with chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis: a systematic literature review. *Exerc Immunol Rev*. 2014;20:94-116.
73. Burton AR, Rahman K, Kadota Y, Lloyd A, Vollmer-Conna U. Reduced heart rate variability predicts poor sleep quality in a case-control study of chronic fatigue syndrome. *Exp Brain Res*. 2010;204(1):71-78.
74. Jackson ML, Bruck D. Sleep abnormalities in chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis: a review. *J Clin Sleep Med*. 2012;8(6):719-728.
75. Van Cauwenbergh D, Nijs J, Kos D, Van Weijnen L, Struyf F, Meeus M. Malfunctioning of the autonomic nervous system in patients with chronic fatigue syndrome: a systematic literature review. *Eur J Clin Invest*. 2014;44(5):516-526.
76. Orjatsalo M, Alakuijala A, Partinen M. Autonomic nervous system functioning related to nocturnal sleep in patients with chronic fatigue syndrome compared to tired controls. *J Clin Sleep Med*. 2018;14(2):163-171.
77. Cockshell SJ, Mathias JL. Cognitive functioning in chronic fatigue syndrome: a meta-analysis. Psychol Med. 2010;40(8):1253-1267.
78. Cockshell SJ, Mathias JL. Test effort in persons with chronic fatigue syndrome when assessed using the validity indicator profile. *J Clin Exp Neuropsychol*. 2012;34(7):679-687.
79. Cockshell SJ, Mathias JL. Cognitive deficits in chronic fatigue syndrome and their relationship to psychological status, symptomatology, and everyday functioning. *Neuropsychology*. 2013;27(2):230-242.
80. Togo F, Lange G, Natelson BH, Quigley KS. Attention network test: assessment of cognitive function in chronic fatigue syndrome. *J Neuropsychol*. 2015;9(1):1-9.
81. Rowe PC, Lucas KE. Orthostatic intolerance in chronic fatigue syndrome. *Am J Med*. 2007;120(3):e13.
82. Lapp CW, Black L, Smith RS. Symptoms predict the outcome of tilt table testing in CFS/ME/FM. Hunter Hopkins Center, Charlotte, North Carolina. https://drlapp.com/wp-content/uploads/TTT_symptoms.pdf. Accessed December 26, 2020.
83. van Campen CMC, Verheugt FWA, Rowe PC, Visser FC. Cerebral blood flow is reduced in ME/CFS during head-up tilt testing even in the absence of hypotension or tachycardia: a quantitative, controlled study using Doppler echography. *Clin Neurophysiol Pract*. 2020;5:50-58.
84. van Campen CMC, Rowe PC, Visser FC. Reductions in cerebral blood flow can be provoked by sitting in severe myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome patients. *Healthcare (Basel)*. 2020;8(4):394.
85. van Campen CMC, Visser FC. The abnormal cardiac index and stroke volume index changes during a

normal tilt table test in ME/CFS patients compared to healthy volunteers, are not related to deconditioning. *J Thromb Circ Open Access*. November 7, 2018. https://doi.org/10.29011/JTC-107.000007.
86. Streeten DHP, Bell DS. Circulating blood volume in chronic fatigue syndrome. *J Chronic Fatigue Syndr*. 1998;4(1):3-11.
87. Hurwitz BE, Coryell VT, Parker M, et al. Chronic fatigue syndrome: illness severity, sedentary lifestyle, blood volume and evidence of diminished cardiac function. *Clin Sci (Lond)*. 2010;118(2):125-135.
88. Freeman R, Komaroff AL. Does the chronic fatigue syndrome involve the autonomic nervous system? *Am J Med*. 1997;102(4):357-364.
89. Fletcher MA, Zeng XR, Maher K, et al. Biomarkers in chronic fatigue syndrome: evaluation of natural killer cell function and dipeptidyl peptidase IV CD26. *PLoS One*. 2010;5(5):e10817.
90. Natelson BH, Haghighi MH, Ponzio NM. Evidence for the presence of immune dysfunction in chronic fatigue syndrome. *Clin Diagn Lab Immunol*. 2002;9(4):747-752.
91. Strayer D, Scott V, Carter W. Low NK cell activity in chronic fatigue syndrome (CFS) and relationship to symptom severity. *J Clin Cell Immunol*. 2015;6:348.
92. Guenther S, Loebel M, Mooslechner AA, et al. Frequent IgG subclass and mannose binding lectin deficiency in patients with chronic fatigue syndrome. *Hum Immunol*. 2015;76(10):729-735.
93. Loebel M, Strohschein K, Giannini C, et al. Deficient EBVspecific B- and T-cell response in patients with chronic fatigue syndrome. *PLoS One*. 2014;9(1):e85387.
94. Rasa S, Nora-Krukle Z, Henning N, et al. Chronic viral infections in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS). *J Transl Med*. 2018;16(1):268.
95. Komaroff AL. Inflammation correlates with symptoms in chronic fatigue syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2017;114(34):8914-8916.
96. Blomberg J, Gottfries C-G, Elfaitouri A, Rizwan M, Ros n A. Infection elicited autoimmunity and myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: an explanatory model. *Front Immunol*. 2018;9:229.
97. US Institute of Medicine. Beyond myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: redefining an illness. Report guide for clinicians. The National Academies Press. February 2015. https://www.nap.edu/resource/19012/MECFScliniciansguide.pdf. Accessed December 26, 2020.
98. Chu L, Valencia IJ, Garvert DW, Montoya JG. Deconstructing post-exertional malaise in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: a patient-centered, cross-sectional survey. *PLoS One*. 2018;13(6):e0197811.
99. Stussman B, Williams A, Snow J, et al. Characterization of post-exertional malaise in patients with myalgic encephalomyelitis/ chronic fatigue syndrome. *Front Neurol*. 2020;11:1025.
100. Rowe P. General information brochure on orthostatic intolerance and its treatment. March 2014. https://www.dysautonomiainternational.org/pdf/RoweOIsummary.pdf. Accessed December 26, 2020.
101. Timbol CR, Baraniuk JN. Chronic fatigue syndrome in the emergency department. *Open Access Emerg Med*. 2019;11:15-28.
102. Kingdon C, Giotas D, Nacul L, Lacerda E. Health care responsibility and compassiondvisiting the housebound patient severely affected by ME/CFS. *Healthcare (Basel)*. 2020;8(3):197.
103. Speight N. Severe ME in children. *Healthcare (Basel)*. 2020;8(3):211.
104. US ME/CFS Clinician Coalition. Testing recommendations for suspected ME/CFS. February 20, 2021. https://mecfscliniciancoalition.org/mecfs-clinician-coalition-testing-recs-v1. Accessed March 3, 2021.
105. Bateman L. "Simple way to assess orthostatic intolerance." Bateman Horne Center. September 2016. http://batemanhornecenter.org/assess-orthostatic-intolerance/. Accessed December 26, 2020.
106. Podell R, Dimmock ME, Comerford BB. Documenting disability in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS). *Work*. 2020;66(2):339-352.
107. US ME/CFS Clinician Coalition. Diagnosing and treating myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS). July 2020. https://mecfscliniciancoalition.org/mecfs-clinician-coalitiondx-tx-handout-v2. Accessed December 20, 2020.
108. Geraghty K, Jason L, Sunnquist M, Tuller D, Blease C, Adeniji C. The 'cognitive behavioural model' of chronic fatigue syndrome: critique of a flawed model. *Health Psychol Open*. 2019;6(1). 205510291983890.
109. Jason LA, Brown M, Brown A, et al. Energy conservation/envelope theory interventions. *Fatigue*. 2013;1(1-2):27-42.
110. Marks DF. "Special issue on the PACE trial" [erratum appears in J Health Psychol. 2018;23(1):139]. *J Health Psychol*. 2017; 22(9):1103-1105.
111. White PD, Goldsmith KA, Johnson AL, et al. Comparison of adaptive pacing therapy, cognitive behaviour therapy, graded exercise therapy, and specialist medical care for chronic fatigue syndrome (PACE): a randomised trial. *Lancet*. 2011; 377(9768):823-836.
112. White PD, Goldsmith K, Johnson AL, Chalder T, Sharpe M. Recovery from chronic fatigue syndrome after treatments given in the PACE trial. *Psychol Med*. 2013;43(10):2227- 2235.
113. Wilshire CE, Kindlon T, Courtney R, et al. Rethinking the treatment of chronic fatigue syndromeda reanalysis and evaluation of findings from a recent major trial of graded exercise and CBT. *BMC Psychol*. 2018;6(1):6.
114. US Agency for Healthcare Research and Quality. Diagnosis and treatment of myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. Evidence Report/Technology Assessment No. 219. AHRQ Pub. No. 15-E001-EF. December 2014. Addendum July 2016. https://effectivehealthcare.ahrq.gov/sites/default/files/pdf/

chronic-fatigue_research.pdf. Accessed December 26, 2020.
115. US Centers for Disease Control and Prevention. Treatment of myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS). November 19, 2019. https://www.cdc.gov/me-cfs/treatment/index.html. Accessed December 26, 2020.
116. UK National Institute for Health and Care Excellence. NICE draft guidance addresses the continuing debate about the best approach to the diagnosis and management of ME/CFS. November 10, 2020. https://www.nice.org.uk/news/article/nice-draft-guidance-addresses-the-continuing-debate-about-the-best-approach-to-the-diagnosis-and management-of-me-cfs. Accessed December 27, 2020.
117. Woodward RV, Broom DH, Legge DG. Diagnosis in chronic illness: disabling or enablingdthe case of chronic fatigue syndrome. *J R Soc Med*. 1995;88(6):325-329.
118. US Job Accommodations Network (JAN). Chronic fatigue syndrome. https://askjan.org/disabilities/Chronic-Fatigue-Syndrome.cfm. Accessed January 21, 2021.
119. US Centers for Disease Control and Prevention. ME/CFS in children fact sheets. July 12, 2018. https://www.cdc.gov/mecfs/me-cfs-children/factsheets.html. Accessed December 26, 2020.
120. Pheby D, Saffron L. Risk factors for severe ME/CFS. *Biology and Medicine*. 2009;1(4):50-74.
121. Tuller D. For chronic fatigue syndrome sufferers, a dubious treatment unravels. *Undark*. October 27, 2016. https://undark.org/article/chronic-fatigue-graded-exercise-pace/. Accessed December 26, 2020.
122. Campbell B. Pacing tutorial. ME/CFS and Fibromyalgia Self- Help Program. http://www.cfsselfhelp.org/pacing-tutorial. Accessed December 26, 2020.
123. US ME/CFS Clinician Coalition. ME/CFS treatment recommendations. February 20, 2021. https://mecfsclinicianscoalition.org/mecfs-clinician-coalition-treatment-recs-v1. Accessed March 3, 2021.
124. The 2019 American Geriatrics Society Beers Criteria Update Expert Panel. American Geriatrics Society 2019 updated AGS Beers Criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. *J Am Geriatr Soc*. 2019; 67(4):674-694.
125. US ME/CFS Clinician Coalition. Resources for medical providers caring for people with myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. https://mecfsclinicianscoalition.org/. Accessed January 30, 2021.