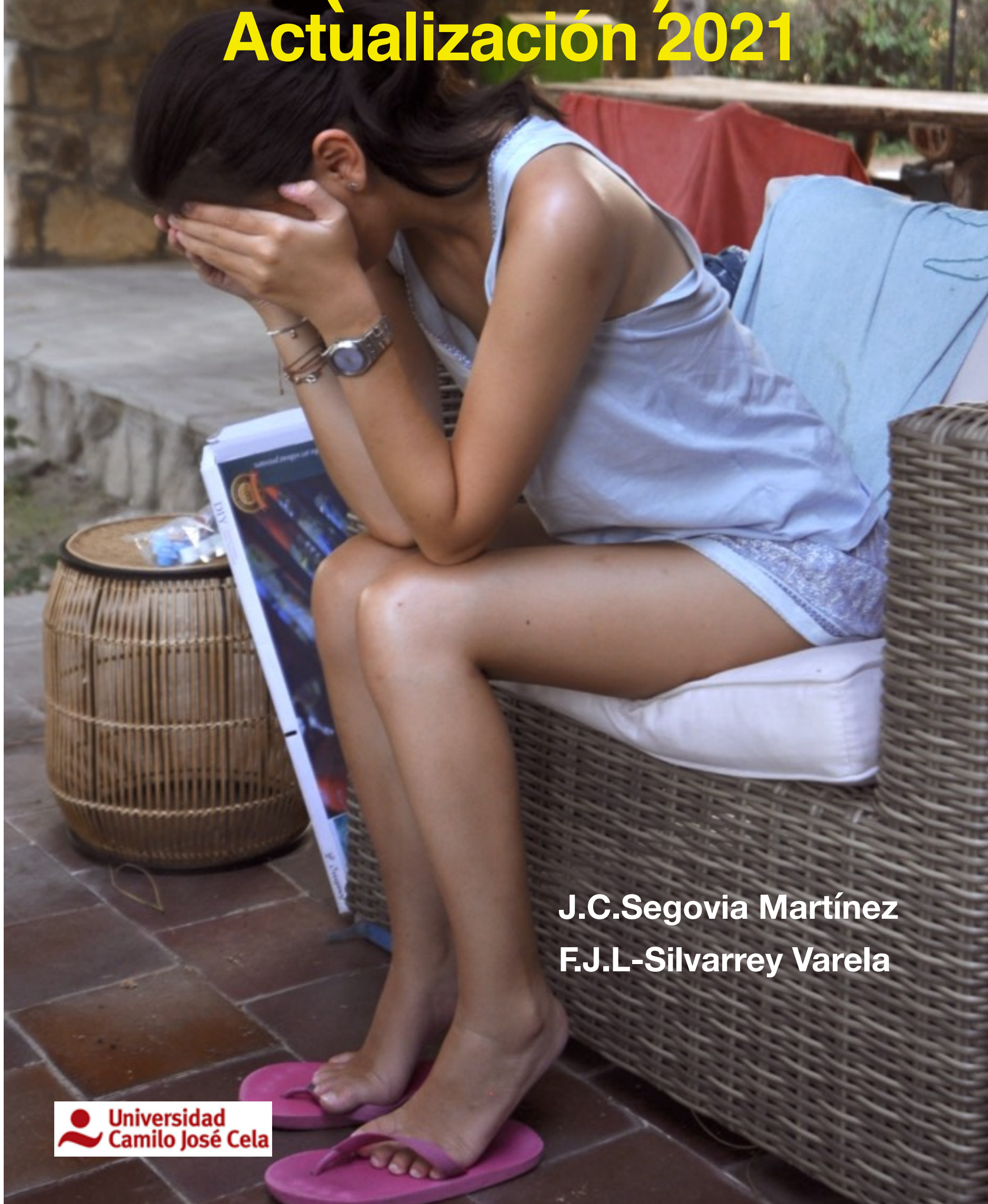


Encefalomiелitis Miálgica (EM/SFC): Actualización 2021



J.C.Segovia Martínez
F.J.L-Silvarrey Varela

Prólogo

Escribir sobre cualquier tema, del que uno no tiene gran conocimiento y mucho menos experiencia, supone un riesgo notable y una gran responsabilidad, sobre todo porque este prólogo irá seguido por las opiniones y conocimientos que aporta un amplio elenco de expertos en este campo.

Pero del mismo modo, esta modesta participación, supone para mí un gran reto y, a su vez, una enorme curiosidad.

Aspiro a conocer y comprender diferentes aspectos de esta enfermedad y no sólo eso, sino ¿qué ocurre con estos pacientes?, verdaderos protagonistas, para bien o para mal, de esta patología, y que deben ser el “leitmotiv” para todos nosotros. En este sentido, se me viene a la mente la frase de Hipócrates, que dice “el que ama a la medicina, ama a la humanidad”, que ennoblece y aporta un sentido trascendente a todo lo que se relaciona con el mundo de la enfermedad y que sin duda acoge a uno de los grandes principios de la Medicina: “No existen enfermedades, sino enfermos”, sabiendo que cada paciente afronta y sufre cualquier proceso nosológico de forma individual.

En estos meses de pandemia COVID 19, nos damos cuenta de que la Medicina, inevitablemente, forma parte de nuestras vidas; valoramos también la importancia de conocer los agentes que nos atacan, para defendernos de ellos y poder aplicar medidas preventivas y/o un tratamiento adecuado.

En el Síndrome de Fatiga Crónica, caracterizado por una fatiga inexplicada y persistente, entre otras señales de enfermedad, desconocemos su origen, y tampoco disponemos de tratamientos definitivos. Esto conduce al desánimo, al decaimiento, a la depresión, sin que muchas veces, tanto el paciente como los que le rodean, comprendan lo que realmente está sucediendo.,

Si nos detenemos en la epidemiología del síndrome, observamos que más del 80% afecta a mujeres de edad media, entre 35 y 55 años, lo que estigmatiza a quienes la padecen. Sin olvidar que nadie está libre del problema ya que, de hecho, puede afectar a cualquier edad, jóvenes adolescentes o personas mayores, y a cualquier condición, incluso deportistas de elite como Casey Stoner (motociclista, campeón del mundo de moto GP) y Robin Söderling (tenista, finalista de Wimbledon y Roland Garros).

Las estadísticas, siempre tan frías, arrojan unos datos de prevalencia concretos, pero reconocen bajos niveles de diagnóstico. En algunas ocasiones, por dificultades en la detección por parte de los profesionales, en otras por limitaciones en la transmisión del sufrimiento por parte de los pacientes. Muchos profesionales carecen de sensibilidad y conocimiento, y muchos pacientes, no encuentran el “punto adecuado” para transmitir su sintomatología, temerosos de una falta de atención y reconocimiento.

La Universidad Camilo José Cela, en su conjunto, y particularmente desde la Catedra Olímpica Marqués de Samaranch, en consonancia con el espíritu olímpico, se caracteriza por una alta sensibilidad con el desarrollo del individuo a través del deporte, para promover la salud individual y social.

Creemos que este libro puede ayudar, tanto a pacientes como a profesionales, a visualizar la enfermedad, desempolvar y refrescar conocimientos, y promover la investigación, en esta patología.

Emilio Lora-Tamayo D’Ocón.

Exmo. Rector de la Universidad Camilo José Cela

Presentación

Hace 13 años, el Dr. Alegre, uno de los autores de este libro, me diagnosticó Síndrome de Fatiga Crónica, y lo hizo apoyado, entre otras, en una prueba de evaluación funcional, la primera que el Dr. López-Silvarrey realizó en la U. Complutense, bajo el protocolo de la Universidad del Pacífico. Una pequeña asociación a la que pertenecía en aquel momento promovió el primer estudio de evaluación funcional realizado con pacientes madrileños y, participando en el mismo, conocí al Dr. Segovia. Desde entonces, todos hemos realizado mucho trabajo en pro de los afectados por Encefalomiелitis Miálgica o Síndrome de Fatiga Crónica (EM/SFC). Cada uno desde su ámbito, un largo camino que nos lleva a encontrarnos hoy con este libro, sin duda muy necesario.

Como afectada por EM/SFC, sólo puedo decir que esta enfermedad supone un durísimo golpe. Antes del diagnóstico, porque tu vida se detiene de repente y no sabes por qué, y nadie sabe qué te pasa. En más de una ocasión me han dicho: -“señora, sólo puedo decirle que de esto no se va a morir...” ¡Pero si no puedes desarrollar tu vida con normalidad! (trabajar, cuidar de tus hijos, salir con amigos, pasear, asearte., etc.) ¿eso es todo lo que pueden decirme? Algunas enfermedades lo llaman -“muerte en vida”, y en muchas ocasiones es así. ¿Y después del diagnóstico? (lo que sucede una media de 7 años después de iniciarse los síntomas). Pues la mayoría de las veces no sucede nada, y eso es lo peor, que te quedas clavada en un punto marcado por un -“esto no tiene cura”, que sólo puede tildarse de abandono asistencial y desidia absoluta.

¿Cuántas enfermedades no tienen cura aún, pero sí pueden tratarse los síntomas y ayudar a los pacientes a mejorar su calidad de vida? ¿Es qué la nuestra es diferente? Este libro demuestra que no. Es muy importante que todos los médicos conozcan esta enfermedad, al menos para informar de una sospecha de diagnóstico que pueda orientarte hacia un especialista; y los especialistas son necesarios para medir la gravedad de cada caso, orientar el tratamiento y aconsejar la terapéutica más adecuada.

Por desgracia, el escaso conocimiento acerca del EM/SFC, ha llevado a muchos de nuestros compañeros y compañeras afectadas a un empeoramiento acelerado de su salud, deján-

doles postrados y en un estado del que ya es difícil salir. Y la responsabilidad radica en consejos terapéuticos perjudiciales, como la prescripción de ejercicio (sin matiz) y deporte como solución, de terapias psicológicas para ignorar la sintomatología, de medicación farmacológica que no incide en el problema, ignorar los trastornos digestivos y las infecciones subclínicas, o no medir la intolerancia ortostática, sólo por poner algunos ejemplos.

La realidad es que la vida de las personas que padecen EM/SFC se ve gravemente mermada. A la pérdida de salud se suma la pérdida de la vida personal, social y laboral, complicándose el cuadro progresivamente si no se hace nada. La sociedad y la medicina ya no pueden permanecer más tiempo ignorantes, mientras unos pocos clínicos e investigadores luchan por nosotros.

Desde su fundación hace 10 años, en la Asociación SFC-SQM Madrid hemos atendido, informado y orientado a cientos de afectados, con el objetivo de que los nuevos enfermos encontraran el apoyo que nosotros no tuvimos, facilitando el camino al diagnóstico, el tratamiento y la mejora de la calidad de vida.

Así, buscamos soluciones al día a día: quién puede diagnosticarte, qué pruebas ayudan a valorar la gravedad de tu caso, cuáles realizar para demostrar una incapacidad laboral, qué abogados te van a orientar mejor, cómo conseguir una ayuda a domicilio, cómo adaptar tu vida a la nueva circunstancia y un largo etcétera. También promocionamos la investigación, promovemos una sensibilización social y sanitaria, y trabajamos en incidencia política y con la administración. Ojalá todo esto deje de ser necesario algún día.

En el año 2020, la EM/SFC ha cobrado especial protagonismo por dos hechos importantes que no puedo dejar de nombrar. El 17 de junio de 2020 el Parlamento Europeo aprobó la Resolución (2020/2580 (RSP)), sobre la financiación adicional para la investigación biomédica de la EMsfc, en la que se manifiesta su preocupación por la elevada incidencia de la enfermedad en la UE, lo que constituye un problema de Salud Pública, y se pide a todos los Estados miembros una mayor dotación económica para su investigación y otras medidas. Un pequeño triunfo de los pacientes, que esperamos esperanzados que esta resolución se cumpla.

El segundo hecho es que especialistas de todo el mundo alertan de que un porcentaje importante de personas que han desarrollado “long covid” o covid persistente, muestran un cuadro compatible con EM/SFC post viral. Esto, que lamentamos que afecte a tantas personas, podría suponer un avance en la investigación y tratamiento de nuestra durísima enfermedad.

En el contexto descrito, este libro viene a llenar un vacío en nuestro país, máxime teniendo en cuenta que está escrito por clínicos y otros profesionales sociosanitarios con amplia experiencia en el manejo concreto de la EM/SFC y en la relación directa con los pacientes.

Sus coordinadores, autores y revisores, llevan años dedicados al diagnóstico y tratamiento de personas con EM/SFC. He de decir que les estamos sumamente agradecidas por su trabajo y por su implicación, por el apoyo que nos han prestado en diferentes momentos, y especialmente en actividades de sensibilización y también de formación a profesionales de la salud: especializarse en Encefalomiелitis Miélica lleva implícita una enorme vocación de ayuda a un colectivo de pacientes invisibilizado por la propia medicina, y también curiosidad y ganas de estudiar, leer, mantenerse al día... y comunicar.

Los doctores Segovia y López-Silvarrey, coordinadores y editores del libro, siguen buscando a diario la forma de ayudar a mejorar la condición física de los afectados, y con esa intención, nos presentan algunas opciones terapéuticas aún en estudio. La intención de hacer que este libro, en su versión digital, pueda ir actualizándose con nuevos descubrimientos, evidencias y propuestas les honra y abre una ventana de esperanza a los pacientes, que confiamos en que llegue a estudiantes de ciencias de la salud, médicos/as y otros profesionales sociosanitarios en general.

María López Matallana

Presidenta de la asociación SFC-SQM Madrid

www.sfcsqm.com

Introducción

Llevábamos mucho tiempo intentando recopilar en un documento las actualizaciones sobre la EM/SFC, para que sirviera de consulta o referencia a otros médicos y sanitarios. Sin embargo, eran muchas las lagunas que teníamos, dado que veníamos de una especialidad médica, inicialmente alejada de esta realidad.

Nosotros, los editores, ambos doctores, especialistas en Medicina de la Educación Física y el Deporte, con formación complementaria como Licenciados en Educación Física y Especialistas en Medicina Familiar y Comunitaria, asumimos y apoyamos al resto de los compañeros en una pequeña parcela de la enfermedad, pues provenimos del ámbito de la Valoración clínica, fisiológica y funcional.

Dedicados 30 años a la valoración de deportistas de toda índole, aficionados, federados, élite, incluimos hace 2 décadas la valoración, el estudio y la prescripción de actividad y ejercicio físico en sujetos con patologías diversas. En esta línea, pero algo más tarde, fue a principios de este siglo XXI, cuando como responsables del Laboratorio de esfuerzo en la Escuela de Medicina de la Educación Física y el Deporte de la UCM, recibimos a una paciente, primero, y un grupo de ellos después, que nos solicitaron una valoración de su capacidad, pues padecían un cuadro de “fatiga crónica”.

Reconocemos que, en aquel momento, éramos prácticamente ajenos a esta enfermedad pues, aunque teníamos los conocimientos básicos que todo estudiante de medicina puede conservar en su memoria, no dominábamos en absoluto esta patología.

Lejos de rechazar el reto, nos propusimos revisar el tema y fruto de ello elaboramos y aplicamos el primer protocolo de valoración funcional a este tipo de pacientes.

Hoy, tras casi 20 años y después de haber evaluado cerca de 800 pacientes con estas características, conocemos algo más de esta enfermedad, de su deterioro funcional y especialmente de estos pacientes.

En 2 décadas, revisando las novedades que aporta la comunidad científica, manteniendo una estrecha relación con pro-

profesionales e instituciones de referencia en esta enfermedad, con el apoyo e información de las Asociaciones de pacientes, y sobre todo, con el “feed-back” permanente con los pacientes, hemos ido adaptándonos y modificando nuestros protocolos de valoración, de forma permanente, continuando en la actualidad y, a buen seguro, en el futuro.

Sin embargo, lo que no ha cambiado, es nuestro interés por ayudar a estos y a cualquier paciente, aportando la pequeña parcela a la que hemos dedicado tantos años de esfuerzo y sacrificio, la valoración clínica y funcional, para poder dar nuestra aportación a mejorar la calidad de vida de la población sana o enferma.

Pero, no fue hasta el año 2019, cuándo, en las Jornadas Científicas realizadas en Valencia, surgió la idea de escribir un libro que aglutinase la experiencia y los conocimientos que manejamos, nosotros y muchas de las personas que trabajamos con pacientes de Encefalomiелitis Miálgica/Síndrome de Fatiga Crónica (EM/SFC). El objetivo era recoger los últimos conocimientos y propuestas terapéuticas en esta patología, orientándolo especialmente a los pacientes, familiares y a ese amplio grupo de profesionales de salud que, todavía, permanecen ajenos y son escépticos ante esta patología.

En los diferentes capítulos, de una forma abierta, sin dogmatismos, sin modas pasajeras, intentamos ofrecer las distintas tendencias que, hasta el momento, se nos ofrecen para, el diagnóstico, el tratamiento y, en definitiva, el abordaje, de los problemas que presentan estos pacientes.

Queremos destacar que, en muchos aspectos, ofrecemos soluciones, tendencias distintas, a veces contradictorias, cada una de ellas aparentemente bien argumentada desde el punto de vista científico, pero difíciles de conjugar y comprender a la vez. Sin embargo, deseamos que sea una forma, oponiéndolas y contrastándolas, conseguir avanzar hacia la mejor solución de los problemas.

En este aspecto, podríamos recordar dos viejos aforismos, la medicina no son matemáticas y/o todos los caminos conducen a Roma. Nosotros pensamos que, muchas de esas contradicciones, se basan en una mala aplicación práctica de los conceptos.

Para evitarlo, debemos intentar que los conocimientos se apliquen correctamente y no incurrir en errores prácticos que destruyan los propios conocimientos.

Con todo esto, aspiramos a crear curiosidad, estimular, orientar a esos profesionales que, como nosotros en su día, se encuentran muy alejados de esta enfermedad y, en especial, de estos enfermos. Quizás así, entre todos, sumemos esfuerzos para encontrar, lo antes posible, soluciones, si no totales, sí parciales a los muchos problemas que acompañan a nuestros pacientes, contribuyendo a mejorar su capacidad, bienestar y calidad de vida.

Hemos planteado un libro en formato digital, lo que sin duda va a permitir una mayor accesibilidad al mismo, pero no sólo eso, pues nos va a facilitar una permanente revisión del mismo, incluyendo las actualizaciones y tendencias que vayan surgiendo con el paso del tiempo o, asimismo, dar acceso a otras entidades comórbidas como pudieran ser la fibromialgia o la electrosensibilidad. Así mismo, este formato permite conectar directamente con videos que explican de una forma más dinámica y fiel la ejecución de los ejercicios.

Somos conscientes de que nos quedamos temas sin tocar, pero era necesario iniciar un camino de visualización y, dado el formato digital, esperamos ir completándolos con el tiempo en futuras ediciones, donde esperamos se puedan incorporar otros profesionales.

Han sido muchos los profesionales con los que se contactó para realizar este proyecto, teniendo por lo general una buena respuesta, aunque otros no pudieron colaborar por distintas razones personales o laborales, en incluso por la influencia de la pandemia COVID. En ambos casos, a colaboradores y ausentes, mostramos nuestro inmenso agradecimiento pues nos han permitido llevar a buen término un proyecto.

*Juan Carlos Segovia Martínez
F.Javier López-Silvarrey Varela*

Andrea Suárez Segade

CAPÍTULO 7. VALORACIÓN PSICOLÓGICA. Introducción. Abordaje terapéutico desde la perspectiva cognitivo conductual. Caso clínico. Reflexión.

Ana Díez Triviño

Blanca Isabel Fernández Tobar.

PARTE 3.

CAPÍTULO 8. SENSIBILIDAD QUÍMICA MÚLTIPLE (SQM): Definición de Caso. Síntomas. Exposición a tóxicos ambientales. Detoxificación. Medicina Ambiental.

Pilar Muñoz-Calero Peregrin

CAPÍTULO 9. Disbiosis intestinal. Alimentación y suplementación en la EM/SFC.

José Vigaray Conde

Nicolás Usandizaga Alonso

PARTE 4.

CAPÍTULO 10. TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO.

Fco. Javier López-Silvarrey Varela

Juan Carlos Segovia Martínez

CAPÍTULO 11. LA FISIOTERAPIA EN EL SÍNDROME DE FATIGA CRÓNICA O ENFERMEDAD SISTÉMICA DE INTOLERANCIA AL ESFUERZO. Introducción. Ejercicio terapéutico: evidencias y diseño de programas. Sensibilización central: mecanismos presentes, justificación de su tratamiento y educación en neurociencia del dolor. Técnicas pasivas. Terapia de Conciencia Corporal Basal. Hidroterapia. Tratamiento del paciente con SFC en consulta. Conclusiones.

Irene Rodríguez Andonaegui

Susana García Juez

CAPÍTULO 12. INFLUENCIAS POSITIVAS Y NEGATIVAS DEL EJERCICIO EN LA SFC Y ADAPTACIÓN A LAS ACTIVIDADES. Prescripción de la actividad física y el ejercicio en la SFC. Evidencias. Componentes. Monitorización. PACING. Evidencias. Metodología.

Francisco Javier López-Silvarrey Varela

Juan Carlos Segovia Martínez

ÍNDICE:

PARTE 1.

CAPÍTULO 1. INTRODUCCIÓN: Concepto. Criterios de enfermedad. Historia. Epidemiología.

Alicia Ancona Martín

Silvia Salado Font

Juan José Ramos Álvarez

CAPÍTULO 2. ETIOLOGÍA. FISIOPATOLOGÍA: Factores predisponentes, precipitantes. Anomalías sistema inmune. Anomalías cerebrales. Dificultades cognitivas. Disfunción neuroendocrina. Disfunción autonómica/cardio-vascular. Disfunción mitocondrial.

José Alegre Martín

CAPÍTULO 3. DIAGNÓSTICO CLÍNICO. CLASIFICACIÓN CLÍNICA. Manifestaciones clínicas: Fatiga, Trastornos del sueño, Dolor, Síndrome post-esfuerzo. Curso de la enfermedad. Exclusión de otras patologías causantes de fatiga. Diagnóstico diferencial. Patologías concomitantes. Clasificación clínica. Escalas fatiga.

Ana García Quintana

CAPÍTULO 4. LA EM/SFC EN LA INFANCIA Y ADOLESCENCIA.

María Salmerón Ruiz

CAPÍTULO 5. PRUEBAS COMPLEMENTARIAS: Introducción. Problemática de las pruebas complementarias. Importancia de la historia clínica en la gestión de las pruebas complementarias. Pruebas de laboratorio. Pruebas de imagen y registro. Estudios relacionados con las pruebas genéticas

Manuel Luis Avellanas Chavala

PARTE 2.

CAPÍTULO 6. VALORACIÓN FUNCIONAL: Indicación. Procedimiento. Protocolos. Parámetros. Clasificación funcional.

Juan Carlos Segovia Martínez

Francisco Javier López-Silvarrey Varela

CAPÍTULO 13. LA ACTIVIDAD FÍSICA EN LA EM/SFC.

Olga Fernández

CAPÍTULO 14. HIPOXIA-HIPEROXIA: POSIBLE TRATAMIENTO CODAYUDANTE EN LA EM/SFC. La enfermedad.

La hipoxia intermitente (HIT) y el factor inducible por la hipoxia (HIF). Hipoxia intermitente y síndrome de fatiga crónica/encefalomielitis miálgica (SFC/EM): aproximación terapéutica. Preguntas más frecuentes. La metodología de pre-acondicionamiento hipóxico en el SFC/EM: principios generales de seguridad y eficacia.

Fernando Lozano Martínez

Manuel Avellanas Chavala

Edición y Maquetación

Juan Carlos Segovia Martínez

Fco. Javier López-Silvarrey Varela

Autores

José Alegre Martín. Doctor en medicina. Médico especialista en medicina interna. Médico internista en el Unidad de Síndromes de Sensibilización Central. Hospital General Val D'Hebron de Barcelona. Miembro Numerario de la Red Europea del CFS/ME. Euromene. Médico Internista en el Instituto del Dolor. Luis Aliaga. Clínica del Pilar de Barcelona. Profesor Titular Acreditado de Medicina por ANECA y AQU – Universidad Autónoma de Barcelona

Alicia Ancona Martín. Médico Especialista en Medicina de la Actividad Física y Deportiva. Diplomado en Nutrición Clínica. Médico de Sportherapy Rehabilitación en Mérida, Yucatán, México.

Manuel Luis Avellanas Chavala. Doctor en Medicina. Director Científico de iAltitude. Médico especialista en Medicina Intensiva. Profesor colaborador de la Universidad de Zaragoza

Ana Díez Triviño. Licenciada en Psicología. M.Sc en Mujeres y Salud. Psicóloga en Inmunomet.

Olga Fernández Fernández. Licenciada en Ciencias de la Actividad Física y el Deporte. Post-Grado de en Entrenamiento

personal UP: Creadora del Método Ejercicio Dinámico Postural. EDP®.

Blanca Isabel Fernández Tobar. Doctora en psicología clínica forense y de la salud. Licenciada en Psicología. Directora Psynthesis Psicología.

Susana García Juez. Fisioterapeuta. Profesora titular de la Escuela Universitaria de Fisioterapia de la ONCE-Universidad Autónoma de Madrid. Coordinadora del Máster Universitario en Fisioterapia del Sistema Musculoesquelético. Especialidad Fisioterapia Manual Ortopédica. Fisioterapeuta en ILUNION Fisioterapia y Salud.

Ana García Quintana. Doctora en Medicina. Médico especialista en Medicina Interna. Hospital de la Paloma Madrid

Francisco. Javier López-Silvarrey Varela. Doctor en medicina. Médico Especialista en Medicina de la Educación Física y el Deporte. Médico Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria. Médico del Centro de Salud Las Calesas. Profesor en la Facultad de Salud de la UCJC. Médico de Sannus Clinic de Madrid.

Fernando Lozano Martínez. Director Técnico y Cofundador de iAltitude. Licenciado en Ciencias de la Actividad Física y del Deporte. Master en Alto Rendimiento Deportivo COE. Experto en Rendimiento Deportivo y Salud.

Pilar Muñoz-Carelo Peregrin Licenciada en Medicina y Cirugía por la Universidad Complutense de Madrid y el Hospital Gregorio Marañón. Graduada Cum Laude. Pediatra, neonatóloga, estomatóloga, especialista en adicciones con el Minnesota Model (USA) y experta a nivel mundial en Medicina Ambiental. Impulsora y creadora de la Cátedra de Patología y Medio Ambiente de la Universidad Complutense de Madrid, en donde es colaboradora docente. Académica numeraria de la Ilustre Academia de Ciencias de la Salud Ramón y Cajal. Presidenta de la Fundación Alborada.

Juan José Ramos Álvarez. Doctor en medicina. Médico especialista en medicina de la educación física y el deporte. Director de la Escuela de Medicina de la Educación Física y el Deporte de la UCM.

Irene Rodríguez Andonaegui. Fisioterapeuta. Profesora titular de la Escuela Universitaria de Fisioterapia de la ONCE-Universidad Autónoma de Madrid. Responsable de Relaciones Internacionales de la Escuela Universitaria de Fisioterapia de la ONCE-UAM. Directora Técnica de las clínicas ILU-

NION Fisioterapia y Salud. Fisioterapeuta en ILUNION Fisioterapia y Salud.

Ana Ruben Licenciada en Psicología. Hospital de la Beata

Silvia Salado Font. Doctora en Medicina. Licenciada en Medicina. Licenciada en Psicología. M.Sc en Ansiedad y Estrés. Licenciada en CC. Químicas. Esp. Bioquímica y Biología Molecular. Dra. CC. Químicas. Directora de la OTRI de la UCJC.

María Salmerón Ruiz Doctora en Medicina Licenciada en Medicina. Especialista en Pediatra. Unidad de Medicina de la Adolescencia del Hospital Universitario La Paz y del Hospital Ruber Internacional.

Autora de www.mimamayanoespediatra.es

Juan Carlos Segovia Martínez. Doctor en Medicina. Médico Especialista en Medicina de la Educación Física y el Deporte. Licenciado en Educación Física y el Deporte. Director de la Cátedra Olímpica Marqués de Samaranch de la UCJC. Médico de Sannus Clinic de Madrid.

Andrea Suárez Segade. Doctora en medicina. Médico Especialista en Medicina de la Educación Física y el Deporte. Fundadora de Labsportsalud

José Vigaray Conde. Licenciado en Medicina. Médico especialista en Endocrinología. Director médico Blue Healthcare e Inmunomet

Nicolás Usandizaga Alonso Nutricionista. Blue Healthcare e Inmunomet

Fotografías de presentación de los capítulos

Portada: Fuente el Saz. Madrid. J.C.Segovia

Capítulo 1. Son Bou. Menorca. J.C.Segovia

Capítulo 2. Son Bou. Menorca. J.C.Segovia

Capítulo 3. Mont Saint Michel. Francia. J.C.Segovia

Capítulo 4. M.Avellanas

Capítulo 5. Ille de Ray. Francia. J.C.Segovia

Capítulo 6. Tenerife. I. Canarias. J.C.Segovia

Capítulo 7. Son Bou. Menorca. J.C.Segovia

Capítulo 8. Valle de Arán. Lérida. J.C.Segovia

Capítulo 9. Son Bou. Menorca. J.C.Segovia

Capítulo 10. Fuente El Saz. Madrid. J.C.Segovia

Capítulo 11. Son Bou. Menorca. J.C.Segovia

Capítulo 12. Son Bou. Menorca. J.C.Segovia

Capítulo 13. Biarritz. Francia. J.C.Segovia

Capítulo 14. Son Bou. Menorca. J.C.Segovia

ISBN: 978-84-95891-89-1

D.L. M-8053-2021

1

Introducción. Antecedentes históricos

*Alicia Ancona Martín
Silvia Salado Font
Juan José Ramos Álvarez*



INTRODUCCION.

“La Encefalomiелitis Miálgica/Síndrome de Fatiga Crónica (ME/CFS) es una condición clínica incapacitante caracterizada por una fatiga posterior al esfuerzo inexplicable y persistente, acompañada de una variedad de síntomas relacionados a disfunciones cognitivas, inmunológicas, endocrinas y autónomas”¹.

En 1986 se desarrolló la primera definición de encefalitis Miálgica y desde esa fecha se han creado 25 definiciones de criterios diagnósticos². Hasta 2015, cuando el Instituto de Medicina de estados Unidos sugirió el nombre de Enfermedad Sistémica de Intolerancia al Esfuerzo (SEID por sus siglas en inglés) y una nueva definición de criterios³.

En 1869, Beard describe por primera ocasión el síndrome en Inglaterra⁴, y lo denominó “agotamiento nervioso”. En esa época los enfermos eran descritos como de sofá o de cama; también se le conoció como “síndrome del ama de casa”, pues se encontraba mayormente en pacientes femeninas de clase social media.

La primera epidemia reconocida fue considerada como una forma leve de poliomiелitis; ocurrió simultáneamente o posterior a un pico de poliomiелitis en Los Angeles US, en 1934. Dos cirujanos ortopedistas, John Wilson and Pierre Walker describieron esos casos en 1935 como una “poliomiелitis atípica”⁵. Eventualmente estos casos fueron diferenciados y conocidos en un inicio como “neuromiastenia”, con atribución de algunos síntomas a causas psicológicas, los pacientes presentaban generalmente una variedad de síntomas que incluían malestar general, fatiga, nódulos linfáticos dolorosos, dolor faríngeo, dolor generalizado y signos de encefalomiелitis, se tuvo una alta sospecha de etiología infecciosa porque en la mayoría de los pacientes se encontró un pródrómo similar a gripe¹.

El punto de referencia ocurre en 1955, y se le conoció como “enfermedad Royal Free”, debido al nombre del hospital inglés donde 55 trabajadores de la salud entre enfermeras, doctores y otros fueron hospitalizados por presentar una serie de síntomas inusuales para la época, una gran cantidad de los pacientes tuvieron una infección de vías aéreas superiores previa, alteraciones gastrointestinales, vértigo agudo, dolor faríngeo, cefalea que se intensificaba con los cambios de posición, dolor en las extremidades, laxitud extrema y pa-

ranestesia. Algunos casos reportaron síntomas como calambres musculares, debilidad muscular, afectación de los nervios craneales y desórdenes del movimiento ocular, los que sugirió una “neuromiastenia epidémica”. A partir de este punto los esfuerzos para encontrar la etiología y el tratamiento comenzaba a crecer¹.

En 1959 el nombre de Encefalomiелitis Miálgica fue utilizado oficialmente por primera vez para esta enfermedad en un artículo por Dr. E.D. Achelson en The Lancet, quien describió hallazgos de signos de disfunción en el Sistema Nervioso Central (SNC) durante las autopsias. Desde entonces se ha encontrado bastante evidencia que soporte su carácter neurológico⁵.

Cuando la Organización Mundial de la Salud (OMS) clasificó la EM en 1969 en su Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE) fue categorizada como una enfermedad neurológica y listada en el CIE-10 código G93.3 debajo de “Otras enfermedades en el cerebro”, El Síndrome de Fatiga Post-viral fue ubicada en la misma categoría con el mismo código⁵.

La sociedad de Psiquiatría Europea propuso en 1970 a la ME como un fenómeno psicosocial causado ya sea por la histeria colectiva o la alterada percepción médica de la comunidad, renombrando la enfermedad como “mialgia nerviosa”. Al definir de esta forma la enfermedad y no ofrecer explicaciones orgánicas de la misma, la comunidad médica comenzó a considerar el componente psiquiátrico para entender esta condición, esta percepción entre la comunidad médica limitó los esfuerzos de investigación de la ME en otros campos fuera de la psicología y la psiquiatría¹.

En 1985 se le conoció como Síndrome Crónico del Virus Epstein-Barr, mononucleosis crónica o Síndrome similar a mononucleosis crónica, pues en varios, pero no en todos los pacientes se encontró un perfil de anticuerpos del virus Epstein-Barr. Se consideró de etiología desconocida, y que consistía en fatiga severa, debilidad, agotamiento, fiebre subjetiva, dolor faríngeo, nódulos linfáticos dolorosos, disminución de la memoria, confusión, depresión y disminución de la capacidad de concentración con una ausencia de anormalidades físicas o de laboratorio objetivas⁶.

Durante 1986, Ramsay publicó los primeros criterios diagnósticos para Encefalomiелitis Miálgica, “como una condición caracterizada por una forma crónica y única de fatiga muscu-

lar aún después de un mínimo grado de esfuerzo físico, necesitando tres o más días para restaurar por completo la energía muscular”⁷.

En 1988 el Centro de Control de Enfermedades de Estados Unidos reunió a un grupo de trabajo para alcanzar un consenso en los criterios clínicos de la enfermedad y aunque el nombre determinado fue “Síndrome de Fatiga Crónica” (CFS por sus siglas en inglés) se notificó que el término “Encefalomielitis Miálgica” fue el más aceptado en otras partes del mundo, ese fue el origen del término ME/CFS aceptado en ese momento⁶.

Holmes y sus colaboradores publicaron en 1988 el consenso para una definición del CFS basado en signos y síntomas, introdujo criterios mayores y menores para la orientación diagnóstica en la práctica clínica debido a que no existía una prueba diagnóstica y sustituyeron el nombre de Síndrome crónico del virus Epstein-Barr por el de CFS⁶. Los criterios de Holmes fueron desarrollados con base en picos aislados de lo que se pensó era debido al virus de Epstein-Barr (mononucleosis) y el nombre de CFS se propuso por describir la característica clínica más llamativa del síndrome: “fatiga severa”.

Criterios diagnósticos

Los criterios considerados mayores son:

1. Inicio reciente de fatiga persistente o recurrente y debilitante, sin historia previa de síntomas similares.
2. Debe excluirse cualquier condición clínica que pudiera producir síntomas similares a través de una evaluación integral a partir de historia clínica, examen físico y análisis de laboratorio

Y los criterios menores son los siguientes:

1. Fiebre entre 37.5°C y 38.6°C.
2. Dolor faríngeo.
3. Nódulos linfáticos dolorosos.
4. Debilidad muscular generalizada inexplicable

5. Mialgia

6. Fatiga generalizada, mayor de 24hr, después de niveles de ejercicio que eran fácilmente tolerables previamente

7. Cefaleas.

8. Artralgias migratorias

9. Sintomatología neuropsicológica. Fotofobia, escotomas transitorios, dificultad de concentración, irritabilidad, confusión.

10. Alteraciones del sueño.

11. En la exploración física documentada por un médico al menos en 2 ocasiones con un mes de distancia: temperatura oral entre 37.6°C y 38.6°C, faringitis no exudativa, nódulos linfáticos cervicales anteriores o posteriores, o axilares palpables o hipersensibles.



Posteriormente, en 1990, en el Green College, Oxford, tuvo lugar un encuentro de varios especialistas médicos en el cual se realizó un informe sobre el Síndrome de Fatiga Crónica con la publicación de guías para la investigación en 1991, durante el mismo se consideró al Síndrome de Fatiga Postinfecciosa como un subtipo de CFS posterior a una infección o con presencia de infección actual, y cubriendo con criterios específicos⁸.

Fukuda en 1994⁹ propuso un protocolo clínico y de investigación para recrear un medio integrado de estudio de ME/CFS. Consideró la Fatiga Crónica como una fatiga reportada por el mismo paciente persistente o recurrente en los últimos 6 o más meses consecutivos y que requiere una evaluación clínica para identificar o descartar otras condiciones médicas o psicológicas, que podrían explicar la sintomatología. Un diagnóstico de EM/SFC incluye la ausencia de otras condiciones asociadas a fatiga, fatiga inexplicable al menos en los últimos 6 meses y mínimo 4 de 8 criterios menores. De acuerdo a la publicación de la Unidad de experiencia Clínica de síndromes de Sensibilización Central (s/f), encontramos como criterios menores los siguientes.

- Afectación de la memoria reciente o de la concentración.
- Dolor de garganta.
- Adenopatías cervicales o axilares dolorosas.
- Dolor muscular.
- Poliartralgias sin signos inflamatorios.
- Sueño no reparador.
- Cefaleas con nuevas características o intensidad.
- Fatiga tras ejercicio que dura más de 24 horas

En 2003, Carruthers et al., publican un consenso con definición de caso, conocidos como los criterios canadienses, en los cuales se observan cambios significativos de las definiciones de Holmes y Fukuda. Esta fue la primera definición que incorpora FCS con la ME nombrada décadas previas por el Dr. Ramsay. Requiere cumplir con malestar o agotamiento post-esfuerzo, fatiga, dolor, alteraciones del sueño,

un par de cuestiones neurocognitivas y síntomas de los sistemas inmunológico, endocrino y autonómico¹¹.

En el 2006 Jason y colaboradores utilizaron el modelo de definición de caso de los Criterios Canadienses para desarrollar una definición de caso pediátrico para ME/CFS¹².

Posteriormente, Porter y cols, encontraron que los criterios de Fukuda fueron menos sensibles que los criterios pediátricos para ME/CFS desarrollados en 2006 para identificar casos en niños¹³.

Varios de los colaboradores de la creación de los criterios canadienses de ME/CFS, además de otros científicos y clínicos publicaron el Consenso Internacional para Criterios de ME en 2011 y como punto importante condiciona que la severidad del impacto de los síntomas resulta en una reducción del 50% o más respecto al nivel de actividad previa al diagnóstico¹⁴.

De acuerdo al Consenso Internacional para ME, referido por Brown et al¹³, para reunir el criterio el paciente debe presentar:

- Agotamiento neuroinmune postesfuerzo.
- Un síntoma de tres de las siguientes cuatro categorías de síntomas:

1. Alteraciones neurocognitivas (por ejemplo, pérdida de memoria a largo plazo);

2. Dolor;

3. Trastornos del sueño y

4. Alteraciones neurosensoriales, motoras o de percepción (sensibilidad a la luz, incapacidad para enfocar la visión, sensación de inestabilidad al estar de pie).

- Alteración, dificultad, discapacidad inmunológica, genitourinaria o gastrointestinal. Necesita presentar al menos un síntoma de tres de las siguientes cinco categorías:

1. Síntomas similares a la gripe;

2. Susceptibilidad a infecciones virales con períodos largos de recuperación;

3. síntomas del tracto gastrointestinal como náusea o dolor abdominal;

4. Síntomas genitourinarios como urgencia urinaria, y

5. Sensibilidad a alimentos, fármacos, olores o químicos.

• Desórdenes en el transporte y la producción de energía, debe tener al menos un síntoma de uno de los siguientes cuatro categorías:

1. Cardiovascular (por ejemplo intolerancia ortostática);

2. Respiratoria (dificultad para respirar);

3. Pérdida de estabilidad termostática, y

4. Intolerancia a temperaturas extremas.

En 2015 el Instituto de Medicina en Estados Unidos, reunió un comité, el cual escribió criterios nuevos para EM/SFC y lo renombró como Enfermedad Sistémica de Intolerancia al Esfuerzo (SEID por sus siglas en inglés). Los nuevos criterios no fueron probados con casos y controles y estos criterios seleccionaron más pacientes que tenían menos discapacidad y pocos síntomas que con otros criterios. Se excluyeron síntomas de dolor y disfunción del sistema inmune. También, el SEID no excluía a los individuos con trastorno de depresión mayor u otras enfermedades, lo que puede considerarse un detrimento para la investigación en su interpretación de la epidemiología, etiología y tratamiento de los pacientes con ME/CFS¹⁵.

Finalmente, otros autores también han sugerido otros criterios diagnósticos basados en biomarcadores¹⁶ o en métodos empíricos mediante cuestionarios¹⁷.

En resumen, los 5 mayores criterios diagnósticos para ME/SFC desde 1988 a la fecha son los siguientes: Holmes 1988⁶, Fukuda, 1994⁹, Consenso de Criterios Canadienses 2003¹⁰, Consenso de Criterios Internacionales, 2011¹⁴, Crite-

rios del Instituto de Medicina, 2015³, de los cuales podemos notar las siguientes diferencias y similitudes:

Respecto al nombre, los criterios de Holmes y Fukuda coinciden en denominar CFS a esta condición clínica, los Criterios Internacionales la describen como ME, los Criterios Canadienses utilizan ambos nombres ME/SFC y el Instituto de Medicina sugiere llamarle SEID.

Todos los criterios coinciden en que debe ser de inicio reciente, la discapacidad funcional debe ser al menos de 50% según Holmes y el Consenso Internacional, mientras los demás no especifican un porcentaje. A excepción del Consenso Internacional de 2011 que no considera una duración mínima, tanto Holmes, Fukuda, el Consenso Canadiense y el Instituto de Medicina mencionan al menos 6 meses de inicio¹¹.

Debemos considerar que al ser la ME/CFS una enfermedad compleja en el abordaje histórico de su diagnóstico, conviene tratar de unificar los criterios y mantener una nomenclatura dual, abarcando tanto la esfera física, psicológica y social, describiendo los sistemas afectados basado en la investigación para avanzar en el tratamiento global. Otro factor a considerar es una mayor difusión entre el personal de salud, donde esta patología es desconocida o diagnosticada erróneamente para favorecer el diagnóstico temprano. Se sugiere un abordaje multidisciplinar en el tratamiento de esta entidad clínica en el que la medicina del deporte juega un papel prioritario en la evidencia de la mejora de la sintomatología mediante el ejercicio físico.

REFERENCIAS

1. Cortés M., Mastronardi C., Silva-Aldana C. T., Arcos-Burgos M., Lindbury B.A. *Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: A Comprehensive Review diagnostics* 2019, 9, 91: 1-34.

2. Eun-Jin Lim and Chang-Gue Son. *Review of case definitions for myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS)*. *J Transl Med* 2020; 18:2.

3. *Institute of Medicine. Beyond myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome; Redefining an illness. Institute of medicine of the national academies. 2015. Available from: www.nap.edu. Accessed 12 Feb 2019.*

4. Wainwright, E. (1994). Actualización sobre el síndrome de fatiga crónica. *Alcmeon Vol 3 (num.4)*. Available from https://www.alcmeon.com.ar/3/12/a12_04.htm.
5. Committee on the Diagnostic Criteria for Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome; Board on the Health of Select Populations; Institute of Medicine. *Beyond Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: Redefining an Illness*. Washington (DC): National Academies Press (US); 2015 Feb 10. 2, Background. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK284897/>
6. Holmes G., Kaplan J., Gantz N., Komaroff A., Schonberger L., Strauss S., Jones J, Dubois R., Cunningham-Rundles C., Pahwa S., Tosato G., Zegans L., Purtilo D., Brown N., Schooley R., Brus I. *Chronic Fatigue Syndrome: A Working Case Definition Annals of Internal Medicine* 1988; 108:387-389.
7. M.A. Ramsay. *Myalgic encephalomyelitis and postviral fatigue states: The saga of Royal Free Disease*. (2nd edition), Gower Publishing Co., Londres, 1988.
8. Sharpe M. C., Archard L. C., Banatvala J. E., Borysiewicz L. K, Clare A. W., David A., Edwards R. H. T., Hawton K. E. H., Lambert H. P., Lane R. J. M., McDonald E. M., Mowbray J. F., Pearson D. J., Peto T. E. A., Preedy V. R., Smith A. P., Smith D. G., Taylor D. J., Tyrrell D. A. J., Wessely S, White P. D., *A report-chronic fatigue syndrome: guidelines for research. Journal of the Royal society of Medicine* 2005; 84: 118-121.
9. K. Fukuda, S.E. Straus, I. Hickie, M.C. Sharpe, J.G. Dobbins, A. Komaroff. *The chronic fatigue syndrome: A comprehensive approach to its definition and study. International Chronic Fatigue Syndrome Study Group. Ann Intern Med* 1994;121: 953-959
10. Carruthers B., Kumar Jain A., De Meirleir K., Peterson D., Klimas N., Lerner M., Bested A., flor-henry P., Joshi P., Powles P., Sherkey J., I van de sande M. *Myalgic Encephalomyelitis/ Chronic Fatigue Syndrome: Clinical working Case Definition, Diagnosis and Treatment Guidelines A Consensus Document. Journal of Chronic Fatigue Syndrome* 2003; 11(1):7-115.
11. Open Medicine Foundation. *History of ME-CFS (2020)*. Available from <https://www.omf.ngo/history-mecfs/>
12. Jason LA, et al. *A Pediatric Case Definition for Myalgic Encephalomyelitis and Chronic Fatigue Syndrome.J. CFS* 2006;13 (2/3):1-28.
13. Brown A., Jason L., Evans M., Flores S. *Contrasting Case Definitions: The ME International Consensus Criteria vs. The Fukuda et al. CFS Criteria N Am Journal Psychol* 2013; 15(1):103-120.
14. B.M. Carruthers, M.I. van de Sande, K.L. de Meirleir, N.G. Klimas, G. Broderick, T. Mitchell, et al. *Myalgic encephalomyelitis: International Consensus Criteria. J Intern Med.*, 2011; 270: 327-338
15. Bested A., Marshall L. (2015) *Review of Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: an evidence-based approach to diagnosis and management by clinicians Rev Environ Health* 30(4):223-249.
16. Maes M. *A new case definition of Neuro-Inflammatory and Oxidative Fatigue (NIOF), a neuroprogressive disorder, formerly known as chronic fatigue syndrome or Myalgic Encephalomyelitis: results of multivariate pattern recognition methods and external validation by neuroimmune biomarkers. Neuro Endocrinol Lett.* 2015;36:320-9.
17. Jason LA, Kot B, Sunnquist M, Brown A, Evans M, Jantke R, et al. *Chronic fatigue syndrome and myalgic encephalomyelitis: toward an empirical case definition. Health Psychol Behav Med.* 2015;3:82-93.

2

Etiología y fisiopatología.

José Alegre Martín



FACTORES PREDISPONENTES, PRECIPITANTES

La Encefalomiелitis Miálgica/ Síndrome de Fatiga Crónica (EM/SFC) es una entidad clínica bien definida por una fatiga postejercicio y un deterioro cognitivo, que condiciona una severa incapacidad a los pacientes interfiriendo en gran manera su actividad laboral y en sus tareas de vida diaria. Jun-

to a estos síntomas básicos de la fatiga matinal invalidante, sueño no reparador, la intolerancia al ejercicio físico y las alteraciones en la concentración y la memoria, los pacientes refieren síntomas musculares, inflamatorios y de la disfunción neurovegetativa.

En el diagnóstico de dicho síndrome, se requiere el cumplimiento de los criterios diagnósticos del Centro de Enfermedades de Atlanta (CDC) propuestos por Fukuda¹. En 2003 se propuso una nueva definición de la EM/SFC creada con la intención de excluir los casos psiquiátricos, a través del documento canadiense de consenso de casos sobre EM/SFC², que son útiles y complementarios a los criterios del CDC y nos permiten estudiar los bloques sintomáticos (neurológico, muscular, cognitivo, neurovegetativo e inmunológico).

En el 2011 dichos criterios se actualizaron, proponiendo como criterio obligatorio la fatiga post-esfuerzo³ y recientemente se ha publicado un documento de consenso con el objeto de revisar la evidencia de la variedad de criterios diagnósticos y recomendar una nueva terminología para referirse a esta entidad, por parte del Instituto de Medicina en USA, denominándola síndrome de intolerancia sistémica⁴.

En los bloques sintomáticos, destacan el muscular que incluye sintomatología como dolor, debilidad muscular generalizada, fatiga post-esfuerzo físico, la sintomatología neurológica (hipersensibilidad sensorial, ataxia, dismetría, alteraciones visuales, descoordinación motora), síntomas neurocognitivos (alteraciones de la memoria, concentración, cálculo, planificación de tareas, facilidad de olvido entre otros), el bloque neurovegetativo (inestabilidad cefálica, lipotimias, síncope y sudoración excesiva, hipotensión ortostática, temblor o alteraciones del ritmo intestinal) y finalmente la sintomatología inmunoinflamatoria (febrícula, odinofagia, aftas bucales recurrentes, poliartralgias, entumecimiento matutino, infecciones como herpes o candidas)².

También se utilizó para valorar la sintomatología, el cuestionario de síntomas DePaul (DSQ)⁵. Las alteraciones en el sueño en la EM/SFC, han sido relevantes desde su descripción como entidad clínica propia y así en todas las versiones de los diferentes criterios diagnósticos de la EMSFC, han tenido un papel clave los trastornos del sueño, en especial, la presencia de sueño no reparador⁶.

La EM/SFC junto a la complejidad sintomática que presenta, como consecuencia de su carácter multisistémico, se asocia

a diferentes fenómenos comórbidos tales como la fibromialgia (FM), síndrome seco, síndrome miofacial, psicopatología, hiperlaxitud ligamentosa, fascitis plantar, enfermedad vertebral degenerativa o mecánica, tendinopatía del hombro, sensibilidad química múltiple (HQM) o FM, epicondilitis, síndrome del túnel carpiano, osteoporosis, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, riesgo vascular, endometriosis, tiroiditis, con una prevalencia superior a la que se observa en el paciente no afecto de la EM/SFC².

Existen diversos mecanismos etiopatogénicos involucrados tales como biológicos, genéticos/ epigenéticos, disfunción inmune, infección viral, trastornos psiquiátricos y neuropsicológicos, entre otros, que se han propuesto durante el desarrollo y la persistencia de los síntomas clínicos, pero la etiopatogenia de la EM/SFC aún se desconoce, siendo multifactorial aunque se postula la hipótesis del síndrome de fatiga post-viral con disfunción inmune asociada a otras causas.

En el momento actual, la hipótesis más plausible es la de ser



un proceso de base inmunoinflamatoria, con un importante componente de predisposición genética, con multitud de desencadenantes, que conllevará a una severa disfunción neuroinmunológica que explicaría la compleja sintomatología de la EM/SFC⁷. El desencadenante viral agudo se recoge en más del 50% de los pacientes, habitualmente en relación a infecciones por virus de Epstein-Barr (VEB), citomegalovirus (CMV), herpes-virus 6 (HHV-6), virus de la hepatitis C

(VHC) y virus de la gripe aunque otros virus, bacterias y hongos también pueden desarrollarla⁷.

También se han incluido como elementos desencadenantes, los productos químicos, el electromagnetismo, las vacunas, el postparto, los accidentes laborales y de tráfico, así como las situaciones de stress tanto físico como intelectual⁷. Aunque no se conoce con precisión cuales son los pacientes más vulnerables al desarrollo posterior de síntomas, se ha descrito un perfil de personalidad bastante homogéneo en estos pacientes, caracterizado por la elevada evitación del daño, el perfeccionismo y la ansiedad⁸.

La EM/SFC es más frecuente en mujeres entre 20 y 40 años de edad, alcanzando proporciones alrededor del 80%. También se ha observado que, en ocasiones, afecta a más de un miembro de la familia (agregación familiar). Por otro lado, los resultados de estudios familiares demuestran un alto grado de agregación familiar en la mayoría de casos de EM/SFC, que no parece ser secundaria a un proceso de contagio epidémico ni a un mecanismo de aprendizaje⁹. Así mismo, la EM/SFC en los hijos de madres afectas, es 5,5 de veces más frecuente que en la población sana¹⁰. Además, estudios de gemelos sugieren valores de concordancia del 55% en gemelos monozigóticos y alrededor del 20% en gemelos dizigóticos, datos que permiten calcular valores de heredabilidad de entre el 44% y el 54%¹¹. Estos estudios sugieren que la EM/SFC presenta una base genética cuya repercusión viene condicionada por la contribución de diferentes factores ambientales. Así, se considera que la EM/SFC presenta una etiología compleja, causada por la combinación de varios genes y factores ambientales, donde la acción combinada de variantes polimórficas funcionales en un cierto número de genes crearía una susceptibilidad individual al trastorno que no se expresaría en todos los ambientes. Por este motivo, se baraja la posibilidad de que, tanto factores genéticos, como ambientales podrían desencadenar la enfermedad.

DISFUNCION COGNITIVA.

Los déficits cognitivos son uno de los síntomas más frecuentes y que más preocupan al enfermo de EM/SFC, siendo una de las principales causas de discapacidad funcional por su repercusión negativa en las tareas cotidianas y en el desarrollo laboral. Entre los déficits más reportados tenemos los fallos de memoria reciente, detrimento de la función motora,

así como déficits de la capacidad atencional y de las funciones ejecutivas¹².

Para algunos autores, los déficits atencionales podrían ser primarios a los problemas de memoria, lo que sugiere la posible existencia de una base neurológica subyacente a la disfunción atencional en estos pacientes¹³. Para otros, existiría una relación significativa entre la alteración psicofectiva y determinados déficits en dominios cognitivos como la memoria^{12,14}. Sin embargo, otros han demostrado una independencia entre los trastornos de la velocidad de procesamiento de la información y los síntomas depresivos¹³.

Un tema bastante repetido en la literatura científica es la discrepancia entre la sintomatología clínica cognitiva y los resultados obtenidos mediante pruebas neuropsicológicas objetivas¹⁵. Esta disparidad sobre los estudios del deterioro cognitivo en EM/SFC podría ser argumentada por varios motivos, destacando principalmente los problemas de carácter metodológico¹⁶.

Un metanálisis reciente muestra evidencia de muchos de los déficits cognitivos en personas con EM/SFC. Concretamente, se objetiva afectación en los dominios de atención, memoria y tiempo de reacción y/o velocidad de procesamiento de la información, especialmente en tareas complejas que requieran de una atención sostenida y de forma genérica, se indica que los resultados son consistentes con algunas de las quejas subjetivas reportadas^{17,18}.

Algunos autores subrayan que, entre los mecanismos subyacentes del SFC, no sólo interviene la sensibilización del Sistema Nervioso Central (SNC), sino que implicaría además una serie de alteraciones del Sistema Nervioso Autónomo (SNA) y del flujo sanguíneo cerebral.

Estudios de la función neurovegetativa en pacientes con SFC constatan disfunciones del balance entre el Sistema Nervioso Simpático (SNS) y el Sistema Nervioso Parasimpático (SNPS). Existen estudios que sugieren además la relación entre los síntomas neurovegetativos y la disfunción cognitiva experimentada en la EM/SFC. En referencia a esto último, se ha visto que enfermos con una mayor afectación de la velocidad de procesamiento de la información tienden a presentar también una peor regulación autónoma de la función cardiovascular¹⁹.

Las dificultades cognitivas en la EMSFC también se han asociado recientemente con medidas cerebrales de neuroinflamación¹⁸, particularmente en estructuras cerebrales subcorticales como el tálamo y la amígdala. Ambas estructuras se han implicado en la función cognitiva básica, particularmente en la atención y la regulación central autonómica, por lo que podría ser planteado como un mecanismo subyacente al deterioro cognitivo de la EM/SFC.

Para una mejora de la evaluación de los pacientes con EM/SFC se sugiere el empleo de pruebas neuropsicológicas más específicas, que permitan valorar el funcionamiento de los dominios cognitivos mayor afectación en esta enfermedad, tales como la atención sostenida, selectiva y alternante, memoria visual, auditiva y de trabajo, función ejecutivas, velocidad de procesamiento, flexibilidad cognitiva, planificación y la toma de decisiones entre otros^{13,20-25}. Y también con la utilización de programas computarizados como el "The Conners Continuous Performance" (CPT-III)²⁶.

Y finalmente, para el estudio del deterioro cognitivo en la EMSFC, tendrán un papel central, la neuroimagen, con exploraciones tales como el SPECT ("Single Photon Emission Computed Tomography" , traducido: tomografía de emisión por fotón único. Es una técnica compleja que permite obtener imágenes sobre el funcionamiento de diferentes regiones cerebrales.) cerebral y/o RNM (Resonancia magnética) funcional cerebral o el PET (tomografía por emisión de positrones).²⁷.

DISFUNCION INMUNE

La inmunidad ha sido ampliamente investigada en pacientes con EM/SFC, pero los resultados de estos estudios son inconsistentes, señalan diferentes cantidades de células linfocitarias y distribuciones de citoquinas en pacientes con EM/SFC. No obstante, hallazgos en inmunoglobulinas, marcadores de complementos y activación de moléculas en SFC, pueden demostrar una infracción subyacente de la función inmune^{28,29}. Por otro lado, es frecuente que el paciente afectado de la EM/SFC, presente antecedentes familiares de primer grado, referente a enfermedades inmunoinflamatorias en más del 30% de los casos.

En los fenómenos comorbidos asociados a la EM/SFC, los inmunoinflamatorios son muy frecuentes, tales como las alergias, intolerancias, tiroiditis, psoriasis, liquen plano, ecze-

ma seborréico y atópico, junto a la endometriosis entre otras³⁰. Y por otro, en los datos de laboratorio, es frecuente constatar la presencia de anticuerpos antinucleares, antitiroideos, entre otros, como en otros procesos de base inmunoinflamatoria³¹.

En el sistema inmune adaptativo, subgrupos de células T CD4+, Th1, Th2, Th17 y células T reguladoras T (Tregs) son los protagonistas más importantes de la secreción de citoquinas y de la respuesta inmune inflamatoria. Las células Th1 segregan citoquinas IFN- γ y IL-2, mientras que las células Th2 segregan citoquinas IL-4 y IL-10 y las Th17 segregan las pro-inflamatorias IL-17a, IL-17f y IL-22. En el SFC, se han descrito alteraciones en las citoquinas, que son proteínas solubles con efectos anti-inflamatorios, y/o pro-inflamatorios³².

Se ha sugerido que el mecanismo subyacente a EM/SFC puede implicar un cambio de la producción de citoquinas que lleva a un perfil de citoquinas predominante Th1 o bien Th2 (33). Los pacientes con la EM/SFC muestran evidencia de una activación del sistema inmune demostrada por un incremento en el número de linfocitos T activados, incluyendo linfocitos T citotóxicos así como niveles elevados de citoquinas circulantes. Sin embargo, la función inmune en los pacientes con EM/SFC es pobre, con baja citotoxicidad de las células NK, pobre respuesta linfocitaria a mitógenos en cultivo y frecuentes deficiencias de inmunoglobulinas (IgG1 e IgG3).

La disfunción inmune en la EM/SFC con predominio de Th2 y citoquinas pro-inflamatorias, puede ser episódica y asociada, tanto a la causa como al efecto del trastorno en las funciones psicológicas y fisiológicas o a la activación de virus latentes y otros patógenos. La interrelación de estos factores podría explicar la perpetuación de la enfermedad con ciclos de brotes y remisión. Varios estudios han sugerido un vínculo entre infecciones, disfunciones neurológicas y neuroinmunes y manifestaciones clínicas en la EM/SFC³⁴. La disminución de la función en los linfocitos, en particular la actividad citotóxica de las células NK en pacientes con EM/SFC parece ser un hallazgo consistente^{35,36}.

Es importante señalar, que datos recientes sobre la expresión de citoquinas en pacientes con EM/SFC apunten a un incremento de citoquinas pro-inflamatorias lo cual sugiere la presencia de una subyacente prevalencia viral en estos pa-

cientes³⁷. Alternativamente, esto puede ayudar a identificar específicos parámetros inmunes que se pueden utilizar como biomarcadores diagnósticos para el EM/SFC.

En un estudio realizado por un grupo español³⁸, se estudiaron parámetros inmunológicos e inmunofenotípicos en células B, células T y NK (función y fenotipaje de células B, células T y NK en sangre periférica) y concluyeron que las alteraciones en el inmunofenotipo y función de las células T con la señal específica del fenotipo de células NK podrían ser útiles como biomarcador en la identificación de subgrupos de pacientes con EM/SFC.

Datos recientes sobre el perfil de citoquinas en el SFC demuestran un predominio de la respuesta Th2/anti-inflamatorio en el SFC, con un perfil Th1 debilitado. Varios estudios apoyan la presencia de un posible desequilibrio de la respuesta Th1/Th2 en SFC caracterizado por un incremento significativo de la IL-10, junto con incrementos significativos de IFN- γ y TNF- α . Incrementos semejantes de la IL-10 son sugestivos de un persistente estado de infección crónica (hongos, bacterias o virus) y pueden ser asociados con una amortiguación de la respuesta inmune de las células NK y las células T CD8+³⁹.

Otros estudios han demostrado que la IL-10RA se expresa de manera diferencial en pacientes con EM/SFC, destacando un potencial compromiso de la función de la IL-10 o de su receptor en pacientes con EM/SFC^{40,41}. Un incremento de la IL-10 también puede contribuir a la disminuida actividad citotóxica observada en las células NK y células T CD8+. El incremento de citoquinas pro-inflamatorias, como TNF- α , también puede reflejar la presencia de un intestino inflamado o del síndrome de colon irritable en algunos pacientes con EM/SFC⁴². El incremento de la expresión de IL-10 y la expresión relativamente más alta de Foxp3, junto con significativos incrementos de la actividad supresora de células T reguladoras CD4+CD25+ sugiere un requerimiento para hacer frente a una significativa respuesta pro-inflamatoria en estos pacientes.

Estas respuestas citotóxicas atípicas pueden estar vinculadas con las vías de muerte celular mediadas por gránulos comprometidos que implican mediadores, tales como la perforina y granzimas apoptóticas.

Se ha demostrado que la perforina y las granzimas están disminuidas, tanto en células NK, como en células T CD8+ en los pacientes con EM/SFC³⁷. Por todo lo anterior, la reducida actividad citotóxica puede ser un importante componente de la desregulación inmune que se ve en los pacientes con EM/SFC. Nuevos tratamientos terapéuticos que ayuden a modular favorablemente la respuesta en la expresión de citoquinas y el sistema inmune constituye el objetivo primordial en la disfunción inmunológica en el paciente con EM/SFC⁴³ y alguno de ellos, tales como rituximab, ciclofosfamida y rintatolimod, han sido ensayados, sin que ninguna Agencia Farmacológica Internacional o nacional, los hayan aprobado para su uso.

DISFUNCION NEUROVEGETATIVA Y NEUROENDOCRINA.

En el paciente con EM/SFC se describe una severa disfunción neurovegetativa y neuroendocrina, que le ocasiona una sintomatología en forma de mareos, vértigos, episodios de hipotensión ortostática, lipotimias, síncope, palpitaciones, disfunción intestinal, vesical, alteraciones en la sudoración, disminución de la libido y dificultades para la acomodación¹.

En la práctica clínica habitual, se realizan exploraciones tales como la urodinámica para estudio de la disfunción vesical, la manometría esofágica, intestinal y rectal para el de la alteración digestiva y la mesa basculante para la valoración del síncope. Y nosotros disponemos para su valoración, en primer lugar, del número de síntomas neurovegetativos que podremos valorar de acuerdo con los bloques sintomáticos, según los criterios diagnósticos de Carruthers¹ y el cuestionario de síntomas de De Paul².

El cuestionario de síntomas de DNV Compass-31, que consiste en un cuestionario diseñado para evaluar la frecuencia y gravedad de los síntomas autonómicos, agrupados en seis dominios: intolerancia ortostática, vasomotora, sistema secretomotor, gastrointestinal, vesical y pupilomotor. Sumados juntos y de forma individualizada en cada dominio, generan una puntuación COMPASS-31 total e individualizada y los valores más altos que indican síntomas autonómicos más severos⁴⁴.

En la valoración de DNV cardiovascular, es de importancia, la valoración de la intolerancia ortostática⁴⁵, la variabilidad

de la frecuencia cardiaca o la variabilidad R-R, que ha emergido como un test válido y no invasivo de función autonómica⁴⁶, esta basado en las fluctuaciones de intervalos entre latidos consecutivos y que estaría regulado por la actividad entre el sistema nervioso simpático (SNS) y parasimpático (SNPS), dos ramas del sistema nervioso autónomo.

En la actividad parasimpática, el mayor contribuyente sería el componente HF y en la actividad simpática sería el LF y el cociente LF/HF se considera un importante índice del balance simpático-parasimpático. Los índices pNN50 y r-MSSD, serían indicativos de la actividad parasimpática y el SDNN de la variabilidad total, que son capaces de detectar y captar señales de los intervalos R-R y realizar cálculos de estos índices⁴⁷.

Un estudio de un grupo español, ha evidenciado alteraciones en la variabilidad R-R (hiperactividad simpática e hipoactividad parasimpática), en los pacientes afectados de EM/SFC y que dicha alteración, no se sólo se asocian o relacionan con la DNV, sino también con el impacto de la fatiga, calidad de sueño y la ansiedad y la depresión⁴⁷.

Recientemente en la valoración de la DNV, es importante, el estudio de los ritmos circadianos, a través de la temperatura distal de la piel, que es una variable dependiente de la variación entre la vasodilatación/vasoconstricción cutánea, generada por la alternancia entre el SNS/SNPS. Han mostrado una hiperactividad simpática nocturna, que junto a la hipoactividad parasimpática, podría estar implicada en la génesis del sueño no reparador, tan característicos en estos pacientes y también que la temperatura periférica está alterada en sus valores nocturnos, lo que sugiere cambios en la regulación de la vasodilatación/vasoconstricción periférica⁴⁸.

Dado que la temperatura cutánea refleja indirectamente el grado de vasodilatación de la piel, es interesante estudiar la relación que tiene la sintomatología de EM/SFC con esta variable, ya que podría utilizarse como indicador de disfunción autonómica, componente importante de la fisiopatología del SFC/EM.

Otro elemento relacionado con la termoregulación, por las quejas frecuentes de sensación de calor excesiva, sudoración nocturna y sensibilidad anormal a la temperatura por parte de los pacientes, se podría determinar a través de conductancia cutánea electroquímica y/o práctica del sudos-

can⁴⁹. La respuesta simpático-cutánea (RSC) y la conductancia cutánea electroquímica (SUDOSCAN®) son técnicas neurofisiológicas no invasivas que permiten valorar las fibras nerviosas simpáticas y función sudomotora⁵⁰, mientras que los tests sensitivos cuantitativos (Termotest) evalúan la función de otras fibras nerviosas de pequeño tamaño⁵¹.

Relacionada con la DNV, tiene gran importancia la valoración del componente central, a través de los estudios de neuroimagen, como la RNM funcional, que nos permitirá, estudiar la macroestructura cerebral: volumen y estructura de la sustancia blanca y gris, conectividad funcional entre estructuras cerebrales y la búsqueda de estructuras cerebrales, que se implican en la disfunción neurobiológica y neurovegetativa de la fatiga⁵².

En la respuesta biológica y/o molecular de la DNV, será de interés, analizar los niveles de metabolitos adrenérgicos en sangre y orina, aldosterona, melatonina, cortisol, beta-endorfinas y anticuerpos contra receptores adrenérgicos (alfa 1, alfa 2, beta 1 y beta 2), muscarínicos (M1 a M5), el receptor de la angiotensina 1 y receptor nicotínico alfa 3⁵³. Y también se pueden realizar pruebas de estimulación, como la práctica de mesa basculante, prueba ergométrica máxima y estimulación cognitiva entre otras⁵⁴, así como la utilización de la "corneal confocal microscopy" (CCM) para el estudio de la neuropatía de la fibra pequeña⁵⁵.

DISFUNCIÓN MITOCONDRIAL Y DEL METABOLISMO REDOX.

El estrés oxidativo y la disfunción mitocondrial se han implicado en la patogénesis de la EM/SFC⁵⁶. Se ha constatado una disminución en los niveles de CoQ10 y la masa mitocondrial (actividad de citrato sintasa y número de copias de mtDNA), así como aumento de la producción de especies reactivas del oxígeno (ROS mitocondrial), en células mononucleares (PBMC) de sangre periférica de pacientes con EM/SFC (57).

El CoQ10 es importante para la respiración celular, proceso que genera ATP. Las células utilizan ATP como su principal fuente de energía para la mayoría de los procesos vitales. Si las células no tienen suficiente CoQ10, las reacciones bioquímicas que producen ATP, no operan de manera eficiente y no se produce suficiente ATP.

En los pacientes afectados de la EMSFC, se ha evidenciado una disminución en los niveles de ATP en las células mononucleares⁵⁷. El trabajo de las mitocondrias es suministrar energía en forma de ATP para los procesos bioquímicos celulares. Si la célula no es muy eficiente en el reciclaje del ATP, la célula se queda rápidamente sin energía y esto podría contribuir a la causa de los síntomas comunes en la EM/SFC⁵⁸.

El daño oxidativo puede ser el resultado de:

- 1) Una disminución de las enzimas antioxidantes (mecanismos de defensas antioxidantes) por ejemplo, por mutaciones que afectan a las enzimas que intervienen en la defensa antioxidante, como cobre-zinc superóxido dismutasa (SOD1) (CuZnSOD) (citosol), manganeso superóxido dismutasa (SOD2) (MnSOD) (mitocondrial) y glutatión peroxidasa (GPx) (citosol).
- 2) La depleción de sistemas antioxidantes y otros constituyentes esenciales en la dieta, y
- 3) Un aumento de la producción de ROS/RNS, como por ejemplo, por la exposición a elevadas concentraciones de O₂, por la presencia de toxinas que son metabolizadas para producir ROS/RNS, o por excesiva activación de sistemas ROS/RNS⁵⁹.

En los pacientes con EM/SFC, se han detectados niveles elevados de daño oxidativo en lipoperoxidación⁵⁷. Los radicales ROS tienen un papel establecido en la inflamación y están implicados en la fisiopatología de varias enfermedades.

Una de las consecuencias de la superproducción de ROS es la lipoperoxidación (LPO) que conduce a la destrucción oxidativa de los ácidos grasos poliinsaturados de las membranas celulares y lipoproteínas (altera la organización estructural de membranas biológicas, disminuye la fluidez y influye masivo de iones calcio) y la producción de metabolitos tóxicos y altamente reactivos (MDA y 4-HNE)⁶⁰.

La hipótesis del peroxinitrito describe un mecanismo celular de estrés oxidativo que puede jugar un papel en la génesis y perpetuación del SFC. El peroxinitrito es un poderoso oxidante formado de la reacción de dos radicales libres relativamente no reactivos, el óxido nítrico y el superóxido.

Pall et al.⁶¹ sugirió que el elevado contenido de peroxinitrito produce una disfunción mitocondrial, peroxidación lipídica y, a través de un mecanismo de "feedback" positivo, elevados niveles de citoquinas pro-inflamatorias (IFN- γ , IL-1 β , IL-6, y TNF- α). Estas citoquinas, a su vez, producen óxido nítrico que combina con el superóxido para formar el potente oxidante peroxinitrito, perpetuando, a su vez, el ciclo.

Además, las enzimas mitocondriales: succínico-deshidrogenasa y cis-aconitasa serán inactivadas por peroxinitrito. Cabe destacar que en los pacientes con SFC se ha encontrado una disminución de la actividad de la succinico deshidrogenasa.

A la vista de lo expuesto anteriormente, se puede considerar que la EM/SFC es una "enfermedad neuro-inmune adquirida involucrando alteraciones del metabolismo energético, disfunción mitocondrial, estrés oxidativo y alteraciones de la homeostasis inmune" en la que subyace una alteración del metabolismo redox, como consecuencia de un aumento en la producción de radicales libres (ROS/ NOS), y una deficiencia de la capacidad antioxidante (enzimas antioxidantes) o ambas circunstancias simultáneamente.

Los síntomas clínicos y los hallazgos bioquímicos apoyan esta realidad, y tratamientos tales como una dieta rica en antioxidantes y un plan de suplementos alimentarios, con capacidad para mejorar la capacidad antioxidante, podrían ser opciones seguras y bien toleradas subsidiarias de ser ensayadas en el tratamiento de pacientes con EM/SFC. En un estudio realizado por un grupo español (62), se constataron niveles muy elevados de nitratos plasmáticos tras el ejercicio y relacionado con la carga de trabajo, en pacientes afectados del SFC.

REFERENCIAS.

1. Fukuda K, Strauss SE, Hickie I, Sharp CM, Dobbins JG, Komaroff A. *The chronic fatigue syndrome: a comprehensive approach to its definition and study. Ann Intern Med* 1994;121:953-959.
2. Carruthers BM, Jain AK, DeMeirleir KL, Peterson DL, Klimas NG, et al. *Myalgic Encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: Clinical working case definition, diagnostic and treat-*

ment protocols. *Journal of Chronic Fatigue Syndrome* 2003;11:7-115.

3. Carruthers BM, van de Sande MI, De Meirleir KL, et al. Myalgic encephalomyelitis: International Consensus Criteria. *Journal of Internal Medicine* 2011;270:327-38.

4. Institute of Medicine. *Beyond Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: Redefining an illness*. Washington, DC: National Academies Press; 2015.

5. Brown AA, Jason Jason, L. A. Validating a measure of myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome symptomatology. *Fatigue* 2014;2:132-152.

6. Jesus Castro – Alteraciones del sueño. Castro-Marrero J, Zaragoza MC, Gonzalez-Garcia S, Aliste L, Sáez-Francàs N, Romero O, Ferré A, Fernandez de Sevilla T and Alegre J. Poor self-reported sleep quality and health-related quality of life in patients with chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis. *J Sleep Research* 2018 May 16 :e12703.doi :10.1111/jsr.12703.

7. Prins, JV, van der Meer JW, Bleijenberg G. Chronic fatigue syndrome. *Lancet*, 367:346-355. 2006.

8. Calvo N, Saez N, Valero S, Alegre J, Casas M. Comorbid personality disorders in Chronic Fatigue Syndrome patients : a marker of psychopathological severity. *Actas Españolas de Psiquiatria*, 43:58-65. 2015.

9. Walsh CM, Zainal NZ, et al (2001): A family history study of chronic fatigue syndrome. *Psychiatr Genet* 11:123-128.

10. Underhill RA, O’Gorman RL (2007): Chronic fatigue syndrome in the offspring of mothers with CFS. 8th International IACFS Conference on Chronic Fatigue Syndrome, Fibromyalgia and Other Related Illness, Fort Lauderdale.

11. Roy-Byrne P, Afari N, et al (2002): Chronic fatigue and anxiety/depression: a twin study. *Br J Psychiatry* 180:29-34.

12. Busichio K, Tiersky LA, DeLuca J, Natelson BH. Neuropsychological deficits in patients with chronic fatigue syndrome. *J Intern Neuropsych Soc* 2004;10:278-285.

13. Santamarina-Perez P, Eiroa-Orosa FJ, Rodriguez-Urrutia A, Qureshi A, Alegre J. Neuropsychological impairment in female patients with chronic fatigue syndrome: a preliminary study. *Appl Neuropsychol Adult* 2014;21:120-7.

14. Hou R, Moss-Morris R, Risdale A, Lynch J, Jeevaratnam P, Bradley BP, Mogg K. Attention processes in chronic fatigue syndrome: attentional bias for health-related threat and the role of attentional control. *Behav Res Ther* 2014; 52: 9–16. <https://doi.org/10.1016/j.brat.2013.10.005> PMID: 24262484.

15. Short K, McCabe M, Tooley G. Cognitive functioning in chronic fatigue syndrome and the role of depression, anxiety and fatigue. *J Psychosom Res* 2002;52:475-483.

16. DeLuca J, Christodoulous C, Diamond BJ, Rosenstein ED, Kramer N, Ricker JH. The nature of memory impairment in chronic fatigue syndrome. *Rehabilitation Psychol* 2004;49:62-70.

17. Cockshell SJ y Mathias JL. Cognitive functioning in chronic fatigue syndrome: a metaanalysis *PsycholMed* 2010; 40: 1253-1267. <https://doi.org/10.1017/S0033291709992054> PMID:20047703.

18. Cvejic E, Birch RC, Vollmer-Conna U. Cognitive Impairment in chronic fatigue syndrome: a recent review. *Curr Rheumatol Rep* 2016; 18: 24. <https://doi.org/10.1007/s11926-016-0577-9>. PMID: 27032787.

19. Robinson LJ, Gallagher P, Watson S, Pearce R, Finkelmeier A, Maclachlan L, Newton JL. Impairments in cognitive performance in chronic fatigue syndrome are common, not related to comorbid depression but do associate with autonomic dysfunction. *PLoS One*. 2019;5;14:e0210394. doi:10.1371/journal.pone.0210394. eCollection 2019.

20. Wechsler, D. (2013 a). WMS-IV. Escala de memoria de Wechsler-IV Manual técnico y de interpretación. Madrid: NCS Pearson, Inc. (Ed. Original, 2008, NCS Pearson Inc.).

21. Tirapu-Ustárriz J, Cordero- Andrés P, Luna-Lario P, Hernández-Goñi P. Propuesta de un Modelo de las funciones ejecutivas basado en análisis factoriales. *Rev Neurología*. 2017;64:75-84.

22. Buschke H, Fuld PA. Evaluating storage, retention and retrieval in disorderd memory and learning. *Neurology* 1974;24:1019-25.
23. Buriel Y, Gramunt Fombuena N, Böhm P, Rodés E, Peña-Casanova J,. FAS Word Fluency. <https://bi.cibersam.es /busqueda-de-instrumentos/ficha?ld=191>.
24. Keith Berg W, Byrd D. The Tower of London spatial problema-solving task: enhancing clinical and research implementation. *J Clin Exp Neuropsychol* 2002;24:586-604.
25. Fernie G, Tunney RJ. Some decks are better than others: the effect of reinforcer type and task instructions on learning in the Iowa Gambling Task. *Brain Cong* 2006;60:94-102.
26. Conners C,K. Conners 3rd edition manual. Toronto, Ontario, Canada: Multi-Health Systems.
27. Cleare AJ, Messa C, et al (2005): Brain 5-HT1A receptor binding in chronic fatigue syndrome measured using positron emission tomography and [11C]WAY-100635. *Biol Psychiatry* 57:239-246.
28. Lorusso L, Mikhaylova SV, Capelli E, et al. Immunological aspects of CFS. *Autoimmun Rev* 2009; 8:287-291.
29. Sorensen B, Jones JF, Vernon SD, Rajeevan MS. Transcriptional control of complement activation in an exercise model of CFS. *Mol Med* 2009; 15:34- 42.
30. Castro-Marrero J, Faro M, Aliste L, Saez-Francas N, Calvo N, Martinez-Martinez A, Fernandez de Sevilla T, Alegre J, Comorbidity in Chronic Fatigue Syndrome/Myalgic Encephalomyelitis: A Nationwide Population-Based Cohort Study. *Psychosomatics*. S0033-3182(17)30118-4.2017.
31. Ruiz E, Alegre J, Garcia Quintana AM, Aliste L, Blazquez A, Fernández de Sevilla T. Síndrome de fatiga crónica. Estudio de una serie consecutiva de 824 casos evaluados en dos unidades especializadas. *Rev Clin Esp*, 211:385-390. 2011.
32. Broderick G, Fuite J, Kreitz A, et al. A formal analysis of cytokine networks in CFS. *Brain Behav Immun* 2010; 24:1209-17.
33. Skowera A, Cleare A, Blair D, et al. High levels of type 2 cytokine-producing cells in CFS. *Clin Exp Immunol* 2004; 135:294-302.
34. Arnett SV, Alleva LM, Korossy-Horwood R, Clark IA. CFS – A neuroimmunological model. *Med Hypotheses* 2011; 77: 77-83.
35. Brenu EW, Staines DR, Baskurt OK, et al. Immune and hemorheological changes in CFS. *J Transl Med* 2010; 8:1.
36. Fletcher MA, Zeng XR, Maher K, et al. Biomarkers in CFS: evaluation of natural killer cell function and dipeptidyl peptidase IV/CD26. *PLoS One* 2010; 5::e10817
37. Maher KJ, Klimas NG, Fletcher MA. CFS is associated with diminished intracellular perforin. *Clin Exp Immunol* 2005, 142:505-511.
38. Curriu M, Carrillo J, Massanella M, Rigau J, Alegre J, Puig J, Garcia-Quintana AM, Castro-Marrero J, Negredo E, Clotet B, Cabrera C, Blanco J. Screening NK-, B- and T-cell phenotype and function in patients suffering from CFS. *J Transl Med*. 2013 Mar 20; 11: 68.
39. Drulovic J, Savic E, Pekmezovic T, et al. Expression of T(H)1 and T(H)17 cytokines and transcription factors in multiple sclerosis patients: Does baseline T-Bet mRNA predict the response to interferon-beta treatment? *J Neuroimmunol* 2009; 215:90-95.
40. Kaushik N, Fear D, Richards SC, et al. Gene expression in peripheral blood mononuclear cells from patients with CFS. *J Clin Pathol* 2005; 58:826-832.
41. Kerr JR. Gene profiling of patients with CFS/ME. *Curr Rheumatol Rep* 2008; 10:482-491.
42. Scully P, McKernan DP, Keohane J, et al. Plasma cytokine profiles in females with irritable bowel syndrome and extra-intestinal co-morbidity. *Am J Gastroenterol* 2011; 105: 2235-2243
43. Ekuwa W Brenu, Mieke L van Driel, Don R Staines, et al. Immunological abnormalities as potencial biomarkers in CFS/ME. *Journal of Translational Medicine* 2011; 9:81.

44. Sletten DM, Suarez GA, Low PA et al. COMPASS 31: A refined and abbreviated Composite Autonomic Symptom Score. *Mayo Clin Proc* 2012;87:1196-201.
45. Freeman RW, Wieling FB, Axelrod DG, Benditt E, Benarroch I, Biaggioni WP et al. Consensus statement on the definition of orthostatic hypotension, neutrally mediated syncope and the postural tachycardia syndrome. *Clin Auton Res* 2011;21:69-72.
46. Xhyheri B, Manfrini O, Mazzolini M, Pizzi C, Bugiardini R. Heart rate variability today. *Prog Cardiovasc Dis* 2012;55:321-31. doi: 10.1016/j.pcad.2012.09.001).
47. Rosa María Escorihuela, Lluís Capdevila, Juan Ramos Castro, María Cleofé Zaragoza, Sara Maurel, José Alegre, Jesús Castro-Marrero. Reduced heart rate variability predicts fatigue severity in individuals with chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis. *J Transl Med.* 2020 Jan 6;18(1):4. doi: 10.1186/s12967-019-02184-z.
48. Cambras T, Castro-Marrero J, Zaragoza MC, Diez-Nogueira A, Alegre J. Circadian rhythm abnormalities and autonomic dysfunction in patients with Chronic Fatigue Syndrome/Myalgic Encephalomyelitis. *Plos One* 2018; 13:e0198106. doi: 10.1371/journal.pone.0198106.eCollection 2018.
49. Ziemssen T, Siepmann T. The investigation of the cardiovascular and sudomotor autonomic nervous system-A review. *Frontiers in Neurology* 2019: 10.53. doi:10.3389/fneur.2019.00053.
50. Mayaudon H, Miloche PO, Bauduceau B. A new simple method for assessing sudomotor function: relevance in type 2 diabetes. *Diabetes Metab* 2010;36:450-4.
51. Smith BW, Tooley EM, Montague EQ, Robinson AE, Coper CJ, Mullins PG. Habituation and sensitization to heat and cold pain in women with fibromyalgia and healthy controls. *Pain* 2008;140(3):420-8.
52. Young QC et al. Brain responses in CFS and TMD to Autonomic Challenges: An exploratory fMRI Study. *JDR Clin Translational Research* 2019.
53. Loebel M, Grabowski P, Heidecke H, Bauer S, Hanitsch LG, Wittke K, et al. Antibodies to beta adrenergic and muscarinic cholinergic receptors in patients with chronic fatigue syndrome. *Brain Behav Immun* 2016; Feb;52:32-39. doi:10.1016/j.bbi.2015.09.013. Epub 2015 Sep 21.
54. Angelis K, Dal Corso S, Gomes De Sousa MH, Viana A, et al. Effects of transcranial direct current stimulation (tDCS) and exercises treadmill on autonomic modulation of hemiparetic patients due to stroke-clinic test, controlled, randomized, double-blind. *Front Neurol* 2020; doi.10.3389/fneur.2019.01402.
55. Brines M, Culver DA, Ferdousi M, Tannemaat MR, Velzen Mv, Dahan A, et al. Daniel A, Corneal nerve fiber size adds utility to the diagnosis and assessment of therapeutic response in patients with small fiber neuropathy. *Scientific Reports* 2018: 8:4734. DOI:10.1038/s41598-018-23107-w.
56. Booth NE, Myhill S, McLaren-Howard J. Mitochondrial dysfunction and the pathophysiology of ME/CFS. *Int J Clin Exp Med.* 2012; 5:208-20.
57. Castro-Marrero J, Cordero MD, Sáez-Francas N, et al. Could mitochondrial dysfunction be a differentiating marker between CFS and Fibromyalgia? *Antioxid Redox Signal.* 2013 May 29.
58. Myhill S, Booth NE, McLaren-Howard J. CFS and mitochondrial dysfunction. *Int J Clin Exp Med.* 2009; 2:1-16.
59. Manuel y Keenoy B, Moorkens G, Vertommen J, De Leeuw I. Antioxidant status and lipoprotein peroxidation in CFS. *Life Sci.* 2001; 68:2037-49.
60. Richards RS, Roberts TK, McGregor NR, et al. Blood parameters indicative of oxidative stress are associated with symptom expression in CFS. *Redox Rep.* 2000; 5:35-41.
61. Pall ML, Satterlee JD. Elevated nitric oxide/peroxynitrite mechanism for the common aetiology of multiple chemical sensitivity, CFS, and posttraumatic stress disorder. *Ann N Y Acad Sci* 2001; 933:323-9.
62. Suárez A, Guillamó E, Roig T, et al. Nitric oxide metabolite production during exercise in CFS: a case-control study. *J Womens Health* 2010; 19:1073-7.

3

Diganóstico Clínico. Clasificación Clínica.

Ana María García Quintana



La encefalomiелitis miálgica es una enfermedad neurológica adquirida, con alteraciones globales complejas. Sus características más destacadas son el trastorno patológico de la regulación de los sistemas nervioso, inmunitario y endocrino, con afectación del metabolismo energético celular y del transporte de iones.

La Encefalomiелitis Miálgica o Sd de Fatiga Crónica (EM/SFC) es una enfermedad orgánica fisiopatológicamente multi-sistémica, adquirida, que existe tanto en forma esporádica como epidémica. La Encefalomiелitis miálgica (G93.3 del ICD 10), está clasificada como enfermedad neurológica en la clasificación Internacional de Enfermedades de la organización Mundial de la Salud (OMS)¹.

Sus criterios diagnósticos ha sido revisados en varias ocasiones desde los primeros que se establecieron por Homes y Fukuda en el año 1994². Según estos criterios se podía establecer el diagnóstico de Sd de Fatiga Crónica o Encefalomielitis Miálgica si el paciente cumplía los siguientes criterios:

- 4.- Debilidad muscular generalizada.
- 5.- Mialgia.
- 6.- Fatiga prolongada (> 24 horas) tras el ejercicio.
- 7.- Cefalea recurrente.



• **CRITERIOS MAYORES:**

1.- Fatiga que cause un 50 % de reducción de la actividad de un mínimo de 6 meses de duración de nuevo inicio.

•2.- Exclusión de otras enfermedades que causan fatiga.

• **CRITERIOS MENORES:**

•Síntomas:

•1.- Febrícula (37,5° C a 38,6 ° C).

•2.- Dolor de garganta recurrente.

•3.- Ganglios linfáticos dolorosos.

•8.- Artralgia migratoria.

•9.- Síntomas neuropsicológicos: incluye 1 o más de:

- Imposibilidad de concentración.

- Facilidad para el olvido.

- Confusión.

- Dificultad en el pensamiento.

- Irritabilidad excesiva.

- Depresión.

- Visión de puntos negros negros.

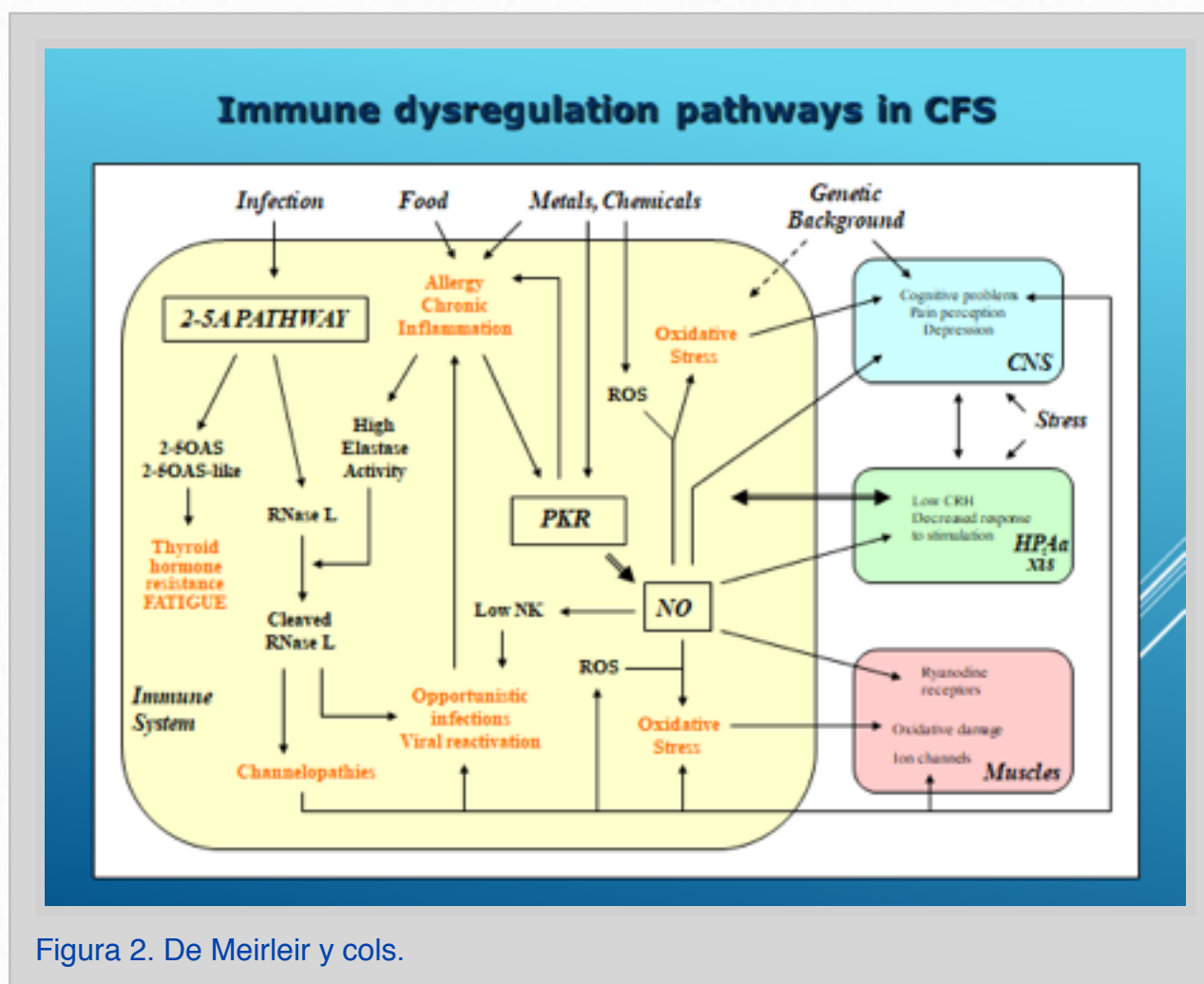


Figura 2. De Meirleir y cols.

- Sensibilidad a la luz.
- Episodios de amaurosis.
- 10.- Trastornos en el sueño.
- 11.- Nuevo inicio del complejo sintomático.
- Signos:
- 1.- Febrícula (37,6°C a 38,6° C).
- 2.- Faringitis no exudativa.
- 3.- Ganglios palpables o sensibles.

El paciente debe cumplir 2 criterios mayores y 8 de los 11 síntomas o 6 de los 11 síntomas y 2 de los 3 signos.

Posteriormente, los iniciales criterios diagnósticos de Holmes y Fukuda han sido revisados y mejorados en varias ocasiones.

Así según los CRITERIOS CANADIENSES³ que se establecieron entre los años 2005-2006, un paciente está afectada de un Sd de fatiga Crónica o encefalomielitis Miálgica sin cumple los criterios diagnósticos siguientes:

Criterios Canadienses para el diagnóstico de EM/SFC:

- cumplirá los criterios de fatiga, malestar y/o fatiga post esfuerzo,
- disfunción de sueño y dolor;
- debe tener 2 o + manifestaciones neurológicas/cognitivas y
- 1 o + síntomas de dos de las categorías de:
 - manifestaciones autonómicas,
 - neuroendocrinas e
 - inmunes;
- y cumplir el ítem 7. La enfermedad persiste al menos durante seis meses: Suele tener comienzo distinguible, aunque puede ser gradual. El diagnóstico previo de sospecha puede darse posiblemente antes. Para ser incluidos, los síntomas tienen que haber empezado o haberse alterado significativamente.

Por último, en el año 2011 se establecieron los denominados CRITERIOS DEL CONSENSO INTERNACIONAL⁴, que son los actualmente más ampliamente empleados. Dichos criterios establecen una subdivisión de la sintomatología en relación al sistema afectado. Así dichos criterios de un modo resumido son los siguientes:

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS: Encefalomiелitis Miálgica: criterios de consenso internacional 2011⁴.

Aunque los signos y síntomas son dinámicamente interactivos y están conectados causalmente, los criterios se agrupan por regiones fisiopatológicas para ofrecer una idea de conjunto.

El paciente deberá cumplir:

- ❖ Los criterios de agotamiento neuroinmunitario post-esfuerzo (A),
- ❖ Al menos una manifestación de las tres categorías de deterioro neurológico (B),
- ❖ Al menos una manifestación de las tres categorías de deterioro Inmunitario/ digestivo/ genitourinario (C) y
- ❖ Al menos una manifestación de deterioro del metabolismo o del transporte de energía (D).

A. Agotamiento neuroinmunitario post-esfuerzo.

Obligatorio. Esta característica fundamental se refiere a la incapacidad patológica para producir energía suficiente cuando se requiere, con manifestaciones predominantes principalmente en los ámbitos neuroinmunitarios. Sus características son:

- * **Fatigabilidad** física y/o cognitiva, intensa y rápida, en respuesta a un esfuerzo que puede ser mínimo, como las actividades de la vida cotidiana o tareas mentales sencillas. Puede ser extenuante, y causar una recaída.
- * **Agravamiento de manifestaciones post-esfuerzo:** p.e. manifestaciones agudas similares a las de la gripe, dolor, y empeoramiento de otras manifestaciones.
- * * **El agotamiento post-esfuerzo** puede aparecer inmediatamente después de la actividad o retrasarse unas horas o unos días.

* **El período de recuperación es prolongado**, por lo general 24 horas o más. Una recaída puede durar días, semanas o más.

* **El bajo umbral de fatigabilidad física y mental** (poca resistencia) causa una reducción considerable del nivel de actividad premórbido.

Notas: Para el diagnóstico de EM, la gravedad de las manifestaciones debe ocasionar una reducción considerable del nivel de actividad premórbido del enfermo, de forma:

* **Leve** (reducción de aproximadamente el 50% del nivel de actividad premórbido),

* **Moderada** (confinado en casa la mayor parte del tiempo),

* **Grave** (encamado la mayor parte del tiempo),

* **Muy grave** (postrado completamente en cama y necesitando ayuda para las funciones básicas).

Pueden existir fluctuaciones notables en la intensidad y la importancia de las manifestaciones, día a día u hora a hora. Hay que tener en cuenta la actividad, el contexto y el resultado de las interacciones. Por ejemplo, para el plazo de recuperación, independientemente de lo que tarde un enfermo en recuperarse de una sesión de lectura de media hora, necesitará mucho más después de ir media hora a la compra e incluso más si repite la actividad al día siguiente, si puede. Aquellos que descansan antes de una actividad o que ajustan su nivel de actividad a sus escasas energías pueden tener períodos de recuperación más cortos que los que no controlan sus actividades de forma adecuada. Sobre el impacto, p.e. un atleta destacado podría tener una reducción del 50% respecto a su nivel de actividad premórbida y seguir siendo más activo que una persona sedentaria.

En este punto señalar que en España se usa simultáneamente la **Clasificación Clínica del Hospital Clínico de Barcelona** (no reconocida a nivel internacional ni validada a nivel nacional), que distinguiría los siguientes criterios de severidad clínica:

ESCALA HOSPITAL CLINICO DE BARCELONA:

→ GRADO 1: el enfermo presenta fatiga ocasional u oscilante, sin limitación significativa (< 50%) en la actividad laboral y en las actividades de vida cotidiana (AVQ).

→ GRADO II: presencia de fatiga persistente, oscilante pero sin mejora, con marcada repercusión (> 50%) en la actividad laboral y también en los AVQ.

→ GRADO III: fatiga marcada que no permite ni ocasionalmente hacer ningún tipo de actividad laboral y que limita en más de un 80% la autonomía y las AVQ.

→ GRADO IV: fatiga extrema que precisa la ayuda de otras personas para las actividades personales básicas y que imposibilita la autonomía y las AVQ.

En una clasificación muy orientada al grado de capacidad laboral del paciente por cuyo motivo ha sido ampliamente recogida en sentencias judiciales de incapacidad laboral en nuestro país. Dicha clasificación ha sido recientemente revisada reduciendo a tres grados el grado de afectación clínica:

B. Deterioros neurológicos

Se requiere al menos una manifestación de tres de las cuatro categorías siguientes.

1. Deterioros neurocognitivos :

- Dificultades en el procesamiento de la información:** pensamiento enlentecido, concentración deteriorada. p. ej. confusión, desorientación, sobrecarga cognitiva, dificultad en la toma de decisiones, habla más lenta, y dislexia adquirida o por esfuerzo.
- Pérdida de memoria a corto plazo:** p. ej. dificultad para recordar lo que uno quiso decir, lo que estaba diciendo, la evocación de palabras, el recuerdo de información, mala memoria de trabajo.

2. Dolor

- Cefaleas:** p. ej. cefaleas crónicas y generalizadas, que a menudo incluyen dolor de ojos, detrás de ellos, o en la nuca, que puede asociarse tensión muscular cervical; migraña; cefaleas de tensión.
- Puede haber dolor** pronunciado en músculos, uniones músculo-tendinosas, articulaciones, abdomen o pecho. No es de carácter inflamatorio y a menudo migra: p. ej. hiperalgesia generalizada, dolor difuso (que puede cumplir criterios de fibromialgia), dolor miofascial o irradiado.

3. Trastornos del sueño

- Pautas del sueño alteradas:** p. ej. insomnio, sueño prolongado incluso en las siestas, dormir la mayor parte del día y estar despierto la mayoría de la noche, despertar frecuente, despertar mucho antes de lo que lo se hacía antes de la enfermedad, sueños y pesadillas vívidos.
- Sueño no reparador:** p. ej. despertar sintiéndose exhausto independientemente de la duración del sueño, somnolencia diurna.

4. Trastornos neurosensitivos, perceptivos y motores

- Neurosensitivos y perceptivos:** p. ej. incapacidad para enfocar la vista; sensibilidad a la luz, al ruido, a la vibración, a los olores, a los sabores y al tacto; merma en la percepción de la profundidad.
- Motores:** p. ej. debilidad muscular, tics, mala coordinación, sensación de inestabilidad estando erguido, ataxia.

Notas: Los deterioros neurocognitivos, referidos u observados, se intensifican con la fatiga. Los fenómenos de sobrecarga pueden ser evidentes en la realización de dos tareas simultáneas. Reacción anormal a la luz: fluctuante o con respuesta de acomodación reducida de las pupilas con reacción ralentizada. Los trastornos del sueño suelen manifestarse con sueño prolongado, a veces extremo, en la fase aguda y a menudo evolucionan a una intensa inversión del ritmo del sueño en la fase crónica. Los trastornos motores pueden no ser evidentes en los casos leves o moderados, pero pueden observarse marcha en tándem alterada y prueba de Romberg positiva, en los casos graves.

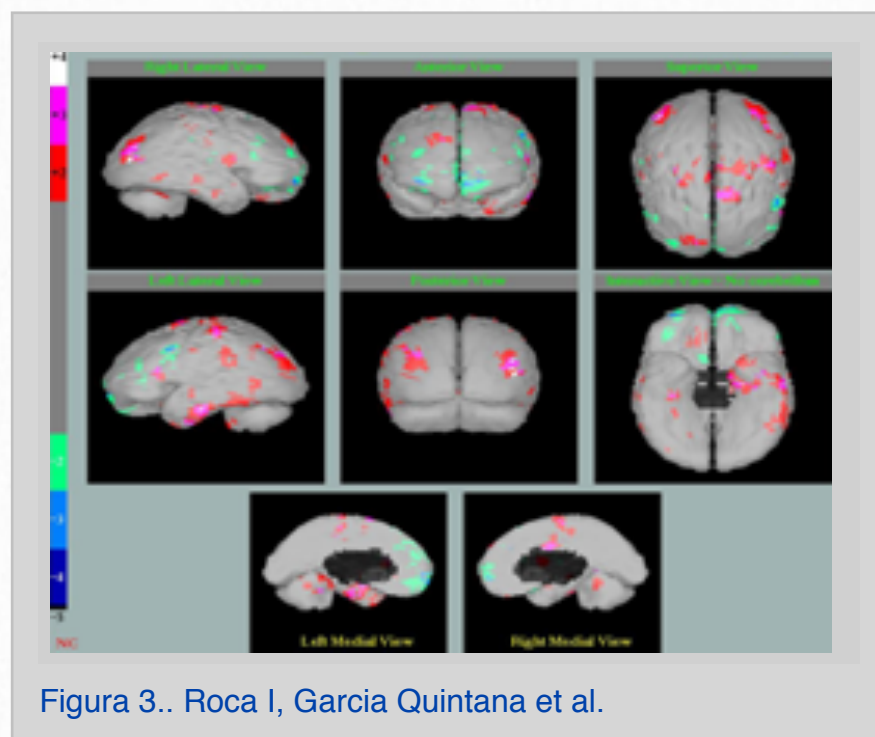


Figura 3.. Roca I, Garcia Quintana et al.

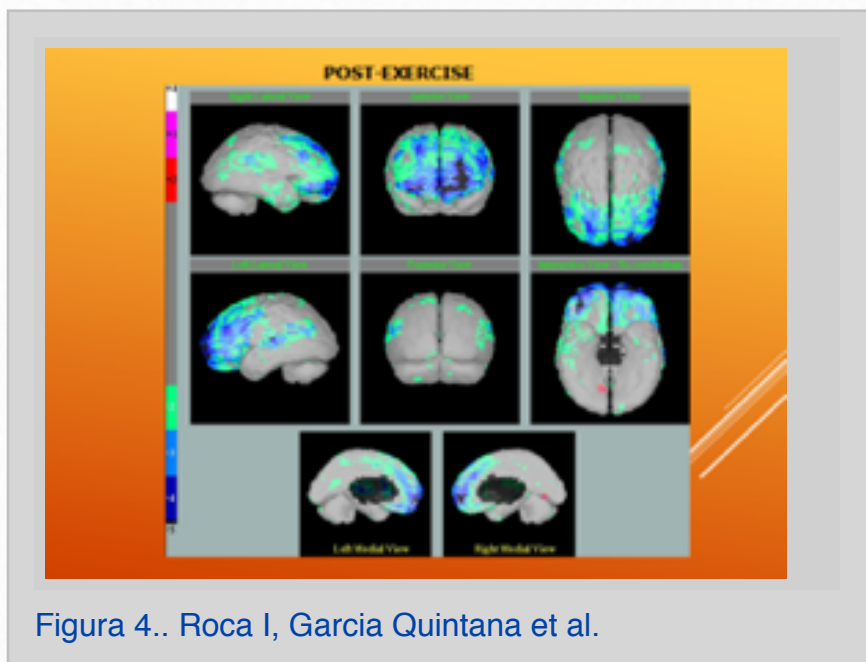


Figura 4.. Roca I, Garcia Quintana et al.

Dichas alteraciones neurocognitivas estarían en relación con problemas en el metabolismo cerebral en relación con una redistribución de los flujos cerebrales y la génesis de energía a nivel cerebral. Dicha alteración varía, al igual que pasa con la función muscular según el paciente esté en reposo y tras realizar un esfuerzo físico.

C. Deterioros inmunológicos, digestivos y genitourinarios

Se requiere al menos una manifestación de tres de las cinco categorías siguientes:

- * **Manifestaciones similares a las de la gripe**, que pueden ser recurrentes o crónicas y típicamente aparecen o empeoran con el esfuerzo. p. ej. dolor de garganta, sinusitis, crecimiento o sensibilidad a la palpación de los ganglios linfáticos cervicales y/o axilares.
- * **Susceptibilidad a las infecciones víricas**, con convalecencias prolongadas.
- * **Aparato digestivo**: p. ej. náuseas, dolor abdominal, distensión, síndrome del intestino irritable.
- * **Genitourinarias**: p. ej. urgencia urinaria, polaquiuria, nicturia.
- * **Hipersensibilidades**: a alimentos, medicamentos, olores o productos químicos.

Notas: El dolor de garganta, los ganglios linfáticos sensibles y las manifestaciones similares a las de la gripe obviamente no son específicos de la EM, pero su aparición como reacción al esfuerzo es anormal. El enfermo puede sentir la garganta irritada, seca y áspera. Pueden apreciarse hiperemia y

semilunas carmesí en las áreas amigdalares, lo que indica activación inmunitaria.

D. Deterioro en la producción y el transporte de energía

Se requiere como mínimo una manifestación.

- * **Cardiovascular**: p.e. incapacidad para tolerar una postura erecta - intolerancia ortostática, hipotensión mediada neuralmente, síndrome de taquicardia ortostática postural, palpitaciones con o sin arritmias cardíacas, mareos.
- * **Respiratoria**: p.e. disnea, respiración difícil, fatiga de los músculos del torax.
- * **Pérdida de la estabilidad térmica**: p.e. temperatura corporal por debajo de lo normal, fluctuaciones intensas a lo largo del día, accesos de sudor, sensación recurrente de fiebre con o sin febrícula, extremidades frías, intolerancia a temperaturas muy altas o muy bajas.

Notas: La intolerancia ortostática puede retrasarse unos minutos. Estos enfermos pueden padecer livedo reticularis, palidez intensa o fenómeno de Raynaud. En la fase crónica, las lúnulas pueden menguar.

El Consenso recoge asimismo una serie de entidades comórbidas, muy frecuentemente asociadas al propo Sd de Fatiga Crónica/Encefalomiélitis Miálgica. Dichas entidades son las siguientes:

Entidades comórbidas:

- * Fibromialgia
- * Síndrome de dolor miofascial
- * Síndrome de la articulación temporomandibular
- * Síndrome del intestino irritable
- * Cistitis intersticial
- * Fenómeno de Raynaud
- * Prolapso de la válvula mitral
- * Migrañas
- * Alergias
- * Hipersensibilidad química múltiple
- * Tiroiditis de Hashimoto
- * Síndrome seco
- * Depresión reactiva

La migraña y el síndrome del intestino irritable pueden preceder a la EM, pero luego asociarse a ella. La fibromialgia se superpone a la EM.

En la actualidad, dada la frecuente asociación de todas estas entidades comórbidas, en especial la Fibromialgia y el Sd de Sensibilidad Química y Ambiental con /sin electro-sensibilidad, se tiende a englobar a todas estas patologías bajo un mismo nombre: SÍNDROMES DE SENSIBILIZACIÓN CENTRAL. Reparamos de una forma breve su criterios diagnósticos actuales:

Criterios diagnósticos del Sd de Sensibilidad Química Múltiple o Ambiental, con/sin electro-sensibilidad.

(Aunque hay, más adelante, un capítulo dedicado específicamente a este apartado, adelantamos unos esquemas que nos guían en su diagnóstico)

Existe asimismo una escala reconocida para valorar el grado de severidad de dicho Sd de sensibilidad química y ambiental múltiple: la escala QESSI, que recoge distintos factores como: identificación de agentes inhalados o no inhalados, severidad de síntomas, afectación en la s actividades de la vida diaria... el CUESTIONARIO QEESSI:

- a. Los efectos neurotóxicos de algunos agentes causantes, pueden afectar a la salud mental de las personas que sufren SQM y su entorno psicosocial, pudiendo desencadenar manifestaciones psicológicas o incidir de forma especial en personas con patología psiquiátrica previa.
- b. Una vez que se ha producido la primera manifestación de la SQM, el curso evolutivo tiende a la cronicidad. En un primer momento puede darse una tendencia al aumento del número de agentes químicos, ante cuya exposición la persona empeora, así como de los síntomas que se manifiestan y la intensidad de los mismos⁵.

DIAGNÓSTICO. EXPLORACION FÍSICA

- a. El examen físico debe ser sistemático y centrarse especialmente en los sistemas con síntomas relacionados.
- b. Observación de signos, si los hubiera, como ejemplo: eitema, ronquera, trastornos del habla, de la atención, distensión o aumento del perímetro abdominal, taquicardia, arritmia, taquipnea, hiperactividad motora, descoordinación motora, bradipsiquia, vulvo-vaginitis, asterixis (flapping tremor).
- c. Serán útiles las fotos que la persona afectada aporte con signos identificables⁷.

DEFINICION DE CASO. Persona que con la exposición a agentes químicos ambientales diversos a bajos niveles*, presenta síntomas reproducibles y recurrentes que implican a varios órganos y sistemas, pudiendo mejorar su estado cuando los supuestos agentes causantes son eliminados o se evita su exposición a ellos.

(*) A concentraciones menores de las que se consideran capaces de causar efectos adversos a la población general

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS.

- a. La persona sufre síntomas recurrentes al exponerse a agentes químicos diversos a concentraciones menores de las que se consideran capaces de causar efectos adversos a la población general
- b. El SQM tiene un curso crónico
- c. Algunos síntomas pueden mejorar o desaparecer cuando cesa la exposición
- d. Los síntomas pueden aparecer con sustancias previamente bien toleradas.
- e. Los síntomas son variables, en cuanto a gravedad
- f. Los síntomas no se limitan a un único órgano o sistema

DIAGNÓSTICO. ANAMNESIS

- a. Debe realizarse una entrevista clínica minuciosa para detectar síntomas y signos, preguntando por el entorno químico de inicio (laboral o personal) y de evolución, así como por el o personal) y de evolución, así como por el entorno químico actual
- b. Se trata de escuchar atentamente el relato de la persona afectada a través de la entrevista clínica dirigida
- c. Deben tenerse en cuenta los criterios de diagnóstico consensuados por este documento⁶.

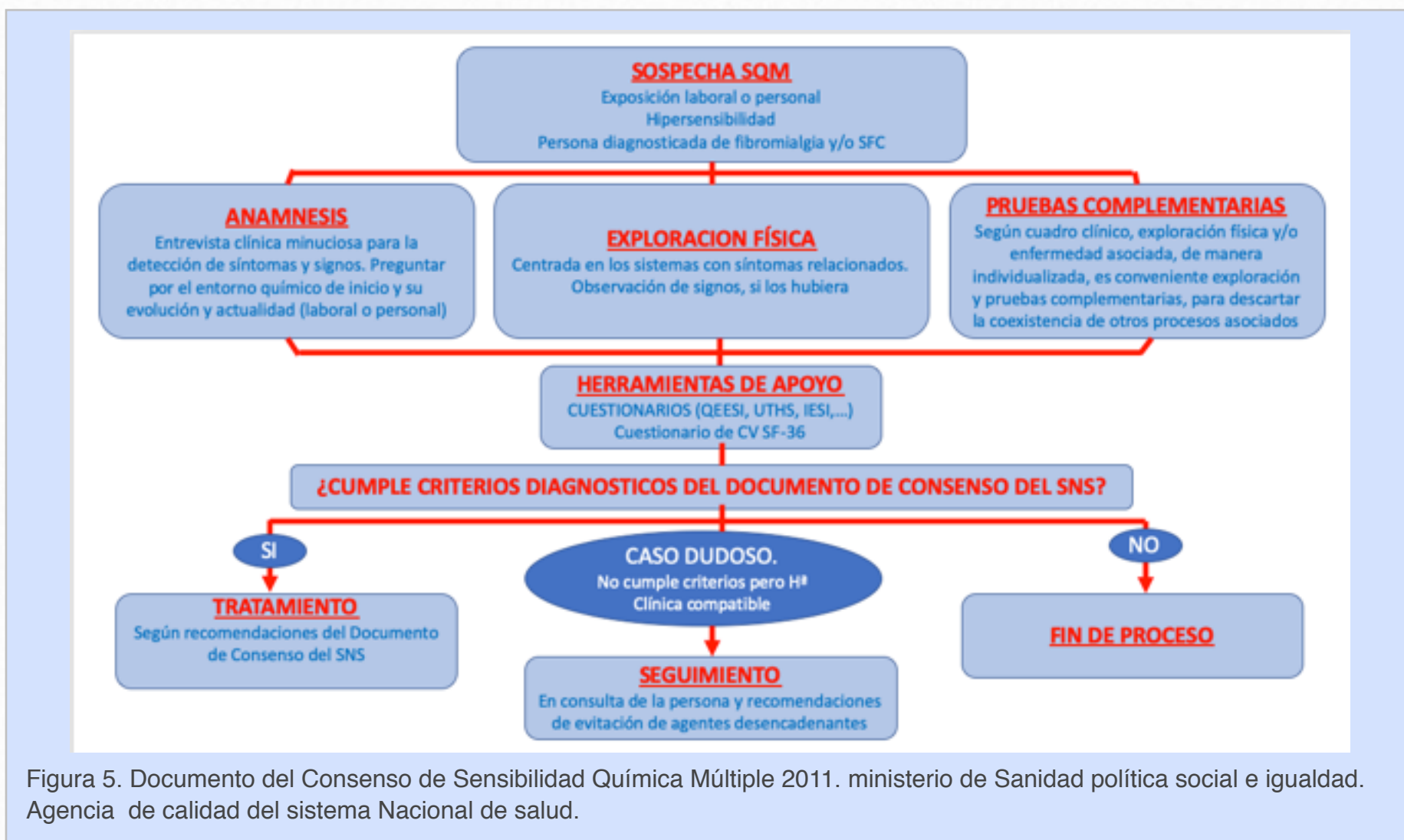


Figura 5. Documento del Consenso de Sensibilidad Química Múltiple 2011. ministerio de Sanidad política social e igualdad. Agencia de calidad del sistema Nacional de salud.

Escala 1. Exposición inhalatoria (rango 1-100)

- Cada ítem se puntúa de 0 a 10 en función de la presencia de síntomas al exponerse a estos productos:
1. Humo procedente del tubo de escape de los coches
 2. Humo del tabaco
 3. Insecticidas
 4. Vapores procedentes de una gasolinera
 5. Pinturas o disolventes de pinturas
 6. Lejía y otros limpiadores o desinfectantes domésticos
 7. Perfumes y ambientadores
 8. Alquitrán
 9. Esmalte de uñas, quitaesmalte o laca del pelo
 10. Moqueta nueva, cortina de plástico nueva o el interior de un coche nuevo

Tabla IV. 1. Cuestionario QEESI (Quick Environmental Exposure and Sensitivity Inventory) de evaluación de la Sensibilidad Química Múltiple

Escala 2. Exposición NO inhalatoria (rango 1-100)

- Cada ítem se puntúa de 0 a 10 en función de la presencia de síntomas
1. ¿Cómo me siento al beber agua corriente del grifo?
 2. ¿Cómo me siento al tomar azúcar, pizza, comida grasa, leche, carne, cebolla, ajo, alimentos cocinados en una barbacoa, comida muy especiada o con glutamato?
 3. ¿Cómo me siento si no puedo comer?
 4. ¿Cómo me siento después de comer?
 5. ¿Cómo me siento después de tomar café, té, colas, o chocolate?
 6. ¿Cómo me siento si no tomo o bebo mi cantidad "habitual" de café, té, cola, o chocolate?
 7. ¿Cómo me siento si bebo cerveza, vino o cava?
 8. ¿Cómo me siento si mi piel contacta con textil, joyas, cremas corporales o cosméticos?
 9. ¿Cómo me siento si tomo un antibiótico o un analgésico, o si me ponen una vacuna?
 10. ¿Cómo me siento si me expongo al polen

Tabla IV. 2. Cuestionario QEESI (Quick Environmental Exposure and Sensitivity Inventory) de evaluación de la Sensibilidad Química Múltiple

Escala 3. Gravedad de los síntomas (rango 0-100)

Cada ítem se puntúa de 0 a 10 en función de la presencia de síntomas

1. Tengo problemas con mis músculos o articulaciones
2. Los ojos me queman o están irritados. Me cuesta respirar. Tengo mucha tos, mucha mucosidad o infecciones respiratorias.
3. El ritmo de mi corazón es irregular: Tengo palpitaciones o malestar en el tórax.
4. Tengo dolor de estómago, calambres en los intestinos. Se me hincha la barriga. Tengo náuseas, diarrea o estreñimiento
5. Tengo problemas para pensar. Me cuesta concentrarme. No recuerdo las cosas. Me desoriento. Me cuesta tomar decisiones.
6. Me siento nervioso, irritable, deprimido. Tengo ataques de ira. He perdido la motivación por causas que antes me interesaban.
7. Tengo problemas de equilibrio y coordinación. Las piernas se me duermen. Me cuesta fijar la mirada.
8. Tengo dolor la cabeza
9. Me salen erupciones en la piel, urticaria o tengo la piel muy seca
10. Tengo dolor en el bajo vientre. Tengo que orinar frecuentemente, me urge orinar. Si usted es mujer ¿Tiene trastornos con la regla?
11. Tengo dolor la cabeza
12. Me salen erupciones en la piel, urticaria o tengo la piel muy seca
13. Tengo dolor en el bajo vientre. Tengo que orinar frecuentemente, me urge orinar. Si usted es mujer ¿Tiene trastornos con la regla?

Tabla IV. 3. Cuestionario QEESI (Quick Environmental Exposure and Sensitivity Inventory) de evaluación de la Sensibilidad Química Múltiple

CRITERIOS DIAGNOSTICOS DE LA FIBROMIALGIA

1. Dolor y síntomas presentes durante la semana anterior, basado en el total de: Cantidad de zonas doloridas de 19

Escala 4. Identificación de la exposición (rango 0-10) (Continuación)

Cada ítem se puntúa de 0: No hay exposición; 1: Hay exposición.

1. Fumo, por lo menos, una vez por semana.
2. Bebo cerveza, vino, cava, whisky, ron ginebra u otras bebidas alcohólicas, al menos , una vez por semana
3. Tomo café, té co cola, al menos , una vez por semana
4. Me pongo perfume, laca para el pelo, colonia, desodorante o “after shave”, al menos , una vez por semana
5. En mi casa o lugar de trabajo, se ha realizado una fumigación con insecticidas en los últimos 12 meses
6. En mi trabajo o en otras actividades, estoy expuesto a productos químicos, humos, gases o vapores.
7. En mi casa hay personas que fuman.
8. Mi cocina funciona con gas natural, butano o propano
9. Utilizo suavizante para la ropa de vestir o de cama
10. Tomo, al menos una vez por semana, alguna pastilla de cortisona, antiinflamatorio, analgésico con receta, anti-depresivo, ansiolítico, hipnótico o alguna droga.

Tabla IV. 4. Cuestionario QEESI (Modificada de Miller et al2.)

partes del cuerpo, además de un nivel de gravedad de estos síntomas

- a. Cansancio
- b. Despertar con cansancio
- c. Problemas cognitivos (memoria o pensamiento)

Además de otros síntomas físicos generales.

2. Síntomas que permanecen TRES MESES como mínimo en un nivel similar
3. No hay otro problema de salud que pudiera explicar el dolor y otros síntomas

INDICES DE SEVERIDAD

- Puntos gatillos positivos
- Escalas analógicas EVA: dolor y fatiga
- Índice ICAF: (Índice combinado de afectación funcional): Es la combinación de tres escalas de funcionalidad

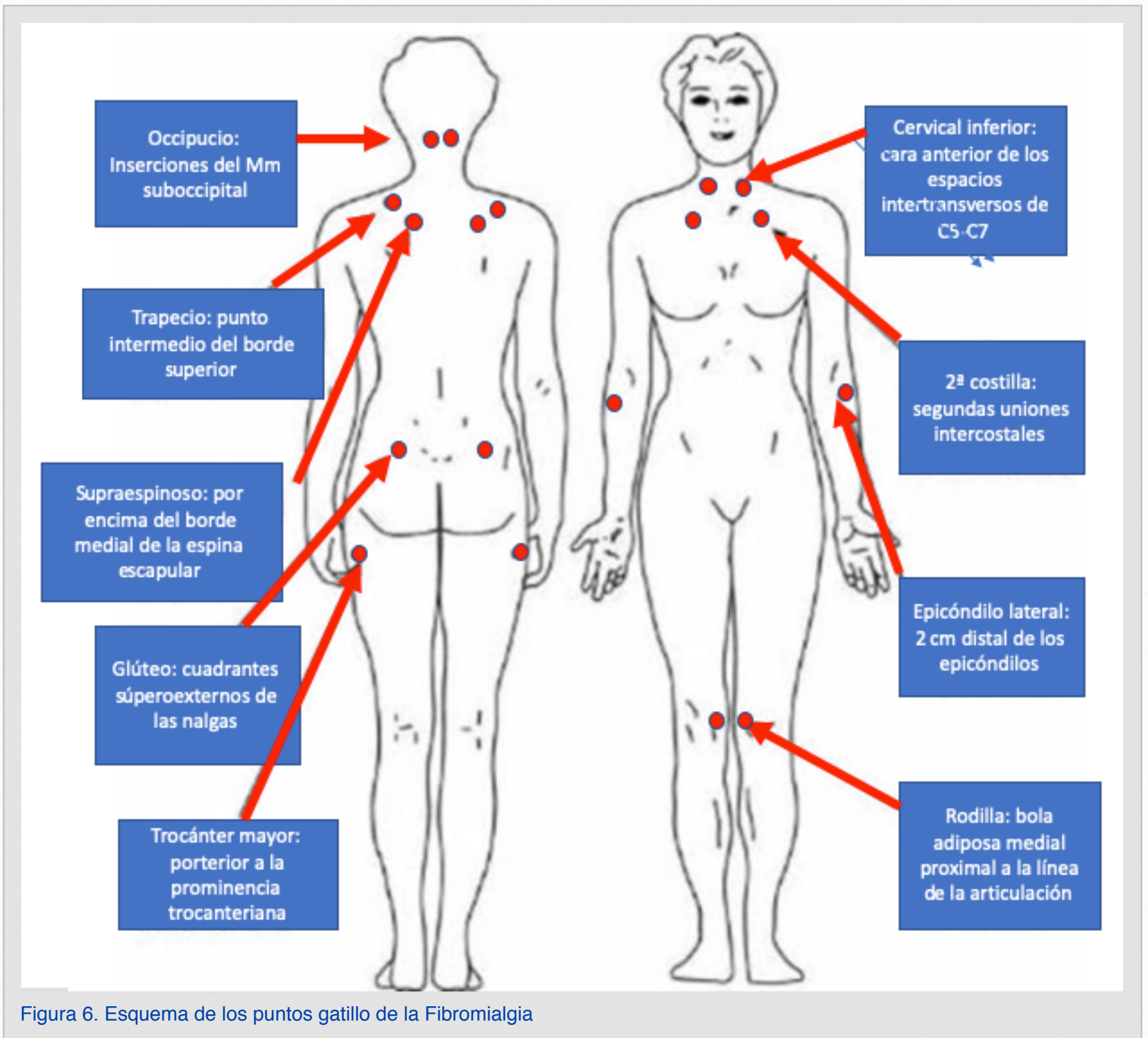


Figura 6. Esquema de los puntos gatillo de la Fibromialgia

- HAQ: Compuesta por 20 ítems y 8 cuestionarios correctores
- FHAQ: compuesto por 8 ítems.
- FIQ: o escala y función física compuesta por 10 ítems.

Encefalomiелitis Miálgica/Síndrome de Fatiga Crónica en niños y adolescentes. Características diferenciales.

Aunque hay un capítulo específico para este tema, realizamos un resumen del mismo

Su incidencia varía con respecto a las fuentes consultadas.

Así: Según el CDC entre el 0.06- 0,32 % de los niños entre 5 y 15 años.

Según Jordan y col. Hay unos 8.7 casos por cada 100.000 con fatiga y 2,7 casos por cada 100.000 de SFC.

Más rara en niños y adolescentes que en adultos, apareciendo entre los 10 y 12 años.

Más frecuente en niñas que en niños.

Cierta agregación familiar

Criterios diagnósticos:

Al igual que ocurría para los adultos, los criterios diagnósticos del SFC del niño y el adolescente han variado a lo largo del tiempo:

- CDC de 1994: igual que para adultos.
- Grupo escocés 2002: se deben considerar periodos inferiores a 6 meses de fatiga debilitante, incluso de 4 a 6 semanas y absentismo escolar.
- Guía australiana: va más allá de los meros criterios e insiste en el sentimiento del paciente como sintomáticamente enfermo tras un mínimo ejercicio físico o mental, y clarifica otros trastornos neurológicos y neuroendocrinos así como manifestaciones autonómicas e inmunes en este proceso. Se hace referencia a la importancia de la coordinación con profesores y al adaptar programas escolares.

Manifestaciones clínicas:

Las manifestaciones más destacadas son:

- Agotamiento neuro inmunitario post-esfuerzo.
- Neurológicas como:
 - Cefalea graves o crónicas.
 - Deterioros neurocognitivos: dificultad para enfocar o leer, pueden volverse disléxicos si se fatigan, procesamiento enlentecido lo que les dificulta seguir órdenes verbales (toma de apuntes). Los mayores no podrán seguir un curso completo.
 - Dolor errático. Frecuente la hipermovilidad articular.

Existen dos formas de presentación clínica:

1. Inicio agudo pseudogripal: en pocos días o semanas. Se-
meja un síndrome de la fiebre glandular. Su diagnóstico dife-
rencial es con:

- Enfermedad de crohn,
- Epilepsia atípica,
- Fobia escolar, problemas por déficit de atención,
- Espondilitis anquilosante,
- Artritis reumatoide juvenil,

EDAD	FATIGA	SINTOMAS	PERFIL PSIQUIÁTRICO	% PREVALENCIA	SEXO M/H	DESENCADEN ANTE
20 -40	> 6 meses	Odinofagia, Adenopatías dolorosas, mialgias, cefaleas	Trastornos post- ansiedad Depresión	0,006 - 2,5%	2-3/1	Gripe Resfriado Enfer. mayor
5 - 15	> 3 - 6 meses	Cefalea tensional episódica. Dolor abdominal recurrente Taquicardia Hipotensión ortostática	Tristeza Hiperactividad (fase inicial) Fatiga	0,006 - 0,32%	2,5/1	Traumatismo Bajo rendimiento deportivo Enfermedad banal

- Dolor abdominal funcional,
- Alergias alimentarias y otros.

2. Inicio gradual: más frecuente en preadolescentes. A lo largo de varios meses dificultando definir el inicio del mismo por el niño o adolescente y la percepción de enfermedad. El niño precisa más horas de descanso y sueño, presenta una relativa hipoactividad en comparación con otros niños, y refiere dolor de cabeza o dolor articular.

En cuanto a su evolución clínica con respecto a los adultos, los niños y adolescentes suelen:

- Pueden empeorar más lentamente en niños que en adolescentes o adultos.
- Presentan una mayor variación de los síntomas, con frecuentes brotes y remisiones.
- Los problemas cognitivos, más frecuentes en el inicio gradual, pueden causar importante absentismo escolar y fracaso escolar.
- El impacto escolar es importante: El 23 % falta al colegio entre 1 a 6 meses; el 8,6 % entre 6 y 12 meses y el 5,7 % entre 1 y 2 años (y de ellos un 8 % no se recuperaran nunca). (Bell y col).
- El mejor factor de predicción del buen resultado es el tiempo escolar perdido durante los 4 primeros años de enfermedad.

Bibliografía

1. Carruthers BM, Jain AK, De Meirleir KL, Peterson DL, Klimas NG, Lerner AM, Bested AC, FlorHenry P, Joshi P, Powles ACP, Sherkey JA, van de Sande MI. Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: Clinical Working Case Definition, Diagnostic and Treatment Protocols. *J CFS* 11(1):7115, 2003.

2. Fukuda K, Straus SE, Hickie I, et al. Chronic Fatigue Syndrome: a comprehensive approach to its definition and study. *Annals Med* 121:953959, 1994. 13.

3. *Encefalomiélitis Miálgica / Síndrome de Fatiga Crónica: Definición del caso clínico y de las pautas para médicos. Visión general del documento canadiense de consenso* Bruce M. Carruthers, M.D., C.M., FRCP(C) Marjorie I. van de Sande, B. Ed., Grad. Dip. Ed. © Copyright 2005/2006 por Carruthers B.M. y van de Sande M.I. Version en español.

4. *Myalgic encephalomyelitis: International Consensus Criteria* B. M. Carruthers¹, M. I. van de Sande², K. L. De Meirleir³, N. G. Klimas⁴, G. Broderick⁵, T. Mitchell⁶, D. Staines^{7,8}, A. C. P. Powles⁹, N. Speight¹⁰, R. Vallings¹¹, L. Bateman^{12,13}, B. Baumgarten-Austrheim¹⁴, D. S. Bell¹⁵, N. Carlo-Stella¹⁶, J. Chia^{17,18}, A. Darragh¹⁹, D. Jo²⁰, D. Lewis²¹, A. R. Light²², S. Marshall-Gradisbik⁸, I. Mena²³, J. A. Mikovits²⁴, K. Miwa²⁵, M. Murovska²⁶, M. L. Pall²⁷ & S. Stevens. *Journal of Internal Medicine*. doi: 10.1111/j.1365-2796.2011.02428..

5. *Documento del Consenso de Sensibilidad Química Múltiple 2011. Ministerio de Sanidad política social e igualdad. Agencia de calidad del sistema Nacional de salud..*

6. Shamllyan TA, Kane RL, Ansari MT, Raman G, Berman ND, Grant M, Janes G, manglone M, Moher D, Nasser M, Robinson KA, Segal JB, Tsouros S. Development quality criteria to evaluate nontherapeutic of incidence, prevalence, or risk factors of chronic diseases: pilot study of new criteria. *J. Clin Epidemiology* 2011 June; 64 (6): 637-57.

7. Sears ME. The medical perspective on environmental sensitivities. *Canadian Human Rights Commission*. 2007. Disponible en: http://www.chc-ccdp.ca/research_program_recherche/esensitivities_hipersensibilitee/toc_tdm-en.asp Accessed December 2009.

8. *Med Clin (Barc)*. 2007 Jun 16;129(3):96-8; quiz 99. Modificado de la versión original de *Toxicol Ind Health*. 1999 Apr-Jun;15(3-4):370-85. TABLA IV.

Para Encefalomiélitis miálgica en niños y adolescentes. Se han consultado las siguientes citas:

GENERAL INFORMATION/MEDICAL CARE

- CDC's ME/CFS in Children <https://www.cdc.gov/me-cfs/me-cfs-children/index.html>

- CDC's *ME/CFS in Children: Fact Sheet for Parents/Guardians*: <https://www.cdc.gov/me-cfs/me-cfs-children/factsheet-parents-guardians.html>
- CDC's *Pediatric ME/CFS: Fact Sheet for Healthcare Professionals*: <https://www.cdc.gov/me-cfs/me-cfs-children/factsheet-healthcare-professional.html>
- *Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome Diagnosis and Management in Young People: A Primer*: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5474682/>

SCHOOL ACCOMODATIONS

- CDC's *ME/CFS in Children: Fact Sheet for Education Professionals*: <https://www.cdc.gov/me-cfs/me-cfs-children/factsheet-educational-professional.html>
- *Center for Parent Information & Resources' ME/CFS page*

4

La EM/SFC en la infancia y la adolescencia

María Salmerón Ruiz



1. Introducción

En este libro, enfocado en el paciente adulto, se realiza una síntesis actualizada sobre el Síndrome de Fatiga Crónica (SFC) o Encefalomiелitis Miálgica (EM). La EM/SFC es similar en muchos aspectos en adultos, niños y adolescentes. Sin embargo, en otras características son claramente distintos.

En este capítulo, para no resultar reiterativos, haremos especial énfasis en aquellos matices que son diferentes en la infancia.

Uno de los aspectos esenciales que hay que tener en cuenta, es el momento vital en el cual se padece la enfermedad. La niñez y la adolescencia son etapas donde se desarrolla el

individuo en todas las esferas: física, social, psicológica, sexual y funcional, con el objetivo de forjar la propia personalidad y la capacidad de ser autónomos.

Cuando la EM/SFC se inicia en la infancia, además de afectar enormemente en el bienestar en todas las esferas del individuo, al igual que ocurre en el adulto, hay que añadir que se altera el desarrollo del niño. Una EM/SFC en esta etapa, puede ocasionar que los objetivos vitales se trastoquen para siempre. Por eso es esencial entender que, como cualquier paciente con una enfermedad de larga evolución en este periodo, es necesario realizar las adaptaciones necesarias para intentar alcanzar la máxima capacidad funcional según los síntomas. Por tanto, un objetivo esencial en el tratamiento de la enfermedad en pediatría es preservar los objetivos vitales, aunque el camino hasta alcanzarlo sea diferente.

La EM/SFC en el adulto es una enfermedad aún desconocida para la sociedad y para muchos profesionales sanitarios. En el caso de la EM/SFC en la infancia este problema es aún mayor. Es imprescindible que los pediatras conozcan la existencia de esta patología y cómo abordarla. Los pacientes pediátricos a menudo siguen un camino largo y complejo antes de recibir un diagnóstico de EM/SFC pediátrico, empeorando la calidad de vida del paciente junto a su familia y aumentando la desesperanza al no tener un diagnóstico. Se estima que la mediana de tiempo desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico es de 8,5 a 17 meses.

La EM/SFC pediátrica se ha definido como una enfermedad compleja, multisistémica y debilitante que se caracteriza por una fatiga grave y médicamente inexplicable. Suele ir acompañada de: malestar post esfuerzo, intolerancia ortostática, otros signos de disfunción autonómica, problemas cognitivos, sueño no reparador, cefalea y otros síntomas de dolor. Se presenta con un inicio agudo (que puede ser infeccioso o no infeccioso) o gradual.

2. Epidemiología

La prevalencia real de la enfermedad en adultos es desconocida y variable según los estudios que se consulten. Esto es debido a que los estudios publicados son heterogéneos, porque existen varias definiciones de caso internacionalmente reconocidas y existen diversos criterios diagnósticos. Además, hay estudios con datos autoinformados por parte de los pacientes, en lugar de diagnósticos médicos, y en pobla-



ciones diferentes: atención primaria vs. atención hospitalaria. Por otro lado, en la población europea hay un problema añadido, ya que la mayoría de los estudios son en EE.UU. Por todo lo anterior, los estudios no son comparables entre sí, lo que dificulta la obtención de conclusiones.

En el caso de la infancia y la adolescencia existen dos dificultades más: el número de estudios en esta población es muy escaso y no existen criterios clínicos específicos para la población pediátrica hasta el 2004 (ver punto 5. Diagnóstico).

Teniendo en cuenta todas las limitaciones anteriores, las estimaciones de la prevalencia del SFC pediátrico varían según los diferentes estudios, desde el 0,1% al 1,29%, siendo más frecuente en la etapa adolescente, entre los 11 y los 19 años, y es más frecuente en niñas, con una proporción niña/niño según los estudios de 2/1 a 6/1.

Fisiopatología

Este tema se trata ampliamente en otros apartados del libro. Es un apartado largo y complejo, sin características específi-

cas en la edad pediátrica. Desde mi punto de vista no lo nombraría en el capítulo o remitiría al lector a los capítulos dedicados a ello.

3. Síntomas clínicos

Los niños y adolescentes con EM/SFC tienen, en su mayoría, los mismos síntomas que los adultos, aunque es importante conocer las diferencias:

a. Fatiga o cansancio intenso.

La fatiga no es el resultado de un esfuerzo continuo, no se alivia con el descanso y no tiene explicación médica. Puede empeorar ante cambios posturales al verse afectada por el ortostatismo.

b. Síntomas posteriores al esfuerzo.

Es la exacerbación de la fatiga, los problemas cognitivos, el aturdimiento, el dolor y una sensación general de malestar después de un esfuerzo mínimo, y no se recupera con el sueño. Puede reducir significativamente la capacidad del niño para participar en actividades educativas o sociales, comprometer la función ejecutiva y ocasionar una discapacidad de moderada a grave.

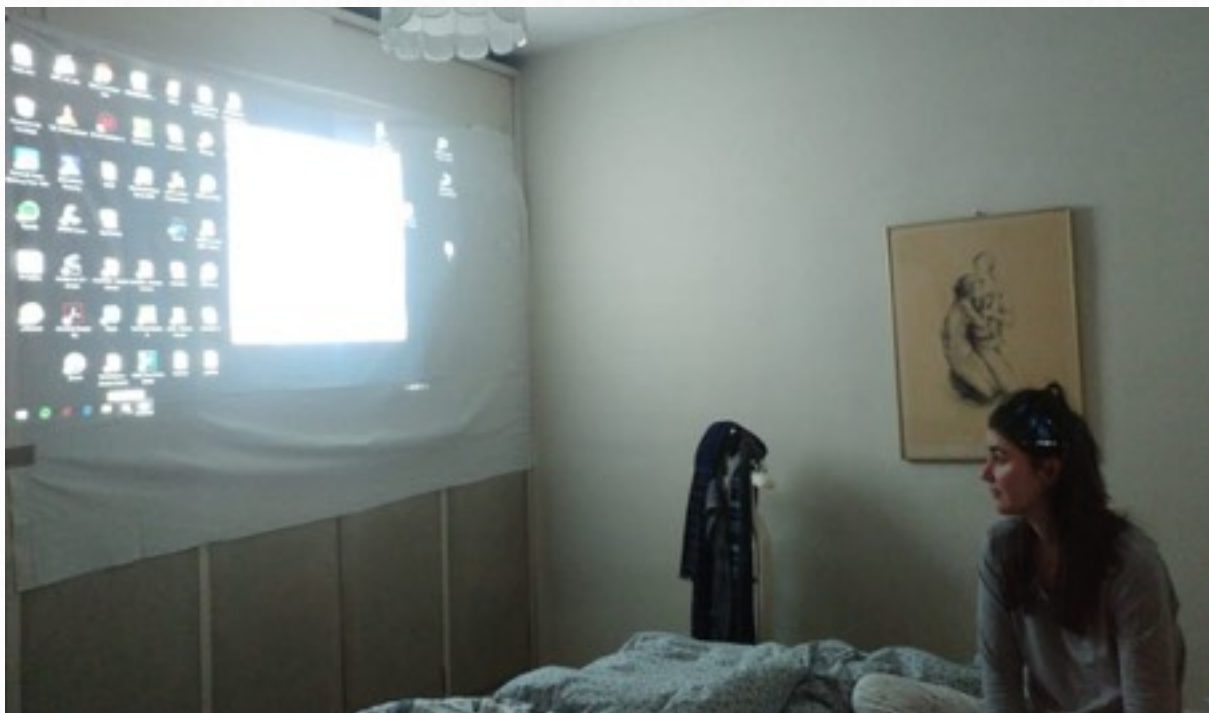
Se considera una característica central de EM/CFS. La prevalencia es de entre el 71% y el 97% en población infantil, según los estudios.

c. Intolerancia ortostática.

Ante los cambios posturales, mareo que puede desencadenarse al ponerse de pie o ante pequeños movimientos, como sentarse derecho. Pueden llegar a ser muy intensos y empeorar otros síntomas clínicos. Es más frecuente en adolescentes que en adultos o niños pequeños.

d. Disfunción cognitiva e impacto social.

Incluye dificultad para: concentrarse o centrarse, comprender información y/o expresar el pensamiento y para encon-



trar palabras o números exactos. Deterioro de la memoria a corto plazo, distracción o lentitud del pensamiento.

Aunque los síntomas son similares a los de la etapa adulta, la repercusión clínica en el niño tiene un gran impacto en la esfera académica y de aprendizaje.

Existe una clara evidencia del impacto de la EM/CFS en la educación y el desarrollo social de estos pacientes en la edad pediátrica. El estigma y los efectos sociales de la EM/SFC incluyen la pérdida de las actividades normales de la infancia. Numerosos estudios encontraron que la asistencia a la escuela se reduce significativamente en un elevado porcentaje de pacientes. El 90% de los pacientes que estudiaron tuvieron ausencias escolares “considerables” (definidas como ausencias del 15 al 50 por ciento de todos los días escolares) durante los 6 meses anteriores. Además, es una de las causas principales de ausencia escolar prolongada relacionada con la salud. Por lo tanto, el uso de etiquetas como “rechazo a la escuela”, “fobia escolar”, enfermedad mental o simulación, es inadecuado en estos pacientes.

e. Dolor.

En pediatría el síntoma de dolor más frecuente es la cefalea, seguido del dolor abdominal. Menos frecuentes son los dolores musculares o articulares. En el adulto la aparición de dolor articular hace necesario descartar enfermedad autoinmune y el dolor muscular obliga al despistaje de una fibromialgia.

f. Alteraciones del ciclo vigilia-sueño.

Los síntomas más frecuentes en la edad pediátrica son:

- * Insomnio de conciliación y manteamiento.
- * Sensación de sueño no reparador.
- * Somnolencia diurna, independientemente de las horas de sueño.
- * Pesadillas, sueño agitado.

Existe suficiente evidencia de que la intolerancia ortostática y la disfunción autonómica son comunes en la EM / SFC pediátrica. Además, existe una alta prevalencia de fatiga intensa, sueño no reparador y exacerbación de los síntomas después del esfuerzo.

Para más información ver apartado 5 diagnóstico.

4. Evolución y pronóstico

a. Inicio de la enfermedad en el niño y adolescente.

La EM/SFC puede comenzar de dos formas diferentes:

* Inicio gradual: es más frecuente en preadolescentes. El inicio de la fatiga es leve y lento en el tiempo, puede ocurrir durante meses o años.

* Inicio abrupto de los síntomas: es más frecuente en adolescentes que en niños más pequeños. Los síntomas se inician con alta intensidad en un corto periodo de tiempo. Empiezan a manifestar cansancio extremo con gran afectación de la calidad de vida. Además, pueden añadirse otros síntomas de enfermedad como el ortostatismo.

En el niño y adolescente es frecuente una aparición aguda de fiebre y síntomas de tipo viral. En ocasiones se identifica el agente causal. El más frecuente es el Virus de Epstein-Barr (VEB). Es también frecuente en pediatría el antecedente de sintomatología viral leve recurrente durante los meses o años anteriores al inicio de la enfermedad.

b. Evolución.

Todos los pacientes experimentan una pérdida sustancial del funcionamiento físico y cognitivo, pero existe un amplio espectro de gravedad.

* Casos leves: pueden asistir al centro escolar a tiempo completo, pero son necesarias adaptaciones en horario e intensidad del esfuerzo físico y cognitivo. Limitación en actividades deportivas y extraescolares. Es frecuente el absentismo.

* Casos graves: con dificultades para seguir escolarización domiciliaria. Imposibilidad de salir de casa e incluso para levantarse de la cama.

Los síntomas a menudo fluctúan significativamente durante el día y de un día a otro. Por lo general, el cansancio es más extenuante al despertar, teniendo dificultades para el inicio de la actividad, mejorando a largo del día. El nivel de fatiga y otros síntomas es impredecible, siendo muy difícil la planificación de la asistencia al colegio o cualquier actividad social. Por tanto, un elemento clave en el tratamiento de estos pacientes es la capacidad de flexibilización y adaptación



del entorno en cada momento.

La evolución es fluctuante, con etapas donde los síntomas son controlables y otras donde los síntomas se agravan, con diversas intensidades y duraciones. Las recaídas pueden ser causadas por un esfuerzo excesivo, enfermedades infecciosas, por la menstruación o estrés (físico, cognitivo, emocional, académico...). A veces se produce una mejora evidente en los primeros años, aunque lo más frecuente es que la mejoría sea lenta a lo largo del tiempo.

Todo lo anterior hace que la calidad de vida percibida por el paciente y la familia suele estar más afectada si la comparamos con niños o adolescentes con otras patologías crónicas como la diabetes, epilepsia o fibrosis quística.

c. Pronóstico.

En general, se acepta que los jóvenes con EM/SFC tienen un pronóstico más favorable que los adultos. Se han realizado pocos estudios con un número y una duración de seguimiento suficientes para estar seguros de los hallazgos. La gravedad de los síntomas o la edad de inicio no han demostrado que sean predictores fiables de la evolución a largo plazo.

Un factor determinante en el pronóstico de los pacientes pediátricos es la escolarización porque les permite mantener el contacto social y la formación. Hay que tener en cuenta que el impacto de largos periodos de absentismo escolar no sólo afecta a la calidad de vida en la infancia, sino que tiene repercusión a lo largo de toda la vida adulta. Por ello, es esencial la coordinación con el centro escolar para poner en marcha las adaptaciones que sean necesarias para preservar la educación en todas las etapas, desde primaria hasta alcanzar la etapa adulta.

5. Diagnóstico.

Al igual que en el adulto, el diagnóstico de ME/CFS es clínico. Por tanto, las herramientas son: la historia, la exploración física y la exclusión de otras enfermedades, ya que la fatiga es común a otras patologías. Las pruebas complementarias suelen ser normales, pero es necesario realizarlas para hacer el diagnóstico diferencial.

En la actualidad no se dispone de pruebas complementarias específicas que confirmen la EM/SFC. Para establecer un diagnóstico es necesario que los síntomas permanezcan seis meses, aunque algunos autores consideran que una evolución de tres meses en la edad pediátrica es suficiente. En todo caso, es imprescindible iniciar el estudio, seguimiento y tratamiento al inicio de los síntomas.

Por otro lado, al igual que en otras patologías de larga evolución, en la infancia el diagnóstico puede ser complejo debido a las particularidades de la edad pediátrica:

- * Los niños menores de 10 años pueden tener problemas para explicar los síntomas con precisión.
- * Si la evolución de la enfermedad es prolongada, pueden tener dificultad para recordar cómo se sentían cuando no tenían síntomas y pueden asumirlos como normales.
- * No ser conscientes de los síntomas cognitivos o el cansancio. Al mejorar es cuando se dan cuenta de lo afectada que estaba la calidad de vida y de cuáles eran los síntomas que estaban presentes.
- * Algunos pacientes pueden tener dificultades para considerar que tienen síntomas posteriores al esfuerzo porque han aprendido a controlar el ritmo de sus actividades.

Todo lo anterior, unido a que la EM/SFC es aún desconocida para muchos pediatras, hace que el retraso o la ausencia de diagnóstico sea frecuente en niños y adolescentes.

a. Criterios clínicos en la edad pediátrica.

Tanto en adultos como en niños, existen criterios clínicos elaborados por diversos órganos internacionales. Algunos de ellos hacen referencia a diferencias entre la etapa adulta y la infancia. Actualmente, en la práctica clínica se utilizan para el diagnóstico en la edad pediátrica, pero es importante saber que no están validados en estudios científicos para este grupo de edad.

Por ejemplo, la definición de Fukuda (1994) se diseñó con fines de investigación en adultos y puede excluir a algunos pacientes jóvenes con EM / SFC e incluir a otros, que posteriormente se descubre que tienen otra enfermedad. Sin em-

¿Los siguientes síntomas persistieron o reaparecieron durante los últimos 6 meses?

Se asignará a cada uno de los ítems un valor según la gravedad en el último mes. ausente (0), leve (1), moderado (2) y grave (3).

1. **Función deteriorada:** hay pérdida de resistencia física y/o mental y una reducción sustancial de la capacidad para participar en actividades cotidianas, educativas y/o sociales.
2. **Síntomas posteriores al esfuerzo:** la actividad normal o el esfuerzo leve/moderado va seguido de un empeoramiento del malestar, la fatiga y otros síntomas. La recuperación tarda más de 24 horas.
3. **Fatiga:** la fatiga no es el resultado de un esfuerzo continuo, no se alivia con el descanso y no tiene explicación médica. La fatiga puede empeorar con la postura erguida prolongada.
4. **Problemas de sueño:** el sueño no es reparador, con una cantidad o un ritmo alterados que pueden incluir hipersomnia diurna, insomnio nocturno y alteración del ciclo vigila/sueño.
5. **Problemas cognitivos:** pueden aparecer cualquiera de los siguientes: dificultad para concentrarse o centrarse, comprender información y/o expresar el pensamiento y para encontrar palabras o números exactos; deterioro de la memoria a corto plazo, distracción o lentitud del pensamiento. Los problemas cognitivos pueden ser desencadenados o empeorar con una postura erguida prolongada y/o actividad física o mental. Es frecuente que los niños no sean conscientes de estos síntomas y sean detectados por los padres o profesores.
6. **Dolor:** puede ser generalizado o localizado. Los más frecuentes son: cefalea crónica diaria, mialgias, dolor abdominal, artralgias, odinofagia y dolor en los ganglios linfáticos. El dolor puede empeorar con una postura erguida prolongada. Es infrecuente la ausencia de dolor.

Para que se considere el diagnóstico:

- Los criterios de síntomas 1, 2 y 3 están presentes junto con al menos dos de los criterios 4, 5 y 6.
- Los síntomas están presentes durante 6 meses.
- Algunos o todos los síntomas están presentes a diario.
- No se encontró ningún otro diagnóstico a partir de la historia, el examen físico y las pruebas complementarias.

Puntuación de gravedad de los síntomas: 0–4 ME/SFC improbable; 5–12 ME/SFC leve / moderado; 13-18 ME/SFC moderado / grave.

Tabla 1. Criterios diagnósticos en pediatría (Peter C. Rowe y colaboradores, 2017)

bargo, es uno de los criterios clínicos más usados en investigación clínica pediátrica por dos razones fundamentales:

a. Hasta el 2003 no aparecieron los primeros criterios clínicos que hacían referencia al niño, y no fue hasta 2004 cuando se publicaron criterios específicos para la infancia.

b. La mayoría de los criterios clínicos pediátricos consideran el diagnóstico con tres meses de duración de enfermedad. Sin embargo, estudios pediátricos posteriores a 2011 han demostrado que una gran proporción de pacientes con fatiga aguda después de una mononucleosis infecciosa tardarán hasta 6 meses en mejorar.

Los criterios clínicos canadienses de 2003, revisados en el 2011, se usan ampliamente en adultos porque se centran en los síntomas cardinales de la enfermedad. Se pueden usar en niños y adolescentes si cumplen los criterios y el tiempo

de evolución es de al menos tres meses, a diferencia del diagnóstico en adultos que son seis meses.

Criterios clínicos en pediatría o con referencias a población pediátrica y año de publicación:

* El Royal College of Paediatrics and Child Health para el tratamiento del EM/SFC en niños y jóvenes (2004).

* Asociación Internacional de EM/SFC (2006).

* Directrices NICE (2007).

* Criterios de consenso internacional para EM/SFC pediátrica (2011).

Todos los criterios anteriormente mencionados, señalan que los síntomas de EM/SFC dificultan las tareas escolares y que

estos pacientes pueden ser diagnosticados erróneamente de fobia escolar.

Todos los criterios pediátricos, excepto la guía del Royal College of Paediatrics, reconocen:

- * La aparición más gradual o insidiosa de los síntomas en relación con los adultos, que suele ser aguda.
- * Requieren que los síntomas persistan durante un período de tiempo más corto para realizar el diagnóstico. Tres meses en niños frente a los seis meses que son necesarios en adultos.
- * Destacan la variabilidad de los síntomas y de la gravedad en pacientes pediátricos.

En 2017, un grupo de expertos internacional encabezado por Peter C. Rowe publicó unos criterios clínicos pediátricos que incluyen un sistema de puntuación de la gravedad de los síntomas para aumentar la especificidad en el diagnóstico, siendo más sencillos y útiles en la práctica clínica. Estos últimos criterios son los que se desarrollan a continuación. Mantienen los 6 meses como tiempo mínimo de duración de los síntomas.

Otros síntomas presentes en pediatría pueden ser:

- ¿Qué tipo de actividad puedes hacer ahora, antes de que aparezca el cansancio extremo? ¿Qué tipo de actividades podías hacer antes?
- ¿Cuánto tiempo llevas sintiéndote así?
- ¿Te sientes mejor después de dormir o descansar?
- ¿Qué haces cuándo empeoras? ¿Qué cosas o actividades hacen que te sientas mejor?
- ¿Qué síntomas te impiden hacer lo que necesitas o quieres hacer?
- ¿Te sientes mareado o embotado? ¿Qué cosas mejoran o empeoran el mareo?
- ¿Puedes concentrarte cuando es necesario? ¿Qué tal la memoria, recuerdas las cosas?
- ¿Qué pasa cuando haces actividades que antes podías hacer?

Tabla 2. Propuesta de preguntas para determinar los síntomas clínicos.

* Intolerancia ortostática: la postura erguida prolongada puede inducir síntomas que pueden incluir malestar, mareo, aumento de la fatiga, empeoramiento cognitivo, dolores de cabeza y/o náuseas.

* Hipersensibilidad: a la luz, al ruido, al tacto, a los olores y/o a los medicamentos.

* Desequilibrio termorregulador: baja temperatura corporal, intolerancia al calor y al frío, y/o manos y pies fríos.

* Síntomas gastrointestinales: dolor abdominal, náuseas y/o anorexia.

El uso de diferentes criterios de diagnóstico y definiciones de casos ha planteado los mismos desafíos para la investigación sobre EM/SFC pediátrica que para la investigación en adultos. Al usar diferentes definiciones los resultados no son comparables.

a. Historia clínica.

La historia clínica es una de las herramientas esenciales en cualquier enfermedad y, especialmente, en la EM/SFC. Si la historia la realizamos de una forma empática, en escucha activa y dedicamos el tiempo necesario a la evaluación inicial (en muchas ocasiones son necesarias varias citas consecutivas) generamos confianza en el paciente y la familia y muestra que el médico entiende y conoce la enfermedad. Todo lo anteriormente referido es esencial para una buena alianza médico-paciente y para el cumplimiento del tratamiento. Es necesario recordar que hay pacientes pediátricos

- | | |
|-----------------------|--|
| * Hemograma completo | * Función renal |
| * VSG | * Función tiroidea |
| * Electrolitos | * Anticuerpos antinucleares |
| * Calcio y fósforo | * Metabolismo del Fe |
| * Glucosa en ayunas | * Vit. B 12 y folato |
| * Proteína C-reactiva | * Vit. D3, 25-hidroxi colecalciferol |
| * Función hepática | Cribado celíaco: transglutaminasa tisular IgA e IgA sérica |
| * Proteínas totales | |

Tabla 3. Analítica ampliada

desconfiados, al estar de un médico a otro sin diagnóstico y con una gran afectación de la calidad de vida.

Consideraciones particulares en la entrevista en pediatría:

* En el caso de pacientes adolescentes, es recomendable realizar una parte de la entrevista a solas y realizar preguntas específicas sobre los factores de riesgo en la etapa adolescente, como la sexualidad, amigos, familia, salud digital y consumo de sustancias, entre otros.

* El abordaje en la edad pediátrica debe ser biológico, psicológico y social para poder valorar todas las esferas del niño y del adolescente.

- * Insuficiencia suprarrenal
- * Síndrome de sobreentrenamiento deportivo
- * Trastornos intestinales: enfermedad celíaca, enfermedad inflamatoria intestinal y gastroenteritis eosinofílica
- * Malformación de Chiari o estenosis de la columna cervical
- * Enfermedades infecciosas
- * Depresión mayor
- * Narcolepsia
- * Síndrome de apnea e hipoapnea del sueño
- * Apnea central
- * Síndrome de post conmoción cerebral
- * Anemias severas
- * Lupus eritematoso sistémico y enfermedades autoinmunes similares
- * Hipotiroidismo o hipertiroidismo no tratado

Tabla 4. Diagnóstico diferencial EM/SFC

* En los antecedentes, es interesante preguntar por enfermedades que son más frecuentes en familiares de enfermos con EM/SFC: síntomas de la enfermedad en otros miembros de la familia (es frecuente que haya otros casos y no estén diagnosticados), fibromialgia, hiperlaxitud articular, disfunción de la articulación temporomandibular, ansiedad, síncope y el síndrome del colon irritable.

* La dieta, los patrones de sueño, el rendimiento escolar, el estado de ánimo y síntomas de ansiedad.

* Preguntar específicamente por los criterios diagnósticos y otros síntomas frecuentes.

Los pacientes con EM/SFC precisan de:

1) un seguimiento frecuente en las consultas dependiendo de la gravedad, y

2) de fácil acceso en caso de exacerbaciones. Es preferible que el médico sea el mismo porque conoce su historia y cómo responde ante determinados síntomas o tratamientos.

a. Exploración física.

Es necesario una exploración física completa que incluya exploración neurológica. Los signos físicos suelen ser sutiles y ninguno es patognomónico o diagnóstico.

Algunos signos físicos frecuentes: palidez marcada de pies, aspecto ojeroso, faringitis no exudativa, frialdad en pies y manos, y adenopatías cervicales y axilares palpables y sensibles. Al inicio de la enfermedad, puede haber fiebre o febrícula (frecuente en el adolescente). Si la fiebre persiste hay que descartar otras causas. En los casos establecidos, es común una temperatura levemente por debajo de lo normal. Algunos niños, ante la bipedestación o sedestación tienen una frecuencia cardíaca elevada, e hipotensión en reposo.

d. Pruebas complementarias.

Las pruebas complementarias se realizan para descartar o confirmar otras sospechas diagnósticas. Se realizan en función de los hallazgos clínicos tras la historia y la exploración física. Es importante la reevaluación periódica de los síntomas y replantear si fuese necesario otras pruebas complementarias.

En general, se recomienda una analítica ampliada (ver tabla 3) Es interesante solicitar serología de CMV y VEB por si fuera un desencadenante de la enfermedad.

e. Diagnóstico diferencial.

El diagnóstico de EM/SFC es por exclusión. Si el paciente presenta una enfermedad física o mental que explique los síntomas existentes no se debe establecer el diagnóstico de EM/SFC. Si se inicia un tratamiento adecuado de otras enfermedades y los síntomas persisten, puede considerarse el diagnóstico de la EM/SFC.

La presencia de malestar postesfuerzo y la exacerbación de los síntomas después de un mayor esfuerzo cognitivo o físico aumenta la probabilidad del diagnóstico de EM/SFC. Las enfermedades más frecuentes con las que hay que establecer un diagnóstico diferencial están resumidas en la tabla 4. Si existe duda diagnóstica y es necesario derivar a un paciente a un especialista, es recomendable que este conozca la EM/SFC.

6. Tratamiento

Debido a la variación de los síntomas y comorbilidades no hay un tratamiento que funcione para todos los pacientes ni

evolucionen con el tiempo, pueden interferir unos con otros. Por todo lo anterior, es interesante trazar un plan con el paciente, centrarse en unos cuantos síntomas inicialmente y ver la respuesta. Por otro lado, es necesario explicar que antes de lograr la mejoría es frecuente tener que modificar y probar tratamientos diferentes.

La mayoría de los pacientes pueden mejorar los síntomas y la calidad de vida con el tratamiento. En otras ocasiones, la mejoría es leve o está ausente. Sin embargo, el papel de médico en este subgrupo de pacientes es aún si cabe más importante: el seguimiento, apoyo o valorar cualquier tratamiento que surja es esencial para ellos.

	No farmacológico	Farmacológico	Otros
Fatiga	-Plan actividad /reposo. (Según gravedad: fisioterapia, caminar 5-15 minutos, deporte, seguido de reposo. Evitar reposo prologado en cama)	-Metilfenidato ¹ (5mg/día inicial para actividades necesarias que generan fatiga importante)	- Vitamina B12 i.m - Cafeína
Disfunción cognitiva	- Fragmentar tareas seguidas de reposo.	- Metilfenidato ¹ (5mg/día inicial)	-Cafeína.
Intolerancia ortostática	- Evitar tiempos prolongados en sedestación o bipedestación. - Disminuir el estrés.	- Metilfenidato ¹ (5mg/día inicial) - Fludocortisona (0,05 mg al día durante 1 semana, luego 0,1 mg al día. Aumentar gradualmente hasta un máximo de 0,2 mg al día. Añadir KCl 10 mEq por cada 0,1 mg de fludrocortisona) - Otros (Anticonceptivos orales y ISRS)	-Ingesta adecuada de sal y líquidos. -Cafeína. (aunque algunos pacientes pueden presentar síntomas adversos)
Sueño	Higiene del sueño Evitar estimulantes a medida que nos acercamos a la hora de acostarse (incl. la cafeína) Vigilar hidratación en pacientes con hipersomnia.	Ninguno de los medicamentos para dormir comúnmente recetados se ha establecido como eficaz para controlar el insomnio en pacientes con EM / SFC. - Melatonina 3 mg (rango 1-12 mg/día) - Difenhidramina 25 mg. - Antidepresivos tricíclicos (amitriptilina doxepina)	

Tabla 5. Tratamiento habitual en pediatría.

Notas. 1.Los estimulantes pueden exacerbar los síntomas en algunos pacientes y solo debe usarse con gran precaución y seguimiento frecuente. Los estimulantes mejoran la somnolencia en pacientes con hipersomnia, no la fatiga.

ante cualquier situación. El manejo requiere conocer la enfermedad e individualizar el tratamiento según los síntomas presentes y los factores que los desencadenan. Es frecuente que existan varios síntomas a la vez, que estos fluctúen y

Otro punto importante es trazar un plan de actividades que permitan cierto funcionamiento sin llegar a descompensar los síntomas. Hay que tener en cuenta el equilibrio entre las relaciones sociales, el esfuerzo a nivel físico, la parte académica

mica e incluir alguna actividad extraescolar que realmente desee o le guste al paciente.

a. Tratamiento farmacológico y no farmacológico.

Existe poca evidencia científica en el tratamiento del paciente pediátrico. Al igual que en el adulto, el tratamiento es para ayudar a controlar los síntomas, mejorar la capacidad funcional y la calidad de vida. No existe tratamiento curativo.

Los niños y adolescentes con EM/SFC responden a dosis de medicación más bajas de la habitual; es recomendable iniciar en la mitad o en un cuarto de las dosis habituales y aumentar lentamente. También es recomendable que los cambios farmacológicos se realicen uno a uno para que cualquier efecto secundario pueda atribuirse a un solo medicamento.

En general es preferible empezar por las intervenciones no farmacológicas y, si no hay respuesta, valorar cuidadosamente el inicio de medicación, teniendo en cuenta todos los síntomas presentes.

Es adecuado incidir en aquellos hábitos de vida que pueden ayudar a controlar los síntomas en el entorno familiar. Los más destacados son:

- * Un espacio privado en casa, para que el descanso sea tranquilo y pueda trabajar sin distracciones.
- * Tener rutinas diarias, como la hora de acostarse, levantarse y las comidas.
- * Intentar lograr un ciclo normal día/noche (ritmo circadiano). Dormir por la noche y la actividad durante el día.
- * Fomentar la participación en el colegio, aunque sea mínima, pero sin presiones indebidas.
- * Dedicar tiempo a la parte social: amigos y familia.
- * Reforzar positivamente los logros alcanzados, sean grandes o pequeños.
- * Unirse a asociaciones de pacientes.

* Apoyos para manejar el estrés, como escuchar música, técnicas de relajación o mindfulness.

* Comer poco y frecuente. Si hay intolerancia ortostática aumentar la ingesta de alimentos salados (por ejemplo: frutos secos con sal).

* Beber 2-3 litros de agua distribuidos a lo largo del día. Evitar el alcohol.

Respecto a la Terapia Cognitivo Conductual, durante un tiempo fue considerada como el tratamiento de elección en la edad pediátrica. En la actualidad es controvertida, especialmente si se centra en el ejercicio gradual si no se tienen en cuenta los síntomas fatigantes. Debe ser flexible.

En cuanto al tratamiento de los síntomas más frecuentes en el niño, es recomendable que sean conocidos por el pediatra, para iniciar el tratamiento hasta que el paciente llegue a una consulta específica. Se resumen en la tabla 5. Actualmente, no existen medicamentos universales o específicos aprobados por la FDA para el tratamiento de la EM/SFC, aunque algunos medicamentos se usan fuera de prescripción médica.

[Adaptación escolar e implicaciones educativas.](#)

A pesar de que la EM/SFC es frecuente y puede generar una discapacidad importante, no existe adaptación educativa específica para estos pacientes. Sin embargo, en otras patologías, como el TDAH, los pediatras están acostumbrados a coordinarse con el centro escolar y conocen las adaptaciones educativas. Del mismo modo, sería necesario la adaptación escolar en estos pacientes y que el médico se coordine con el centro escolar para explicar qué es la enfermedad, cómo afecta a ese paciente en concreto y qué medidas educativas pueden aplicarse para conseguir que pueda seguir formándose.

Los centros educativos que no tuvieron en sus aulas niños o adolescentes con EM/SFC pueden confundir la fatiga de la enfermedad con pereza, desgana, evitación social, con una enfermedad mental, fobia escolar, etc. Esta situación provoca que el paciente y la familia se sientan incomprendidos y en ocasiones la lucha porque el centro educativo entienda lo que ocurre es inerte. Por eso es tan importante el papel del médico en este caso.

Lo recomendable es realizar un informe dirigido al centro escolar. Es recomendable que esté escrito en un lenguaje claro, sin terminología médica compleja. Dicho informe es necesario que tenga una explicación breve de qué es la enfermedad, la clínica que presenta el alumno y paciente, el diagnóstico y las adaptaciones curriculares necesarias para cada uno de los síntomas presentes. Si es posible, además, es de gran ayuda establecer una vía de contacto como puede ser el email o el teléfono, tras pedir el consentimiento del paciente y los padres para el intercambio de información médica.

La EM/SFC puede afectar a nivel académico en diferentes niveles:

- * Absentismo escolar.
- * Capacidad para participar tanto dentro como fuera del aula.
- * Relaciones con compañeros.
- * Capacidad para finalizar las tareas.
- * Rendimiento académico

Algunas ideas generales para el centro escolar:

* La EM/SFC produce una fatiga severa, es decir una falta de resistencia física y mental. El cuerpo no puede producir suficiente energía para una actividad normal para la edad. Ante actividades habituales las reservas de energía se reducen sustancialmente provocando que la fatiga dure varios días, semanas o incluso meses hasta poder recuperarse.

* La EM/CFS afecta a cada estudiante de manera diferente. Cada niño puede experimentar diferentes síntomas y la duración de sus síntomas también puede ser distinta. Los síntomas pueden variar de un día a otro y de una semana a otra, lo que puede provocar absentismo escolar o bajo rendimiento académico.

* La fatiga, los problemas de memoria o concentración, los mareos, el sueño no reparador, el dolor de cabeza, y la sensibilidad a la luz o al ruido, son síntomas frecuentes que pueden ocasionar incapacidad para ir a clase o poder estudiar.

* A nivel cognitivo pueden presentar además dificultades en la atención, mayor tiempo de respuesta y disminución de la velocidad de procesamiento.

* Los adolescentes y los niños más pequeños con EM/SFC pueden experimentar problemas cuando intentan hacer varias cosas a la vez, por ejemplo, hacer una actividad y controlar el tiempo. Por ello, en ocasiones necesitan disminuir la carga lectiva en tiempo o contenido y/o necesitar más tiempo para finalizar las tareas.

Los estudiantes pueden necesitar un horario escolar personalizado. Las siguientes adaptaciones pueden ser útiles:

En la escuela:

* Una única persona de referencia entre los profesores. Puede ser el orientador o el tutor.

* Horario reducido: cada día o semana. Es posible que el alumno necesite llegar tarde, salir temprano y / o asistir a la escuela solo 2 o 3 días a la semana.

* Reducción de la carga lectiva y un horario flexible donde solo se asisten a clases en asignaturas seleccionadas.

* Un lugar tranquilo para que el alumno descanse si la fatiga es evidente para el alumno o el profesor.

* Uso del ascensor para acceder a diferentes plantas.

* Exención o modificación del programa de educación física.

* Posibilidad de educación en casa en horario parcial o completo.

En el aula:

* Tener dos juegos de libros de texto: uno para la escuela y otro para casa.

* Instrucciones claras con refuerzos frecuentes.

* Ofrecer y fomentar el uso de agenda, horario u otras herramientas para la gestión del tiempo.

* Ayuda para tomar apuntes: tener un compañero de apoyo, que alguien pueda tomar notas en clase, permitir la grabación de las clases y/o darle un resumen de lo importante.

* Utilizar material multisensorial, por ejemplo, ayudas visuales como organizadores gráficos o representaciones con pictogramas para reforzar el aprendizaje y la organización de las tareas.

- Enseñar las actividades una tras otra, evitar múltiples tareas simultáneas.

- Dividir el trabajo en segmentos manejables: los proyectos cortos y frecuentes son mejores que los proyectos a largo plazo.

- Permitir el uso de dispositivos electrónicos como ordenador portátil o tableta y permitir que el trabajo se complete en línea.

- Si el alumno tiene mareos frecuentes permitir que se mueva durante la clase, bocadillos salados y una botella de agua en el aula.

- Permitir flexibilidad con las asignaciones de tareas y fechas límite, y modificaciones del número de problemas y/o deberes a realizar.

Evaluaciones y exámenes:

- Realizar evaluaciones de diferentes formas: orales, escritas o por trabajos en lugar de exámenes.

- Es frecuente que necesite más tiempo y una sala tranquila para las pruebas, así como un tiempo ajustado para las evaluaciones según la hora del día en que el estudiante se encuentre mejor.

- Es mejor que los exámenes se distribuyan en varios días, evitando que sean varios seguidos en la misma jornada. Permitir que el alumno se mueva, pueda comer y beber.

Plan de estudios:

- Identificación y priorización de contenidos esenciales.

- Concéntrese en el dominio de las habilidades en lugar de en completar las tareas.

- Reducción en la carga lectiva tanto en contenido como en horario.

Desarrollo Social:

La clase, el recreo o las actividades extraescolares son, en muchas ocasiones, los únicos lugares donde el niño puede socializar. Es necesario fomentarlo.

7. Abordaje pediátrico de la EM/SFC

El establecimiento de un diagnóstico proporciona con frecuencia un gran alivio al paciente y a los padres. El diagnóstico precoz de la EM/SFC disminuye el impacto de la enfermedad porque permite establecer el apoyo, el acompañamiento y el tratamiento adecuado. Ayudar al paciente a que conozca qué tipo de actividades o qué nivel de actividad es fatigante y cómo modularla ayuda tanto a la mejoría clínica como a evitar el deterioro. Hay que tener en cuenta que en la etapa adolescente es frecuente que prefieran los síntomas de la enfermedad al aislamiento social que supone.

Dado que no existe ningún medicamento o intervención que cure la EM/SFC, la atención clínica se centra en controlar los síntomas y mejorar la función. El papel del médico es, por lo tanto: primero, no causar daño; segundo, tratar de mejorar la función diaria y mejorar los síntomas específicos; y tercero, apoyar al paciente y la familia.

El abordaje pediátrico debe incluir:

* Un seguimiento estrecho, con citas frecuentes. Para valorar la evolución de la enfermedad y vigilar el inicio de otras enfermedades.

* Educación al paciente, a los padres, a la familia y al centro educativo para que puedan conocer la enfermedad, aclarar todas las dudas y entender cómo se comporta la enfermedad según la edad.

* Orientación sobre cómo alcanzar el equilibrio adecuado entre el descanso y la actividad, con el objetivo de prevenir el empeoramiento de los síntomas posteriores al esfuerzo.

* Asesoramiento sobre alimentación, socialización y escolarización.

* El tratamiento de los síntomas con intervenciones no farmacológicas y/o medicamentos.

* Valorar la derivación a especialidades pediátricas. Es mejor si son pediatras familiarizados con la EM/SFC.

Bibliografía.

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. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28674681/>

Eun-Jin Lim, Yo-Chan Ahn, Eun-Su Jang, et al. Systematic review and meta-analysis of the prevalence of chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis (CFS/ME). *J Transl Med.* 2020; 18: 100. En <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7038594/#CR2>.

Systematic Review of the Epidemiological Burden of Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome Across Europe: Current Evidence and EUROMENE Research Recommendations for Epidemiology. The European Network on ME/CFS (EUROMENE). *J Clin Med.* 2020 May; 9(5): 1557. Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7290765/#B2-jcm-09-01557>

Committee on the Diagnostic Criteria for Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome; Board on the Health of Select Populations; Institute of Medicine. Washington (DC): National Academies Press (US). *Current Case Definitions and Diagnostic Criteria, Terminology, and Symptom Constructs and Clusters.* 2015. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK284898/#sec_037

Committee on the Diagnostic Criteria for Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome; Board on the Health of Select Populations; Institute of Medicine. Washington (DC): National Academies Press (US). *Pediatric ME/CFS.* 2015. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK284896/>

<https://www.cdc.gov/me-cfs/me-cfs-children/children-symptoms-diagnosis.html> Page last reviewed: July 12, 2018 Content source: Centers for Disease Control and Prevention, Na-

tional Center for Emerging and Zoonotic Infectious Diseases (NCEZID), Division of High-Consequence Pathogens and Pathology (DHCPP)

<https://www.cdc.gov/me-cfs/me-cfs-children/factsheet-educational-professional.html> Page last reviewed: July 12, 2018 Content source: Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Emerging and Zoonotic Infectious Diseases (NCEZID), Division of High-Consequence Pathogens and Pathology (DHCPP)

<https://www.cdc.gov/me-cfs/me-cfs-children/factsheet-healthcare-professional.html> Page last reviewed: July 12, 2018 Content source: Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Emerging and Zoonotic Infectious Diseases (NCEZID), Division of High-Consequence Pathogens and Pathology (DHCPP)

Jason LA, Bell DS, Rowe K, Van Hoof ELS, Jordan K, Lapp C, et al. A pediatric case definition for myalgic encephalomyelitis and chronic fatigue syndrome. *J Chronic Fatigue Syndr* (2006) 13(2-3):1-44. https://www.iacfsme.org/index.php?option=com_content&view=article&id=177:ME-CFS-Pediatric-Health-Questionnaire&catid=20:site-content

Newton R. Meeting the Educational Needs of Young, ME/CFS Patients: Role of the Treating Physician. *Front. Pediatr* (2019). <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fped.2019.00104/full>

5

Pruebas complementarias.

Manuel Luis Avellanas Chavala



Introducción

El síndrome de fatiga crónica (SFC), también conocido como encefalomiелitis miálgica (EM), es una enfermedad crónica debilitante reconocida por la Organización Mundial de la Salud (OMS) y el Centro de Control y Prevención de Enfermedades de los Estados Unidos (CDC, por sus siglas en inglés)

que sigue presentado a los médicos desafíos importantes por diversas razones¹⁻⁴:

* No existe un modelo convincente de desarrollo de la enfermedad para el EM/SFC.

* No se ha demostrado que la EM/SFC sea una entidad de enfermedad independiente.

* Sigue siendo una enfermedad de etiología desconocida. Se mencionan cerca de 100 factores etiológicos diferentes, que se pueden clasificar en cinco grupos básicos: genética, inmunología, enfermedades infecciosas, endocrinología y neuropsiquiatría-psicología

* Aunque las características clínicas de la enfermedad se han establecido bien dentro de los criterios de diagnóstico, el diagnóstico de la EM/SFC aún es excluyente.

* Continua sin resolverse las tres prioridades existentes en el campo de la investigación: comprensión de la patogénesis, desarrollo de una prueba de diagnóstico y logro de tratamiento eficiente.

Estas dificultades han hecho que muchos miembros de la comunidad médica consideren que la EM/SFC pueda ser catalogado como enfermedad⁵ y, por lo tanto, pase a ser una enfermedad estigmatizada, al estar mal etiquetada como enfermedad psicosomática o somatomorfa⁶.

En esta enfermedad, a su difícil tratamiento, se une la incapacidad para encontrar pruebas de laboratorio clínicas de rutina o biomarcadores que pueden confirmar su diagnóstico^{7,8}. Sin la disponibilidad de una prueba de diagnóstico de laboratorio aceptada que indique la presencia de un agente infeccioso único, anormalidad metabólica o del sistema de órganos, ha habido y hay resistencia a creer que la EM/SFC es una enfermedad fisiopatológica⁸.

Problemática de las pruebas complementarias

Nuestra comprensión actual de la EM/SFC es que es una enfermedad física compleja, crónica, debilitante, caracterizada por malestar post-esfuerzo, fatiga severa, y relacionada con problemas cognitivos, desencadenantes infecciosos, alteraciones neurológicas incluyendo el sistema nervioso autónomo, disfunción del sueño, activación inmunológica, alteraciones endocrinológicas, síntomas gastrointestinales, metabolismo energético y función mitocondrial y la genética⁹.

En definitiva, si el diagnóstico clínico de la EM/SFC es complejo porque los síntomas pueden ser muy similares a otros trastornos como la fibromialgia, el síndrome de Sjörgen, el

síndrome de la Guerra del Golfo, etc.¹⁰, el diagnóstico por pruebas complementarias puede llegar a ser todavía más inespecífico, porque a efectos de implicación práctica, a pesar del progreso sustancial que se ha hecho en la comprensión de la biología subyacente de la EM/SFC, todavía no disponemos de una prueba de diagnóstico suficientemente precisa.

Importancia de la historia clínica en la gestión de las pruebas complementarias.

La investigación actual de la EM/SFC se centra, principalmente, en comprender la fisiopatología de la afección, con el fin de identificar biomarcadores para ayudar en el diagnóstico y los procesos de la enfermedad susceptibles de intervención.

La EM/SFC tiene mucha relación con enfermedades susceptibles de intervención y es allí donde una buena anamnesis junto al resto de la historia clínica es fundamental y esencial para el diagnóstico del SFC y hacer un uso razonable de las pruebas complementarias^{9,11,12}.

La anamnesis deberá hacer hincapié en la forma de aparición precoz de la fatiga y en la definición de sus características, es decir, definir la forma y el momento de su aparición y los factores desencadenantes que pueden confluir¹¹ con:

* Las infecciones, que pueden ser virales bacterianas o parasitarias^{13,14}. La EM/SFC se describió por primera vez en la década de 1980 (ver capítulo 1) y se pensó que era la consecuencia de una infección viral o bacteriana, debido a los hallazgos inmunológicos de los pacientes¹⁵. Estudios prospectivos encontraron EM/SFC en el 11% de las personas con infecciones graves^{13,14}, pero la evidencia más confiable de participación viral es para el virus de Epstein-Barr (VEB) y el citomegalovirus¹⁶, agentes etiológicos relacionados, especialmente el primero, con la mononucleosis infecciosa, lo que hace que la determinación de sus serologías forme parte de las determinaciones analíticas de rutina. Se ha sugerido, que los síntomas del Síndrome de la Guerra del Golfo pueden atribuirse a las vacunas que se administraron a los soldados, por ejemplo, la vacuna contra el ántrax¹⁷⁻¹⁸. Recientemente, se ha mencionado la posibilidad de una EM/SFC post-COVID-19 como complicación neurológica a evaluar en los estudios epidemiológicos de la COVID 19¹⁹. En la tabla 1, se ha-

Virus	
Virus de Epstein Barr (VEB)	Citomegalovirus
Parvovirus B19	Enterovirus
Bornavirus (alphavirus).	Virus del río Ross
SARS-CoV-2 o COVID-19.	Virus del herpes humano-6.
Bacterias	
Coxiella burnetii.	Borrelia burgdorferi.
Mycoplasma pneumoniae	
Parásitos y Hongos	
Giardia lamblia	Cándida albicans

Tabla 1. Infecciones mas frecuentes relacionadas con el Síndrome de Fatiga Crónica^{13-16,19}.

ce una relación de los agentes infecciosos mas relacionados con la EM/SFC.

* Los síntomas prodrómicos de algunas infecciones sinusitis, bronquitis, gastroenteritis, enfermedades similares a la gripe o parasitosis²⁰⁻²².

* Las condiciones comórbidas no excluyentes que pueden coexistir con la EM/SFC que afectan a los siguientes sistemas o aparatos: autoinmune, cardiovascular, dermatológico, endocrino metabólico, gastrointestinal, ginecológico, hematológico, neurológico, respiratorio, reumatológico, alteraciones del sueño y urinario (tabla 2). Estas condiciones deben investigarse por derecho propio y tratarse adecuadamente^{2,9}.

Además, la anamnesis junto a la exploración física, también será de gran utilidad para orientar y solicitar las pruebas complementarias relacionadas con:

* Las enfermedades excluyentes, pero activas y tratables, que pueden confundirse con la EM/SFC (tabla 3)^{9,11,23,24}. Es decir, descartar enfermedades activas tratables cuya sintomatología podría explicar, por historia clínica, examen físico y pruebas específicas, aquellos síntomas principales que

<ul style="list-style-type: none"> • Autoinmune <ul style="list-style-type: none"> • Síndrome de Sicca • Síndrome de Sjögren • Cardiovascular <ul style="list-style-type: none"> • Intolerancia-Hipertensión ortostática • Síncope • Prolapso válvula mitral • Alteraciones del ST y QT alargado • Dermatológico <ul style="list-style-type: none"> • Acné rosácea • Endocrino/Metabólico <ul style="list-style-type: none"> • Alteración del eje Hipotalámico-Hipofisario-Adrenal • Toriditis • Síndrome metabólico • Obesidad • Sensibilidades químicas múltiples • Gastrointestinal <ul style="list-style-type: none"> • Alergias e intolerancias alimentarias • Reflujo • Disfagia • Síndrome del intestino irritable • Ginecológico <ul style="list-style-type: none"> • Dolor pélvico - abdominal • Endometriosis 	<ul style="list-style-type: none"> • Hematológico <ul style="list-style-type: none"> • Tendencia hematomas • Neurológico <ul style="list-style-type: none"> • Dolor de cabeza por migraña • Alteración del equilibrio • Mareos/Náuseas • Hipersensibilidad a la luz, sonidos, tacto, olores, etc. • Respiratorio <ul style="list-style-type: none"> • Alergias • Rinitis • Asma • Reumatológico <ul style="list-style-type: none"> • Fibromialgia • Fenómeno de Raynaud • Síndrome de dolor miofascial • Hierlaxitud articular • Síndrome de la articulación témporo/témporo-mandibular • Trastornos del sueño <ul style="list-style-type: none"> • Sueño no reparador • Síndrome de piernas inquietas • Urinario <ul style="list-style-type: none"> • Síndrome de la vejiga irritable
---	--

Tabla 2. Condiciones no excluyentes ²⁻⁹

son similares a los que se dan en la EM/SFC como fatiga, trastornos del sueño, dolor y disfunción neurocognitiva.

* Las enfermedades relacionadas con el diagnóstico diferencial. Si bien los síntomas de una serie de enfermedades pueden imitar una EM/SFC, la presencia de malestar post-esfuerzo y exacerbación de síntomas, una característica clave de la enfermedad, aumenta la probabilidad de EM/SFC como el diagnóstico correcto. Aunque el diagnóstico diferencial para pacientes que presentan fatiga crónica es amplio, aproximadamente un tercio cumple los criterios para la EM/SFC²⁶. No se pueden usar pruebas de laboratorio para diagnosticar la EM/SFC; en cambio, se usan para descartar otras causas de fatiga que impedirían el diagnóstico de SFC/EM. Los Centros de Control y Prevención de Enfermedades de EEUU (CDC, por sus siglas en inglés) y Instituto Nacional de Salud y Excelencia Clínica del Reino Unido (NICE, por sus siglas en inglés) recomiendan un conjunto mínimo de pruebas para pacientes que presentan fatiga crónica²⁷⁻²⁸. En la tabla 4 se enumeran una serie de enfermedades que deben considerarse en el diagnóstico diferencial^{9,11,21,23-25,29}.

Pruebas de laboratorio

En general, estas pruebas no son concluyentes. No se deben realizar de forma sistemática, sino con previa indicación ante la sospecha de infecciones, conectivopatías, trastornos neurológicos o neoplasias y en áreas especializadas¹¹.



A pesar de estar considerablemente debilitadas, la mayoría de las personas con EM/SFC tienen resultados de pruebas de laboratorio de rutina que están dentro de los rangos normales⁹. Se podría solicitar más pruebas para confirmar un diagnóstico de enfermedad que no sea la EM/SFC, si los an-

- **Alteraciones endocrinas:**
 - . Enfermedad de Addison
 - . Síndrome de Cushing
 - . Diabetes
 - . Hipotiroidismo e hipertiroidismo
 - . Menopausia
- **Enfermedades reumatológicas y autoinmunes:**
 - . Lupus
 - . Artritis reumatoide
 - . Polimialgia reumática
- **Infecciones:**
 - . VIH
 - . Enfermedad de Lyme
 - . Tuberculosis
 - . Hepatitis crónica
- **Hematológicas:**
 - . Anemias por déficit de hierro, B12, etc.
 - . Exceso de hierro
- **Alteraciones neurológicas:**
 - . Esclerosis múltiple
 - . Enfermedad de Parkinson
 - . Miastenia gravis
 - . Derivadas del déficit de vitaminas B12
- **Trastornos del sueño:**
 - . Síndrome apnea del sueño
 - . Narcolepsia
- **Digestivas:**
 - . Enfermedad celiaca
 - . Enfermedad de Crohn
- **Otras:**
 - . Trastornos psiquiátricos primarios
 - . Abuso de drogas
 - . Obesidad (IMC40)
 - . Cáncer

Tabla 3. Exclusión de enfermedades activas mediante pruebas de laboratorio y otras pruebas complementarias^{9,11,23-24}.

tecedentes o los resultados de exámenes físicos de una persona así lo señalan. Por ejemplo, si se sospecha una enfermedad autoinmunitaria. Sin embargo, se debe ser cauteloso con la realización exhaustiva de pruebas si no hay presunción clínica, debido al riesgo de obtener resultados falsos positivos³⁰.

Estas pruebas de laboratorio se pueden dividir en pruebas de rutina comunes a todas las enfermedades y en pruebas más específicas, en dependencia de lo registrado en la historia clínica y en el examen físico¹¹. Estas pruebas facilitan la exclusión de enfermedades activas y tratables^{2,9,11,31}, como las expuestas en la tabla 3.

Pruebas de rutina:

- * Hemograma completo y recuento diferencial.
- * Velocidad de sedimentación globular.
- * Electrolitos: sodio, potasio, calcio, fosfato, magnesio.
- * Glucemia en ayunas.
- * Pruebas de función renal: aclaramiento de creatinina, urea, filtración glomerular.
- * Pruebas de función hepática: bilirrubina, alanina aminotransferasa (ALT), fosfatasa alcalina (ALP), niveles de aspartato aminotransferasa (AST), gamma glutamil transpeptidasa (GGT), proteínas totales, relación albúmina/globulina.
- * Proteína C reactiva.
- * Factor reumatoide.
- * Estudio del hierro para evaluar tanto la sobrecarga como la deficiencia: hierro en suero, saturación de transferrina, ferritina, etc.
- * Vitamina B12 y folato sérico.
- * Funcionamiento de la tiroides: tirotropina (TSH), tiroxina libre (T4 libre).
- * Creatina fosfoquinasa (CPK).
- * 25-hidroxicolcalciferol (vitamina D).
- * Análisis de orina.

Serologías y cultivos:

Estas pruebas van dirigidas para la detección de infecciones actuales o recientes. Las mas frecuentemente solicitadas son:

- * Virus de Epstein-Barr (VEB).
- * Citomegalovirus.

- * VIH.
- * Hepatitis.
- * Enfermedad de Lyme.
- * Herpes virus tipo 6.
- * Fiebre Q.
- * Brucella.
- * Toxoplasma.
- * Tuberculosis.
- * Microbiología: heces, garganta, orina, esputo, genitales, según proceda.

Estudio de anemia por vitamina B12 o ácido fólico:

- * Si hay hallazgos de laboratorio anormales, se justifica la realización de más evaluaciones. Por ejemplo, si se identifica una anemia, generalmente se ordenan más pruebas para caracterizar y tratar la anemia.
- * En el caso que no se hayan determinado con las pruebas de laboratorio rutinarias, se debería solicitar la determinación de vitamina B12 y de ácido fólico para detectar su posible deficiencia.
- * La anemia también puede ser un síntoma de presentación de enfermedad celíaca.
- * En los pacientes con deficiencias cognitivas, la evaluación de vitamina B12 y ácido fólico puede ayudar a identificar afecciones subyacentes

Estudio de inmunidad:

- * Anticuerpos antinucleares (ANA).
- * Anticuerpos anticito plasma de neutrófilo (ANCA).
- * Anticuerpos antifosfolípidos.

* Subconjuntos de linfocitos.

o IgA cuantitativa.

* Anticuerpos relacionados con la enfermedad celiaca:

o Anticuerpo tisular transglutaminasa.

o Anticuerpos frente al péptido desamidado de la glia
dina.

o Anticuerpos antiendomiso.

o Anticuerpos antireticulina.

Estudio endocrino/metabólico:

* Cortisol: matutino y posterior.

* Relación renina / aldosterona.

* ACTH.

* Paratohormona.

* Prolactina.

- Autoinmune/Reumatológica:

- . Polimialgia reumática
- . Artritis reumatoidea
- . Lupus eritematoso sistémico

- Cardiovascular:

- . Fatiga por miocardiopatía
- . Cardiopatía isquémica
- . Valvulopatías Cardiacas
- . Foramen oval permeable
- . Hipertensión arterial pulmonar

- Endocrino/Metabólico:

- . Enfermedad de Addison
- . Hiper e hipotiroidismo
- . Hiper e hipocalcemia
- . Hipogonadismo masculino
- . Menopausia
- . Síndrome metabólico
- . Tumores o alteraciones hipofisarias
- . Deficiencia de vitamina B12 o Vitamina D

- Gastrointestinal:

- . Enfermedad celiaca.
- . Alergias o intolerancias alimentarias
- . Enfermedades inflamatorias intestinales.

- Hematológico:

- . Anemias
- . Hemocromatosis
- . Leucemia
- . Síndromes mielodisplásicos

- Infecciones:

- . Virus de Epstein-Barr (VEB)
- . Mononucleosis aguda
- . Enfermedad de Bornholm (Coxsackie)
- . Brucelosis
- . Giardia
- . Hepatitis B o C
- . Leptospirosis
- . Enfermedad de Lyme
- Parvovirus

- Infecciones (continuación)

- . Síndrome de postpolio
- . Fiebre Q
- . Tuberculosis
- . Toxoplasmosis

- Neuromuscular:

- . Esclerosis múltiple
- . Miastenia Gravis
- . Miopatías y neuropatías
- . Enfermedad de Parkinson

- Psiquiatría:

- . Trastorno bipolar
- . Ansiedad
- . Depresión mayor
- . Síndrome de estrés postraumático
- . Trastorno de la personalidad

- Respiratorio:

- . Aspergilosis
- . Asma
- . Sarcoidosis

- Trastornos del sueño:

- . Apnea central del sueño
- . Apnea obstructiva del sueño

. Narcolepsia

- . Movimientos periódicos de las piernas

- Sustancias tóxicas:

- . Abuso de alcohol o drogas
- . Intoxicación por ciguatera
- . Intoxicación por plomo, mercurio
- . Intoxicación por otros metales pesados
- . Intoxicación por organofosforados
- . Intoxicaciones medicamentosas

- Tumores:

- . Cánceres primarios
- . Cánceres secundarios

- Otras:

- . Malformación de Chiari tipo I
- . Síndrome de la Guerra del Golfo

* Testosterona.

* Estradiol.

* Hormona foliculoestimulante.

Otras determinaciones de laboratorio:

* Amilasa sérica.

* Marcadores tumorales, según la orientación clínica.

* Análisis de drogas en orina para la investigación de abuso de sustancias.

* Líquido cefalorraquídeo: los estudios de proteínas han mostrado patrones únicos³² y las concentraciones de ácido láctico^{33,34}, y consecuentemente del pH, también son anormales.

Pruebas de imagen y registro

Imágenes relacionadas con las alteraciones neurológicas:

Los estudios de imágenes cerebrales con SPECT, PET y resonancia magnética han encontrado anormalidades en la materia blanca y gris. Estas anormalidades no son exclusivas de la enfermedad ni se encuentran consistentemente. Sin embargo, pueden proporcionar pistas sobre la fisiopatología de la enfermedad. Los hallazgos incluyen principalmente:

* Reducciones globales de la materia gris³⁵, y áreas de alta intensidad de señal en la materia blanca^{36,37}.

* Atrofia bilateral de la sustancia blanca y anomalía del fascículo arqueado derecho³⁸.

* Metabolismo cerebral de la glucosa y flujo sanguíneo cerebral reducido^{39,40}.

* En el proceso de información entrante, se ha observado un mayor reclutamiento de áreas cerebrales cuando se comparan con controles⁴¹.

* En respuesta a las tareas de imágenes motoras y visuales se ha observado una actividad cerebral más lenta en comparación con los controles⁴².

Por otra parte, cuando se sospeche una esclerosis cerebral hay que solicitar siempre una resonancia magnética^{2,29}.

Alteraciones en el registro del electroencefalografía (EEG):

* Las pruebas relacionadas con la disfunción cognitiva, que puede llegar a ser lo suficientemente graves como para alterar la capacidad de trabajar, pueden demostrar mediante la EEG, que estos trastornos son independientes de cualquier trastorno psicológico coexistente y diferencian a los pacientes afectados de SFC/EM con respecto a grupos de pacientes con depresión y de sujetos sanos^{2,9}.

* Se realizó un estudio de EEG en 50 pacientes con EM/SFC y 50 controles sanos emparejados. Los registros de EEG de la superficie del cuero cabelludo se analizaron mediante la tomografía electromagnética de baja resolución (eLORETA, por sus siglas en inglés) para estimar la distribución tridimensional de las densidades de corriente para un volumen cerebral completo. Sus resultados demuestran una hipoactivación cortical generalizada en pacientes con EM/SFC, como lo demuestra los aumentos cuantificables de delta y la disminución de las bandas de frecuencia beta-2⁴³. Estos hallazgos proporcionaron una cuantificación objetiva de la desregulación del sistema nervioso central (SNC) en pacientes con EM/SFC, sumándose a la literatura existente que demuestra la evidencia de participación del SNC en pacientes con EM/SFC^{35-42,44}.

* El electroencefalograma cuantitativo (qEEG) es otra herramienta, además de las pruebas neuropsicológicas, que muestra anormalidades en pacientes con EM/SFC. El sistema qEEG desarrolla el análisis electroencefalográfico en los dominios de frecuencia que permiten estimar la actividad spectral en los electrodos (topografía) y en las fuentes (tomografía). La alta resolución temporal de las mediciones de qEEG permite la detección de diferencias sutiles en la velocidad y eficiencia en la comunicación neuronal espontánea o la transmisión de información a través del tiempo de patrones oscilatorios generados en diversas áreas corticales y subcorticales^{45,46}. Varios estudios de qEEG en pacientes con

SFC han sugerido que la desregulación cerebral global de las oscilaciones anormales puede estar ejerciendo una influencia negativa sobre la cognición^{47,48}. Otro grupo de investigación realizó un estudio piloto, comparando 50 pacientes con EM/SFC y 50 controles sanos, utilizando el qEEG y la frecuencia alfa máxima en pacientes con EM/SFC para observar el deterioro cognitivo conocido como "niebla cerebral". La frecuencia alfa está asociada con el rendimiento cognitivo y de memoria. Los investigadores encontraron una disminución de la frecuencia alfa máxima en el 58% de la corteza en pacientes con EM/SFC en comparación con el grupo control, por lo que estas mediciones relacionadas con la "niebla cerebral", pueden tener valor pronóstico en la evaluación de pacientes con EM/SFC^{49,50}.

Registros relacionados con la disfunción del sueño:

* Las pruebas recomendadas son la polisomnografía nocturna y la prueba de latencia múltiple del sueño^{2,9,51}.

* Los parámetros polisomnográficos más importantes obtenidos en el síndrome de fatiga crónica son:

- o Baja eficiencia de sueño⁵²⁻⁵⁷.
- o Latencia prolongada de sueño⁵²⁻⁵⁴.
- o Descenso del sueño lento superficial (N1 y N2)⁵⁴.
- o Reducción del sueño REM^{55,56,58,59}.
- o Aumento del sueño REM⁶⁰.
- o Despertares intrasueño^{52,54-56}.
- o Aumento del sueño lento profundo (N3)^{52,57,60-62}.

* Variaciones de la actividad del EEG durante el sueño:

o EEG cuantificado: reducción de la banda de frecuencia alfa y un aumento de las bandas de frecuencia delta, o sea del sueño lento profundo (N3), que normalmente estos parámetros se asocian a un sueño reparador^{57,61,63,64}.

o Patrón alternante cíclico: aumento significativo del porcentaje de patrón alternante cíclico respecto al grupo

control, lo que sugeriría una mayor inestabilidad del sueño^{61,62}.

o Intrusión alfa en el sueño lento: se ha observado una reducción del sueño de onda lenta y latencia prolongada del sueño⁶⁵. Pero este concepto ha ido perdiendo fuerza en el SFC, principalmente debido a dos motivos: uno se han obtenido resultados controvertido^{54-56,66,67}, y el otro es que la intrusión alfa es un parámetro que también se ha descrito en otras entidades como la fibromialgia, la artritis reumatoide, el lupus eritematoso sistémico, el insomnio, el SAHOS, los MPP durante el sueño, e incluso, en pacientes normales⁵¹.

Pruebas cardiovasculares:

* **Radiografía de tórax PA y lateral.** Esta prueba está considerada como básica e inicial^{2,9,11}.

* **Electrocardiograma (ECG)** y monitorización Holter de 24 horas. Algunos pacientes con SFC/EM pueden quejarse de palpitaciones cardíacas y mostrar una taquicardia persistente en reposo. Esta variabilidad de la frecuencia cardíaca en estos pacientes puede ser debida al aumento del tono del sistema nervioso simpático y disminución del tono parasimpático^{68,69}. La monitorización Holter de 24 h puede revelar alteraciones del ritmo cardíaco y cambios en la onda T como inversiones repetitivas oscilantes de la onda T y/o ondas T planas. El ECG también puede documentar las alteraciones del ritmo y los mismos cambios de la onda T⁷⁰.

* **Estudio ecocardiográfico.** Las alteraciones más frecuentes encontradas en los enfermos con SFC/EM son:

o La fracción de eyección en reposo puede ser normal, pero puede verse alterada por cargas de trabajo crecientes⁷¹ o por la bipedestación prolongada⁷². La bipedestación prolongada tiene relación con los síntomas ortostáticos dependientes de una acumulación venosa gravitacional excesiva en la parte inferior del cuerpo que se puede corregir con la compresión venosa de esa parte⁷².

o En algunos pacientes se ha documentado disfunción diastólica. Esta disfunción diastólica (llenado ventricular inadecuado) puede deberse a una falta de energía a nivel celular⁷³.

o Estudios ecocardiográficos han mostrado que pacientes con EM/SFC graves tienen un volumen sanguíneo cardíaco entre un 10% y un 15%, en comparación a los grupos de control. Esta disminución no está relacionada con la contractilidad sino con una condición comórbida de hipovolemia^{71,72}.

o La ecocardiografía es también de gran utilidad para el estudio de las patologías valvulares presentes en las condiciones comórbicas no excluyentes (tabla 2) como en las patologías a considerar en el diagnóstico diferencial (tabla 4).

* **Estudio por resonancia magnética.** Se ha utilizado fundamentalmente para confirmar, mediante la imagen, los hallazgos previos encontrados en los estudios histopatológicos de enfermos con EM/SFC. Las alteraciones más frecuentes encontradas son:

o La resonancia magnética ha mostrado que los pacientes con SFC tienen una masa cardíaca y un volumen sanguíneo notablemente reducidos, en particular el volumen telediastólico, resultando un deterioro significativo del volumen sistólico y del gasto cardíaco⁷⁴.

o Los pacientes con EM/SFC parecen tener un retraso en la liberación de la torsión, correlacionándose negativamente con el índice del volumen telediastólico⁷⁴.

o La resonancia magnética en pacientes con EM/SFC ha mostrado un ventrículo izquierdo de menor dimensión que los controles y con una función levemente reducida. La presencia de fibrosis miocárdica en algunos pacientes sugiere que se pueda justificar la evaluación de la afectación cardíaca con la resonancia magnética, y se convierta en una exploración de imagen adicional⁷⁵.

* **Estudio de la disfunción autonómica mediante la mesa basculante o mesa inclinada.**

o La gravedad de los síntomas ortostáticos predice el estado funcional de los pacientes con EM/SFC y puede provocar una recaída de los síntomas⁶⁸.

o Los pacientes con baja energía, $\leq 3/10$ en la escala de capacidad funcional no son adecuados para este tipo de prueba².

o También se ha encontrado que el síndrome de Ehlers-Danlos y la hiper movilidad articular es mayor en pacientes con EM/SFC que en controles sanos y se asocia con intolerancia ortostática⁷⁶.

* **Prueba de esfuerzo.** La intolerancia al esfuerzo junto con una recuperación prolongada del ejercicio y la exacerbación de los síntomas después del esfuerzo son rasgos característicos del EM/SFC.

o La prueba de oro para medir el grado de intolerancia a la actividad física es la prueba de esfuerzo cardiopulmonar (PE), incluyendo la medición del $VO_2\text{max}$ (consumo de oxígeno máximo)⁷⁶.



o Múltiples estudios han demostrado que el consumo máximo de oxígeno está reducido en casi todos los pacientes con EM/SFC, y que los pacientes con esta enfermedad no pueden reproducir, con diferencias significativas, la mayoría de las mediciones fisiológicas obtenidas en otra PE máxima realizada 24 horas antes, debido a acción de la PE sobre la producción de energía. Además, también encontraron que pacientes con otras enfermedades como la cardíacas y pulmonares graves, a diferencia de los pacientes con EM/SFC, podían replicar el rendimiento que se había medido en otra PE realizada 24 horas antes⁷⁷⁻⁸¹.

o También se ha objetivado que el aumento de la frecuencia cardíaca durante la PE es menor en enfermos con EM/SFC respecto a otros grupos como personas sin discapacidades o enfermos con una amplia gama de afecciones de salud. Este aumento amortiguado de la frecuencia cardíaca se denomina intolerancia cronotrópica (IC). El IC refleja una incapacidad para aumentar adecuadamente el gasto

cardíaco debido a aumentos menores de lo esperado en la frecuencia cardíaca⁸².

o Lógicamente esta prueba no está indicada en pacientes encamados o que serían incapaces de tolerarla.

Pruebas abdominales y urológicas:

Estas pruebas, están fundamentalmente relacionadas con la investigación de las enfermedades comórbidas no excluyentes (tabla 2), la exclusión de enfermedades activas (tabla 3) y con las enfermedades a considerar en el diagnóstico diferencial (tabla 4). Por lo tanto, no son pruebas de rutina sino solicitadas a criterio médico.

* **Ecografía abdominal.** Para algunos autores esta prueba se debería incluir en el primer escalón, junto a la radiología torácica y el ECG¹¹.

* **Gastrointestinales^{2,9}:**

- o Endoscopia.
- o Gastroscoopia.
- o Colonoscopia.
- o Estudio de vaciamiento gástrico.

* **Urinarias^{2,9}:**

- o Citoscopia.

Estudios relacionados con las pruebas genéticas

La EM/SFC es una condición compleja con una etiología multifactorial que involucra múltiples mecanismos como el genético y el sistema inmunitario^{25,83}.

Predisposición genética

* **Sexo femenino.**

o El sexo es un factor predisponente que unos autores citan en la epidemiología⁴, otros en la etiología⁹, y otros lo hacen dentro del apartado correspondiente a la predisposición genética²¹. Se ha sugerido que las tasas más altas se dan en mujeres adultas, en los niños no hay diferencia², y aunque algunos estudio prospectivo pudiera tener algún sesgo en la forma de reclutar la muestra⁸⁴, muchos estudios ba-

sados en la comunidad indican que puede haber una verdadera diferencia de sexo^{85,86}.

* **Estudios gemelares.** Hay varios estudios que han analizado este componente.

o Un estudio realizado en el año 2001 con 146 pares de gemelos hebra-hembra con EM/SFC proporcionó la evidencia que apoya este componente familiar⁸⁷.

o Estudios de gemelos, estudios de antígenos HLA y algunos estudios de secuenciación de genes indican que esta enfermedad, como la mayoría de las enfermedades, tiene un componente genético subyacente⁹. Otros han mostrado una mayor concordancia en gemelos monocigóticos (55%) en comparación con gemelos dicigóticos (19%)⁸⁷⁻⁸⁹.

o Estudios más recientes han llegado a conclusiones similares utilizando componentes principales y análisis de clases latentes para seleccionar genes que puedan tener un componente heredable, comprobando que principalmente está involucrado el eje hipotalámico-pituitario-adrenal (HPA) y las citoquinas⁹⁰⁻⁹¹.

* **Subtipo de poblaciones.**

o Un enfoque común para abordar la heterogeneidad de los síntomas de la enfermedad en muchos estudios es subtipar la población de pacientes, lo que permite que la investigación se centre en el análisis de las diferencias biológicas que subyacen a manifestaciones más específicas de la enfermedad⁹².

o Algunos autores intentaron subtipar pacientes con EM/SFC basándose en los perfiles de expresión génica para abordar factores etiológicos particulares⁹³⁻⁹⁵.

o Una aproximación basada en los síntomas de la enfermedad ha tenido éxito en la identificación de subtipos músculo-esqueléticos, inflamatorios y neurológicos⁹⁶. Por ejemplo, en un reciente estudio controlado, se identificaron dos subgrupos de pacientes con EM/SFC con cambios en la expresión génica después del ejercicio. El subgrupo más grande mostró aumentos en el ARNm para los receptores sensoriales y adrenérgicos y una citoquina. El subgrupo más pequeño contenía la mayoría de los pacientes con intoleran-

cia ortostática, y mostró una disminución posterior al ejercicio en la expresión del gen adrenérgico del receptor α -2A⁹⁷.

* **Polimorfismo de la de la enzima de conversión de la angiotensina (ECA).** Este polimorfismo, que tiene dos alelos el de inserción (I) y el de eliminación (D, por deletion, en inglés), se le ha relacionado con varias patologías y también con la etiología de la fatiga crónica y grave sin explicación médica:

o Influencia del polimorfismo de la ECA. Hoy sabemos que hay factores genéticos que influyen sobre el rendimiento deportivo⁹⁸ y la tolerancia a la altitud⁹⁹. Uno de los posibles factores implicados en estas diferencias es el polimorfismo del gen de la enzima de conversión de la angiotensina, y concretamente predominio del alelo homocigótico de inserción (II). Y este predominio no está sólo asociado con el rendimiento y la altitud, también está relacionado con la supervivencia de los enfermos críticos con SDRA, sepsis meningocócica infantil, trauma grave, estabilidad y tolerancia y estabilidad al ejercicio del enfermo con EPOC o incidencia de edema pulmonar de la altitud⁹⁸⁻¹⁰⁰.

o Polimorfismo de la ECA y síndrome de la Guerra del Golfo. Este polimorfismo también puede contribuir la etiología de la fatiga crónica y grave sin explicación médica. Estudios realizados con veteranos de la Guerra del Golfo y no veteranos con EM/SFC y veteranos y no veteranos sanos que sirvieron de control mostraron un curioso resultado. Hay que recordar, para entender mejor el resultado, que ha sugerido que los síntomas del síndrome de la Guerra del Golfo pueden atribuirse a las vacunas que se administraron a los soldados, por ejemplo, la vacuna contra el ántrax¹⁷⁻¹⁸. La frecuencia del alelo D fue mayor en los veteranos afectados al igual que el genotipo DD en comparación con los veteranos sanos. Entre los veteranos de la Guerra del Golfo con el genotipo DD, el 76% tenía EM/SFC, mientras que sólo el 45% con ID y el 27% con los genotipos II tenían EM/SFC. Curiosamente, no hubo diferencias en la distribución del genotipo I/D en los no veteranos con o sin EM/SFC¹⁰¹. Harán falta más estudios que investiguen si el polimorfismo del gen de la enzima de conversión de la angiotensina está relacionado o no lo está con la EM/SFC, y si lo estuviera, podría ser un biomarcador.

Modificación epigenética

* **La interacción entre el medio ambiente y el desarrollo de la enfermedad** Esta interacción está altamente respaldada, y puede explicarse por la modificación epigenética de algunos genes susceptibles de la modificación¹⁰².

* **Modificaciones epigenéticas.** Se sabe que las modificaciones epigenéticas son mecanismos que modifican la expresión génica a largo plazo en respuesta a un estímulo ambiental^{103,104}. Esta idea ha sido ampliamente respaldada por un número creciente de estudios que han examinado cuidadosamente los cambios epigenéticos asociados con el eje neuroinmunoendocrinológico de la fisiopatología de la enfermedad^{103,105}.

* **La metilación del ADN.** La metilación del ADN es una de las modificaciones epigenéticas más estudiadas. La metilación del ADN es un proceso por el cual se añaden grupos metilo al ADN. La metilación modifica la función del ADN cuando se encuentra en el gen promotor. Esta metilación ocurre en el nucleótido de la citosina, y regula la expresión génica sin interrumpir la secuencia de nucleótidos, y puede surgir a través de factores genéticos, estocásticos y ambientales¹⁰³. Los estudios más recientemente publicados en la metilación del ADN han puesto de manifiesto:

o Referente a los glucocorticoides. Existen modificaciones en la metilación del ADN en el metabolismo celular de la EM/SFC a pesar de una población de pacientes heterogénea. Estos procesos están implicados en la disfunción del eje inmunológico y del eje HPA en la EM/SFC. Las modificaciones epigenéticas asociadas con las diferencias en la sensibilidad a los glucocorticoides, como el aumento de la retroalimentación negativa a los glucocorticoides, pueden ser importantes como biomarcadores para futuras pruebas clínicas. En general, estos hallazgos se alinean con el trabajo reciente en la EM/SFC que apunta hacia un deterioro en la producción de energía celular en esta población de pacientes¹⁰⁶.

o Referente a los linfocitos. Múltiples estudios apuntan a alteraciones en el funcionamiento inmunológico en pacientes con EM/SFC, así como polimorfismos genéticos es-

pecíficos y alteraciones del metiloma del ADN en los linfocitos. Se han encontrado infocitos T en varios loci CpG y regiones con fenotipo EM/SFC. Estas anomalías de metilación están muy próximas a genes implicados en la función inmunológica y el metabolismo celular. También se han encontrado correlaciones significativas de genotipos con modificaciones de metilación asociadas con el EM/SFC. Estos hallazgos destacan el papel de las interacciones epigenéticas y genéticas en enfermedades complejas y sugieren varios elementos genéticos y epigenéticos potencialmente involucrados en los mecanismos de la enfermedad EM/SFC ¹⁰⁷.

o Referente al componente inmunológico. La alteración de los patrones de metilación del ADN se ha relacionado con diversas enfermedades inmunológicas y neurológicas. Como su estado en la EM/SFC sigue siendo incierto, se intentó identificar cambios en los patrones de metilación del ADN que se asocian con la EM/SFC. El análisis de la metilación del ADN en las regiones promotoras reveló 307 promotores metilados diferencialmente. El análisis de esos resultados indicó que los genes asociados con promotores metilados diferencialmente participaron en al menos 15 vías diferentes, principalmente relacionadas con la señalización celular con un fuerte componente inmunológico. Estos hallazgos están en consonancia con estudios previos que indican una desregulación del sistema inmunológico en el EM/SFC. También sugieren un papel potencial de la desregulación epigenética en la patobiología del EM/SFC. Será necesario continuar investigando estos cambios epigenéticos con el fin de implementarlos como posibles marcadores de diagnóstico en el entorno clínico¹⁰⁸.

* **Modificación epigenética e infección.** Los prodromos infecciosos observados en la gran mayoría de los casos de EM/SFC es indicativo de la importancia de esta exposición infecciosa en la regulación genética. Sin embargo, todavía no está claro si la relación entre las modificaciones epigenéticas de genes relacionados con la respuesta inmune adaptativa es la razón por la cual las personas con EM/SFC están predispuestas a contraer infecciones virales, o si la infección es el estímulo ambiental necesario para la modificación epigenética. Se requiere investigación futura para poder resolver dudas sobre el impacto epigenético en el EM/SFC ⁴.

La importancia genética en los mecanismos fisiopatológicos más importantes

Estos mecanismos fisiopatológicos incluyen principalmente a la desregulación de neurotransmisores, alteración del eje HPA y las respuestas inmunoinflamatorias^{109,110}.

* **Desregulación de neurotransmisores.**

o Sistema serotoninérgico. La alteración del sistema serotoninérgico es, posiblemente, la alteración neurotransmisoras más conocida⁸³. Algunos polimorfismos en el transportador de serotonina, los receptores y las enzimas sintéticas están altamente vinculados con la EM/SFC. Nartita et al, publicaron la asociación entre el polimorfismo del gen transportador de la serotonina con esta enfermedad. Encontraron un aumento significativo de variantes alélicas más largas (L y XL) en los pacientes con EM/SFC en comparación con los controles. En comparación con el alelo S, se cree que el alelo L retiene una mayor actividad transcripcional, lo que provoca una disminución de la concentración de serotonina en el espacio extracelular, es decir, de la serotonina activa en la EM/SFC ^{111,112}.

o Catecol O-metiltransferasa (COMT). La COMT es una de las varias enzimas que degradan las catecolaminas (tales como la dopamina, adrenalina y noradrenalina) en los seres humanos. Se ha demostrado que la actividad enzimática de COMT está inversamente relacionada con los niveles de catecolaminas¹¹³. Se ha observado que pacientes con SFC/EM tienen niveles elevados de adrenalina y noradrenalina debido a un genotipo COMT de baja actividad, hecho más frecuentes en adolescentes con EM/SFC ¹¹⁴.

o Acetilcolina. Algunos estudios han relacionado a la acetilcolina en la fisiopatología de la enfermedad. Aunque en pequeñas muestras, se ha identificado alteraciones en un receptor colinérgico SNP y también se ha descrito anticuerpos contra un receptor muscarínico^{115,116}.

o Citoquinas y serotonina. De estas desregulaciones de neurotransmisores las que tienen un apoyo más significativo en la actualidad son aquellas que tienen consecuencias sobre el estado inflamatorio sistémico y los cambios en el genotipo de las proteínas involucradas en la vía serotoninérgica. Se sabe que las citoquinas inflamatorias actúan centralmente para alterar el metabolismo y la liberación de neurotransmisores, incluida la serotonina¹¹⁷.

*Alteración del eje HPA

o A la luz del análisis genético, un estudio identificó que una variación genética en la POMC y el NR3C1 podría contribuir a la fisiopatología de los subgrupos de pacientes con SFC/EM¹¹⁵. La POMC es una molécula precursora de varios péptidos activos del eje hipotalámico-pituitario-adrenal, incluyendo las hormonas estimulante del melanocito (α -MSH), adrenocorticotrópica (ACTH), y β -endorfina. El NR3C1 es un gen receptor de glucocorticoides que influye en la regulación de la función del eje HPA y los niveles de glucocorticoides en la sangre que han estado muy relacionados con la fisiopatología neuroendocrina de la enfermedad^{106,118}. Este hallazgo es coincidente con otros estudios que asocian enfermedad con los polimorfismos en NR3C1¹¹⁹.

*Respuesta inmune inflamatoria

o La desregulación inmune y las reacciones inflamatorias contribuyen a la fisiopatología del SFC/EM, y una predisposición genética puede contribuir a la propagación y persistencia de un estado inflamatorio sistémico leve⁴.

o Smith J et al¹²⁰, identificaron una asociación clara entre los alelos HLA-DQA1 y el SFC/EM.

o Otro grupo que ha investigado los alelos de clase II del antígeno leucocitario humano (HLA) y el receptor para el producto final de glicación avanzada (RAGE, por sus siglas en inglés), encontró una asociación significativa entre HLA-DRB1 y múltiples polimorfismos de RAGE con la patogénesis de SFC/EM¹²¹. El gen HLA-DRB1, que forma parte de la familia de genes HLA, es necesario para producir una proteína que desempeña un papel fundamental en el sistema inmunológico.

o Un estudio realizado mediante una prueba sérica encontró que niveles elevados de activina B junto con los niveles normales de activina A, se relacionaban con la sintomatología diagnóstica de la enfermedad¹²².

o Recientemente, en pacientes con EM/SFC, se han identificado autoanticuerpos contra varios antígenos, incluidos los receptores de neurotransmisores. Las alteraciones metabólicas graves, presuntamente mediadas por autoanticuerpos séricos en esta enfermedad, requieren todavía de

más esfuerzos para determinar el papel real de los autoanticuerpos y su relación con la aparición, mecanismos patológicos, comprensión de la enfermedad y avances terapéuticos¹²³.

o Los espectros Raman de una sola célula (SCRS, por sus siglas en inglés) son perfiles bioquímicos sin etiquetas, que indican huellas dactilares fenotípicas de células individuales. Un estudio que ha utilizado la microespectroscopia Raman unicelular (SCRM) para diferenciar un grupo de pacientes con EM/SFC de otro de personas sanas (grupo control) encontraron que pacientes afectados por la enfermedad presentaban un aumento de fenilalanina celular que pudiera estar relacionada con la disfunción mitocondrial/energética. Por tanto, la fenilalanina se podría utilizar como un biomarcador potencial para el diagnóstico de la EM/SFC mediante la técnica SCRM¹²⁴.

o La relación entre citoquinas y SFC/EM ha sido ampliamente tratada² y continua siendo objeto de investigación. Recientemente se ha sugerido que la reducción de los niveles agrupados de las citoquinas IL-7, IL-16 y VEGF-A puede tener relevancia fisiológica para la enfermedad EM/SFC. Este perfil es específico de la EM/SFC, ya que estos mismos datos analíticos están presentes en enfermedades hepáticas autoinmunes y en infecciosas crónicas, donde la fatiga también es un síntoma importante, pero a diferencia de la EM/SFC en estas enfermedades no se ha podido demostrar los mismos cambios.

Estos hallazgos justifican más estudios en relación a la EM/SFC y las enfermedades superpuestas¹²⁵. Otro estudio donde se planteó determinar que citoquinas séricas podrían estar asociada con la EM/SFC y correlacionadas con la gravedad de la enfermedad y la duración de la fatiga, encontraron que diecisiete citoquinas tuvieron una tendencia lineal ascendente, estadísticamente significativa, que se correlacionó con la gravedad de la EM/SFC: CCL11 (Eotaxina-1), CXCL1 (GRO α), CXCL10 (IP-10), IFN- γ , IL-4, IL-5, IL-7, IL-12p70, IL-13, IL-17F, leptina, G-CSF, GM-CSF, LIF, NGF, SCF y TGF- α . De las 17 citoquinas que se correlacionaron con la gravedad, 13 son proinflamatorias, probablemente contribuyendo a muchos de los síntomas experimentados por los pacientes y estableciendo un fuerte componente del sistema inmunológico de la enfermedad. Sólo CXCL9 (MIG) se correlacionó inversamente con la duración de la fatiga¹²⁶.

o La ausencia de un biomarcador sanguíneo fiable y aceptado en el EM/SFC continúa alentando investigaciones. Aprovechando los avances en nanotecnología, recientemente, se ha publicado un estudio basado en esta técnica, y realizado con muestras sanguíneas, con la finalidad de establecer un biomarcador de diagnóstico y una plataforma de detección de fármacos útil para la EM/SFC. Se trataba de saber como las células inmunes de una persona responden al estrés hiperosmótico. La prueba arrojó resultados precisos, señalando con precisión a todos los pacientes con síndrome de fatiga crónica y a ninguno del grupo control de los individuos sanos¹²⁷.

Podemos concluir que todavía queda mucho camino que recorrer en la búsqueda de un biomarcador fiable y universalmente aceptado.

Bibliografía

- 1.- Brkić S, Tomić S, Ruzić M, Marić D. Chronic fatigue syndrome. *Srp Arh Celok Lek.* 2011;139(3-4):256-261. doi:10.2298 /sarh1104256b
- 2.- Bsted AC, Marshall LM. Review of Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: an evidence-based approach to diagnosis and management by clinicians. *Rev Environ Health.* 2015;30(4):223-249. doi:10.1515/ reveh-2015-0026.
- 3.- Rollnik JD. Das chronische Müdigkeitssyndrom – ein kritischer Diskurs [Chronic Fatigue Syndrome: A Critical Review]. *Fortschr Neurol Psychiatr.* 2017;85(2):79-85. doi:10.1055/s- 0042-121259.
- 4.- Cortes Rivera M, Mastronardi C, Silva-Aldana CT, Arcos-Burgos M, Lidbury BA. Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: A Comprehensive Review. *Diagnostics (Basel).*2019;9(3):91. Pblished2019 Aug 7. doi:10.3390/ diagnostics9030091.
- 5.- Shepherd C. It' s Time for Doctors to Apologise to Their ME Patients. *The Telegraph.* (2015). Disponible en: <http://www.telegraph.co.uk/news/health/12033810/Its-time-for-doctors-to-apologise-to-their-ME-patients.html>. Comprobado: Agosto 2020.
- 6.- National Academies of Sciences Engineering and Medicine [US]. *Ending Discrimination Against People with Mental and Substance Use Disorders: The Evidence for Stigma Change.* Washington, DC: The National Academies Press (2016).
- 7.- Myalgic Encephalomyelitis / Chronic Fatigue Syndrome Advisory Committee. Report to the NHMRC Chief Executive Office (30 April 2019). Disponible en: <https://www.nhmrc.gov.au/file/14332/download?token=DSuT6gAA>. Comprobado: Agosto 2020.
- 8.- Friedman KJ. Advances in ME/CFS: Past, Present, and Future. *Front Pediatr.* 2019;7:131. Published 2019 Apr 18. doi:10.3389/fped.2019.00131.
- 9.- Friedberg F, Bateman L, Bsted A, Davenport T, Friedman K, Gurwitt A, et al. ME/CFS: A Primer for Clinical Practioners. Chicago, IL: IACFS/ME (2014). Disponible en: https://www.iacfsme.org/assets/docs/Primer_Post_2014_conference.pdf. Comprobado: Agosto 2020.
- 10.- Cairns R, Hotopf M. A systematic review describing the prognosis of chronic fatigue syndrome. *Occup Med (Lond).* 2005;55(1):20-31. doi:10.1093/ occmed/kqi013.
- 11.- Barbado Hernández FJ, Gómez Cerezo J, López Rodríguez M, Vázquez Rodríguez JJ. El síndrome de fatiga crónica y su diagnóstico en Medicina Interna. *An Med Interna (Madrid)* 2006; 23: 238-244.
- 12.- Sánchez Rodríguez A, González Maroño C, Sánchez Ledesma M. Síndrome de fatiga crónica: un síndrome en busca de definición. *Rev Clín Esp* 2005; 205: 70-74.
- 13.- Alter HJ, Mikovits JA, Switzer WM, Ruscetti FW, Lo SCh, Kimas N, et al. A multicenter blinded analysis indicates no association between chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis and either xenotropic murine leukemia virus-related virus or polytropic murine leukemia virus. *mBio.* 2012;3(5):e00266-12. Published 2012 Sep 18. doi:10.1128/mBio.00266-12.
- 14.- Rollnik JD. Das chronische Müdigkeitssyndrom – ein kritischer Diskurs [Chronic Fatigue Syndrome: A Critical Review]. *Fortschr Neurol Psychiatr.* 2017;85(2):79-85. doi:10.1055 /s-0042-121259.

- 15.- Bassi N, Amital D, Amital H, Doria A, Shoenfeld Y. Chronic fatigue syndrome: characteristics and possible causes for its pathogenesis. *Isr Med Assoc J.* 2008; 10(1):79-82.
- 16.- Glaser R, Padgett DA, Litsky ML, Baiocchi Ra, Yang EV, Chen M et al. Stress-associated changes in the steady-state expression of latent Epstein-Barr virus: implications for chronic fatigue syndrome and cancer. *Brain Behav Immun.* 2005;19(2):91-103. doi:10.1016/j.bbi. 2004.09.001.
- 17.- Whistler T, Unger ER, Nisenbaum R, Vernon SD. Integration of gene expression, clinical, and epidemiologic data to characterize Chronic Fatigue Syndrome. *J Transl Med.* 2003;1(1):10. Published 2003 Dec 1. doi:10.1186/1479-5876-1-10.
- 18.- Appel S, Chapman J, Shoenfeld Y. Infection and vaccination in chronic fatigue syndrome: myth or reality?. *Autoimmunity.* 2007;40(1):48-53. doi:10.1080/0891693 0701197273.
- 19.- Carod-Artal FJ. Neurological complications of coronavirus and COVID-19. *Complicaciones neurológicas por coronavirus y COVID-19. Rev Neurol.* 2020;70(9):311-322. doi:10.33588/rn.7009.2020179.
- 20.- Hickie I, Davenport T, Wakefield D, Vollmer-Conna U, Cameron B, Vernon SD, et al. Post-infective and chronic fatigue syndromes precipitated by viral and non-viral pathogens: prospective cohort study. *BMJ.* 2006;333(7568):575. doi:10.1136/bmj.38933.585764.AE.
- 21.- Mørch K, Hanevik K, Rivenes AC, e Bødtker JE, Næss H, Stubhaug B, et al. Chronic fatigue syndrome 5 years after giardiasis: differential diagnoses, characteristics and natural course. *BMC Gastroenterol.* 2013;13:28. Published 2013 Feb 12. doi:10. 1186/1471-230X-13-28.
- 22.- Katz BZ, Shiraishi Y, Mears CJ, Binns HJ, Taylor R. Chronic fatigue syndrome after infectious mononucleosis in adolescents. *Pediatrics.*2009; 124(1):189-193. doi:10.1542/peds.2008-1879.
- 23.- Carruthers BM, Jaun Ak, De Meirleir KL, Peterson DL, Klimas NG, Mrtin Lerner A, et al. Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: Clinical Working Case Definition, Diagnostic and Treatment Protocols. *J. Chronic Fatigue Syndr.* 2003;11(1): 7-15.DOI: 10.1300/ J092v11n01_02.
- 24.- Jason LA, Evans M, Porter N, Brown M, Brown A, Hunnell J, et al. The development of a revised Canadian myalgic encephalomyelitis chronic fatigue syndrome case definition. *Am J Biochem Biotechnol.* 2010;6:120-135.
- 25.- Yancey JR, Thomas SM. Chronic fatigue syndrome: diagnosis and treatment. *Am Fam Physician.* 2012;86(8) :741-746.
- 26.- Darbishire L, Ridsdale L, Seed PT. Distinguishing patients with chronic fatigue from those with chronic fatigue syndrome: a diagnostic study in UK primary care. *Br J Gen Pract.* 2003;53 (491):441-445.
- 27.- 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(12) :953-959. doi:10.7326/ 0003-4819-121-12-199412150-00009.
- 28.- National Collaborating Centre for Primary Care (Great Britain), Royal College of General Practitioners. *Chronic Fatigue Syndrome/Myalgic Encephalomyelitis (or Encephalopathy): Diagnosis and Management of Chronic Fatigue Syndrome/Myalgic Encephalomyelitis (or Encephalopathy) in Adults and Children.* London, England: National Collaborating Centre for Primary Care, Royal College of General Practitioners; 2007.
- 29.- Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC). *Encefalomiелitis miálgica/Síndrome de fatiga crónica. Diagnóstico de EM/SFC: Evaluación.* Disponible en: <https://www.cdc.gov/me-cfs/es/proveedores-de-servicios-de-salud/diagnostico/otras-afecciones.html>. Comprobado: Agosto 2020.
- 30.- Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC). *Encefalomiелitis miálgica/Síndrome de fatiga crónica. Diagnóstico de EM/SFC: Evaluación.* Disponible en: <https://www.cdc.gov/me-cfs/es/proveedores-de-servicios-de-salud/diagnostico/evaluacion.html>. Comprobado: Agosto 2020.

- 31.- Arruti M, Avellaneda A, Barbado FJ, de la Cruz J, Díaz-Delgado R, Gutiérrez E, et al. Síndrome de fatiga crónica. *SEMERGEN*. 2009;35:385-405. DOI: 10.1016/S1138-3593(09)72676-0.32.
- 32.- Natelson BH, Weaver SA, Tseng CL, Ottenweller JE. Spinal fluid abnormalities in patients with chronic fatigue syndrome. *Clin Diagn Lab Immunol*. 2005;12(1):52-55. doi:10.1128/CDLI.12.1.52-55.2005.
- 33.- Mathew SJ, Mao X, Keegan KA, Levine SM, Smiyh EL, Heier LA, et al. Ventricular cerebrospinal fluid lactate is increased in chronic fatigue syndrome compared with generalized anxiety disorder: an in vivo 3.0 T (1)H MRS imaging study. *NMR Biomed*. 2009;22(3):251-258. doi:10.1002/nbm.1315.
- 34.- Shungu DC, Weiduschat N, Murrough JW, Mao X, Pillemer S, Dyke JP, et al. Increased ventricular lactate in chronic fatigue syndrome. III. Relationships to cortical glutathione and clinical symptoms implicate oxidative stress in disorder pathophysiology. *NMR Biomed*. 2012;25(9):1073-1087. doi:10.1002/nbm.2772.
- 35.- de Lange FP, Kalkman JS, Bleijenberg G, Hagoort P, van der Meer JW, Toni I. Gray matter volume reduction in the chronic fatigue syndrome. *Neuroimage*. 2005;26(3):777-781. doi:10.1016/j.neuroimage.2005.02.037.
- 36.- Buchwald D, Cheney PR, Peterson DL, Henry B, Wormsley SB, Geiger A, et al. A chronic illness characterized by fatigue, neurologic and immunologic disorders, and active human herpesvirus type 6 infection. *Ann Intern Med*. 1992;116(2):103-113. doi:10.7326/0003-4819-116-2-103.
- 37.- Lange G, DeLuca J, Maldjian JA, Lee H, Tiersky LA, Natelson BH. Brain MRI abnormalities exist in a subset of patients with chronic fatigue syndrome. *J Neurol Sci*. 1999;171(1):3-7. doi:10.1016/s0022-510x(99)00243-9.
- 38.- Zeineh MM, Kang J, Atlas SW, Raman MM, Reiss AL, Norris JL, et al. Right arcuate fasciculus abnormality in chronic fatigue syndrome. *Radiology*. 2015; 274(2):517-526. doi:10.1148/radiol.14141079.
- 39.- Biswal B, Kunwar P, Natelson BH. Cerebral blood flow is reduced in chronic fatigue syndrome as assessed by arterial spin labeling. *J Neurol Sci*. 2011;301(1-2):9-11. doi:10.1016/j.jns.2010.11.018.
- 40.- Yoshiuchi K, Farkas J, Natelson BH. Patients with chronic fatigue syndrome have reduced absolute cortical blood flow. *Clin Physiol Funct Imaging*. 2006;26(2):83-86. doi:10.1111/j.1475-097X.2006.00649.x.
- 41.- de Lange FP, Kalkman JS, Bleijenberg G, Hagoort P, van der Werf SP, van der Werf JWM, et al. Neural correlates of the chronic fatigue syndrome--an fMRI study. *Brain*. 2004;127(Pt 9):1948-1957. doi:10.1093/brain/awh225.
- 42.- Tanaka M, Sadato N, Okada T, Mizuno K, Sasabe T, Tanabe HC, et al. Reduced responsiveness is an essential feature of chronic fatigue syndrome: a fMRI study. *BMC Neurol*. 2006;6:9. Published 2006 Feb 22. doi:10.1186/1471-2377-6-9.
- 43.- Zinn MA, Zinn ML, Valencia I, Jason LA, Montoya JG. Cortical hypoactivation during resting EEG suggests central nervous system pathology in patients with chronic fatigue syndrome. *Biol Psychol*. 2018;136:87-99. doi:10.1016/j.biopsycho.2018.05.016
- 44.- Cook DB, O'Connor PJ, Lange G, Steffener J. Functional neuroimaging correlates of mental fatigue induced by cognition among chronic fatigue syndrome patients and controls. *Neuroimage*. 2007;36(1):108-122. doi:10.1016/j.neuroimage.2007.02.033.
- 45.- Steriade M. Cellular substrates of brain rhythms. In: Niedermeyer E, Lopes de Silva FH, editors. *Electroencephalography: Basic principles, clinical applications and related fields*. Lippincott Williams & Wilkins; New York: 2005. pp. 31-83.
- 46.- Thatcher RW. *Handbook of Quantitative Electroencephalography and EEG Biofeedback*. ANI Publishing; St. Petersburg, FL: 2012. Disponible en: <http://www.anipublishing.com/Introduction%20&%20Certification%20from%20Handbook%20of%20QEEG%20and%20EEG%20Biofeedback.pdf>. Comprobado: Agosto 2020.
- 47.- Angelakis E, Lubar JF, Stathopoulou S, Kounios J. Peak alpha frequency: an electroencephalographic measure of cog-

- nitive preparedness. *Clin Neurophysiol.* 2004;115(4):887-897. doi:10.1016 /j.clinph. 2003.11.034.
- 48.- Hammond DC. Treatment of chronic fatigue with neurofeedback and self- hypnosis. *NeuroRehabilitation.* 2001;16(4):295-300.
- 49.- Zinn ML, Zinn MA, Jason LA. Intrinsic Functional Hypoconnectivity in Core Neurocognitive Networks Suggests Central Nervous System Pathology in Patients with Myalgic Encephalomyelitis: A Pilot Study. *Appl Psychophysiol Biofeedback.* 2016;41 (3):283-300. doi:10.1007/ s10484-016-9331-3.
- 50.- Zin M L, Zin MA, Jason L. Functional Neural Network Connectivity in Myalgic Encephalomyelitis. *Neuroregulation* 2016; 3(1):28-50. DOI: <https://doi.org/10.15540/nr.3.1.28>.
- 51.- Ferré A. Síndrome de fatiga crónica y los trastornos del sueño: relaciones clínicas y dificultades diagnósticas. *Neurología.* 2018;33(6):385-394. doi:10.1016/j.nrl.2015.11.019.
- 52.- Kroenke K, Wood DR, Mangelsdorff AD, Meier NJ, Powell JB. Chronic fatigue in primary care. Prevalence, patient characteristics, and outcome. *JAMA.* 1988;260(7):929-934.
- 53.- Ohayon MM, Partinen M. Insomnia and global sleep dissatisfaction in Finland. *J Sleep Res.* 2002;11(4):339-346. doi:10.1046/j.1365-2869.2002.00317.x.
- 54.- Whelton CL, Salit I, Moldofsky H. Sleep, Epstein-Barr virus infection, musculoskeletal pain, and depressive symptoms in chronic fatigue syndrome. *J Rheumatol.* 1992;19(6):939-943.
- 55.- Unger ER, Nisenbaum R, Moldofsky H, Ce4sta A, Sammut Ch, Reyes M, et al. Sleep assessment in a population-based study of chronic fatigue syndrome. *BMC Neurol.* 2004;4:6. Published 2004 Apr 19. doi:10.1186/1471-2377-4-6.
- 56.- Moldofsky H, Scarisbrick P, England R, Smythe H. Musculoskeletal symptoms and non-REM sleep disturbance in patients with "fibrositis syndrome" and healthy subjects. *Psychosom Med.* 1975;37(4) :341-351. doi:10.1097/00006842 -197507000-00008.
- 57.- Decker MJ, Tabassum H, Lin JM, Reeves WC. Electroencephalographic correlates of Chronic Fatigue Syndrome. *Behav Brain Funct.* 2009;5:43. Published 2009 Oct 6. doi:10.1186/1744-9081-5-43.
- 58.- Tomfohr LM, Ancoli-Israel S, Loredó JS, Dimsdale JE. Effects of continuous positive airway pressure on fatigue and sleepiness in patients with obstructive sleep apnea: data from a randomized controlled trial. *Sleep.* 2011;34(1):121-126. Published 2011 Jan 1. doi:10.1093/sleep/34.1.121.
- 59.- Le Bon O, Neu D, Berquin Y, Lanquart JP, Hoffmann R, Mairesse O, et al. Ultra-slow delta power in chronic fatigue syndrome. *Psychiatry Res.* 2012;200(2-3) :742-747. doi:10.1016 /j.psychres. 2012 .06.027.
- 60.- Qanneta R. Obstructive sleep apnea syndrome manifested as a subset of chronic fatigue syndrome: a comorbidity or an exclusion criterion?. *Rheumatol Int.* 2014;34(3):441-442. doi:10.1007/ s00296-013-2746-8.
- 61.- Guilleminault C, Poyares D, Rosa Ad, Kirisoglu C, Almeida T, Lopes MC. Chronic fatigue, unrefreshing sleep and nocturnal polysomnography. *Sleep Med.* 2006;7(6): 513-520. doi:10.1016/ j.sleep.2006.03.016.
- 62.- Ferré A, Guilleminault C, Lopes MC. Patrón alternante cíclico como signo de inestabilidad cerebral durante el sueño. *Neurología.* 2006;21(6): 304-311.
- 63.- Neu D, Cappeliez B, Hoffmann G, Verbanck P, Linkowski P, Le Bon O. High slow-wave sleep and low-light sleep: chronic fatigue syndrome is not likely to be a primary sleep disorder. *J Clin Neurophysiol.* 2009;26(3):207-212. doi:10.1097/ WNP.0b013e3181a1841b.
- 64.- Armitage R, Landis C, Hoffmann R, Lentz M, Watson M, Goldbert DB, et al. Power spectral analysis of sleep EEG in twins discordant for chronic fatigue syndrome. *J Psychosom Res.* 2009;66(1) :51-57. doi:10.1016/j.jpsychores.2008.08.004.
- 65.- Van Hoof E, De Becker P, Lapp C, Cluydts R, De Meirleir K. Defining the occurrence and influence of alpha-delta sleep in chronic fatigue syndrome. *Am J Med Sci.* 2007;333(2):78-84. doi:10.1097/00000441 -200702000-00003.

- 66.- Morriss R, Sharpe M, Sharpley AL, Cowen PJ, Hawton K, Morris J. Abnormalities of sleep in patients with the chronic fatigue syndrome. *BMJ*. 1993;306(6886) :1161-1164. doi:10.1136 /bmj.306.6886. 1161.
- 67.- Srijithesh PR, Shukla G, Srivastav A, Goyal V, Singh S, Behari M. Validity of the Berlin Questionnaire in identifying obstructive sleep apnea syndrome when administered to the informants of stroke patients. *J Clin Neurosci*. 2011;18(3):340-343. doi:10. 1016/j.jocn.2010.04.048.
- 68.- Costigan A, Elliott C, McDonald C, Newton JL. Orthostatic symptoms predict functional capacity in chronic fatigue syndrome: implications for management. *QJM*. 2010; 103(8):589-595. doi:10.1093/ qjmed/hcq094.
- 69.- Freeman R, Komaroff AL. Does the chronic fatigue syndrome involve the autonomic nervous system?. *Am J Med*. 1997;102(4):357-364. doi:10.1016 /s0002-9343(97)00087-9.
- 70.- Lerner AM, Lawrie C, Dworkin HS. Repetitively negative changing T waves at 24-h electrocardiographic monitors in patients with the chronic fatigue syndrome. Left ventricular dysfunction in a cohort. *Chest*. 1993;104(5):1417-1421. doi:10.1378/chest.104.5.1417
- 71.- Hurwitz BE, Coryell VT, Parker M, Martin P, Laperriere A, Klimas NG, et al. Chronic fatigue syndrome: Illness severity, sedentary lifestyle, blood volume and evidence of diminished cardiac function.
- 72.- Streeten DH, Thomas D, Bell DS. The roles of orthostatic hypotension, orthostatic tachycardia, and subnormal erythrocyte volume in the pathogenesis of the chronic fatigue syndrome. *Am J Med Sci*. 2000;320(1):1-8. doi:10.1097/ 00000441-200007000-00001.
- 73.- Miwa K, Fujita M. Small heart syndrome in patients with chronic fatigue syndrome. *Clin Cardiol*. 2008; 31(7):328-333. doi:10.1002/ clc.20227.
- 74.- Hollingsworth KG, Hodgson T, Macgowan GA, Blamire AM, Newton JL. Impaired cardiac function in chronic fatigue syndrome measured using magnetic resonance cardiac tagging. *J Intern Med*. 2012;271(3):264-270. doi:10.1111 /j.1365- 2796.2011.02429.x.
- 75.- Olimulder MA, Galjee MA, Wagenaar LJ, va Es J, van der Palen J, Visser FC, et al. Chronic fatigue syndrome in women assessed with combined cardiac magnetic resonance imaging. *Neth Heart J*. 2016;24(12):709-716. doi:10.1007 /s12471 -016-0885-8.
- 76.- Rowe PC, Barron DF, Calkins H, Maumenee IH, Tong PY, Geraghty MT. Orthostatic intolerance and chronic fatigue syndrome associated with Ehlers-Danlos syndrome. *J Pediatr*. 1999;135 (4):494-499. doi:10.1016/s0022-3476(99)70173-3.
- 77.- van Campen CLM, Rowe PC, Visser FC. Two-Day Cardiopulmonary Exercise Testing in Females with a Severe Grade of Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: Comparison with Patients with Mild and Moderate Disease. *Healthcare (Basel)*. 2020;8(3):E192. Published 2020 Jun 30. doi:10.3390/ healthcare8030192.
- 78.- Keller BA, Pryor JL, Giloteaux L. Inability of myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome patients to reproduce VO2 peak indicates functional impairment. *J Translat Med*. 2014;12(1):104.
- 79.- Davenport TE, Stevens SR, Baroni K, Van Ness M, Snell CR. Diagnostic accuracy of symptoms characterising chronic fatigue syndrome. *Disabil Rehabil*. 2011;33(19 -20):1768-1775. doi:10.3109/09638288.2010.546936.
- 80.- VanNess JM, Stevens SR, Bateman L, Stiles TL, Snell CR. Postexertional malaise in women with chronic fatigue syndrome. *J Womens Health (Larchmt)*. 2010;19(2) :239-244. doi:10.1089 /jwh.2009.1507.
- 81.- Stevens S, Snell C, Stevens J, Keller B, VanNess JM. Cardiopulmonary Exercise Test Methodology for Assessing Exertion Intolerance in Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome. *Front Pediatr*. 2018;6:242. Published 2018 Sep 4. doi:10.3389/fped.2018.00242.
- 82.- Davenport TE, Lehnen M, Stevens SR, VanNess JM, Stevens J, Snell CR. Chronotropic Intolerance: An Overlooked Determinant of Symptoms and Activity Limitation in Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome?. *Front Pediatr*. 2019;7:82. Published 2019 Mar 22. doi:10.3389/ fped.2019. 00082.

- 83.- Wang T, Yin J, Miller AH, Xiao C. A systematic review of the association between fatigue and genetic polymorphisms. *Brain Behav Immun*. 2017;62:230-244. doi:10.1016/j.bbi.2017.01.007.
- 84.- Faro M, Sàez-Francás N, Castro-Marrero J, Aliste L, Fernández de Sevilla T, Alegre J. Gender differences in chronic fatigue syndrome. *Reumatol Clin*. 2016; 12(2):72-77. doi:10.1016/j.reuma.2015.05.007.
- 85.- Capelli E, Zola R, Lorusso L, Venturini L, Sardi F, Ricevuti G. Chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis: an update. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2010;23(4):981-989. doi:10.1177/039463201002300402.
- 86.- Underhill RA. Myalgic encephalomyelitis, chronic fatigue syndrome: An infectious disease. *Med Hypotheses*. 2015;85(6):765-773. doi:10.1016/j.mehy.2015.10.011.
- 87.- Buchwald D, Herrell R, Ashton S, Belcourt M, Schmaling K, Sullivan P, et al. A twin study of chronic fatigue. *Psychosom Med*. 2001;63(6):936-943. doi:10.1097/00006842-200111000-00012.
- 88.- Schur E, Afari N, Goldberg J, Buchwald D, Sullivan PF. Twin analyses of fatigue. *Twin Res Hum Genet*. 2007;10(5):729-733. doi:10.1375/twin.10.5.729.
- 89.- Kaiser J. *Biomedicine*. Genes and chronic fatigue: how strong is the evidence?. *Science*. 2006;312 (5774):669-671. doi:10.1126/science.312.5774.669.
- 90.- Crawley E, Davey Smith G. Is chronic fatigue syndrome (CFS/ME) heritable in children, and if so, why does it matter?. *Arch Dis Child*. 2007;92 (12):1058-1061. doi:10.1136/adc.2006.110502.
- 91.- Ciregia F, Giusti L, Da Valle Y, Donadio E, Consensi A, Giacomelli C, et al. A multidisciplinary approach to study a couple of monozygotic twins discordant for the chronic fatigue syndrome: a focus on potential salivary biomarkers. *J Transl Med*. 2013;11:243. Published 2013 Oct 2. doi:10.1186/1479-5876-11-243.
- 92.- Whistler T, Unger ER, Nisenbaum R, Vernon SD. Integration of gene expression, clinical, and epidemiologic data to characterize Chronic Fatigue Syndrome. *J Transl Med*. 2003;1(1):10. Published 2003 Dec 1. doi:10.1186/1479-5876-1-10.
- 93.- Kerr JR, Petty R, Burke B, Gough J, Fear D, Sinclair LI, et al. Gene expression subtypes in patients with chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis. *J Infect Dis*. 2008;197(8):1171-1184. doi:10.1086/533453.
- 94.- Jonsjö MA, Wicksell R.K, Holmström L, Andreasson A, Bileviciute-Ljungar I, Olsson GL Identifying symptom subgroups in patients with ME/CFS – relationships to functioning and quality of life. *Fatigue Biomed. Health Behav*. 2017, 5, 33-42. doi: 10.1080/21641846.2017.1287546.
- 95.- Jason LA, Corradi K, Torres-Harding S, Taylor RR, King C. Chronic fatigue syndrome: the need for subtypes. *Neuropsychol Rev*. 2005;15(1):29-58. doi:10.1007/s11065-005-3588-2.
- 96.- Zaturenskaya M, Jason LA, Torres-Harding S, Tryon WW. Subgrouping in Chronic Fatigue Syndrome Based on Actigraphy and Illness Severity. *Open Biol. J*. 2009, 2, 20- 26. doi: 10.2174/1874196700902010020.
- 97.- Light AR, Bateman L, Jo D, Hughen RW, Vanhaisma TA, Light KC, et al. Gene expression alterations at baseline and following moderate exercise in patients with Chronic Fatigue Syndrome and Fibromyalgia Syndrome. *J Intern Med*. 2012;271 (1):64-81. doi:10.1111/j.1365-2796.2011.02405.x.
- 98.- Williams AG, Rayson MP, Jubb M, World M, Woods DR, Hayward M, et al. The ACE gene and muscle performance. *Nature*. 2000;403(6770):614. doi:10.1038/35001141.
- 99.- Thompson J, Raitt J, Hutchings L, Drenos F, Bjargo E, Loset A, et al. Angiotensin-converting enzyme genotype and successful ascent to extreme high altitude. *High Alt Med Biol*. 2007;8:278-285. doi: 10.1089/ham.2007.1044
- 100.- Avellanas Chavala ML. Un viaje entre la hipoxia de la gran altitud y la hipoxia del enfermo crítico: ¿qué puede enseñarnos en la comprensión y manejo de las enfermedades críticas?. *Med Intensiva*. 2018;42 (6):380-390. doi:10.1016/j.medin.2017.08.006.

- 101.- Vladutiu GD, Natelson BH. Association of medically unexplained fatigue with ACE insertion/deletion polymorphism in Gulf War veterans. *Muscle Nerve*. 2004;30(1):38-43. doi:10.1002/mus.20055.
- 102.- Falkenberg VR, Whistler T, Murray JR, Unger ER, Rajeevan MS. Acute psychosocial stress-mediated changes in the expression and methylation of perforin in chronic fatigue syndrome. *Genet Epigenet*. 2013;5:1-9. Published 2013 Jan 28. doi:10.4137/GEG.S10944.
- 103.- Petronis A. Epigenetics as a unifying principle in the aetiology of complex traits and diseases. *Nature*. 2010;465(7299):721-727. doi:10.1038/nature09230.
- 104.- Komaroff AL. Inflammation correlates with symptoms in chronic fatigue syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2017;114(34):8914-8916. doi:10.1073/pnas.1712475114.
- 105.- Suarez-Alvarez B, Rodriguez RM, Fraga MF, López-Larrea C. DNA methylation: a promising landscape for immune system-related diseases. *Trends Genet*. 2012;28(10):506-514. doi:10.1016/j.tig.2012.06.005.
- 106.- de Vega WC, Herrera S, Vernon SD, McGowan PO. Epigenetic modifications and glucocorticoid sensitivity in Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS). *BMC Med Genomics*. 2017;10(1):11. Published 2017 Feb 23. doi:10.1186/s12920-017-0248-3.
- 107.- Herrera S, de Vega WC, Ashbrook D, Vernon SD, McGowan PO. Genome-epigenome interactions associated with Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome. *Epigenetics*. 2018;13(12):1174-1190. doi:10.1080/15592294.2018.1549769.
- 108.- Trivedi MS, Oltra E, Sarria L, Rose N, Beljanski V, Fletcher MA, et al. Identification of Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome-associated DNA methylation patterns. *PLoS One*. 2018;13(7):e0201066. Published 2018 Jul 23. doi:10.1371/journal.pone.0201066.
- 109.- Rajeevan MS, Dimulescu I, Murray J, Falkenberg VR, Unger ER. Pathway-focused genetic evaluation of immune and inflammation related genes with chronic fatigue syndrome. *Hum Immunol*. 2015;76(8):553-560. doi:10.1016/j.humimm.2015.06.014.
- 110.- Smith AK, Dimulescu I, Falkenberg VR, Narasimhan S, Heim C, Vernon S.D. et al. Genetic evaluation of the serotonergic system in chronic fatigue syndrome. *Psychoneuroendocrinology*. 2008;33(2):188-197. doi:10.1016/j.psyneuen.2007.11.001
- 111.- Narita M, Nishigami N, Narita N, Yamaguti K, Okado N, Watanabe Y, et al. Association between serotonin transporter gene polymorphism and chronic fatigue syndrome. *Biochem Biophys Res Commun*. 2003;311(2):264-266. doi:10.1016/j.bbrc.2003.09.207.
- 112.- Narita M, Narita N. *Nihon Rinsho*. 2007;65(6):997-1002.
- 113.- Meyer-Lindenberg A, Kohn PD, Kolachana B, Kippenhan S, McInerney-Leo A, Nussbaum R, et al. Midbrain dopamine and prefrontal function in humans: interaction and modulation by COMT genotype. *Nat Neurosci*. 2005;8(5):594-596. doi:10.1038/nn1438.
- 114.- Hall KT, Kossowsky J, Oberlander TF, Ted J, Saul J.P, Wyller V.B, et al. Genetic variation in catechol-O-methyltransferase modifies effects of clonidine treatment in chronic fatigue syndrome. *Pharmacogenomics J*. 2016;16(5):454-460. doi:10.1038/tmj.2016.53.
- 115.- Smith AK, White PD, Aslakson E, Vollmer-Conna U, Rajeevan MS. Polymorphisms in genes regulating the HPA axis associated with empirically delineated classes of unexplained chronic fatigue. *Pharmacogenomics*. 2006;7(3):387-394. doi:10.2217/14622416.7.3.387.
- 116.- Loebel M, Grabowski P, Heidecke H, Bauer S, Hanitsch LG, Wittke K, et al. Antibodies to β adrenergic and muscarinic cholinergic receptors in patients with Chronic Fatigue Syndrome. *Brain Behav Immun*. 2016;52:32-39. doi:10.1016/j.bbi.2015.09.013.
- 117.- Maes M, Ringel K, Kubera M, Anderson G, Morris G, Galecki P, et al. In myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome, increased autoimmune activity against 5-HT is associated with immuno-inflammatory pathways and bacterial translocation. *J Affect Disord*. 2013;150(2):223-230. doi:10.1016/j.jad.2013.03.029.
- 118.- Goertzel BN, Pennachin C, de Souza Coelho L, Gurbaxani B, Maloney EM, Jones JF. Combinations of single nu-

cleotide polymorphisms in neuroendocrine effector and receptor genes predict chronic fatigue syndrome. *Pharmacogenomics*. 2006;7(3): 475-483. doi:10.2217/14622416.7.3.475.

119.- Rajeevan MS, Smith AK, Dimulescu I, et al. Glucocorticoid receptor polymorphisms and haplotypes associated with chronic fatigue syndrome. *Genes Brain Behav*. 2007;6(2):167-176. doi:10.1111/j.1601-183X.2006.00244.x.

120.- Smith J, Fritz EL, Kerr JR, Cleare AJ, Wessely S, Matthey DL. Association of chronic fatigue syndrome with human leucocyte antigen class II alleles. *J Clin Pathol*. 2005;58(8):860-863. doi:10.1136/jcp.2004.022681.

121.- Carlo-Stella N, Bozzini S, De Silvestri A, et al. Molecular study of receptor for advanced glycation endproduct gene promoter and identification of specific HLA haplotypes possibly involved in chronic fatigue syndrome. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2009;22(3):745-754. doi:10.1177/039463200902200320.

122.- Lidbury BA, Kita B, Lewis DP, Hayward S, Ludlow H, Hedger MP, et al. Activin B is a novel biomarker for chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis (CFS/ME) diagnosis: a cross sectional study. *J Transl Med*. 2017;15(1):60. Published 2017 Mar 16. doi:10.1186/s12967-017-1161-4.

123.- Sotzny F, Blanco J, Capelli E, Castro-Marrero J, Steiner S, Murovska M, et al. Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome - Evidence for an autoimmune disease. *Autoimmun Rev*. 2018;17 (6): 601-609. doi: 10.1016/j.autrev. 2018.01.009.

124.- Xu J , Potter M , Tomas C , Elson JL, Morten KJ, Poulton J, et al. A new approach to find biomarkers in chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis (CFS/ME) by single-cell Raman micro-spectroscopy [published correction appears in *Analyst*. 2019 Jul 7;144(13):4121]. *Analyst*. 2019;144(3):913-920. doi:10.1039/c8an01437j.

125.- Landi A, Broadhurst D, Vernon SD, Tyrrell DL, Houghton M. Reductions in circulating levels of IL-16, IL-7 and VEGF-A in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. *Cytokine*. 2016;78:27-36. doi:10.1016/j.cyto.2015.11.018.

126.- Montoya JG, Holmes TH, Anderson JN, Maecker HT, Rosenberg-Hasson Y, Valencia IJ, et al. Cytokine signature associated with disease severity in chronic fatigue syndrome patients. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2017;114(34):E7150-E7158. doi:10.1073/pnas.1710519114.

127.- Esfandyarpour R, Kashi A, Nemat-Gorgani M, Wilhelmy J, Davis RW. A nanoelectronics-blood-based diagnostic biomarker for myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS). *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2019;116(21):10250-10257. doi:10.1073/pnas.1901274116.

6

Valoración funcional

*Juan Carlos Segovia Martínez
Francisco Javier López-Silvarrey Varela
Andrea Suárez Segade*



INTRODUCCION:

Dado que hay un capítulo sobre los antecedentes históricos como del concepto y diagnóstico de la enfermedad, realizaremos un breve resumen y nos adentraremos en el objetivo específico de este capítulo.

La Encefalomiелitis Miálgica (EM) y/o el Síndrome de Fatiga Crónica (SFC), son dos entidades clínicas que a lo largo de la historia han seguido, dependiendo del momento, caminos independientes y paralelos^{1,2}.

En un primer momento, año 1938, la EM/SFC se describió como una enfermedad neuromuscular específica¹⁻³, y en los

años 1950 se le describió su forma epidémica^{2,4}. Fue en el año 1956 cuando, por primera vez, se reconoce a la EM como una entidad clínica¹.

En el año 1988, se describe por primera vez un proceso caracterizado por: “fatiga debilitante crónica o recurrente, acompañado de una serie de síntomas y relacionado con la infección por Virus de Epstein Bar, y otros agentes, denominándole “Síndrome de etiología y epidemiología⁵⁻⁸”.

Aunque la etiología del SFC permanece desconocida, se produjeron diferentes intentos para la redefinición de esta enfermedad, como los realizados en 1994 por Fukuda et al⁹⁻¹⁵, en 2003 por Carruters et al¹⁰, en 2007 por la NICE Clinical Guidelines^{11,13}, en 2010 por Jason et al y Carruthers^{12,14}.

Así pues, Con la aparición de la EM/SFC en el año 1988⁶, la EM pasa a un segundo plano, durante un período que discurre hasta el año 2011, fecha en que Carruters et al¹², desarrollan un nuevo consenso internacional, recuperando el concepto de EM para un pequeño grupo de pacientes incluidos dentro del concepto de SFC.

En el año 2015, The Department of Health and Human Services, the National Institutes of Health, the Agency for Healthcare Research and Quality, the Centers for Disease Control and Prevention, the Food and Drug Administration, and the Social Security Administration, solicitan al “Institute of Medicine (IOM) of Academies of Sciences, Engineering and Medicine”, la creación de un grupo de expertos que examinen los datos basados en evidencia sobre EM y SFC.

Como resultado de este grupo de trabajo se publica el “Beyond Myalgic Encephalomyelitis / Chronic Fatigue Syndrome: Redefining an Illness”, en el que se establecen nuevos criterios que faciliten los conocimientos, el diagnóstico temprano y los cuidados de la enfermedad¹⁵.

El IOM, en este mismo documento, recomienda que se modifique el nombre de ambas enfermedades, incluyéndolas dentro de un nuevo concepto, “Systemic Exertion Intolerance Disease” (SEID), “Enfermedad por intolerancia al esfuerzo sistémico”, que capte y refleje las características medulares de las enfermedades¹⁵.

Esta nueva denominación debería ir acompañada por un nuevo código en el “International Statistical Classification of Di-

seases and Related Health Problems, Tenth Revision” (ICD-10), que distinga esta definición de las previas¹⁵.

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS:

Al igual que en la introducción, realizaremos una pequeña incursión en los criterios diagnósticos para entender el por qué de la valoración funcional, a través de la ergometría. Para profundizar más sobre el diagnóstico hay que acudir al capítulo específico.

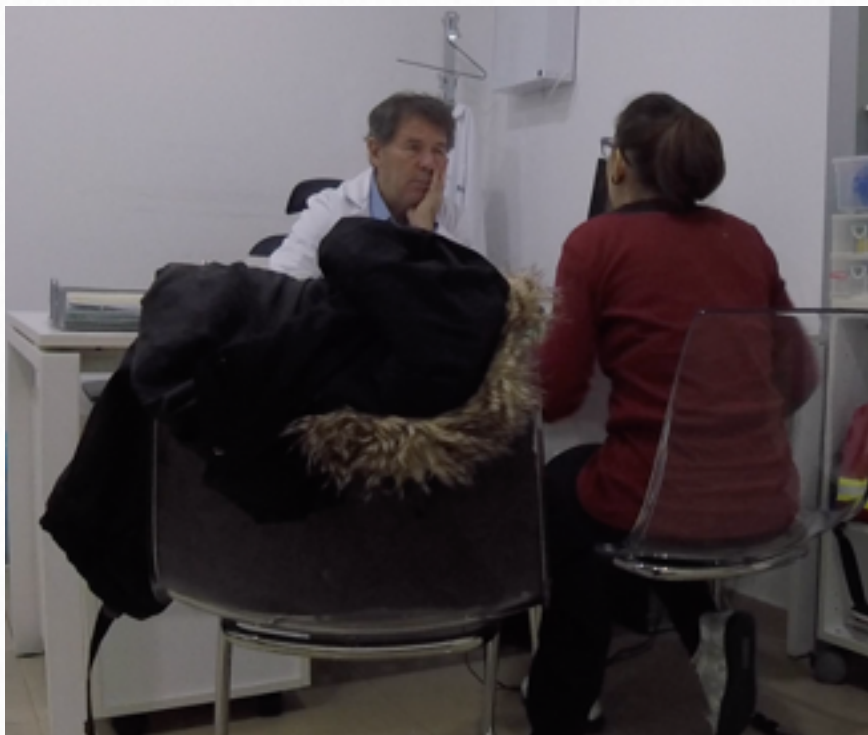
Debido al desconocimiento de la etiología y como resultado de la ausencia de una prueba “gold standar” para el diagnóstico de la enfermedad, la mayoría de los criterios se han establecido en base a la opinión de grupos de expertos.

La historia nos deja diferentes criterios como: la CFS “Case Definition”⁹, la ME/CFS “Canadian Consensus Criteria”¹⁰, la “Clinical Guidelines”^{11,12}, y la ME/CFS “Revised Canadian Consensus Criteria”^{16,17}, que han ido sufriendo modificaciones, hasta que aparece el “ME International Consensus”¹³. En este último se recogen los criterios que conforman el diagnóstico de un paciente con Encefalomiélitis Miálgica¹⁶:

1. Agotamiento neuroinmune post-esfuerzo (PENE)¹⁸.
2. Al menos 1 síntoma de 3 en las siguientes cuatro categorías de deterioro neurológico:
 - a. Deterioro neurocognitivo.
 - b. Dolor.
 - c. Trastornos del sueño.
 - d. Trastornos neurosensoriales, percepción, motores.
3. Al menos 1 síntoma de 3, en las siguientes cinco categorías:
 - a. Síntomas gripales.
 - b. Susceptibilidad a infecciones virales con recuperación prolongada.
 - c. Trastornos gastrointestinales.
 - d. Trastornos genitourinarios.
 - e. Sensibilidad a alimentos, fármacos, sustancias químicas, olores.

4. Al menos un síntoma relacionado con la producción y el transporte de energía:

- a. Cardiovascular.
- b. Respiratorio.
- c. Inestabilidad termostática.



d. Intolerancia a temperaturas extremas.

El consenso ha venido siendo utilizado con éxito, pero últimamente y como resultado de un arduo trabajo del “Institute of Medicine (IOM) of Academies of Sciences, Engineering and Medicine”, se publica la ME/CFS-SEID (Medicine Institute 2015)¹⁵, que contempla que para el diagnóstico de EM/SFC-SEID, deben cumplirse los tres síntomas o criterios siguientes:

1. Incapacidad significativa para recuperar la capacidad funcional anterior al comienzo de la enfermedad (laboral, educativa, social o personal), que se prolongue más de 6 meses y se acompaña de fatiga característica (reciente comienzo, no deriva de esfuerzo, no alivia con reposo).

2. Síndrome o enfermedad post-esfuerzo.

3. Sueño no reparador.

Y con, al menos una de las dos siguientes manifestaciones:

1. Deterioro cognitivo.

2. Intolerancia ortostática.

El síndrome o enfermedad post-esfuerzo, el sueño no reparador y el deterioro cognitivo debe ser moderado-severo, y manifestarse en el sujeto en más del 50% del tiempo.

En todos los consensos, se establecen una serie de patologías que excluirían el diagnóstico, y un grupo de co-morbilidades que suelen asociarse a la ME/CFS o SEID^{15,18}.

En este punto, debemos establecer tres tipos de clasificaciones, en función de las manifestaciones de los pacientes (Clínica), de los resultados de la prueba de esfuerzo (Funcional) y de las tablas de discapacidad (Discapacidad y/o Incapacidad laboral)

CLASIFICACIONES

* CLINICA

* FUNCIONAL

* DISCAPACIDAD

* INCAPACIDAD

CLASIFICACIÓN CLÍNICA:

Es aquella que nos refiere el paciente tras la anamnesis y se rige por unas tablas que lo dividen en 4 categorías¹³. Hay que tener en cuenta que es una valoración subjetiva, con relación a lo que el paciente siente que puede o no puede hacer. Pero aún así, es un dato a tener en consideración, a la hora de tratar con el paciente, conociendo de primera mano lo que es capaz de hacer o no.

Existe suficiente evidencia que la fatiga que presentan los pacientes con EM/SFC, es profunda, no deriva de un esfuerzo excesivo y no se recupera con el reposo¹⁹. Esto provoca una reducción o incapacidad para alcanzar los niveles de función laboral, educacional, social o personal, previos a la enfermedad²⁰.

En función de la información obtenida en la anamnesis o mediante cuestionarios específicos^{13,16,21-31}, sobre la repercusión que su enfermedad tiene en las actividades de la vida

diaria, laboral y de ocio, se clasifican a los pacientes con EM/SFC en 4 categorías clínicas¹³ (TABLA I).

Grado I	Fatiga ocasional u oscilante. Sin limitación significativa (<50%) en la actividad laboral y cotidiana.
Grado II	Fatiga oscilante, ocasional, pero sin mejora. Con marcada limitación (>50%) en la actividad laboral y cotidiana.
Grado III	Fatiga marcada continua. Limita permanentemente (>80%) todo tipo de actividad laboral y cotidiana.
Grado IV	Fatiga extrema. Precisa ayuda de otras personas para las actividades personales básicas. Imposibilita autonomía en actividades cotidianas.

Tabla I. Grados de afectación clínica, según la percepción del paciente

CLASIFICACIÓN FUNCIONAL:

Es aquella que se deriva de los resultados obtenidos tras una ergometría de esfuerzo.

El síndrome, enfermedad, o fatiga post-esfuerzo (SFPE), es un cuadro en el que se exacerban, todos o alguno de los síntomas que presentan los pacientes con EM/SFC, que se desencadena por un esfuerzo físico o mental excesivo, y que conduce a una reducción en la capacidad funcional^{9,10,13,32}.

Los desencadenantes del SFPE pueden ser múltiples, describiéndose como tales: esfuerzo físico^{31,33,34}, esfuerzo cognitivo³⁵⁻³⁸, estrés emocional³⁹ y otros (traumatismo, problemas de sueño, infección, etc.)⁴⁰⁻⁴⁴.

El comienzo del SFPE puede comenzar inmediatamente, tras un desencadenante, o retrasarse horas o días tras finalizar el estímulo que lo precipita. En este sentido encontramos estudios donde el SFPE apareció rápidamente, tras 30 minutos del estímulo⁴⁵, mientras que otros mostraron el cuadro tras 1 a 7 días de finalizar el esfuerzo^{33,46-49}.

La duración del SFPE es imprevisible, puede durar minutos, horas, días, semanas e incluso meses^{32,41}.

Los pacientes con EM/SFC experimentan fatiga más severa^{50,51} y más prolongada que los controles sanos activos⁵¹ y que los sedentarios^{39,50,52}.

La prevalencia del SFPE entre los pacientes con criterios diagnósticos de EM/SFC varía entre el 69 y el 100%^{14,30,53-56}. Esto contrasta con la prevalencia del SFPE en otras poblaciones: entre el 4-8% en sanos^{14,57} y entre el 19-64% en otras patologías, depresión, esclerosis múltiple^{57,58}.

PRUEBAS DIAGNÓSTICAS

Aunque los estudios de investigación han constatado múltiples diferencias en las mediciones biológicas del SFC/EM, todavía no hay una prueba validada para diagnosticar la enfermedad en la práctica clínica. No obstante, existen numerosas pruebas diagnósticas que pueden servir para identificar otras enfermedades causantes de fatiga o afecciones comórbidas frecuentes en los afectados de SFC/EM. Por ejemplo, se puede evaluar la intolerancia ortostática realizando una prueba de inclinación de la NASA (test de verticalidad) o una prueba de mesa basculante, durante un período de entre 10-20 minutos y 30 minutos como máximo, para determinar si existe hipotensión mediada neuralmente^{59,60}. La prueba de Reserva Aérea (TestRtest) para estudiar el grado de afectación funcional y objetivar el malestar post-esfuerzo en el re-test.

Además de ayudar al diagnóstico, estas pruebas también pueden ser útiles para elaborar un plan para enseñar a los pacientes qué es la fatiga postesfuerzo y la manera de gestionarla dosificando su actividad, administrar la energía física, cognitiva y emocional para no sobrepasar los límites específicos de cada paciente, para prevenir o reducir la fatiga postesfuerzo. Los diarios de actividades y los monitores de actividad y frecuencia cardíaca son útiles para que los pacientes entiendan cuándo están sobrepasando sus límites energéticos específicos.

TEST DE ESFUERZO CARDIOPULMONAR. Su utilidad en el diagnóstico y clasificación de los pacientes con EM/SFC^{51,61-66}.

La carencia de marcadores biológicos específicos, el desconocimiento de la causa y el tratamiento de la EM/SFC, contribuye a que los pacientes afectados sufran una falta de comprensión, atención e interpretación de su problema, conduciendo a muchos profesionales a considerarlo un trastorno psicossomático⁶⁷.

El test de esfuerzo cardiopulmonar (ergoespiometría) (TECP-E), es un método estandarizado y aceptado para analizar la respuesta fisiológica al esfuerzo, tanto en población general sana, sedentaria y en diferentes patologías^{3,4,66-77}.

La elección del ergómetro para realizar la prueba es otro elemento a tener en cuenta. Por regla general se utiliza para la valoración de la salud el cicloergómetro o el tapiz rodante⁷⁸⁻⁸¹.

Existe un consenso general de que la característica fundamental de una prueba de esfuerzo ha de ser el aumento de la intensidad de ejercicio sea gradual y no abrupta. Aunque, hay autores que defienden un test estable de duración fija, como es el test de los “seis minutos de marcha”⁸², de forma general, hay un consenso de realizar una prueba incremental^{4,67,74,76,81,83}. Así mismo, hay autores que defienden la realización de pruebas submáximas (<75% de la FCMT) para valorar una SFC. Sin embargo concluyen, que la predicción del VO₂ max basado en un VO₂ Submax, puede ser útil para analizar diferencias entre grupos o efectos de los tratamientos, pero no para propósitos clínicos individuales^{61,84}.

La prueba de esfuerzo representa, no sólo, la comprobación de los cambios electrocardiográficos durante el esfuerzo. Se han de valorar también los cambios hemodinámicos, metabólicos, clínicos y subjetivos^{3,81,85-91}, así como los biomecánicos, térmicos, etc.

Los protocolos varían desde una prueba de esfuerzo máxima incremental, dos pruebas máxima y supramáxima con un intervalo de descanso, en el mismo día⁷⁰ - y dos pruebas máximas separadas por 24 h^{18,67,70,92-93}. La prueba de esfuerzo cardiopulmonar (CPET) realizadas durante 2 días consecutivos (CPET de 2 días) se utilizan para identificar biomarcadores inducidos por fatiga y post-esfuerzo que pueden discriminar entre pacientes de SFC/EM y controles sanos. Se ha realizado un protocolo incremental en ciclo-ergómetro, comenzando con un período inicial de dos minutos de reposo, a partir del cual realizamos un test en rampa desde 0 vatios

durante dos minutos vamos incrementando la carga 10 vatios cada minuto en el caso de las mujeres y 20 vatios en el caso de los hombres⁹⁴, hasta alcanzar criterios Internacionales de Pruebas Máxima. (alcanzar al menos el 90% de la Frecuencia cardiaca predicha por edad y sexo⁹⁵, respiratory exchange ratio (RER)>1.1, RPE≥17^{38,96}).



Repetimos el test a las 24 horas en las mismas condiciones.

Se realiza con monitorización ergoespiométrica –electrocardiográfica, tensión arterial, saturación y térmica continua (Biopac system).

Se toman muestras de lactato sanguínea en el lóbulo de la oreja, o en el pulpejo de un dedo de la mano, en basal- esfuerzo máximo y durante la recuperación.

Cuando se analiza la realización en forma de incremento de escalones o de rampa (aumento progresivo), se observa una mejora en los resultados biomecánicos, cuando se utiliza la rampa, manteniéndose valores de VO₂ similares, entre ambas metodologías⁹⁷.

INDICACIONES	CONTR. RELATIVAS	CONTR.ABSOLUTAS
Valoración de la tolerancia al ejercicio y de los factores limitantes al mismo.	Miocardiopatía hipertrófica.	Infarto agudo de miocardio reciente (3-5 días).
Objetivación de la limitación de la capacidad de esfuerzo.	Estenosis de arteria coronaria izquierda o equivalente.	Angina inestable.
Análisis de los factores limitantes de la capacidad de esfuerzo.	Estenosis valvular moderada.	Arritmia no controlada sintomática.
Diagnóstico diferencial entre disnea de origen respiratorio, cardíaco, por simulación o por falta de condición física.	Hipertensión arterial en reposo severa no tratada (sistólica mayor de 200 mmHg y/o diastólica mayor de 120 mmHg).	Endocarditis activa, miocarditis o pericarditis aguda.
Estudio de la disnea no explicada mediante pruebas en reposo.	Taquiarritmias o bradiarritmias.	Estenosis aórtica severa sintomática
Valoración funcional, pronóstico y detección de alteraciones que se producen o empeoran acusadamente con el ejercicio en enfermedades pulmonares crónicas (enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedades intersticiales, fibrosis quística, hipertensión pulmonar crónica, diagnóstico de broncoespasmo inducido por el ejercicio).	Bloqueo aurículo-ventricular de alto grado.	Insuficiencia cardíaca no controlada. Tromboembolismo pulmonar o infarto pulmonar. Síncope.
Valoración de la incapacidad-discapacidad.	Hipertensión pulmonar significativa.	Insuficiencia respiratoria (saturación de oxígeno en reposo inferior al 85%).
Prescripción y evaluación de los resultados en rehabilitación cardiopulmonar o en programas de entrenamiento físico.	Anormalidades electrolíticas.	Asma no controlada.
Valoración de los efectos de las intervenciones terapéuticas.		Trombosis de extremidades inferiores.
Valoración funcional previa al trasplante cardíaco.		Sospecha de aneurisma disecante.
Evaluación diagnóstica, funcional y terapéutica de la cardiopatía isquémica.		Alteración aguda no cardiopulmonar que afecte a la realización del ejercicio o que se agrave con él (infección, fracaso renal, tirotoxicosis, etc).
Valoración pre y postoperatoria en el trasplante pulmonar o en cirugía resectiva.		

Tabla II. Indicaciones, contraindicaciones relativas y absolutas a una ergometría de esfuerzo^{65,78,101}

El análisis de gases espirados durante un TECP-E, proporciona medidas en reposo, a través de un esfuerzo incremental, en el máximo esfuerzo y en recuperación. Esto permite una visión panorámica de diferentes parámetros metabólicos, cardiovasculares, pulmonares, en momentos relevantes, el umbral anaeróbico (UA) y el máximo esfuerzo y la recuperación, que ayudan a discernir la causa de cualquier intolerancia al ejercicio^{60,69,71,75,100}.

A la hora de escoger la ergometría de esfuerzo, para valorar cualquier patología, hay que tener en cuenta las distintas indicaciones, contraindicaciones relativas y las contraindicaciones absolutas que aparecen en la tabla II.

La adaptación de este método estandarizado, validado y reproducible para la valoración de los pacientes con EM/SFC, es de gran utilidad en la demostración de las anomalías relacionadas con el SFPE que presentan estos pacientes. Así, el TECP-E, en dos días consecutivos (TECP-E1, TECP-E2) proporcionan evidencias sobre la fisiopatología del SFPE y ayuda a manifestar, cuantificar el deterioro funcional, y contribuye al diagnóstico y clasificación de los afectados por EM/SFC^{74-77,92,98,99}.

PARÁMETROS RELEVANTES EN EL/LA TECP-E:

En los últimos tiempos, se ha intentado optimizar la utilidad del/la CPET-E en la valoración funcional de la población general sana, sedentaria, y con diferentes patologías^{74,75,102}.

Para ello se utilizan diferentes variables que relacionamos en las tablas III, IV y V:

VARIABLES ERGOESPIROMÉTRICAS	DEFINICIÓN
VO ₂ Pico (ml/kg/min)	Consumo pico de O ₂ en últimas fases esfuerzo. Existen diferentes formas de expresarlo, con su relación de transferencia, como son en METS, Calorías o Kícalorías
% VO ₂ Pico Predicho	% del VO ₂ PICO teórico, en función de la edad, peso y sexo, que alcanza el sujeto.
Curva ▲VO ₂ /W	Evolución de la curva incremental VO ₂ en relación carga W.
VO ₂ UA (ml/kg/min)	Consumo de O ₂ en el umbral aeróbico (VT ₁)
% VO ₂ -UA vs VO ₂ Pico	% que representa el VO ₂ -UA en relación en el VO ₂ pico
VO ₂ UAn (ml/kg/min)	Consumo de O ₂ en el umbral anaeróbico (VT ₂)
% VO ₂ -UAn vs VO ₂ Pico	% que representa el VO ₂ -UAn en relación en el VO ₂ pico
RER Pico	Valor pico de la Tasa intercambio respiratorio (VCO ₂ /VO ₂)
Curva de parámetros ergoespirométricos	Valoración de la evolución de las curvas de la ventilación, VO ₂ , VCO ₂ , RER

Tabla III. Variables ergoespirométricas utilizadas en la valoración funcional

VO₂ PICO:

Uno de los principales datos que se obtienen en un TECP-E, es el Consumo Máximo de Oxígeno en máximo esfuerzo (VO₂ pico), parámetro altamente fiable (diferencia test-retest ≤7%)^{103,104,105} y reproducible ($r \geq 0,95-0,99$)^{104,106,107}, tanto en adultos sanos y activos⁹⁸, como en adultos inactivos^{103,105}, en niños¹⁰⁸ y en pacientes con diferentes patologías^{86,109-116}.

El VO₂ pico es un parámetro reconocido como, indicador objetivo de capacidad funcional, marcador cuantitativo de severidad y predictor de mortalidad específica por enfermedad coronaria y de mortalidad global por cualquier otra causa^{78,100,104, 117-123}.

El descenso del VO₂ pico, que muestran los pacientes con EM/SFC oscila entre el 30-91%, cuando los comparamos con controles sanos de su mismo grupo de edad y se-

xo^{36,64,77,124-128}.

Aunque los valores de VO₂ pico sean bajos, podrían considerarse relacionados con el bajo nivel de actividad, y dejar de ser marcador de EM/SFC. Por ello se propone compararlo con grupos de población sedentaria, y en cualquier caso evaluar este parámetro en el TECP-E267. Los valores de las tablas son los mismos para todas las edades y se sabe que el VO₂ disminuye con la edad; Por lo tanto, nos parece mas riguroso compararlos con “clones sanos” del paciente⁶⁰.

Pero para valorar que una prueba es válida, es decir que ha alcanzado su máximo valor hay que prestar atención a varios indicadores^{104,121,123,129-138} como son:

*La frecuencia cardiaca máxima. Sabremos que ha alcanzado la frecuencia cardiaca máxima cuando obtenga, al menos el 85% de su frecuencia cardiaca máxima teórica^{115,139}.

* VO₂ max. La curva de VO₂ se aplana, a pesar de seguir aumentando la intensidad^{114,140}.

VARIABLES VENTILATORIAS	DEFINICIÓN
M.V. Oscilante	Variaciones del V _E /V _{CO2} >15% durante > 60% TECP-E
V _E /V _{CO2} Reposo	Valores reposo del equivalente ventilatorio del CO ₂ .
▲ V _E /V _{CO2}	Incremento equivalente ventilatorio de CO ₂ en el/la TECP-E
V _E /VO ₂ Pico	Valor pico del equivalente ventilatorio de O ₂ .
V _E Pico/MVV	Relación entre ventilación máxima en CPET-E y MVV
PEF Pre-Post TECP	Valores de PEF previo y posterior al TECP-E
FEV1.0 Pre-Post TECP	Valores de FEV1.0 previo y posterior al TECP-E
Curvas Flujo/Volumen	Morfología ambas curvas Pre y Post-CPET-E (¿Obstructiva?)

Tabla IV. Variables ventilatorias utilizadas en la valoración funcional

VARIABLES CARDIOVASCULARES	DEFINICIÓN
FC Reposo	Valor de la frecuencia cardiaca en reposo.
FC Máxima	Valor de la frecuencia cardiaca en máximo esfuerzo.
% FC Máxima Teórica	Porcentaje de la FC máxima en relación a la FCM teórica.
▼ FC 1min Recuperación	Diferencia en la FC máxima y la FC tras 1 min de recuperación
Presión Arterial en reposo	Cifras de presión arterial (diastólica y sistólica) en reposo.
Curva de presión arterial	Monitorización de la curva tensional, a lo largo de la prueba
Presión arterial máxima	Cifras de presión arterial en esfuerzo máximo.
Saturación de O ₂	Monitorización de la saturación de oxígeno durante la prueba
Registro de ECG (-)	Sin Arritmias, Ectopias o Cambios Repolarización
Registro de ECG NO limitante	Con alteraciones ECG, pero no limitantes.
Registro de ECG limitante	Con alteraciones ECG, pero sí limitantes.
Criterios de finalización	Causa de finalización: fatiga, fatiga piernas, angina, disnea...
Escala de Borg	Nivel alcanzado en la escala percepción subjetiva esfuerzo, tanto a nivel cardiovascular como de extremidades inferiores.

Tabla V. Variables cardiovasculares utilizadas en la valoración funcional

* RER o RQ máx: Es la relación entre VCO_2/VO_2 . Cuando se obtiene un valor superior a 1,1, considerándolo por muchos autores como parámetro preferente frente la frecuencia cardiaca, por su variabilidad^{101,130,140}. Por lo tanto, se requiere que la prueba alcance este nivel para determinar como válida la prueba.

* Lactato máximo en sangre: Se requiere valores superiores a 8 mMol/L¹⁴²⁻¹⁴⁵.

La incapacidad de los pacientes con EM/SFC de reproducir en el TECP-E2, el VO_2 pico dentro de los límites establecidos (7%), permite detectar deterioros funcionales no encontrados en el TECP-E1. Esto indica un estado fisiopatológico y proporciona una excelente medida de los efectos del SFPE, en la capacidad funcional y tolerancia a la actividad

que presentan estos sujetos^{77,98,124,140,146}.

La utilización de un único test de esfuerzo, que demuestre bajos valores de VO_2 pico, podría ser insuficiente para objetivar la mala respuesta de estos pacientes al ejercicio^{77,98} pues, aunque un grupo importante de ellos muestran descensos significativos en este parámetro, otros muestran valores similares o tan solo levemente inferiores a los controles en este parámetro, otros muestran valores similares o tan solo levemente inferiores a los controles sanos sedentarios^{37,125-127,146,147}. Es por ello que desde hace tiempo se justifica la realización de dos tests de esfuerzo consecutivos en 24/48 horas^{67,70,148}.

Hay que tener en consideración distintos aspectos que interaccionan con el VO_2 max y que pueden condicionar a la obtención de falsos positivos o negativos, como son^{78,149-151}:



- * La genética
- * La edad
- * El sexo
- * La termorregulación
- * El tipo de ejercicio
- * El peso
- * El entrenamiento

La genética. El VO_2 max está condicionado genéticamente con una variabilidad de un 20-30% dependiendo de los autores^{70,91,108,152}.

La edad. El VO_2 max va evolucionando, según la gráfica, hasta obtener un máximo de sus valores sobre la edad de 18 A 25 años, en valor absoluto y sobre los 15 en valor relativo al peso, que va disminuyendo conforme vamos cumpliendo años. Por lo tanto, si comparamos los resultados de las tablas de normalidad sin tener en cuenta este dato, podemos estar incurriendo en falsos positivos o negativos¹⁵³.

El sexo. Se sabe que la mujer obtiene resultados mas bajos que los varones

La termorregulación. Las desviaciones de temperatura hacia un lado u otro, de los valores estables, hace que el organismo tienda a neutralizarlas, utilizando parte de su energía. Se sabe que este tipo de pacientes sufren alteración térmica, por lo que están continuamente regulando su temperatura y gastando mas energía que una persona normal, en este proceso¹⁰.

La masa muscular implicada. Se obtienen valores mas altos de VO_2 cuando se realizan ejercicios donde se utilice mas masa muscular. Es decir, en una carrera sobre cinta rodante, se obtienen valores de un 10% más altos que en cicloergómetro^{66,69}.

Es por ello, que la elección del ergómetro, tal y como comentamos anteriormente, para realizar la prueba es otro elemento a tener en cuenta. Por regla general se utiliza para la valoración de la salud el cicloergómetro o el tapiz rodante⁷⁸⁻⁸⁰.

Sin embargo, la tendencia a realizar la prueba en este último, se debe a que hay un menor riesgo de caída, ya que el equilibrio esta estrechamente relacionado con la fatiga, que en el

CLASE FUNCIONAL DE WEBER	VO_2 PICO (ml/kg/min)	DETERIORO FUNCIONAL
A	> 20	Ausente o Ligero
B	16 - 20	Ligero-Moderado
C	10 - 15	Moderado-Severo
D	< 10	Severo

TABLA VI. Clase funcional de Weber en relación al VO_2 max

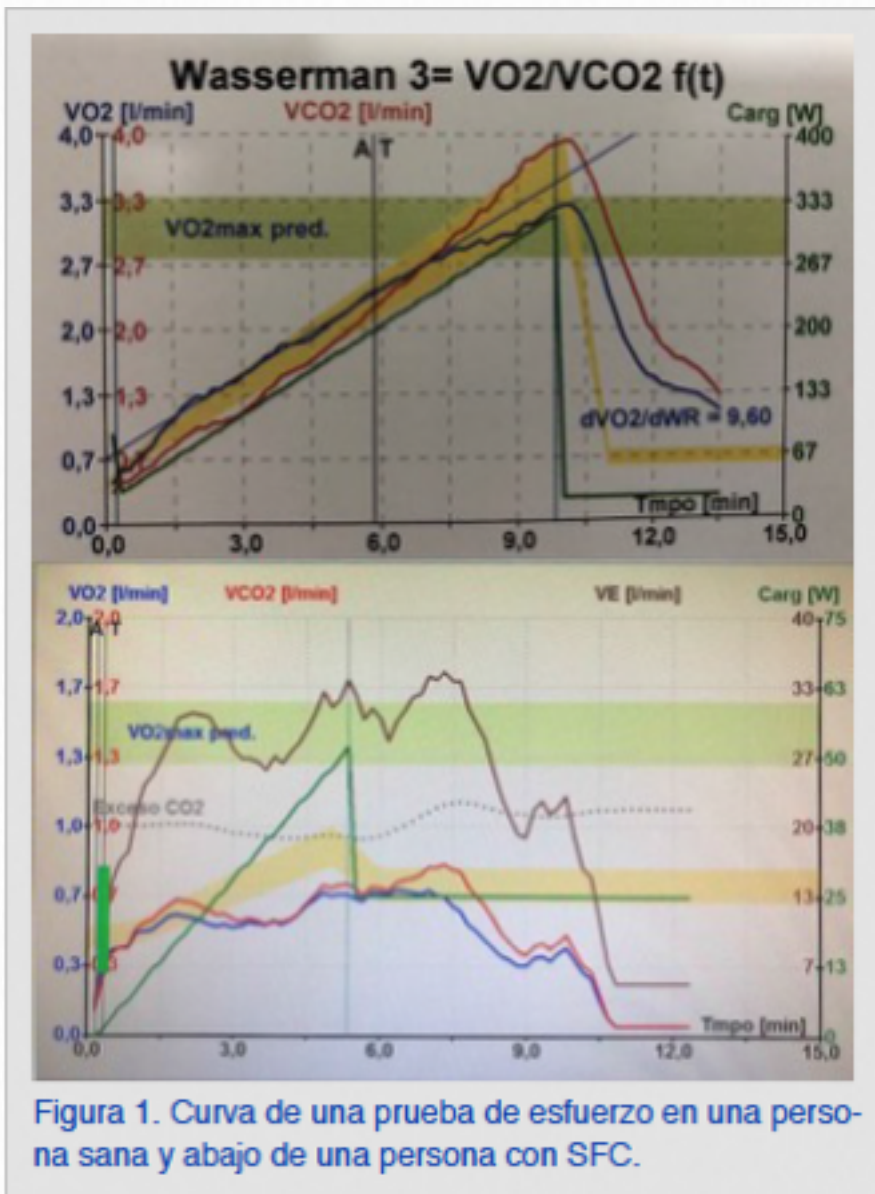
tapiz. Además en el cicloergómetro, nos permite la recogida de parámetros de control como la tensión arterial, la saturación de O_2 o la lactacidemia, cosa que no nos permitiría en el tapiz. Si observamos la gráfica en función de las distintas actividades deportivas, se observa cuales obtienen valores más altos de VO_2 ⁶⁹.

El peso. Se sabe que según aumenta el peso, se obtienen menores resultados. Es fácil de entender, si utilizamos el símil de un coche cargado o sin cargar. El cargado utilizará más combustible para un mismo rendimiento o no podrá recorrer la misma distancia que uno que no está cargado^{69,100}.

El entrenamiento. Numerosos trabajos hablan de la evolución del VO_2 max a través del entrenamiento¹⁵⁴. En condiciones normales una persona obtiene el primer umbral o UA

CLASE FUNCIONAL DE WEBER	VO_2 UAn (ml/kg/min)	DETERIORO FUNCIONAL
A	> 14	Ausente o Ligero
B	11-14	Ligero-Moderado
C	8-11	Moderado-Severo
D	< 8	Severo

TABLA VII. Clase funcional de Weber en relación al Umbral Anaeróbico



entre el 50 y el 80% del VO₂ max y el segundo umbral o UAn, entre el 70 y el 100% (Realizamos esta consideración de VT₁ y VT₂, ya que no hay un consenso generalizado sobre la terminología de umbral aeróbico y anaeróbico, aunque si en los conceptos). Cuanto más a la derecha estén ambos umbrales el aprovechamiento del volumen de oxígeno que tenga esa persona será mayor. El problema es que en una persona con un bajo VO₂, como es el caso de los pacientes de SFC, el margen de maniobra para trabajar es muy peque-

ño. Este apartado se tratará en el capítulo específico para ello.

UMBRAL AERÓBICO (UA)

A la hora de definir el umbral aeróbico (UA) y anaeróbico (UAn) vamos a utilizar, entre otros parámetros:

- * El equivalente ventilatorio para el oxígeno que es el cociente entre la ventilación en litros por minuto y el consumo de oxígeno en litros por minuto (V_E/VO₂). Es un parámetro que indica la cantidad de aire en litros que debe ventilarse para que el organismo pueda utilizar un litro de oxígeno^{69,100,140,152}.
- * El equivalente ventilatorio para el dióxido de carbono es el cociente entre la ventilación en litros por minuto y la cantidad de CO₂ expulsada en litros por minuto (V_E/VCO₂). Expresa la relación entre el aire ventilado y el CO₂ expulsado. Los dos parámetros son indicadores del grado de eficiencia de la ventilación pulmonar^{69,100,140,141,152}.

El hecho de valorar el UA, aunque para el diagnóstico no tenga valor específico para el diagnóstico, se basa en que es una medida orientativa de cara a la planificación de prescripción de las actividades o los ejercicios a realizar.

UMBRAL ANAERÓBICO (UAn)

El TECP-E2, además de caídas notables en el VO₂ pico y la carga en máximo esfuerzo, refleja modificaciones en otros parámetros submáximos en los umbrales metabólicos, como son, el VO₂ en el umbral aeróbico y anaeróbico (VO₂-UA y VO₂-UAn), así como la carga sub-máxima (W-UA y W-UAn) a este nivel. Todos ellos permiten sacar a la luz la baja capa-

cidad funcional y la mala respuesta al ejercicio con escaso poder de recuperación de los pacientes con EM/SFC^{77,98,116,124,146}.

El UA representa la intensidad de ejercicio en la que la vía anaeróbica empieza a contribuir para pasar posteriormente al UAn haciéndolo de forma tan significativa a la obtención de energía que provoca

Grados de afectación	VO ₂ max ml/kg/min	METS 1 MET = 3,5 ml/kg/min	Rel VO ₂ real/ Teórica	Trabajo realizable
Sin afectación objetiva	>25	>7,1	>80%	>ligero
Leve	21 - 25	5,7 - 7	60 - 80%	Sedentario
Moderada	15 - 20	4,3 - 5,6	40 - 60%	Ninguno
Severa	11 - 15	2,9 - 4,3	20 - 40%	Ninguno
Muy severa	≤10	<2,8	≤ 20%	Ninguno

Tabla VIII. Grados de afectación de la fatiga anormal en función del resultado de la prueba de esfuerzo

bral conduce rápidamente a la fatiga y no puede ser sostenida^{79,116,144,151,155-158}.

VARIABLES	CLASE I	CLASE II	CLASE III	CLASE IV	Valoración
VO2 PICO (ml/kg/min)	> 20	16-20	10-15,9	< 10	I II III IV
% VO2 Predicho	>80%	75 – 79%	50 – 74%	<50%	I II III IV
VO2 en UAn	≥11		≤11		I II III IV
SO2	Estable	▼ >5% en CEPT			I II III IV
MV oscilante	NO			SI	I II III IV
▲VE/VC02	<30	30 – 35,9	36 – 44,9	≥ 45	I II III IV
PETCO2 Reposo	36 – 42 mmHg		<36 mmHg		I II III IV
PETCO2	3-8 mmHg		< 3 mmHg		I II III IV
% VE/MVV	≤ 0,80		≥ 0,80		I II III IV
PEF Pre-Post	Sin cambios		▼ ≥ 15%		I II III IV
FEV1.0 Pre-Post	Sin cambios		▼ ≥ 15%		I II III IV
Curva Flujo/Vol	Normal		Obstrutivo		I II III IV

Tabla IX. Parámetros propuesta para la evaluación del paciente.

un incremento no lineal en el Ph, lactato y CO₂ sanguíneo y muscular, con respecto al incremento en el VO₂^{79,151,155-157}.

El estímulo ventilatorio que se deriva de esta situación permite la detección de los UA y UAn, no sólo por la curva del lactato en sangre sino, también, por cambios en diferentes parámetros ventilatorios registrados en el TECP-E (Umbral ventilatorio)^{79,116,144,151,155-158}.

VARIABLES	CLASE I	CLASE II	CLASE III	CLASE IV	Valoración
▼ FC 1min RECUPERA	▼ > 12 lpm 1º minuto		▼ ≤ 12 lpm 1º minuto		I II III IV
PA REPOSO	▲ PA	Aplanamiento curva ▲ PA		▼ PA	I II III IV
PA MÁXIMA	▲ 10 mmHg/MET		▲ 20 mmHg/MET		I II III IV
REGISTRO ECG (Arritmias, Ectopias, Alteraciones, ST)	Sin alteraciones	No obligan a detener el CPET-E		Obligan a detener el CPET-E	I II III IV
SINTOMAS FINAL	Fatiga inferiores	extremidades	Angina excesiva	Disnea	I II III IV

Tabla X. Parámetros propuesta para la evaluación del paciente.

Mientras el VO₂ pico es un buen reflejo de la capacidad de producir máxima energía, el VO₂-UA (Consumo O₂ en UA) y la W-UA (carga de trabajo en UA) son dos parámetros recogidos en uno de los momentos más importantes, desde el punto de vista metabólico en un ejercicio continuo e incremental, indicando el inicio de la dificultad para seguir una actividad y el VO₂-UAn (Consumo O₂ en UAn) y la W-UAn (carga de trabajo en UAn) indicando la incapacidad para mantener trabajo continuado pues, la actividad por encima de este um-

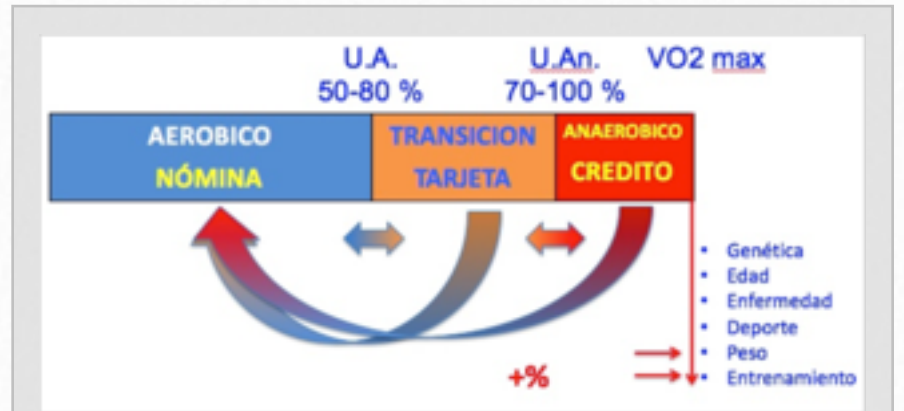


Figura 2. El metabolismo, de una forma reducida, se compone de tres segmentos, la fase aeróbica, delimitada desde el reposo hasta el umbral aeróbico (UA), que en condiciones normales puede oscilar entre un 50 y un 80% de su VO₂max; la fase de transición que va desde el UA hasta el umbral anaeróbico (UAn), localizándose éste, desde el 70 al 100% de su VO₂max. Y la fase anaeróbica, que va desde el UAn hasta el VO₂max. En los pacientes de EM/SFC podemos encontrar los umbrales metabólicos fuera de estos rangos^{60,66,69,86}.

Al igual que ocurría con el VO₂ pico, la determinación del VO₂-UA y el VO₂-UAn son estables en el tiempo con el mismo tipo de TECP, mostrando una fiabilidad y reproducibilidad entre el 7-12% en sujetos sanos^{105,159} y en enfermos con diferentes patologías^{110,140} incluida la EM/SFC^{124,146}.

Al ser el VO₂-UA y el VO₂-UAn una medida fiable y reproducible, cualquier descenso significativo, se traduce un deterioro en la capacidad de proporcionar energía por la vía aeróbica⁶⁷.

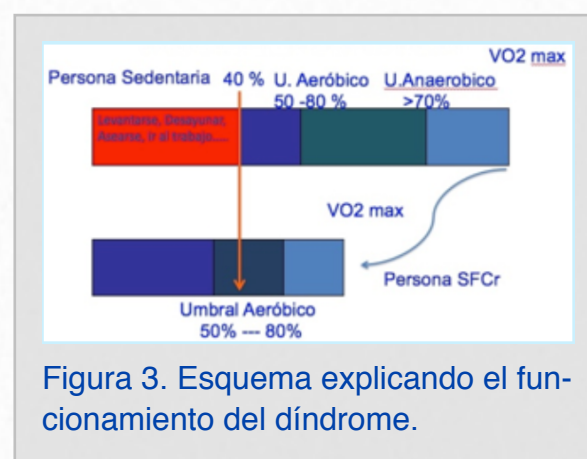


Figura 3. Esquema explicando el funcionamiento del díndrome.

En los pacientes sanos se utiliza, de forma aproximada, un 40% del VO₂ max, para las actividades cotidianas. En los pacientes con EM/SFC, estas actividades cotidianas suponen

mucho más de ese 40%, dado que el VO₂ max obtenido es mucho más bajo. Dependiendo de los paciente, puede llegar a valores cercanos o superiores al 100% de su VO₂

max, por lo que le es imposible seguir al mismo ritmo, o incluso, dependiendo de la gravedad, realizar las tareas más básicas (figura 2 y 3).

CRITERIOS VALORACIÓN:

Tradicionalmente, la capacidad funcional de un individuo se ha clasificado en función del VO₂ pico. Definido como el VO₂ más elevado alcanzado en un TECP-E incremental y máximo, expresado en ml/kg/min o en METs (1 MET= 3,5 ml/kg/min)¹⁶⁰.

Los valores normales de este parámetro, en población sana varían, en función de la edad, el sexo, la temperatura ambiental, el peso y el nivel de actividad física, mostrando valores entre 15/25 m/kg/min octogenarios sanos (mujeres y varones respectivamente) y 80/90 ml/kg/min (jóvenes deportistas de esquí de fondo de élite, mujeres y hombres respectivamente)⁷⁴.

CLINICA	FUNCIONAL (ml/kg/min)				DISCAPACIDAD	
	* Porcentaje del consumo de O ₂ en relación a la población sedentaria de igual peso, edad y sexo				Clase	%
	MUJER		HOMBRE			
Grado	VO2	% Sed*	VO2	% Sed*		
		>100		>100	I	0
I	>19,05	>74	>28,15	>81	II	1 – 24
II	19,04 – 15,00	73 – 62	28,14 – 23,40	80 – 64	III	24 – 49
III	14,99 – 12,70	61 – 50	23,39 – 15,60	63 – 44	IV	50 – 70
IV	<12,70	<50	<15,60	<44	V	>70

Tabla XI. Criterios para la asignación del porcentaje de Discapacidad atribuible a deficiencias del SFC en función del VO₂ obtenido tras ergometría de esfuerzo máxima

El deterioro funcional puede establecerse mediante TECP-E incremental y máximo a través del VO₂ pico^{137,138,160}:

Hay que valorar que la clasificación funcional de Weber del deterioro funcional a través del VO₂ max, no establece diferenciación por sexo.

Cuando la capacidad funcional del individuo es tan baja que no permite la realización de pruebas máximas, se recurrió a los valores del VO₂-UA, obtenidos igualmente en un TECP-E

incremental submáximo, expresado en ml/kg/min, como parámetro para clasificar funcionalmente a los sujetos¹⁶⁰.

Los valores normales de este parámetro submáximo, para población sana, se sitúan entre el 50 y el 75% del VO₂ pico⁷⁴. Pero para evaluar el deterioro funcional, podemos utilizar los valores relativos al peso, de acuerdo a la siguiente clasificación¹⁶⁰. Al igual que ocurría con el VO₂ max, en la clasificación funcional de Weber del deterioro funcional, la valoración a través del umbral anaeróbico, no establece diferenciación por sexo.

Igualmente podemos aplicar la siguiente tabla de clasificación que, se basa en los valores de VO₂ máximo en ml/kg/min y en el porcentaje que éste representa sobre el VO₂ máximo teórico¹²⁸, y que permite establecer la intensidad del trabajo que podría afrontar cada sujeto.

Como ya hemos comentado, en los últimos años se intenta optimizar el uso de los parámetros ergoespirométricos en la clasificación funcional de población sana, sedentaria y con patologías^{4,74-76,161}. Fruto de ello, en la siguiente tabla, recogemos los diferentes parámetros utilizados, y los datos que determinan cada una de las categorías funcionales en para los valores obtenidos en cada uno de ellos (tabla IX y Tabla X)⁵⁵.

El hecho de tener varios parámetros, a parte del VO₂ max, nos permite afinar más en el grado de afectación funcional.

El metabolismo, de una forma reducida, se compone de tres segmentos, la fase aeróbica, delimitada desde el reposo hasta el umbral aeróbico (UA), que en condiciones normales puede oscilar entre un 50 y un 80% de su VO₂max; la fase de transición que va desde el UA hasta el umbral anaeróbico (UAN), localizándose éste, desde el 70 al 100% de su VO₂max. Y la fase anaeróbica, que va desde el UAN hasta el VO₂max. En los pacientes de EM/SFC podemos encontrar los umbrales metabólicos fuera de estos rangos (Figura 3)^{60,66,69,86}.

DISCAPACIDAD e INCAPACIDAD

Se dice que se tiene discapacidad, cuando se presenta una patología, disfunción o alteración del organismo que merme o impida realizar las actividades de la vida cotidiana, otorgando un índice porcentual, que superando el 33% supone una

discapacidad positiva, pudiendo obtener un segundo escalon de discapacidad si este porcentaje supera el 65%¹⁶²⁻¹⁶⁴.

Por otro lado, se denomina incapacidad, cuando esta patología, disfunción o alteración del organismo que merme o impida realizar la actividad laboral correspondiente. Por lo tanto en esta ocasión, ya no depende sólo de la disfunción, sino si ésta me impide desarrollar un determinado puesto laboral (I. Total) o cualquier tipo de trabajo (I. Absoluta)

Aunque discapacidad e Incapacidad guardan relación, ya que una misma enfermedad puede suponer ambas situaciones, puede suceder que se tenga una sin tener la otra, o viceversa. Por ejemplo una persona que pierde visión en un ojo, le impedirá realizar su trabajo si es taxista o piloto (I. Total) pero le permitirá realizar una vida casi normal (15% discapacidad). Por otro lado, una persona en una silla de ruedas con trabajo administrativo tendrá una discapacidad del 65%, pero no incapacidad¹⁶².

La obtención de un valor en la ergometría de esfuerzo nos va a permitir dar un valor numérico a esa fatiga y, dependiendo de la clase funcional obtenida en la misma^{4,73-75,128,160}, cada paciente mostrará un grado de discapacidad, expresado en porcentaje, tal como ya se reflejaba en la última Guía de Valoración de la discapacidad para otras patologías tales como respiratorias o cardíacas¹⁶².

Bibliografía

1. Acheson, D.E. A new clinical entity? *Lancet* 1956, 267, 789–790.
2. Acheson, E.D. The clinical syndrome variously called benign myalgic encephalomyelitis, Iceland disease and epidemic neuromyasthenia. *Am. J. Med.* 1959, 26, 569–595.
3. Arena R, Myers J, Guazzi M. The clinical and research applications of aerobic capacity and ventilatory efficiency in heart failure: an evidence-based review. *Heart Fail Rev.* 2008 Jun;13(2):245-69.
4. Arena R., and K.E. Sietsema. Cardiopulmonary Exercise Testing in the Clinical Evaluation of Patients With Heart and Lung Diseases. *Circulation* (2011); 123:668-680.
5. Jason, L. A., A. Boulton, N. S. Porter, T. Jessen, M. G. Njoku, and F. Friedberg. 2010a. Classification of myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome by types of fatigue. *Behavioral Medicine* 36(1):24-31.
6. Arroll, M. A., E. A. Attree, J. M. O'Leary, and C. P. Dancay. 2014. The delayed fatigue effect in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS). *Fatigue: Bio-medicine, Health & Behavior* 2(2):57-63.
7. Holmes GP, Kaplan JE, Gantz NM, Komaroff AL, Schonberg LB, Straus SE. Chronic fatigue syndrome: a working case definition. *Ann Intern Med.* 1988; 108:387-389.
8. Straus, SE.; History of Chronic Fatigue Syndrome. *Rev Infect Dis.* 1991 Jan-Feb;13 Suppl 1: S2-7.
9. Fukuda, K., S. E. Straus, I. Hickie, M. C. Sharpe, J. G. Dobbins, A. Komaroff, A. Schluederberg, J. F. Jones, A. R. Lloyd, S. Wessely, N. M. Gantz, G. P. Holmes, D. Buchwald, S. Abbey, J. Rest, J. A. Levy, H. Jolson, D. L. Peterson, J. Vercoulen, U. Tirelli, B. Evengård, B. H. Natelson, L. Steele, M. Reyes, and W. C. Reeves. 1994. The chronic fatigue syndrome: A comprehensive approach to its definition and study. *Annals of Internal Medicine* 121(12):953-959.
10. Carruthers, B. M., A. K. Jain, K. L. De Meirleir, D. L. Peterson, N. G. Klimas, A. M. Lemer, A. C. Bested, P. Flor-Henry, P. Joshi, A. C. P. Powles, J. A. Sherkey, and M. I. van de Sande. 2003. Myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: Clinical working case definition, diagnostic and treatment protocols (Canadian case definition). *Journal of Chronic Fatigue Syndrome* 11(1):7-115.
11. NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence). (2007). "Chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis (or encephalopathy): Diagnosis and management of CFS/ME in adults and children".
12. NICE. NIH (2017). "Trans-NIH ME/CFS Working Group". <https://www.nih.gov/mecfs/about-mecfs>.
13. Carruthers, B.M.; van de Sande, M.I.; de Meirleir, K.L.; Klimas, N.G.; Broderick, G.; Mitchell, T.; Staines, D.; Powles, A.C.P.; Speight, N.; Vallings, R.; et al. Myalgic encephalomyelitis: International consensus criteria. *J. Intern. Med.* 2011, 270, 327–338.

14. Jason, L. A., N. Porter, J. Hunnell, A. Brown, A. Rademaker, and J. A. Richman. 2011b. A natural history study of chronic fatigue syndrome. *Rehabilitation Psychology* 56 (1): 32-42.
15. Twisk, F.N.M. Myalgic Encephalomyelitis, chronic fatigue syndrome, and Systemic Exertion Intolerance Disease: Three distinct clinical entities. *Challenges* 2018, 9, 19.
16. Jason, L. A., M. Evans, N. Porter, M. Brown, A. Brown, J. Hunnell, V. Anderson, A. Lerch, K. De Meirleir, and F. Friedberg. 2010. The development of a revised Canadian myalgic encephalomyelitis chronic fatigue syndrome case definition. *American Journal of Biochemistry and Biotechnology* 6(2):120-135.
17. *Beyond Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome. An IOM Report on Redefining an Illness.* JAMA. 2015;313(11):1101-1102.
18. Mateo, L. J. | Chu, L. | Stevens, S. | Stevens, J. | Snell, C. R. | Davenport, T. | VanNess, J. M. Post-exertional symptoms distinguish Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome subjects from healthy. *Controls. Work*, 2020. vol. 66, no. 2, pp. 265-275,
19. Jason LA, Taylor RR, Kennedy CL, Jordan K, Huang CF, Torres-Harding S, Song S, Johnson D. A factor analysis of chronic fatigue symptoms in a community-based sample. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol.* 2002 Apr;37(4):183-9. doi: 10.1007/s001270200013.PMID:12027245
20. Komaroff, A. L., L. R. Fagioli, T. H. Doolittle, B. Gandeck, M. A. Gleit, R. T. Guerriero, I. R. J. Kornish, N. C. Ware, J. E. Ware, Jr., and D. W. Bates. 1996. Health status in patients with chronic fatigue syndrome and in general population and disease comparison groups. *American Journal of Medicine* 101(3):281-290.
21. Krupp, L. B., N. G. LaRocca, J. Muir-Nash, and A. D. Steinberg. 1989. The fatigue severity scale. Application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus. *Archives of Neurology* 46(10):1121-1123.
22. Ray, C., W. R. C. Weir, S. Phillips, and S. Cullen. 1992. Development of a measure of symptoms in chronic fatigue syndrome: The Profile of Fatigue-Related Symptoms (PFRS). *Psychology & Health* 7(1):27-43.
23. Chalder, T., G. Berelowitz, T. Pawlikowska, L. Watts, S. Wessely, D. Wright, and E. P. Wallace. 1993. Development of a fatigue scale. *Journal of Psychosomatic Research* 37(2):147-153.
24. Smets, E. M., B. Garssen, B. Bonke, and J. C. De Haes. 1995. The Multidimensional Fatigue Inventory (MFI) psychometric qualities of an instrument to assess fatigue. *Journal of Psychosomatic Research* 39(3):315-325.
25. Whitehead, L. 2009. The measurement of fatigue in chronic illness: A systematic review of unidimensional and multidimensional fatigue measures. *Journal of Pain and Symptom Management* 37(1):107-128.
26. McHorney, C. A., J. E. Ware, Jr., and A. E. Raczek. 1993. The MOS 36-item Short-Form Health Survey (SF-36): II. Psychometric and clinical tests of validity in measuring physical and mental health constructs. *Medical Care* 31(3):247-263.
27. Ware, J. E. 2002. SF-36 Health Survey. In *Chronic fatigue and chronic fatigue syndrome: A co-twin control study of functional status.* *Quality of Life Research* 11:463-471.
28. Carruthers, B. M., A. K. Jain, K. L. De Meirleir, D. L. Peterson, N. G. Klimas, A. M. Lemer, A. C. Bested, P. Flor-Henry, P. Joshi, A. C. P. Powles, J. A. Sherkey, and M. I. van de Sande. 2003. Myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: Clinical working case definition, diagnostic and treatment protocols (Canadian case definition). *Journal of Chronic Fatigue Syndrome* 11(1):7-115.
29. Jason, L. A., A. Brown, M. Evans, M. Sunnquist, and J. L. Newton. 2013a. Contrasting chronic fatigue syndrome versus myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. *Fatigue* 1(3):168-183.
30. Nacul, L. C., E. M. Lacerda, D. Pheby, P. Campion, M. Molokhia, S. Fayyaz, J. C. Leite, F. Poland, A. Howe, and M. L. Drachler. 2011b. Prevalence of myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS) in three regions of England: A repeated cross-sectional study in primary care. *BMC Medicine* 9:91.

31. Jason, L. A., M. Brown, M. Evans, V. Anderson, A. Lerch, A. Brown, J. Hunnell, and N. Porter. 2011c. *Measuring substantial reductions in functioning in patients with chronic fatigue syndrome. Disability and Rehabilitation* 33(7):589-598.
32. Carruthers, B.M. *Definitions and aetiology of myalgic encephalomyelitis: How the Canadian consensus clinical definition of myalgic encephalomyelitis Works. Journal of Clinical Pathology* 2007, 60, 2 117-119
33. Nijs, J., J. Van Oosterwijck, M. Meeus, L. Lambrecht, K. Metzger, M. Fremont, and L. Paul. 2010. *Unravelling the nature of postexertional malaise in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: The role of elastase, complement C4a and interleukin-1beta. Journal of Internal Medicine* 267(4):418-435.
34. Davenport, T. E., S. R. Stevens, K. Baroni, M. Van Ness, and C. R. Snell. 2011b. *Diagnostic accuracy of symptoms characterising chronic fatigue syndrome. Disability & Rehabilitation* 33(19-20): 1768-1775.
35. Cockshell, S. J., and J. L. Mathias. 2014. *Cognitive functioning in people with chronic fatigue syndrome: A comparison between subjective and objective measures. Neuropsychology* 28(3):394-405.
36. Arroll, M. A., E. A. Attree, J. M. O'Leary, and C. P. Dancy. 2014. *The delayed fatigue effect in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS). Fatigue: Bio-medicine, Health & Behavior* 2(2):57-63.
37. Cook, D. B., A. J. Stegner, P. R. Nagelkirk, J. D. Meyer, F. Togo, and B. H. Natelson. 2012. *Responses to exercise differ for chronic fatigue syndrome patients with fibromyalgia. Medicine and Science in Sports and Exercise* 44(6):1186-1193.
38. Cook DB, Nagelkirk PR, Poluri A, Mores J, Natelson BH. *The influence of aerobic fitness and fibromyalgia on cardio-respiratory and perceptual responses to exercise in patients with chronic fatigue syndrome. Arthritis Rheum.* 2006;54(10):3351-62.
39. Davenport, T. E., S. R. Stevens, K. Baroni, J. M. Van Ness, and C. R. Snell. 2011a. *Reliability and validity of Short Form 36 version 2 to measure health perceptions in a sub-group of individuals with fatigue. Disability & Rehabilitation* 33(25-26) :2596-2604.
40. Ocon, A. J., Z. R. Messer, M. S. Medow, and J. M. Stewart. 2012. *Increasing orthostatic stress impairs neurocognitive functioning in chronic fatigue syndrome with postural tachycardia syndrome. Clinical Science* 122(5):227-238.
41. FDA (Food and Drug Administration). 2013. *The voice of the patient: Chronic fatigue syndrome and myalgic encephalomyelitis. Bethesda, MD: Center for Drug Evaluation and Research (CDER), FDA.*
42. Geraghty K.J. , Adeniji C. *The Importance of Accurate Diagnosis of ME/CFS in Children and Adolescents: A Commentary Front Pediatr.* 2018; 6: 435. Published online 2019 Jan 21. doi: 10.3389/fped.2018.00435 PMID: 30719431
43. Cortes Rivera M, Mastronardi C, Silva-Aldana CT, Arcos-Burgos M, Lidbury BA. *Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: A Comprehensive Review. Diagnostics (Basel)* . 2019 Aug 7;9(3):91. doi: 10.3390/diagnostics9030091.
44. Bush, M *Chronic fatigue syndrome What nurses need to know 2020 Nursing: April 2020 - Volume 50 - Issue 4 - p 50-54 doi: 10.1097/01.NURSE. 0000657068.67389.47*
45. Blackwood, S. K., S. M. MacHale, M. J. Power, G. M. Goodwin, and S. M. Lawrie. 1998. *Effects of exercise on cognitive and motor function in chronic fatigue syndrome and depression. Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry* 65(4):541-546.
46. Sorensen, B., J. E. Streib, M. Strand, B. Make, P. C. Giclas, M. Fleshner, and J. F. Jones. 2003. *Complement activation in a model of chronic fatigue syndrome. Journal of Allergy & Clinical Immunology* 112(2):397-403.
47. Yoshiuchi, K., D. B. Cook, K. Ohashi, H. Kumano, T. Kuboki, Y. Yamamoto, and B. H. Natelson. 2007. *A real-time assessment of the effect of exercise in chronic fatigue syndrome. Physiology & Behavior* 92(5):963-968.
48. Van Oosterwijck, J., J. Nijs, M. Meeus, I. Lefever, L. Huybrechts, L. Lambrecht, and L. Paul. 2010. *Pain inhibition*

and postexertional malaise in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: An experimental study. *Journal of Internal Medicine* 268(3):265-278.

49. White, A. T., A. R. Light, R. W. Hughen, L. Bateman, T. B. Martins, H. R. Hill, and K. C. Light. 2010. Severity of symptom flare after moderate exercise is linked to cytokine activity in chronic fatigue syndrome. *Psychophysiology* 47(4):615-624.

50. LaManca, J. J., S. A. Sisto, X. Zhou, J. E. Ottenweller, S. Cook, A. Peckerman, Q. W. Zhang, T. N. Denny, W. C. Gause, and B. H. Natelson. 1999b. Immunological response in chronic fatigue syndrome following a graded exercise test to exhaustion. *Journal of Clinical Immunology* 19(2):135-142.

51. Bazelmans, E., G. Bleijenberg, M. J. M. Voeten, J. W. M. van der Meer, and H. Folgering. 2005. Impact of a maximal exercise test on symptoms and activity in chronic fatigue syndrome. *Journal of Psychosomatic Research* 59(4): 201-208.

52. VanNess, J. M., Staci. R. S. Bateman L, Stiles T. L, and Snell C. R. 2010. Postexertional malaise in women with chronic fatigue syndrome. *Journal of Women's Health* 19(2):239-244.

53. Chu, L., M. Sunnquist, S. So, and L. A. Jason. 2013. Patient survey results for FDA drug development meeting for ME and CFS, April 25-26. <http://www.iacfsme.org/LinkClick.aspx?fleticket=E8i8MVWh%2bX0%3d&tabid=119> (accessed August 19, 2014).

54. De Becker, P., N. McGregor, and K. De Meirleir. 2001. A definition-based analysis of symptoms in a large cohort of patients with chronic fatigue syndrome. *Journal of Internal Medicine* 250(3):234-240.

55. Kerr, J. R., J. Gough, S. C. Richards, J. Main, D. Enlander, M. McCreary, A. L. Komaroff, and J. K. Chia. 2010. Antibody to parvovirus B19 nonstructural protein is associated with chronic arthralgia in patients with chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis. *Journal of General Virology* 91(Pt. 4):893-897

56. Zhang, L., J. Gough, D. Christmas, D. L. Matthey, S. C. Richards, J. Main, D. Enlander, D. Honeybourne, J. G. Ayres,

D. J. Nutt, and J. R. Kerr. 2010. Microbial infections in eight genomic subtypes of chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis. *Journal of Clinical Pathology* 63(2):156-164.

57. Hawk, C., L. A. Jason, and S. Torres-Harding. 2006b. Reliability of a chronic fatigue syndrome questionnaire. *Journal of Chronic Fatigue Syndrome* 13(4):41-66.

58. Komaroff, A. L., L. R. Fagioli, A. M. Geiger, T. H. Doolittle, J. Lee, J. Kornish, M. A. Gleit, and R. T. Guerriero. 1996b. An examination of the working case definition of chronic fatigue syndrome. *American Journal of Medicine* 100(1):56-64

59. Rowe, MD. General information brochure on orthostatic intolerance and its treatment Chronic Fatigue Clinic Johns Hopkins Children's Center March 2014

60. Segovia, J.C. y López-Silvarrey, F.J.. "Anexo III. Informes emitidos por médicos especialistas sobre la valoración de la incapacidad laboral en FM, EM/SFC, SQM y EHS" CONFESQ (2019). Recuperado de http://confederacionssc.es/wp-content/uploads/2019/06/DOCUMENTO_INFORMES-M%20C3%89DICOS-INSS-CON-MARCA-DE-AGUA-2.pdf

61. Wallman K.E., Morton A.R., Goodman C., Grove R. Physiological Responses during a Submaximal Cycle Test in Chronic Fatigue Syndrome. School of Human Movement and Exercise Science, The University of Western Australia, Crawley, Western Australia, MEDICINE & SCIENCE IN SPORTS & EXERCISE® 2004. 0195-9131/04/3610-1682

62. Nijs J, Van de Putte K, Louckx F, De Meirleir K. Employment status in chronic fatigue syndrome. A cross-sectional study examining the value of exercise testing and self-reported measures for the assessment of employment status. *Clinical Rehabilitation* 2005; 19: 895-899

63. De Becker, P. Roeykens, J. Reynders, M. McGregor, N. De Meirleir, K. Exercise capacity in chronic fatigue syndrome. *Archives of Internal Medicine*. 2000. 160. 21. 3270-3277

64. Snell CR, Vanness JM, Strayer DR, Stevens SR. Exercise capacity and immune function in male and female patients with chronic fatigue syndrome (CFS) patients. *In vivo* (2005) 19:387-390.

65. Gibbons RJ, Balady GJ, Beasley JW, Bricker JT, Duvernoy WF, Froelicher VF, et al. ACC/AHA guidelines for exercise testing: executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Exercise Testing). *Circulation*. 1997 Jul 1;96(1):345-54.
66. Boraita A, Alegría E, Alonso AM, Bardají A, Lamiel R, et al. Guías de práctica clínica de la Sociedad Española de Cardiología en pruebas de esfuerzo. *Rev Esp Cardiol*. 2000;53(8):1063-94.
67. Staci, S, Snell C, Stevens J, B. Keller, and J. M. VanNess. Cardiopulmonary Exercise Test Methodology for Assessing Exertion Intolerance in Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome. *Front Pediatr*. 2018; 6: 242.
68. Sisto, SA LaManca, J, C, Douglas L. Bergen, M T., Ellis, S P. Drastal, S, Boda, W L. Tapp, W N. Natelson, B H. Metabolic and cardiovascular effects of a progressive exercise test in patients with chronic fatigue síndrome 1996. 100 6 634-640
69. Segovia JC, L Silvarrey FJ, Legido JC, Manual de valoración funcional. Aspectos funcionales y clínicos. 2007. ELSEVIER.
70. Suárez A, Evaluación de la reserva funcional en el Síndrome de Fatiga Crónica. Tesis doctoral, 2012. Universidad de Barcelona.
71. Forman DE, Myers J, Lavie CJ, Guazzi M, Celli B, Arena R. Cardiopulmonary exercise testing: relevant but underused. *Postgrad Med*. (2010) 122:68–86.
72. Santos Pereira C, Cuscó Segarra A.M.García Blanco S, Torrente Segarra V, García Fructuoso F.J. Valor predictivo de la prueba de esfuerzo “test-retest en el diagnóstico diferencial de la fatiga anormal en la Fibromialgia. SER 2010
73. Guazzi M, Myers J, Arena R. Optimizing the clinical application of cardiopulmonary exercise testing in patients with heart failure. *Int J Cardiol*. 2009 Sep 11;137(1):e18-22. doi: 10.1016/j.ijcard.2008.05.042.
74. Guazzi, M.; V. Adams; V. Conraads. Clinical Recommendations for Cardiopulmonary Exercise Testing Data Assessment in Specific Patient Populations. *Circulation* (2012); 126(18):2261-74.
75. Guazzi, M.; R. Arena; M. Halle; M.F. Piepoli; J. Myers; C.J. Lavie. 2016 Focused Update: Clinical Recommendations for Cardiopulmonary Exercise Testing Data Assessment in Specific Patient Populations. *EACPR/AHA Scientific Statement*. *Circulation*. (2016); 133(24):e694-711.
76. Guazzi M, Bandera F, Ozemek C, Systrom D, Arena R Cardiopulmonary Exercise Testing: What Is its Value? *J Am Coll Cardiol*. 2017. Sep26;70(13):1618-1636.doi: 10.1016/j.jacc.2017.08. 012.
77. 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) 93:1484–92.
78. Davis JA. Direct determination of aerobic power. Kinetics ATS/ACCP Statement on cardiopulmonary exercise testing. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003 Jan 15;167(2):211 77.
79. Wasserman K, Hansen JE, Sue DY. Principles of exercise testing and interpretation. 4^a ed. Wilkins LW, editor. Baltimore.2004.
80. Koyal SN, Whipp BJ, Huntsman D, Bray GA, Wasserman K. Ventilatory responses to the metabolic acidosis of treadmill and cycle ergometry. *J Appl Physiol*. 1976 Jun;40(6):864-7.
81. Hopker, JG., Caporaso, G. Azzalin, A. Carpenter, R. Marcora, S.M. Locomotor muscle fatigue does not alter oxygen uptake kinetics during high-intensity exercise.2016.
82. De Carvalho E E V, Costa D C, Crescêncio J C, de Santi G L, Papa V, Marques F, Schmidt A, Marin-Neto JoA, Simões M V, Junior L G. Heart failure: Comparison between six-minute walk test and cardiopulmonary test. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia* 2011, 97 1 6-7
83. Katz, B.Z. Boas, S. Shiraishi, Y. Mears, C.J. Taylor, R. Exercise tolerance testing in a prospective cohort of adolescents with chronic fatigue syndrome and recovered controls following infectious mononucleosis. *Journal of Pediatrics* 2010, 157 3 1-7

84. Nijs J, Zwinnen K, Meeusen R, De Geus B, De Meirleir K, Comparison of two exercise testing protocols in patients with chronic fatigue syndrome. *Journal of Rehabilitation Research and Development* 2007, 44 4, 553-559
85. Bayés de Luna A. *Electrocardiografía clínica*. Barcelona. Ed Doyma SA, 1992.
86. Calderón C y Rabadán M. La valoración de la capacidad funcional. Pruebas de esfuerzo, protocolos y ergómetros.. *Monografía Monocardio "Corazón y ejercicio"*. Directora. A.Boraita. Sociedad Castellana de Cardiología. Monocardio nº1. 2000. Vol. II. Págs. 33-44.
87. Hansen JE, Sun XG, Yasunobu Y, Garafano RP, Gates G, Barst RJ, Wasserman K: Reproducibility of cardiopulmonary exercise measurements in patients with pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2004, 126:816–824.
88. Pardaens, K. Haagdorens, L. Van Wambeke, P. Van den Broeck, A. Van Houdenhove, Boudewijn. How relevant are exercise capacity measures for evaluating treatment effects in chronic fatigue syndrome? results from a prospective, multidisciplinary outcome study. *Clinical Rehabilitation*. 2006 20 1, 55-66
89. ERS Task Force. Clinical exercise testing with reference to lung diseases: indications, standardization and interpretation strategies. *ERS Task Force on Standardization of Clinical Exercise Testing*. European Respiratory Society. *Eur Respir J*. 1997 Nov;10(11):2662-89.
90. Gibbons RJ, Balady GJ, Beasley JW, Bricker JT, Duvernoy WF, Froelicher VF, et al. ACC/AHA Guidelines for Exercise Testing. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Exercise Testing). *J Am Coll Cardiol*. 1997 Jul;30(1):260-311.
91. Jiménez E 2013. *Valoración Funcional en los Pacientes diagnosticados de Encefalomiélitis Miálgica* Universidad Complutense de Madrid Facultad de Medicina Departamento de Medicina Física y Rehabilitación (Hidrología Médica)
92. Pocas V, Santos C, Cuscó AM, García S, Torrente V, García FJ. Valor predictivo de la prueba de esfuerzo "test-retest" en el diagnóstico diferencial de la fatiga anormal en la Fibromialgia. *Sociedad Española de Reumatología*. 2010, 39 3.
93. Mc van Campen C.L. , Rowe P.R. , Visser F.C.. Two-Day Cardiopulmonary Exercise Testing in Females with a Severe Grade of Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: Comparison with Patients with Mild and Moderate Disease. *Healthcare (Basel)*. 2020 Jun 30;8(3):E192. doi: 10.3390/healthcare8030192.
94. Stevens S, Snell C, Stevens J, VanNess JM. Cardiopulmonary exercise test methodology for assessing exertion intolerance in Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome. *Front Pediatr*. 2018;6:242.
95. Tanaka H, Monahan KD, Seals DR.. Age-predicted maximal heart rate revisited. *J Am Coll Cardiol*. 2001 Jan;37(1):153-6. doi: 10.1016/s0735 -1097(00)01054-8.
96. Ella, A. (2019). "Decoding the 2-day Cardiopulmonary Exercise Test (CPET) in Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS)." *Health Rising*. <https://www.healthrising.org/blog/2019/01/17/decoding-2-day-cpet-chronic-fatiguesyndrome/>
97. Nijs J, Zwinnen K, Meeusen R, De Geus B, De Meirleir K, Comparison of two exercise testing protocols in patients with chronic fatigue syndrome. *Journal of Rehabilitation Research and Development* 2007, 44 4, 553-559
98. Keller BA, Pryor JL, Giloteaux L. Inability of myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome patients to reproduce VO 2 peak indicates functional impairment. *J Transl Med*.(2014) 12:104 10.1186/1479-5876-12-104.
99. Maximillian J. Nelson, Jonathan D. Buckley, Rebecca L. Thomson, Daniel Clark, Richard Kwiatek, and Kade Davison Diagnostic sensitivity of 2-day cardiopulmonary exercise testing in Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome *J Transl Med*. 2019; 17: 80. PMID: PMC6417168 Published online 2019 Mar 14. doi: 10.1186/s12967-019 -1836-0 PMID: 30871578
100. Legido Arce. JC; L-Silvarrey Varela, FJ; Segovia Martínez, JC. *Manual de Valoración Funcional*. Ed. Eurobook. 1996.

101. SEPAR Gdt. Normativa SEPAR sobre pruebas de ejercicio cardiopulmonar. *Arch Bronconeumol*. 2001;37:247-68.
102. Arena R, Myers J, Abella J, Pinkstaff S, Brubaker P, Kitzman D, Peberdy MA, Bensimhon D, Chase P, Forman DE, Guazzi M, Defining the optimal prognostic window for cardiopulmonary exercise testing in patients with heart failure. *Circ Heart Fail*. 2010 May;3(3):405-11. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.109.906446. Epub 2010 Mar 3.
103. Katch VL, Sady SS, Freedson P: Biological variability in maximum aerobic power. *Med Sci Sports Exerc* 1982, 14:21-25.
104. Taylor HL, Buskirk E, Henschel A. Maximal oxygen intake as an objective measure of cardio-respiratory performance. *J Appl Physiol*. 1955 Jul;8(1):73-80.
105. Weltman A, Snead D, Stein P, Seip R, Schurrer R, Rutt R, Weltman J: Reliability and validity of a continuous incremental treadmill protocol for the determination of lactate threshold, fixed blood lactate concentrations, and VO₂max. *Int J Sports Med* 1990,11:26-32.
106. Balady GJ, Arena R, Sietsema K, Myers J, Coke L, Fletcher GF, Forman D, Franklin B, Guazzi M, Gulati M, Keteyian SJ, Lavie CJ, Macko R, Mancini D, Milani RV: Clinician's guide to cardiopulmonary exercise testing in adults a scientific statement from the American heart association. *Circulation* 2010, 122:191-225.
107. Bruce RA, Kusumi F, Hosmer D: Maximal oxygen intake and nomographic assessment of functional aerobic impairment in cardiovascular disease. *Am Heart J* 1973, 85:546-562.
108. Welsman J, Bywater K, Farr C, Welford D, Armstrong N: Reliability of peak VO₂ and maximal cardiac output assessed using thoracic bioimpedance in children. *Eur J Appl Physiol* 2005, 94:228-234.
109. Koufaki P, Naish PF, Mercer TH: Reproducibility of exercise tolerance in patients with end-stage renal disease. *Arch Phys Med Rehabil* 2001, 82:1421-1424.
110. Lehmann G, Kolling K: Reproducibility of cardiopulmonary exercise parameters in patients with valvular heart disease. *Chest* 1996, 110:685-692.
111. Marciniuk DD, Watts RE, Gallagher CG: Reproducibility of incremental maximal cycle ergometer testing in patients with restrictive lung disease. *Thorax* 1993, 48:894-898.
112. McKone EF, Barry SC, FitzGerald MX, Gallagher CG: Reproducibility of maximal exercise ergometer testing in patients with cystic fibrosis. *Chest* 1999, 116:363-368.
113. Meyer K, Westbrook S, Schwaibold M, Hajric R, Peters K, Roskamm H: Short-term reproducibility of cardiopulmonary measurements during exercise testing in patients with severe chronic heart failure. *Am Heart J* 1997, 134:20-26.
114. Koyal SN, Whipp BJ, Huntsman D, Bray GA, Wasserman K. Ventilatory responses to the metabolic acidosis of treadmill and cycle ergometry. *J Appl Physiol*. 1976 Jun;40(6):864-7.
115. Midgley AW, McNaughton LR, Polman R, Marchant D. Criteria for determination of maximal oxygen uptake: a brief critique and recommendations for future research. *Sports Med*. 2007;37(12):1019-28.
116. Davis JA. Anaerobic threshold: review of the concept and directions for future research. *Med Sci Sports Exerc*. 1985 Feb;17(1):6-21.
117. Weisman IM, Zeballos RJ. An integrated approach to the interpretation of cardiopulmonary exercise testing. *Clin Chest Med*. 1994 Jun;15(2):421-45.
118. Zeballos RJ, Weisman IM. Behind the scenes of cardiopulmonary exercise testing. *Clin Chest Med*. 1994 Jun;15(2):193-213.
119. Flynn TW, Connery SM, Smutok MA, Zeballos RJ, Weisman IM. Comparison of cardiopulmonary responses to forward and backward walking and running. *Med Sci Sports Exerc*. 1994 Jan;26(1):89-94.

120. Joyner, M. J. & Coyle, E. F. (2008). "Endurance exercise performance: the physiology of champions." *J Physiol.*, 586, 35–44.
121. Mitchell JH, Sproule BJ, Chapman CB. The physiological meaning of the maximal oxygen intake test. *J Clin Invest.* (1958) 37:538–47.
122. Gaesser GA. Influence of endurance training and catecholamines on exercise VO₂ response. *Med Sci Sports Exerc* 1994 Nov;26(11):1341-6.
123. Robinson S, Edwards HT, Dill DB. New records in human power. *Science* (1937) 85:409–10.
124. Vermeulen RC, Kurk RM, Visser FC, Sluiter W, Scholte HR. Patients with chronic fatigue syndrome performed worse than controls in a controlled repeated exercise study despite a normal oxidative phosphorylation capacity. *J Transl Med.* (2010) 8:93.
125. Farquhar, W. B., Hunt, B. E., Taylor, J. A., Darling, S. E. & Freeman, R. (2002). "Blood volumen and its relation to peak O₂ consumption and physical activity in patients with chronic fatigue". *American Journal of Physiology. Heart and Circulatory Physiology*, 282 (1), 66-71.
126. Sargent, C., G. C. Scroop, P. M. Nemeth, R. B. Burnet, and J. D. Buckley. 2002. Maximal oxygen uptake and lactate metabolism are normal in chronic fatigue syndrome. *Medicine & Science in Sports & Exercise* 34(1):51-56.
127. Inbar, O., R. Dlin, A. Rotstein, and B. J. Whipp. 2001. Physiological responses to incremental exercise in patients with chronic fatigue syndrome. *Medicine & Science in Sports & Exercise* 33(9):1463-1470.
128. Vanness JM, Snell CR, Strayer DR, Dempsey L, Stevens SR. Subclassifying chronic fatigue syndrome through exercise testing. *Med Sci Sports Exerc.* (2003) 35:908–13.
129. Borg GA. Perceived exertion. *Exerc Sport Sci Rev.* 1974;2:131-53.
130. Brooks GA, Fahey TD, White TP, Baldwin KM. *Exercise Physiology. Human Bioenergetics and its applications.*: Mayfield Plus Company; 2000.
131. Cumming GR, Borysyk LM. Criteria for maximum oxygen uptake in men over 40 in a population survey. *Med Sci Sports.* 1972 Spring;4(1):18-22.
132. Bassett DR, Jr., Howley ET. Maximal oxygen uptake: "classical" versus "contemporary" viewpoints. *Med Sci Sports Exerc.* 1997 May;29(5):591-603.
133. Mitchell JH, Blomqvist G. Maximal oxygen uptake. *N Engl J Med.* 1971 May 6;284(18):1018-22.
134. Sloniger MA, Cureton KJ, Carrasco DI, Prior BM, Rowe DA, Thompson RW. Effect of the slow-component rise in oxygen uptake on VO₂max. *Med Sci Sports Exerc.* 1996 Jan;28(1):72-8.
135. Wagner PD. New ideas on limitations to VO₂max. *Exerc Sport Sci Rev.* 2000 Jan;28(1):10-4.
136. Wyndham CH, Strydom NB, Maritz JS, Morrison JF, Peter J, Potgieter ZU. Maximum oxygen intake and maximum heart rate during strenuous work. *JAppl Physiol.* 1959 Nov;14:927-36.
137. Man A, Keren G, Topilsky Y. Cardiopulmonary stress test--physiological basis and key variables]. *Harefuah.* 2013 Dec;152(12):725-8, 752.
138. Man A, Keren G, Topilsky Y. Cardiopulmonary stress test--interpretation and clinical indications. *Harefuah.* 2014 Feb;153(2):92-6, 126.
139. Astrand PO, Ryhming I. A nomogram for calculation of aerobic capacity (physical fitness) from pulse rate during sub-maximal work. *J Appl Physiol.* 1954 Sep;7(2):218-21.
140. Janicki JS, Gupta S, Ferris ST, McElroy PA. Long-term reproducibility of respiratory gas Exchange measurements during exercise in patients with stable cardiac failure. *Chest* (1990) 97:12–7.
141. Arós F, Boraita A, Alegría E, Alonso AM, Bardají A, Lamiel R, Luengo E, Rabadán M, Alijarde M, Aznar J, Baño A, Cabañero M, Calderón C, Camprubí M, Candell J, Crespo M, de la Morena G, Fernández A, Ferrero JA, Gayán R, Bolao IG, Hernández M, Maceira A, Marín E, Muela de Lara A, Placer L, San Román JA, Serratosa L, Sosa V, Subirana MT,

- Wilke M. [Guidelines of the Spanish Society of Cardiology for clinical practice in exercise testing]. *Rev Esp Cardiol*. 2000 Aug;53(8):1063-94.
142. Froelicher VF, Myers J. *Exercise and the Heart*. St Louis. Ed. Mosby, 1993.
143. Scroop, C., G. C. Nemeth, P. M. Burnet R. B., Buckley J. D.. 2002. Maximal oxygen uptake and lactate metabolism are normal in chronic fatigue syndrome. *Medicine & Science in Sports & Exercise* 34(1):51-56.
144. Shephard RJ. 1984, Tests of maximum oxygen intake. A critical review. *Sports Med*. 1984 Mar-Apr;1(2):99-124. doi: 10.2165/00007256 -198401020-00002.
145. Wallis A, Ball M, McKechnie S, Butt H, Donald P Lewis D.P., Bruck D Examining clinical similarities between myalgic encephalomyelitis /chronic fatigue syndrome and D-lactic acidosis: a systematic review. 2017 Jun 7;15(1):129. doi: 10.1186/s12967 -017-1229-1.
146. VanNess JM, Snell CR, Stevens SR. Diminished cardiopulmonary capacity during postexertional malaise. *J Chronic Fatigue Syndr*. (2007) 14:77–85.
147. Guillaèn E , Blázquez A, Comella A, Martínez-Rodríguez R, Garrido E, Barbany J R, Ventura J L, Javierre C, Respuesta respiratoria al ejercicio físico de baja intensidad en mujeres con síndrome de fatiga crónica. *Apunts Medicina de l'Esport*. 2010 45 167, 169-173
148. Nelson, M. J., Buckley, J. D., Thomson, R. L., Clark, D., Kwiatek, R., & Davison, K. (2019). "Diagnostic sensitivity of 2-day cardiopulmonary exercise testing in Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome". *Journal of Translational Medicine*, 17 (1), 80. <https://doi.org/10.1186/s12967-019-1836-0>New York Heart Association (NYHA) (s.f.). "Escala NYHA (New York Heart Association)". <https://meiga.info/escalas/NYHA.pdf>
149. Wilmore J, Costill D. *Physiology of sports and exercise*. 2ª ed. Publishers HK, editor. Baltimore.2004.
150. Astrand P, Rodahl K. *Textbook of work physiology*. 3ª ed. New York: McGraw Hill Book Company; 1986.
151. Wasserman K, Hansen JE, Sue DY, Stringer W, Whipp BJ. *Principles of exercise testing and interpretation*. 4ª ed. Wilkins LW, editor. Philadelphia. 2005.
152. Segovia J.C. *Corazón y Deporte*. 2018. Edición conjunta de Sanitas y UCJC.
153. Hayward VH. *The physical fitness Specialist Certification*. The Cooper Institute for Aerobics Research, Dallas TX, revised in 1997. *Fitness Assessment & Exercise Prescription*, 3rd Ed.
154. Gaesser GA. Influence of endurance training and catecholamines on exercise VO₂ response. *Med Sci Sports Exerc* 1994 Nov;26(11):1341-6.
155. Skinner, J. S. & McLellan, T. H.(1980). "The transition from aerobic to anaerobic metabolism". *Res Q Exerc Sport*, 51(1), 234-48.
156. Wasserman K, Whipp BJ, Davis JA. Respiratory physiology of exercise: metabolism, gas exchange, and ventilatory control. *Int Rev Physiol*. 1981; :149-211.
157. Wasserman K, Beaver WL, Whipp BJ. Teoría del intercambio de gases y del umbral de acidosis láctica. *Apunts* 1991; 18:7-39.
158. Hollmann, W. (2001). "42 years ago--development of the concepts of ventilatory and lactate threshold." *Sports Med*, 31(5), 315-20.
159. Aunola S, Rusko H. Reproducibility of aerobic and anaerobic thresholds in 20-50 year old men. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol*. (1984) 53:260–66.
160. Weber, K. T., Kinasewitz, G. T., Janicki, J. S. & Fishman, A. P. (1982). "Oxygen utilization and ventilation during exercise in patients with chronic cardiac failure." *Circulation*, 65,1213–23.
161. Guazzi M, "Recovering" the Recognition for VO₂ Kinetics During Exercise Recovery in Heart Failure: A Good Practice in Need of More Exercise (2018) * *JACC: Heart Failure*

162. *Guía de valoración de Discapacidad laboral para médicos. Pag 100. 1ª ed: 2000. ©Instituto de Migraciones y Servicio Sociales (IMSERSO), 2000. Ed Ministerio de Trabajo y Asuntos Sociales. Secretaria General de Asuntos Sociales. Instituto de Migraciones y Servicio Sociales (IMSERSO). Avda de la Ilustración c/v a Guinzo de Limia, 58. ISBN: 84-8446-026-6.*

163. *Podell, R. Dimmock, M.E. Comerford, B.B. Documenting disability in Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS) Work, vol. 66, no. 2, pp. 339-352, 2020*

7

Valoración psicológica.

Ana Díez Triviño

Blanca Isabel Fernández Tobar.



Introducción

A través de este capítulo, queremos hacer hincapié en dos objetivos básicos: en primer lugar, orientar al profesional de la psicología en la necesidad de adaptar cualquier formación teórico-práctica que ejerza, a las características y necesida-

des de pacientes con EM/SFC. En segundo lugar, enfatizar en la necesidad de concienciar al paciente de los beneficios que la terapia psicológica puede llegar a tener, tanto en el enfermo como en los familiares.

Abordaje terapéutico desde la perspectiva cognitivo-conductual

A la hora de plantear un proceso terapéutico, dependiendo de cual sea la orientación o escuela psicología, elaboramos un plan de acción que tiene su inicio siempre en la evaluación.

Este es el caso de la perspectiva cognitivo conductual, cuyo objetivo es entender cómo las personas piensan a cerca de sí mismos, de otras personas y del mundo que les rodea. Y en cómo lo que uno hace, afecta a sus pensamientos y sentimientos.

Esta terapia puede ayudar a las personas a cambiar la forma de pensar (cognición); y, como consecuencia, puede llegar a modificar la forma de sentir y de actuar del paciente. Por eso, para producir un cambio en las conductas de la persona, es necesario que identifiquemos y modifiquemos los aspectos cognitivos subyacentes.

Esta perspectiva psicológica se centra en los problemas y dificultades del aquí y el ahora. Busca una disminución de síntomas y malestar. Sin embargo, es importante tener en cuenta que, a pesar de centrarnos en la sintomatología actual, desde este enfoque se analizan también causas y consecuencias de los síntomas del paciente, abordando de manera global el malestar. Es por esto que, es necesaria una evaluación exhaustiva para poder empezar a realizar la intervención. Por eso, desde esta perspectiva, el objetivo principal del proceso de evaluación /diagnóstico es preparar un programa de intervención adecuado; porque sin una evaluación adecuada, el terapeuta puede utilizar técnicas de intervención determinadas en un momento de la terapia en el que el paciente no esté preparado.

Desde la perspectiva cognitivo conductual, la evaluación del paciente se desarrolla en diferentes pasos o fases. Esta relación de pasos tiene como finalidad recoger y valorar toda la información requerida con el fin de tomar decisiones sobre la persona en cuestión. Y suele ser un proceso estructurado:

* Recogida de información, en la que se identifica la demanda y objetivos del paciente.

* Formulación de hipótesis inicial del caso, cuyo objetivo es conocer cuáles son las variables que se vinculan al problema del paciente.

* Contrastación de hipótesis, en la que aplicamos técnicas o instrumentos para recoger información con el fin de verificar, o no, nuestra hipótesis.

* Comunicación de los resultados de la evaluación, donde informamos al paciente de los resultados obtenidos.

* Formulación de hipótesis funcionales relacionadas con el plan de tratamiento, es decir, seleccionamos qué conductas queremos modificar y establecemos un orden de intervención. Además, seleccionamos las técnicas que vamos a emplear para modificar o cambiar las conductas del paciente.

* Aplicación del tratamiento y recogida de datos de las hipótesis funcionales. Se planifica la intervención terapéutica y se lleva a cabo.

* Valoración de resultados. Al terminar la intervención, se volverán a evaluar con las mismas técnicas o instrumentos utilizados anteriormente, para valorar los resultados y cambios obtenidos.

* Resultados. Comunicamos al paciente los resultados obtenidos de la intervención y evaluación de ésta.

* Seguimiento. Evaluamos si los cambios se mantienen a los tres, seis y doce meses desde que se finalizó la intervención.

Asimismo, los tratamientos desde la perspectiva cognitivo conductual están diseñados para ayudar al paciente a identificar, a probar la realidad y corregir las creencias disfuncionales. Se ayuda al paciente a reconocer las conexiones entre sus pensamientos, emociones y su conducta junto con sus consecuencias de éstos. Y así ayudarles a ser conscientes de qué está manteniendo su problema. No obstante, quiero insistir en que, aunque los pensamientos pueden subyacer a los cambios conductuales, no son en sí el objeto del tratamiento; sino que el objetivo es modificar la conducta del paciente, y esta conducta es la que determina el tratamiento a llevar a cabo.

En resumen, desde una perspectiva cognitivo conductual será básico, en las primeras sesiones, iniciar un proceso de

evaluación del motivo de consulta, a través de entrevistas semi-estructuradas y una batería de pruebas psicométricas que complementen la información sobre el origen y el mantenimiento de los síntomas. A posteriori, una vez fijado los objetivos de tratamiento, lo recomendable sería poner en práctica diversas estrategias terapéuticas para ayudar al paciente



y dotarle de herramientas para gestionar los problemas que le generan el malestar psicológico. Sin embargo, esta perspectiva tiene sus limitaciones, entre ellas, como hemos visto, la necesidad de estructurar y sistematizar de manera rigurosa la evaluación y la intervención.

No obstante, es importante recordar que, en pacientes diagnosticados de Síndrome de Fatiga Crónica, el planteamiento terapéutico tiene que estar adaptado a las características físicas y personales concretas de la persona que pide ayuda. (Y por tanto, no podemos llevar a cabo un proceso tan estructurado como el que plantea la perspectiva cognitivo conductual)

Caso clínico “Andrea”

Mujer, 35 años. Como antecedentes en el informe médico figuran: Intolerancia a la lactosa, endometriosis, depresión, síndrome fatiga crónica. Sertralina 50mg. 3 operaciones quistes endometriosis.

Sesión 15/04/2020. Modalidad Online

Para esta primera consulta, piden cita los padres. Madre (diagnosticada de Sensibilidad Química Múltiple a raíz de una gripe, utilizaban en el trabajo un producto químico nocivo. Tuvo también una crisis hace tres años por un ambientador de su lugar de trabajo. Siempre va con mascarilla si sale a la calle).

Se elabora conjuntamente el historial del proceso de enfermedad de su hija. Refieren que “Andrea” es diagnosticada de SFC hace cuatro años. Comentan que desde hace un año y medio no sale de casa. Actualmente “Andrea” tiene habilitada una pequeña vivienda en el garaje de la casa familiar.

Se sienten muy preocupados por el bienestar emocional de su hija. Desde hace unos seis meses han percibido un empeoramiento en su estado de ánimo, ya que “Andrea” ha tenido ataques de ansiedad con autolesiones y les trata con violencia y agresividad (les tira objetos, les insulta...) Valoran la existencia de un posible deterioro cognitivo.

“Andrea” padece de dolor físico y cefaleas recurrentes. Se ve muy afectada por los ruidos y le cuesta mucho poder descansar, además de realizar cualquier tipo de actividad cotidiana. Hay muchos días que no es capaz de moverse de la cama. Fue diagnosticada de endometriosis con veinte años y también padece síndrome disfórico premenstrual.

Se ha vuelto habitual que la comunicación familiar se lleve a cabo a través de mensajes de texto o por lenguaje de signos. No existe contacto físico.

La describen como una persona muy activa en un cuerpo muy débil. Antes, era muy sociable y empática, aventurera. Estuvo viviendo en Inglaterra dejando aquí una pareja (hablan de que la ruptura con esta persona fue muy dolorosa)

Comentan que tienen otro hijo, cuatro años mayor que “Andrea” con Trastorno Bipolar. Al preguntarle, su madre reconoce que puede haber una conexión temporal entre la aparición de su patología (SQM) y la de su hija (SFC)

El principal objetivo de esta sesión se centró en realizar una escucha activa con los progenitores, creando un espacio y un vínculo seguro, donde pudiesen expresar las emociones que sentían ante la situación personal de su hija y la problemática familiar que vivían.

Sesión 29/04/2020. Modalidad Online.

Esta consulta se realiza con "Andrea". Cabe destacar que se ha fijado una cita, y que la paciente la ha confirmado porque refiere "tener un buen día". Esta sesión tiene unas características concretas, ya que debe realizarse en modalidad online y a una hora del día concreta en la que la paciente refiere "tener energía" para poder llevarla a cabo.

La paciente realiza verbalizaciones del tipo "me cuesta sentirme yo", "me siento enfadada"

Se aprecia poca introspección y una necesidad de validación externa.

Trabajamos principalmente la gestión de sus sentimientos de frustración y decepción hacia sus padres y la forma que tienen de atender a sus necesidades. Practicamos a través de role playing, estrategias para comunicarse con asertividad en los conflictos cotidianos.

Se cree oportuno centrar la sesión en la gestión de emociones y la relación familiar, ya que aunque no se haya realizado una evaluación exhaustiva al uso, se entiende que la prioridad del tratamiento tiene que centrarse en abordar los aspectos más patológicos y más urgentes del caso, puesto que estamos ante una persona que depende completamente de sus padres y es básico que haya un bienestar psicológico en la relación paterno-filial. Por ende, el tiempo que puede dedicar "Andrea" a las sesiones y al trabajo terapéutico fuera de la consulta, está muy limitado por su patología

Sesión 20/05/2020. Modalidad Online.

La consulta vuelve a realizarse con sus padres. "Paga" sus frustraciones con comida o caprichos

Continuamos la evaluación de la dinámica familiar, principalmente centrada en experiencias concretas del día a día, en conocer como se tratan entre ellos y cómo gestionan de manera individual y grupal la enfermedad de "Andrea".

Realizamos un ejercicio de reestructuración cognitiva, a través del cual, elaboramos una comparación de quién era "Andrea" antes de la enfermedad y después, ya que en muchas de las verbalizaciones y comentarios de los padres, estos refieren un malestar importante debido a que su hija "es otra persona". Trabajamos la aceptación de la situación.

Comentan que después de la última sesión con "Andrea", ella está más empática y comprensiva con ellos. Se les anima a que refuercen positivamente y de manera verbal este cambio de conducta en su hija.



Reflexión

Desde un punto de vista psicológico, la recomendación de las autoras sobre el abordaje del malestar psicológico en personas con Síndrome de Fatiga Crónica, la prioridad tiene que ser la adaptación de la metodología, el encuadre, los

objetivos y el profesional al paciente. Independientemente de la disciplina profesional con la que se decida llevar a cabo el tratamiento, el énfasis debe estar en proporcionar al paciente aquellas estrategias que a corto plazo le permitan una mejor gestión de su malestar, para que, si se tienen los medios y la oportunidad, se cree un vínculo para a medio y largo plazo, generar ese cambio en pensamientos, sentimientos y conductas.

Se entiende también como vital, en este tipo de patología, la necesidad de trabajar con la familia y/o figuras de apego y cuidado de la persona enferma. Ya no solo porque también necesiten ayuda psicológica, o porque probablemente puedan estar siendo parte del problema, sino porque son parte del proceso de cura.

Como punto y final a esta reflexión, parece oportuno mencionar el “vacío” tan grande existente a nivel psicológico en cuanto a investigación, gestión de recursos o terapias específicas para pacientes con SFC/EM. Se cree prioritario, el invitar a todo profesional sanitario o profesional que pueda interaccionar en cualquier tipo de tratamiento para estos pacientes, a que se visibilice y se insista en la necesidad de aplicar unas técnicas más precisas que ayuden a mejorar el bienestar psicológico de las personas que padezcan esta enfermedad.

Referencias

Fernández-Ballesteros, R. (2004). Evaluación psicológica. Conceptos, métodos, y estudio de casos. Madrid: Pirámide.

Godoy, A. y Silva, F. (1992). La evaluación psicológica como proceso. Valencia: Nau Llibres.

Labrador Encinas, F. J. (Coord.) (2013). Técnicas de modificación de conducta. Madrid: Pirámide

8

Sensibilidad Química Múltiple (SQM).

Pilar Muñoz-Calero Peregrin.



INTRODUCCION.

Conocí la Medicina Ambiental de manos del Dr. William Rea, director del centro Environmental Health Center de Dallas en EE.UU donde fui su paciente y donde se despertó mi interés por la Medicina Ambiental

En sus más de 55 años de carrera profesional, el Dr. William Rea ha sido una figura destacada en el campo de la medicina creando la primera cátedra en Medicina Ambiental en el mundo (Universidad de Surrey, 1988), dirigiendo organizaciones como el Colegio de Medicina Ambiental de Dallas, la Academia Americana de Medicina Ambiental o el Environmental Health Center de Dallas, y recibiendo numerosos pre-

mios en reconocimiento a sus aportaciones al mundo médico. De ello se han podido beneficiar varias generaciones de enfermos a quienes ha ayudado a encontrar una solución cuando muchos decían que no había cura para esos males o que ni siquiera existían. Así de duro es el mundo a veces, pero afortunadamente personas como él nos hacen recordar el valor de la vida.

Personalmente, tengo un sinfín de cosas que agradecer al Dr. William Rea. Él fue la persona a la que acudí en el momento más difícil de mi vida, cuando mi enfermedad empeoraba día tras día y me obligaba a aislarme y a desplazarme en una silla de ruedas. Él dio las armas a mi organismo para luchar contra la Sensibilidad Química y superarla. Y me dio el conocimiento para ayudar a otras personas a seguir el mismo camino. Gracias a él volví a la vida y ahora soy un testimonio viviente de que la Medicina Ambiental es la vía para conseguir un futuro de salud para toda la humanidad a través del amor por la naturaleza y el cuidado del ambiente en que vivimos.

Como él mismo decía, “La carga tóxica, Pilar, la carga tóxica... Los tóxicos son omnipresentes... nos hemos desconectado de la Naturaleza y hemos perdido la capacidad de ver su belleza, su bondad, su verdad... y por eso la maltratamos... como nos maltratamos a nosotros mismos...”.

Yo sólo soy una de los miles y miles de pacientes y médicos en todo el mundo que sólo tienen palabras de admiración y agradecimiento para el Dr. Rea.

En este capítulo intentaré resumir algunos de los aspectos de la Medicina Ambiental muy desconocidos por la profesión médica y que considero muy útiles y prácticos.

Comenzaré hablando de la Sensibilidad Química Múltiple.

La enfermedad de Sensibilidad Química Múltiple, conocida en Español por sus siglas SQM, y en inglés por MCS, es una enfermedad descrita desde comienzo de los años 50 en EEUU por Theron Randolph quien observó como algunas personas desarrollaban una sintomatología concreta cuando se exponían a niveles muy bajos de sustancias presentes en el medio ambiente, en el trabajo o en el hogar.

Desde entonces a esta enfermedad se le ha dado varios nombres como: “Sensibilidad Química”, “Enfermedad del

siglo XX”, “Alergia Universal”, “Síndrome de respuesta a las sustancias químicas”, “Perdida de Tolerancia Inducida por Tóxicos”, “Síndrome de Sensibilidad Múltiple Sensorial”, “Enfermedad Ambiental Idiopática”...

También se le han dado otros nombres que se aproximan a sus localizaciones particulares, como por ejemplo: El “Síndrome de la Guerra del Golfo” (Gulf War Syndrome) de la primera guerra del Golfo (1990-91), el “Síndrome del Edificio Nuevo” que se desarrolla en edificios mal ventilados con mobiliario nuevo, en los que existe una alta presencia de Compuestos Orgánicos Volátiles (COVs) que por sí mismos son capaces de desencadenar la enfermedad de Sensibilidad Química en algunas personas.

Hay otras enfermedades cuyas características guardan estrecha relación con la SQM, como en el “Síndrome del Edificio Enfermo” más caracterizado por mala ventilación, contenido en amianto u otros materiales tóxicos, presencia de hongos y alta carga de radiación electromagnética, etc, o incluso el: “Síndrome del restaurante chino” el alto contenido en glutamato monosódico hace que se desarrolle sintomatología similar a la SQM.

Esta variedad de nombres atribuidos ha complicado todavía más su diagnóstico. También el hecho de que cada individuo presente síntomas distintos con afectación de distintos órganos y sistemas no ha hecho más que confundir a los médicos.

El Ministerio de Sanidad español recoge, en el Documento de Consenso sobre Sensibilidad Química Múltiple elaborado en el año 2011, la definición de la Comisión Canadiense de Derechos Humanos que en el año 2007 definía así esta enfermedad:

La Sensibilidad Química Múltiple (SQM) es la denominación más utilizada para describir un síndrome complejo que se presenta como un conjunto de síntomas vinculados con una amplia variedad de agentes y componentes que se encuentran en el medio ambiente, presentándose dichas reacciones con una exposición a niveles comúnmente tolerados por la mayoría de las personas.”

Definición de caso

Cullen define en el año 1987 lo que actualmente se conoce como “**Sensibilidad Química Múltiple**”, e indicaba una serie de características de la enfermedad. No obstante esta definición carecía de consenso, pues en ella no se recogían todos los matices. Finalmente en el año 1999 en un Consenso Internacional se establecieron los criterios de definición de caso en base a los patrones consistentes con la enfermedad internacionalmente observados. (Bartha. Criterios de Consenso, 1999¹. Estos criterios recibieron la aprobación y el consenso de 34 investigadores y médicos clínicos norteamericanos, todos ellos tenía amplia experiencia pues trataban a cientos de pacientes con SQM. Estos criterios de definición de caso introducen, con respecto a la definición de Cullen el matiz de la evitación como elemento terapéutico.

Queda por tanto la definición de caso establecida por Consenso Internacional, de la siguiente forma:

- Los síntomas son reproducibles con la exposición química repetida.
- La condición es crónica.
- Niveles bajos de exposición ocasionan manifestaciones del síndrome (dichos niveles son más bajos que los usuales o previamente tolerados).
- Los síntomas mejoran o se resuelven cuando los incitantes son eliminados.
- Las respuestas se presentan a múltiples sustancias sin relación química.
- Los síntomas implican múltiples sistemas orgánicos.

Hay otras muchas características típicas de esta enfermedad que no están recogidas en la definición de caso del Consenso, como son los de tener un fuerte sentido del olfato en mayoría de las personas, sentirse aturdido y embotado y tener dificultad para concentrarse, que posteriormente se sugirieron, pero finalmente no fueron recogidos.

Síntomas

Los afectados de SQM presentan unos síntomas que son distintos en cada individuo, aunque bien es cierto que algunos de los síntomas son muy comunes a muchos afectados. Algunos de los más comunes son:

- Dolor en general, en particular dolor de cabeza, de articulaciones, musculares.
- Síntomas neurológicos-cognitivos como pérdida de memoria a corto plazo, confusión, aturdimiento, dificultad para hacer tareas tan sencillas y cotidianas como leer, hacer la cama.
- Rinitis, dificultad para respirar después de una exposición, faringitis, pérdidas de voz o ronquidos.
- Alteración del sueño, apnea, fatiga.
- Arritmias, bradicardias
- Hiperosmia, hiperacusia o pérdida de calidad de audición o visión, tinnitus, vértigos.
- Problemas dermatológicos.
- Síntomas psiquiátricos en algunas personas: depresión, ansiedad, y menos frecuentemente rabia e ira...
- Sudores o dificultad para sudar.
- Trastorno de fertilidad, menstruales, libido...

En la revisión de Sorg 1999² se enumeraron un total de 41 síntomas diferentes, muchos de los cuales ocurrían solo a una minoría de personas. En el estudio de dicho autor y en otros estudiosos de esta patología se afirma que entre los síntomas más comunes después de una exposición química en pacientes con SQM están la fatiga extrema, dolores de cabeza, problemas gastrointestinales, mareos, ansiedad, depresión, irritación de las vías respiratorias superiores, dolor muscular y articular y dificultad en la concentración. En Miller 2001³ se relacionan 74 síntomas que dividieron en neuromusculares, relacionados con la cabeza, musculoesqueléticos, gastrointestinales, cardíacos, de las vías aéreas, cognitivos y otros⁴.

Tal variedad de síntomas dificulta aún más su diagnóstico en el caso de médicos no entrenados o no conocedores de la patología.

Estamos ante una enfermedad compleja, de curso crónico, multisistémica pues afecta a distintos órganos y sistemas corporales y en la que se producen procesos inflamatorios y degenerativos.

Para desgranar algunas de las complejidades de esta enfermedad empezaremos exponiendo algunas características que tienen en común los afectados.

Desnutrición y Alta Carga Tóxica.

Algunas de las cosas que pueden constatarse con pruebas de diversos tipos son el alto grado de desnutrición y la alta carga tóxica o carga corporal que tienen las personas que padecen esta enfermedad.

Realmente una cosa está muy relacionada con la otra, y a priori no se tiene muy claro cuál es el primer factor en aparecer. Puede que en algunas personas sea primero la desnutrición y como consecuencia la alta carga corporal o tóxica y en otras puede ser al revés: primero la alta carga tóxica y como consecuencia la desnutrición.

Quizá habría que empezar por definir qué es la desnutrición, esta pregunta tiene fácil respuesta, la desnutrición es la carencia de nutrientes en el organismo para que éste pueda cumplir sus funciones vitales, Pero... ¿cómo es esto posible?, muchos pensarán que en las personas de los países más pobres podríamos entenderlo, pero... ¿aquí? en un país en el que son muy pocas las mesas en las que falta comida, nos encontramos con una población que puede estar en muchos casos desnutrida. Si, la desnutrición en los países occidentales y desarrollados es mucho más común de lo que parece.

Faltan nutrientes para que el organismo realice sus funciones vitales. No podemos olvidar que las prácticas agrícolas actuales nos llevan a tener suelos cada vez más empobrecidos y alimentos más vacíos de nutrientes.

El abonado de los suelos mediante formulaciones sintéticas, solo repone algunos de los nutrientes como son los fundamentales para el crecimiento del cultivo: nitrógeno, fósforo y

potasio sobre todo, dejando de lado una amplia variedad de otros minerales y vitaminas, que no se van a incorporar al alimento y que son fundamentales para el correcto funcionamiento del organismo humano.

La media de la población de los países desarrollados es deficitaria en magnesio, calcio, selenio, zinc, cobre, manganeso, y otros muchos oligoelementos. Ya en el año 1986²² se publicó un estudio realizado por la Food and Drug Administration (FDA) de los EEUU en el que se analizaron 234 alimentos a lo largo de 2 años y encontraron que la dieta media americana tenía menos del 80% de la dosis diaria recomendada de uno o más de uno de estos elementos: calcio, magnesio, hierro, zinc, cobre y manganeso⁵.

Si esto ocurría en el año 1986 ¡imagínate ahora!. La situación actual es todavía peor, pues según se van perpetuando estas prácticas agrícolas, los suelos se encuentran cada vez más empobrecidos y como consecuencia los alimentos también.

Otro elemento es que se están perdiendo variedades de un mismo alimento, y la consecuencia más directa es la pérdida de nutrientes en nuestras dietas, ya que cada variedad es más rica en un nutriente determinado que en otro.

Otro factor clave que también explica la desnutrición hoy día es el estado del intestino. Cada vez veo en mi consulta a más personas afectadas de disbiosis intestinal u otras patologías relacionadas. Como consecuencia la absorción de los nutrientes no se realiza bien en algunos casos y apenas tiene lugar en otros, por tanto la persona no tiene nutrientes suficientes, es decir, esta desnutrida y deja de realizar algunas funciones importantes, como por ejemplo, la detoxificación.

Exposición a tóxicos ambientales

Somos la primera generación que estamos desintoxicando un número sin precedentes de químicos diarios, una media de más de 500 que nada tienen que ver con otras épocas de la historia, y para desintoxicar estos agentes foráneos o xenobióticos, el cuerpo humano, a través de sus rutas de desintoxicación no inmune catalítica, emplea diversos nutrientes, por tanto si los invierte en la tarea de desintoxicar no estarán disponibles para realizar las funciones metabólicas de una manera apropiada. Por ejemplo: por cada molécula de un

pesticida (de unas características determinadas) que hay que desintoxicar se “emplea” una molécula de glutatión y otra de magnesio, teniendo en cuenta la exposición constante a estos productos, el cuerpo acaba consumiendo estas moléculas y por tanto queda con menos recursos para cumplir sus funciones metabólicas⁵.

Como he dicho los tóxicos ambientales nos rodean, están en sitios donde no podríamos pensar en un principio. La sociedad va haciéndose cada vez más consciente de la importancia de una alimentación libre de pesticidas y aditivos químicos, por eso la demanda de comida ecológica aumenta, pero... ¿Quién podría imaginar que tu sillón nuevo, tu colchón o tu alfombra nueva están emitiendo una gran cantidad de tóxicos que alteran tu salud, y muchos de ellos concretamente también alteran tus hormonas?, ¿quién puede imaginar que después de hacer una reforma en casa estamos expuestos a multitud de sustancias tóxicas que se emiten de los materiales de construcción habituales y que pueden acumularse en el cuerpo?

Otro factor que también propicia el aumento de la carga corporal es el abuso de fármacos.

El uso continuado y el abuso de numerosos medicamentos a largo plazo o de forma crónica aumentan aún más el estado de desnutrición. El fármaco es un agente foráneo que el organismo humano tiene que metabolizar o desintoxicar, para ello tiene que emplear una gran variedad de nutrientes “détox”, por tanto, si se toman fármacos diariamente durante largos periodos de tiempo, es normal que los nutrientes que intervienen en la desintoxicación, al estar siendo empleados diariamente para esta tarea, no están disponibles para cumplir las funciones metabólicas para las que el organismo humano también los necesita⁵.

Como consecuencia de ellos nuestro cuerpo empieza a acumular tóxicos y aumenta su carga tóxica o carga corporal total.

En Jacoby 1980 el autor relaciona la malnutrición o deficiencia de ciertos componentes esenciales como la característica más común entre las personas afectadas de SQM, ya que debido a que las enzimas metabólicas humanas, y rutas de detoxificación son ampliamente dependientes de un adecuado nivel de vitaminas, minerales y otros cofactores esen-

ciales, el estatus nutricional de los pacientes con SQM es de obvia importancia y preocupación.

En el trabajo de Ross, 1989 se realizó un ensayo en el que participaron 330 pacientes del Centro de Medicina Ambiental: Environmental Health Center de Dallas. En el ensayo se mostró una deficiencia de vitaminas extendida entre los pacientes con SQ comparada con los controles (incluyendo la deficiencia de vitamina B6 en casi el 58% de estos pacientes) incluso en la presencia de suplementación oral.

La deficiencia de magnesio también pudo encontrarse en el trabajo de Rea 1986⁸ cuyos afectados mostraban carencia de magnesio y obtenían mejoría al ser desafiados con esta sustancia. En Cox 1991⁹ se demuestra el déficit de magnesio existente en personas con fatiga crónica y en Romano 1994¹⁴ se muestra déficit de magnesio en afectados de Fibromialgia. En Rogers 1990¹¹, la autora revela la deficiencia de zinc como un posible origen del desarrollo de la SQ.

Sobre este aspecto es muy interesante también la lectura de Galland 1987¹². En esta obra el autor revela el hecho de que los pacientes con SQM presentan unas anomalías fisiológicas y bioquímicas que los hace estar más enfermos que los grupos de solo pacientes alérgicos⁵.

Asociada a la enfermedad de SQM encontramos otras patologías como el prolapso de válvula mitral, hipotiroidismo, tiroiditis autoinmune, y anomalías específicas en el metabolismo de los aminoácidos y ácidos grasos esenciales, así como importantes deficiencias nutricionales en Magnesio y vitaminas, aminoácidos (a pesar de una dieta alta en proteínas) y Vitamina C. Estas anomalías fisiológicas y bioquímicas pueden ser causadas también por algunos desequilibrios no identificados fundamentalmente metabólicos o neuroendocrinos, comunes en los estados de hipersensibilidad⁵.

Se ha visto también un importante desequilibrio en moléculas antioxidantes, como bajos niveles de enzima Superóxido Dismutasa intraeritrocitaria y otras que pueden contribuir de forma importante a la hipersensibilidad ante los contaminantes ambientales. De hecho los tratamientos con antioxidantes como selenio, glutatión, vitamina C, cobre, zinc, aminoácidos con moléculas de azufre se han asociado con una mejoría clara en los pacientes con SQM⁵.

Por tanto queda demostrado en la literatura científica la deficiencia nutricional en los afectados de SQM a pesar de que puedan estar recibiendo suplementación por vía oral. Por este motivo, el suministro de infusiones intravenosas de ciertas vitaminas y minerales (especialmente la vitamina C, y las vitaminas B, magnesio, y minerales traza), se ha mostrado altamente eficaz en el tratamiento de esta patología, ya que entre otras cosas, éstos refuerzan la función inmune y las vías de detoxificación. Ver Rea William J. Chemical Sensitivity. Vol 3¹². Lewis Publishers. Boca Raton. Florida. 1996 y Rea William J. Chemical Sensitivity. Vol 4. Lewis Publishers. Boca Raton. Florida. 1997¹⁴.

Otros estudios han relacionado la alta carga tóxica corporal con la enfermedad de Sensibilidad Química (SQ), y enfermedades relacionadas, como se muestra en Rea 1987¹⁵, que confirma la existencia de una alta concentración de compuestos orgánicos hidrocarburos que es mayor en personas con SQ, o en Pan et al., 1987/88¹⁶ donde se encuentra una alta concentración de hidrocarburos solventes alifáticos entre los afectados. En Rea 1996¹⁷, se muestra la existencia de una alta concentración de Pesticidas Organoclorados y Solventes clorados en la sangre de personas con SQ.

En Ziem 1999¹⁸, la autora señala que la lesión tóxica por la exposición reiterada a disolventes, pesticidas, fragancias, etc, puede causar deterioro de los sistemas inmunológico, endocrino y nervioso, problemas del metabolismo de desintoxicación, energía y neurotransmisores, deficiencias en proteínas, minerales y nutrientes y cambios gastrointestinales como la candida, parásitos, reducción de la función de la enzima pancreática, intolerancia al gluten, reducción de IgA secretora, insuficiencia suprarrenal.

En Carrasco NJ 2009¹⁹, el autor muestra como la desnutrición y la toxicidad ambiental están influyendo en la enfermedad de las últimas generaciones, llegando incluso a afirmar que esta generación venidera puede ser la primera en la que los niños estén más enfermos que sus padres, ya que a la edad de 7 años se están presentando actualmente procesos de enfermedad avanzada anteriormente solo vista en adultos⁵.

La Predisposición genética, edad, género, estatus nutricional, dieta, composición corporal, enfermedades concomitantes, infecciones, patologías preexistentes, interacciones tóxicas, medio ambiente del hogar, medio ambiente del trabajo,

patrones de actividad y factores culturales son aspectos que influyen a la hora de propiciar la aparición de la enfermedad⁵.

El hecho de que no hay dos personas que tengan el mismo conjunto de circunstancias al mismo tiempo, puede explicar por qué cada persona es capaz de reaccionar de forma diferente ante la misma exposición tóxica. Y además un individuo puede no tener el mismo conjunto de circunstancias operantes con las subsiguientes exposiciones, por lo que las circunstancias y condiciones pueden variar de una exposición a la siguiente. Esto realmente confunde a los médicos que no están entrenados en la bioquímica de la detoxificación.

Detoxificación

La siguiente pregunta en este punto es, ¿y qué hacen las toxinas dentro de nosotros?

Nuestro cuerpo tiene distintos mecanismos para detoxificar sus metabolitos endógenos, es decir las moléculas generadas por el propio cuerpo para funcionar con normalidad.

El organismo utiliza estos mecanismos de detoxificación para intentar desintoxicar sus xenobióticos.

La desintoxicación se lleva a cabo mediante:

* **Mecanismos inmunes: las reacciones de hipersensibilidad.**

* **Mecanismos no inmunes:**

1. Reacciones catalíticas: Fases I y II.
2. Reacciones no catalíticas: Entre nucleófilos (glutathione, cisteína, NADPH, NADH, albúmina, grupos carbonilo...) y electrófilos (xenobióticos) convirtiendo a estos en sustancias menos tóxicas.

En este capítulo voy a esquematizar las reacciones enzimáticas o catalíticas.

Reacciones enzimáticas o catalíticas:

La alteración de estas reacciones suele ser uno de los problemas más frecuentes y graves en el individuo con SQM.

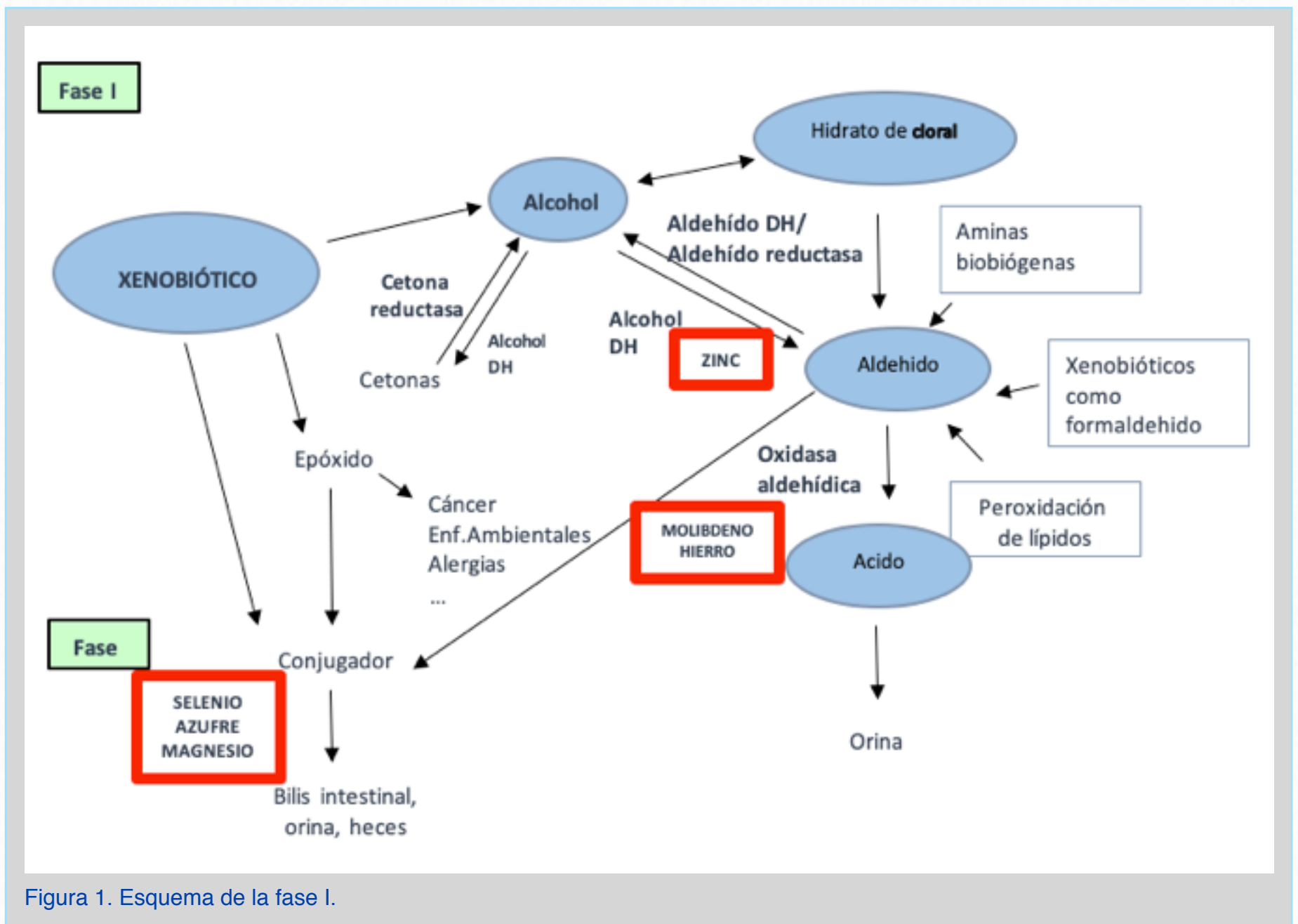


Figura 1. Esquema de la fase I.

Tienen lugar sobre todo en la fracción microsomal del retículo endoplasmático. Las reacciones catalíticas ocurren en dos fases:

La fase I se produce en el retículo endoplasmático. El sistema principal de detoxificación P450 está compuesto por:

- Citocromo P450
- NADPH (B3)
- Fosfatidilcolina (B5)

Estas reacciones necesitan oxígeno para que se produzcan, los tipos de transformación atribuidos son: oxidación, reducción y degradación con H₂O.

La fase II es la más específica para eliminar xenobióticos. En esta fase intervienen las reacciones de conjugación. Los

compuestos tóxicos se agrupan en 13 familias y todos ellos son finalmente conjugados en las formas: acetatos, sulfatos, hipuratos, mercaptopuratos, metilatos y gluconatos. Los compuestos resultantes en esta fase se eliminan a través de orina, heces o bilis.

La Fase I: Como ya he dicho esta fase comprende las vías de desintoxicación enzimáticas de las que dispone el cuerpo para desintoxicar sus metabolitos internos, pero para los químicos externos las cosas son algo más complicadas (Figura 1).

Una vez que un químico entra en el cuerpo tiene distintos metabolitos en los que transformarse. Cuando ocurre una reacción química de la fase I se produce gracias a la ayuda de las enzimas. Además estas enzimas necesitan una vitamina o mineral particular para funcionar, por lo que si no está presente se paralizan o inactivan.

A medida que el sistema desintoxicante de una persona se sobrecarga con químicos ocultos e inodoros, quedan en la sangre sin “procesarse” o metabolizarse dañando el organismo y también lo hacen todos los químicos subsiguientes a los cuales se expone la persona. Por eso el enfermo enferma más.

La vía que adopta un xenobiótico para desintoxicar depende de la genética (que enzimas están disponibles), los valores de nutrientes, (la disposición que haya de aminoácidos, vitaminas, minerales y ácidos grasos esenciales), la carga total, (con cuantos otros químicos compite), y los daños al sistema desintoxicante producido por los químicos anteriores (cuáles son las vías dañadas).

Numerosos químicos foráneos se metabolizan primero en alcoholes y después pasan a aldehidos, de la etapa aldehídica un químico puede transformarse en un ácido para ser excretado en forma acidificante a través de la orina. Las enzimas hacen posible cada paso de conversión a metabolitos distintos. La enzima que permite transformar alcohol en aldehído es la Deshidrogenasa del Alcohol, que necesita una cantidad específica de zinc para funcionar. Una de las enzimas importantes para transformar el aldehido en ácido es la Deshidrogenasa Aldehídica, y ésta necesita molibdeno y hierro para funcionar.

Si el tóxico no puede hacer esta ruta, el cuerpo puede desplazar sus funciones químicas a otra vía para formar hidrato de cloral. Esto ocurre cuando hay deficiencia de zinc o molibdeno, minerales clave para el funcionamiento de estas enzimas, o si estas vías están demasiado sobrecargadas con químicos de otras fuentes o metabolitos propios del cuerpo.

El hidrato de cloral puede inhibir la Deshidrogenasa Aldehídica, como también lo hacen las deficiencias de magnesio, numerosas drogas, alcohol, acumulación de acetaldehído, mercurio, etc.

Si se inhibe esta enzima se propicia que más sustancias no puedan pasar a la etapa aldehídica convirtiéndose de nuevo en alcohol. Entonces se forma hidrato de cloral que produce sensación de borrachera, mareo y aturdimiento.

Los xenobióticos pueden no transformarse en alcohol sino en epóxidos. Los epóxidos son metabolitos altamente reactivos e inestables. Causantes de cáncer, envejecimiento acele-

rado, alergias, enfermedad ambiental, inmunosupresión, mutagénesis...

También pasaran por la ruta de la epoxidación aquellos xenobióticos con un grupo funcional éter o amida. Hay muchos productos químicos con estos grupos que pasan por la epoxidación, como el paration (pesticida), carbamacepina (antiepiléptico), etc..

En la Fase II se producen las siguientes reacciones de conjugación de los siete grupos de conjugación:

1. Acetilaciones: mediante la presencia de Acetil CoA se desintoxican las aminas aromáticas
2. Metilaciones: dador de grupos metilos. Mediante esta conjugación se eliminan las aminas, los fenoles, la norepinefrina, dopamina, melatonina, histamina, serotonina, sulfitos, selenitos. (y todas las catecolaminas)
3. Glucuronidaciones: mediante la acción del ácido glucurónico se desintoxican los alcoholes, fenoles, enoles, ácidos carboxílicos, aminas, carbaminas, sulfonamidas y tioles.
4. Acilaciones: estas reacciones se producen por la acción de la acetil CoA, glutamina y taurina, así como por la conjugación con aminoácidos. Si se alteran estas reacciones se reduce la bilis en el tránsito intestinal, alteraciones del metabolismo del colesterol, disminución de las vitaminas A y E, asimilación inapropiada de lípidos.
5. Conjugaciones con azufre: sulfato (sulfataciones), glutathione (glutathionización), compuestos mercaptopurados, rodenticidas. Mediante esta vía se eliminan pesticidas, conservantes de los alimentos, fenoles, petróleo.

Si no se producen estas reacciones los tóxicos se acumulan en el organismo, y éste no puede desintoxicar, como consecuencia estos xenobióticos tienden a acumularse en los tejidos grasos en general. Hay tóxicos que tienen afinidades por un órgano particular. Por ejemplo el mercurio tiene afinidad por el cerebro y todo el sistema neurológico, el plomo tiene afinidad por los huesos..., etc.

Cuando una persona ha acumulado una gran cantidad de tóxicos que no puede eliminar y sacar del cuerpo, éste pierde su homeostasis o capacidad de equilibrio.

A veces ocurre que además el cuerpo detoxifica o desintoxica de forma muy lenta porque la persona tiene ciertos polimorfismos genéticos que hacen que un gen se exprese a través de unos aminoácidos que son menos eficientes para una función determinada, por tanto una reacción química se produce de forma lenta y un proceso entero de forma poco eficiente.

Un ejemplo de polimorfismo que se pueden ver frecuentemente en personas afectadas de SQM es en el gen PON1 (Paroxenasa 1). Es una esterasa y es importante en el metabolismo y la eliminación de muchos insecticidas y otros compuestos organofosforados. Se encuentra principalmente en el hígado.

Hay dos polimorfismos conocidos que pueden disminuir la actividad de PON1 y hacer que el individuo sea más susceptible a la exposición a pesticidas organofosforados. Éstos son los polimorfismos Q192R (rs662) y L55M (rs854560).

Por tanto las personas que portan mutaciones en estas formas desintoxican mucho peor los pesticidas que los que no las tienen⁴.

En Pall 2009³ el autor muestra que hay estudios genéticos sobre la mayor susceptibilidad o propensión a padecer SQM, nombrando concretamente el estudio de Haley et al. 1999²⁰, sobre los veteranos de la guerra del Golfo que sufrieron SQM o enfermedades relacionadas como FM o SFC. Los veteranos de la guerra del golfo fueron sometidos a más una docena de estresores que pudieron tener un papel significativo en el inicio de la enfermedad, como la exposición a tóxicos organofosforados, (sarín, ciclosarín).

Lo que Haley et al. 1999²⁰ informaron es que aquellos veteranos que portaban una forma del gen para el PON1 que los hacía menos capaces de metabolizar estos neurotóxicos eran más susceptibles a desarrollar síntomas neurológicos. Esto proporciona evidencia sustancial de que los gases sarín/ciclosarin jugaron un papel crucial en el desarrollo de la enfermedad en aquellos cuya enzima codificada por el gen PON1 tenía menor actividad, lo que los hacía menos capaces de desintoxicar los tóxicos y más propensos a padecer la enfermedad. Respecto del gen PON1, en el estudio de Mackness et al., 2003²¹ también se informó que entre los granjeros que usaban organofosforados para el lavado de las ovejas, padecían enfermedades crónicas aquellos cuyo

alelo para el PON1 producía un menor metabolismo del pesticida, comparado con los granjeros que reportaban mejor salud.

Hay ciertos alimentos ricos en polifenoles que han demostrado que ayudan a aumentar la actividad del PON1. La granada y la grosella negra son las más efectivas. También las vitaminas C y E, así como el colesterol dietético, el hierro y el ácido fólico también pueden aumentar la actividad de PON1.

Como médico veo que es fundamental conocer la bioquímica de desintoxicación. Hay volúmenes de libros que detallan esta química médica. Estos son un pequeño ejemplo de ellos:

Hay que considerar que estos libros citan cientos de estudios científicos de referencia y describen ampliamente y en detalle dichos mecanismos.

- [Jakoby WB, Enzymatic Basis of Detoxification. Vol 1, Academic Press, 24/28 Oval Road, London NW 17 DX 1980.](#)

Este libro explica en detalle las principales enzimas de la detoxificación de la fase 1 y fase 2 incluyendo la acción de las enzimas Alcohol Deshidrogenasa, Aldehído Oxidasa, Superóxido Dismutasa, Glutathion Peroxidasa y Monoamín Oxidasa así como la acción del Citocromo P-450.

- [Jakoby WB, Enzymatic Basis of Detoxification. Vol. 2, Academic Press, New York \(1980\).](#)

Este volumen detalla las rutas de la conjugación que formarían la fase II.

- [Hathcock JN, Nutritional Toxicology, Academic Press, Orlando, 1987.](#)

Este libro detalla cómo las vitaminas A y E afectan a la estabilidad de las membranas, entre ellas las del retículo endoplasmático celular en donde ocurre la detoxificación de los químicos xenobióticos. Este libro también explica y documenta científicamente en sus referencias, que la vitamina C es el mayor agente protector frente a los hidrocarburos, los metales pesados, degrada la carcinogénesis, corrige la toxicidad y mejora el metabolismo de los fármacos.

Dicho libro también refiere que la vitamina B12 suministra el equivalente reductor al citocromo P450 (NADPH). La importancia de la vitamina B1 en el metabolismo de los carbohidratos, por ejemplo en personas con fatiga crónica, así como aquellos con síntomas mentales, y enfermedades debidas a acumulación de metales pesados y toxicidad por pesticidas. También detalla la importancia de la vitamina B6 como ayuda en la desintoxicación de fármacos reduciendo así su toxicidad. El papel de la vitamina B12 en la detoxificación del cianuro, que es un componente común de los pesticidas más habituales, por no mencionar el tetracloruro de carbono y otros químicos que son incluidos como parte de los ingredientes inertes de los pesticidas y también de los disolventes comunes del mercado.

- [Caldwell J, Jacoby WB: Impact of Nutrition on Detoxification in Biological Basis of Detoxification, Academic Press, New York, 1983. P 2097-306.](#)

Aquí se revela la interrelación de los nutrientes. Por ejemplo, la vitamina A protege a la vitamina E; La vitamina C es importante para la regeneración de minerales en la forma activa o reducida y hace lo mismo con la vitamina E, reduciéndola a la forma activa del tocoferol de nuevo. La peroxidación lipídica puede reducir la actividad de la oxidasa y sin antioxidantes para proteger estas membranas las vías de desintoxicación se ven comprometidas y el individuo comienza a propagar la enfermedad y estar cada vez más enfermo, hasta que pueden corregirse estos defectos bioquímicos.

- [Feuer G, de la Iglesia FA, Molecular Biochemistry of Disease, Vol 1, CRC Press, Boca Raton, Florida, 1985.](#)

Este libro muestra de nuevo la continua inversión de nutrientes que tienen lugar para realizar la función de detoxificación, Por ejemplo la pérdida de glutatión y fosfatidil etanolamina. Recuerda de nuevo que por el hecho de vivir en un siglo tan contaminado se consumen nutrientes constantemente para detoxificar.

Por tanto, cada síntoma que desarrolle una persona tiene una deficiencia bioquímica asociada, esta deficiencia puede deberse a la carencia de un nutriente o de más, o puede ser más compleja e implicar otros factores como infecciones crónicas, factores genéticos, etc.

El tratamiento con nutrientes intravenoso va dirigido a corregir estas deficiencias para apagar la sintomatología. En general, la deficiencia de un nutriente en concreto puede causar la misma sintomatología a un amplio grupo de personas, pero debido a la individualidad bioquímica de cada persona, un mismo síntoma en dos personas no tiene por qué estar causado por la misma deficiencia necesariamente y por tanto, las mismas deficiencias pueden no causar los mismos síntomas en todas las personas.

MEDICINA AMBIENTAL.

La Medicina Ambiental es una disciplina médica transversal que estudia las enfermedades cuya aparición guarda una estrecha relación con la mala calidad del Medio Ambiente.

Esta disciplina médica ha recibido reconocimiento por parte de la Asamblea Parlamentaria del Consejo de Europa, (Doc. 11788. 20 Enero 2009.): “Medio Ambiente y Salud: mayor prevención de los riesgos para la salud asociados con el medio ambiente”.

Dicho documento en su artículo 14.14 pide: “Reconocer la Medicina Ambiental como una nueva disciplina médica transversal y desarrollar programas de formación para estudiantes y médicos a nivel europeo”.

Por otro lado en la Resolución del Parlamento Europeo, de 4 de septiembre de 2008, sobre la Revisión intermedia del Plan de Acción Europeo en Medio Ambiente y Salud 2004–2010, establece en su artículo Q: Considerando que la Medicina Ambiental es una nueva materia médica que está basada en una enseñanza universitaria aún muy fragmentada y desigual en los estados miembros, debe ser apoyada y fomentada dentro de la Unión.

Es importante conocer los conceptos y principios de la Medicina Ambiental si se quiere comprender en profundidad la enfermedad de Sensibilidad Química Múltiple y otras Enfermedades Ambientales. La Medicina Ambiental ofrece unas bases de tratamiento a esta enfermedad y otras relacionadas que un médico no conocedor de esta disciplina no puede ofrecer.

CONCEPTOS DE MEDICINA AMBIENTAL

1. Antes he hablado de la Carga Tóxica o Carga Corporal Total, que no es más que la acumulación en nuestro organismo de los distintos contaminantes a los que estamos expuestos. Muchos de estos compuestos no se eliminan y permanecen en nuestro cuerpo, por tanto la carga corporal va aumentando o bien por una mayor exposición a contaminantes o bien porque se produce un mayor daño en los tejidos. Estos daños en los tejidos pueden producir alteraciones y daños en los sistemas naturales de detoxificación, cambiar las rutas de conjugación, alterar la sensibilidad de los receptores celulares y/o vaciar el organismo de nutrientes.

2. Individualidad Bioquímica: es aquella que hace que cada individuo responda de una manera diferente al mismo tóxico.

La individualidad bioquímica viene determinada por la genética que es distinta en cada individuo, el estado de nutrición de una persona (carbohidratos, grasas, proteínas, vitaminas, minerales que es cambiante... y ¡carga tóxica en el útero!), estado del sistema de detoxificación enzimática e inmune,

cantidad de carga tóxica o carga corporal.... Todos estos factores son cambiantes y diferentes en cada individuo. La individualidad bioquímica explica por qué dos personas no reaccionan de la misma manera ante una misma exposición tóxica.

3. Adaptación: es el mecanismo de supervivencia que hace que aparentemente el individuo se acostumbre a una exposición a objeto de sobrevivir.

La adaptación tiene 3 etapas (Figura 2):

Etapas 1: Alarma: en la primera etapa hay una alarma. Nuestro cuerpo se da cuenta de que una sustancia le hace daño y reacciona ante ella. Por ejemplo: la primera vez que probamos un cigarrillo tosemos o nos produce mareo o náusea.

Etapas 2: Enmascaramiento/ tolerancia: si tras este primer momento continuamos exponiendo el cuerpo a los tóxicos se va a producir la adaptación y parece que toleramos los tóxicos sin ningún problema. Ya no se percibe el mecanismo de alarma. Un ejemplo sería el caso de la persona que tras los primeros cigarrillos ya no muestra tos, se ha adaptado al tabaco y parece tolerarlo sin problema.

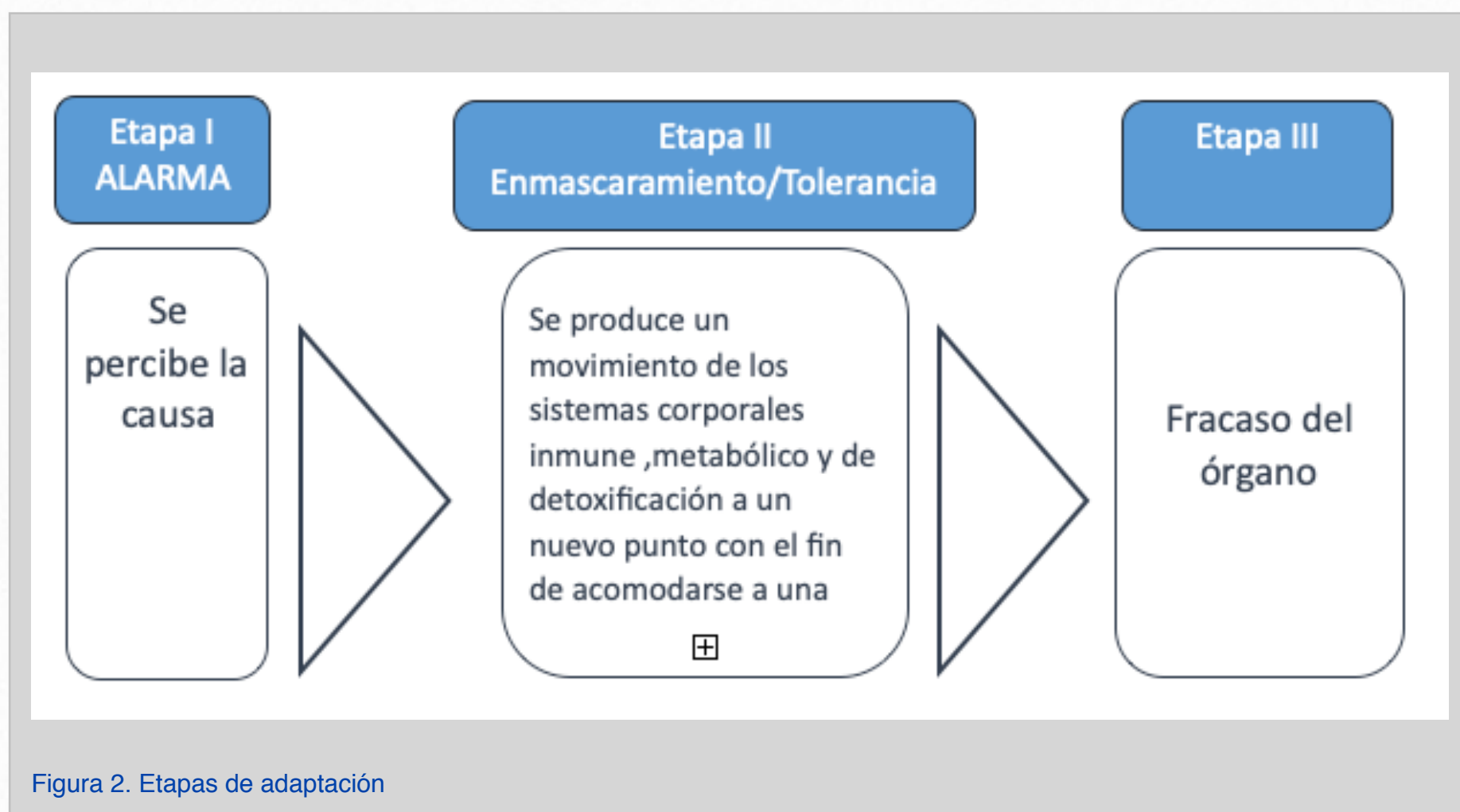


Figura 2. Etapas de adaptación

Etapa 3: fracaso del órgano final: los tóxicos siguen haciendo daño al cuerpo sin que éste perciba ningún mecanismo de alarma. Con el tiempo el tóxico puede llegar a causar el fallo del órgano. Es el caso de la persona que fuma y acaba sufriendo un daño en el Pulmón. (o en otra parte del cuerpo), en el caso del ejemplo anterior.

1. Bipolaridad: la Bipolaridad es una respuesta de los sistemas de detoxificación enzimática e inmune a la exposición a una o más sustancias tóxicas.

Tiene dos fases:

Fase I: Estimuladora/ depresiva: ante la presencia de un tóxico el organismo se estimula. Esto ocurre normalmente en un par de horas, pudiendo ser incluso un par de días después. El cuerpo reacciona con la estimulación para poder poner en marcha todos los mecanismos que tiene a su disposición para responder ante ese tóxico. Es decir, ante un estímulo finito se inducen los sistemas inmune y de desintoxicación enzimática así como una ampliación de sustancias mediadoras. En este momento el cuerpo se encuentra activado y el individuo externamente no parece sufrir las consecuencias de esta exposición.

Si en esta fase eliminamos el contacto con el/los tóxicos el cuerpo comenzaría a “apagar” sus sistemas enzimáticos, puesto que ya no los necesita para desintoxicar y el individuo presentaría una situación de abstinencia encontrándose peor que en la fase estimuladora.

Fase II: depresiva o de agotamiento general: si no se elimina el contacto con los tóxicos y la situación continúa llega un momento en que el organismo agota completamente todas sus reservas, ha agotado muchos nutrientes y es incapaz de producir energía, se produce una alteración en el metabolismo de los glúcidos, lípidos y proteínas... y entra en un estado de “agotamiento general”.

Esto puede crear confusión en personas cuyo entorno laboral sea la principal causa de exposición a tóxicos. Por ejemplo un individuo se expone a pesticidas en el trabajo, el individuo no percibe ningún efecto hasta que no llega a su casa, con un ambiente libre de pesticidas y aquí desarrolla síntomas de abstinencia como dolores de cabeza, catarro, dolores musculares, vómitos, etc.

En este caso cuando la persona se encuentra en su trabajo tiene el cuerpo activado y desintoxicando por lo que puede encontrarse incluso muy vigoroso, pero ya en casa el fin de semana al no exponerse a los agentes del trabajo puede entrar en fase de abstinencia y la persona puede presentar otros síntomas. En estos casos puede haber confusión y pensar que el entorno laboral es más saludable que su hogar y no sería este el caso.

En la persona que lleva mucho tiempo expuesta a tóxicos, aunque sea a bajas dosis, las reservas se acaban con el paso del tiempo y experimentan un agotamiento generalizado propio de la fase depresiva al quedarse sin nutrientes ni recursos. ¡El cuerpo ya no puede más!

2. Fenómeno de cambio

Cuando nos exponemos a un tóxico los síntomas aparecen en un órgano diana. Si seguimos expuestos al tóxico el órgano diana puede cambiar.

Cuando los síntomas se tratan con fármacos supresores de sintomatología pero la causa tóxica continúa pueden disminuir los síntomas en el órgano tratado y aparecer en otro órgano diferente. Por ejemplo: tratamos con fármacos la sinusitis y ésta disminuye pero la causa persiste por lo que pueden aparecer artralgia por ejemplo.

Todos estos sucesos confunden al médico clínico que, al desconocer el fenómeno de cambio, no entienden esta sintomatología y acaban pensando que la persona tiene un problema de orden psicológico.

Un ejemplo: una persona desinsecta su casa y después presenta dolores de cabeza y síntomas de artritis. Acude al neurólogo y al reumatólogo sin sospechar de la conexión entre ambos síntomas y con la relación de la exposición a pesticidas. Supongamos que este paciente es sometido a un tratamiento sintomático por los dos médicos. Su salud puede mejorar temporalmente pero con toda probabilidad su carga tóxica seguirá aumentando y el individuo se volverá cada vez más vulnerable a exposiciones adicionales resultantes en una variedad aún mayor de síntomas.

3. Fenómeno de expansión

La expansión es una respuesta secundaria a tóxicos que puede implicar a nuevos incitantes o a nuevos órganos diana. Este se debe a cuatro factores fundamentalmente:

1. Fallo de los mecanismos de detoxificación
2. Depleción de los combustibles nutrientes de las enzimas o coenzimas (magnesio, zinc, todas las vitaminas B, aminoácidos, ácidos grasos. Esta depleción conlleva una menor capacidad del cuerpo para desintoxicar y responder debidamente.
3. Daños a las barreras o membranas celulares: las barreras se han dañado y ahora el tóxico puede entrar sin problemas y afectar a los órganos sobre los que se ha depositado.

4. Mecanismos patológicos de liberación: serotonina, quinina y otras aminas vasoactivas. Se pueden liberar estos mediadores químicos que pueden provocar su propia patología.

Los tóxicos también pueden dañar los propios sistemas de desintoxicación y otras estructuras celulares.

Otro factor muy estudiado en personas con **SQM/FM/SFC/EHS** y otras enfermedades crónicas, antiinflamatorias y degenerativas es la activación o puesta en marcha del ciclo viciouso bioquímico: NO/ONOO-. (o ciclo del peroxinitrito). Por la complejidad de dicho ciclo no lo voy a tratar en este libro.

TRATAMIENTO:

El objetivo del tratamiento intentamos es eliminar tóxicos para llevar al organismo hacia la verdadera homeostasis, para ello:

- Hay que reducir la carga tóxica: llevando a cabo un detallado programa de Control Ambiental, que explico a continuación. Para reducir la carga tóxica no basta solo con evitar la exposición, éste sin duda es el primer paso, pero también hay que favorecer la detoxificación y la desintoxicación por procedimientos como la sauna o como la administración de nutrientes orales e intravenosos.

- Aumentar el metabolismo del oxígeno: empleando oxigenoterapia a través de cofactores que actúan ayudando a que el ciclo de Krebs funcione de forma adecuada.
- Disminuir la generación de radicales libres: para ello queremos tratar cada estresante que entra en el ciclo NO/O-NOO y tratar los daños y reacciones provocados por este ciclo.

CONTROL AMBIENTAL

Los afectados de SQM han de evitar todos los tóxicos ambientales posibles en sus vidas diarias.

- Comida ecológica
- Agua filtrada para el aseo y para el consumo, o para lo último agua mineral embotellada en cristal.
- Productos de limpieza ecológicos sin perfumes o preferiblemente jabón neutro, bicarbonato, vinagre, limón... etc.
- Cosmética ecológica sin perfumes ni fragancias aunque éstas sean naturales.
- Atención a los muebles nuevos que pueden liberar tóxicos como por ejemplo el formaldehído del contrachapado, de las espumas de poliuretano (con las que están rellenos muchos sofás,etc), atención a los acabados de alfombras, etc.
- Ventilar muchas veces al día, si el aire exterior no es limpio se recomienda uso de purificador de aire en el interior.
- Utensilios de cocina libres de tóxicos.
- Casa libre de humedades.
- Hacer medición de campos electromagnéticos en el hogar.
- Vestir ropa lo menos sintética posible, incluidas las sábanas.
- Etc

BIBLIOGRAFÍA:

* Pall M, 2009. *General and applied Toxicology. VI Volum, Chapter 92: Multiple Chemical Sensitivity: Toxicological Questions and Mechanisms.* Bryan Ballantyne (Editor), Timothy C. Marrs (Editor), Tore Syversen (Editor).

* Rea, W. J.: *Chemical Sensitivity, Vol. 3,* Lewis Publishers, Boca Raton, Florida, 1996.

* Rea, W. J. (1997). *Chemical Sensitivity: Tools of Diagnosis and Methods of Treatment , Vol. 4,* Lewis Publishers, Boca Raton.

* Rogers, SA: *El Síndrome de la Enfermedad Medio Ambiental (E.M.A)..* Publicaciones GEA. 1995

* Rogers, SA: *Cansancio o intoxicación.* Publicaciones GEA. 2012

Referencias

1. Criterios de Consenso, Bartha. *Archives of Environmental Health, May/June 1999; 54(3):147-9.*

2. Sorg, B.A. *Multiple Chemical Sensitivity: potential role of neural sensitization.* 1999. *Critical Reviews in Neurobiology, 13.* 283---316.

3. Miller, C. S. (2001). *The compelling anomaly of chemical intolerance.* *Annals of the New York Academy of Sciences, 933,* 1–19.

4. Pall M, 2009. *General and applied Toxicology. VI Volum, Chapter 92: Multiple Chemical Sensitivity: Toxicological Questions and Mechanisms.* Bryan Ballantyne (Editor), Timothy C. Marrs (Editor), Tore Syversen (Editor).

5. Rogers, SA: *El Síndrome de la Enfermedad Medio Ambiental (E.M.A)..* Publicaciones GEA. 1995.

6. Jakoby WB, *Enzimatic Basis of Detoxification. Vol 1,* Academic Press. New York. 1980.

Jakoby WB, *Enzimatic Basis of Detoxification. Vol. 2,* Academic Press, New York. 1980.

7. Ross, G.H., Rea, W.J., Johnson, A.R., Maynard, B.J., Carlisle, L. (1989): *Evidence for Vitamin Deficiencies in Environmentally-Sensitive Patients, Clinical Ecology, Vol. VI, No. 2,* pp. 60-66, 1989.

8. Rea, W.J., Johnson, A.R., Smiley, R.E., Maynard, B., DawkinsBrown, O 1986: *Magnesium Deficiency in Patients with Chemical Sensitivity. Clinical Ecology, Vol. IV, No. 1,* pp. 1720.

9. Cox IM, Campbell MJ, Dowson D. *Red Blood Cell Magnesium and Chronic Fatigue Syndrome, Lancet 1991; 337.* 757-760.

10. Romano TJ, Stiller JW. *Magnesium Deficiency in Fibromyalgia Syndrome. J Nutr med 1994; 4:*165-167.

11. Rogers SA: *Zinc deficiency as a model for developing chemical sensitivity. Intern Clin Rev, 10:1,* 253, Jan 1990.

12. Galland 1987. *Biochemical abnormalities in patients with multiple chemical sensitivities. Occup Med. 1987 Oct-Dec;2(4):*713-20.

13. Rea, W. J.: *Chemical Sensitivity, Vol. 3,* Lewis Publishers, Boca Raton, Florida, 1996.

14. Rea, W. J. (1997). *Chemical Sensitivity: Tools of Diagnosis and Methods of Treatment , Vol. 4,* Lewis Publishers, Boca Raton.

15. Rea, W.J., Pan, Yaqin, Laseter, J.L., Johnson, A.R., Fenyves, E.J.: *Toxic Volatile Organic Hydrocarbons in Chemically Sensitive Patients, Clinical Ecology, Vol. V, No. 2,* 1987.

16. Pan, Yaqin, Johnson, Alfred R., Rea, William J.: *Aliphatic Hydrocarbon Solvents in Chemically Sensitive Patients, Clinical Ecology, Vol. V, No. 3,* pp. 126131, 1987/88.

17. Rea, William J., Pan, Y.: *Fat and Blood Levels of Toxic Chemicals in Chemically Sensitive Patients. Journal of Nutritional and Environmental Medicine, United Kingdom, London, issue 5,*387-390, March 1996.

18. Ziem GE "Profile of patients with chemical injury and sensitivity, Part II. *Int J Toxicol 1999:18:* 401-409.

19. Carrasco NJ. *Status of the state of undernutrition and environmental influences for disease in later generations. Explore (NY).* 2009 Jan-Feb;5(1):55-8.
20. Haley, R. W., Billecke, S. and La Du, B. N. (1999). Association of low PON1 type Q (type A) arylesterase activity with neurologic symptom complexes in Gulf War veterans. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 157, 227–233.
21. Mackness, B., Durrington, P., Povey, A., Thomson, S., Dippnall, M., Mackness, M., Smith, T. and Cherry, N. (2003). Paraoxonase and susceptibility to organophosphorus poisoning in farmers dipping sheep. *Pharmacogenetics*, 13, 81–88.
22. Pennington JA, Young BE, *The selected minerals in foods surveyed from 1982 to 1984, J Amer Dietetic Assoc* 86:7; 876; Julio 1986.

9

Disbiosis intestinal

Alimentación y suplementación en la Encefalomieli-
tis Miálgica Síndrome de Fatiga Crónica (EM/SFC)

José Vigaray Conde

Nicolás Usandizaga Alonso



INTRODUCCION: DISBIOSIS Y PERMEABILIDAD INTESTINAL

La microbiota está constituida por el conjunto de microorganismos presentes en el cuerpo humano: bacterias, hongos, virus, arqueas, protozoos y otros parásitos. Se estima que supone entre 1 y 2 kg del peso total de una persona. Esta microbiota se distribuye a lo largo del organismo en el intestino, aparato genitourinario, cavidad oral, vía respiratoria y piel. De todas las microbiotas la más estudiada, numerosa y relevante es la intestinal, especialmente la del colon, aunque no se debe olvidar el importante papel del resto y la interconexión entre todas.

Los descubrimientos sobre microbiota se han multiplicado de forma exponencial en los últimos años. Sin embargo, los investigadores aun no pueden dar respuesta a todos los interrogantes que se abren respecto al papel que tiene la microbiota en el mantenimiento de la salud y el desarrollo de la enfermedad. Se trata de ecosistemas de gran complejidad, con múltiples interacciones entre sí y el huésped, el ser humano, que multiplican las dudas en la comunidad científica a medida que se obtiene evidencia sobre su funcionamiento.

Se sabe que las disfunciones de estos ecosistemas pueden dar lugar a alteraciones a nivel local y, sobre todo en el caso de microbiota intestinal, generar enfermedad sistémica al condicionar la respuesta inmunológica, el sistema nervioso y el metabolismo del huésped. En particular, se ha evidenciado que la microbiota intestinal tiene una actividad metabólica muy intensa, generando un metaboloma microbiano constituido por hasta veinte mil metabolitos que interactúan con el ser humano, estimándose que un tercio de las sustancias del torrente circulatorio tienen su origen en el intestino.

Los desequilibrios de microbiota intestinal se definen como disbiosis, concepto empleado en oposición al de eubiosis o normalidad. Sin embargo, aunque se han definido varios enterotipos con patrones de probable normalidad de microbiota intestinal, se discute si realmente se puede definir lo que sería un microbiota eubiótico o normal. Resulta más importante el concepto de microbiota resiliente, definido por la capacidad de adaptarse y recuperarse frente a distintas situaciones que a lo largo de la vida pueden dañarla, tales como el consumo de antibióticos y otros fármacos, intervenciones quirúrgicas sobre todo digestivas, alteraciones de la motili-

dad intestinal, intolerancias alimentarias, factores hormonales y situaciones de estrés o tensión psicoemocional.

Las principales variables que proporcionan resiliencia a la microbiota son la riqueza y biodiversidad de especies microbianas que contenga y el equilibrio entre las mismas. Ambas dependen de factores vitales durante los dos primeros años de vida, como son el tipo de parto al nacer, la lactancia y alimentación posterior, el entorno ambiental y el consumo de antibióticos. Paralelamente, un adecuado desarrollo de la biodiversidad microbiana durante estos primeros años es también fundamental para el correcto desarrollo del sistema inmunológico, que aprende a tolerar los microbios de su microbiota.

En consecuencia, es en la primera infancia donde se determina gran parte del riesgo de sufrir alteraciones de microbiota o disbiosis intestinal en edades posteriores y por tanto riesgo de enfermedad. Una microbiota poco resiliente será más susceptible de padecer disbiosis, entendida a nivel poblacional como una alteración de microbiota respecto a patrones de normalidad dentro de un mismo entorno, o a nivel individual como una modificación respecto a la microbiota original por sucesos que la alteren a lo largo de la vida.

En los últimos años se han publicado vínculos de la disbiosis intestinal con más de cien enfermedades crónicas, inmunológicas, hormonales, metabólicas, neurológicas y digestivas. Aún no se ha establecido claramente si la disbiosis es causa o consecuencia de enfermedad, aunque la evidencia creciente sugiere que es un factor causal, junto a otros muchos. Entre las patologías más claramente asociadas a disbiosis se encuentran las enfermedades inflamatorias intestinales y los procesos funcionales digestivos, tales como el síndrome de intestino irritable. Igualmente, también se ha encontrado vínculo entre disbiosis intestinal y enfermedades sistémicas como fibromialgia y síndrome de fatiga crónica. Se ha demostrado que estos procesos crónicos sistémicos y los cuadros funcionales digestivos tienen un elevado índice de asociación, como bien saben los pacientes que los padecen. El vínculo entre ambos procesos está determinado por la existencia de disbiosis intestinal y factores psicoemocionales comunes a todos ellos.

Otras patologías crónicas relevantes que se asocian a la disbiosis intestinal son: síndrome metabólico, enfermedades autoinmunes y alérgicas, dermatopatías inflamatorias, rinosinu-

sitis crónica, disfunciones ginecológicas, mucositis orales, cistitis intersticial, infecciones recurrentes, migraña, trastornos de espectro autista y otras patologías neurológicas. Muchos de estos procesos, también se diagnostican con frecuencia en pacientes con síndrome de fatiga crónica, casi siempre pluripatológicos. Por todo ello, parece evidente que el estudio y modulación de la disbiosis intestinal es crítico en el abordaje diagnóstico y terapéutico de todo paciente afectado con dicho síndrome.

La disbiosis intestinal se estudia mediante test microbiológicos y genéticos de muestras fecales. Los estudios microbiológicos se realizan con medios de cultivo selectivos o técnicas moleculares (PCR), habiendo sido estos los empleados casi de forma exclusiva en los últimos años. Proporcionan información básica sobre posibles déficits o excesos de algunas especies bacterianas intestinales relevantes por su funcionalidad y hacen una estimación del número total de microorganismos de la microbiota analizada. Además, pueden detectar por PCR ciertos parásitos prevalentes potencialmente patógenos y revelar la presencia excesiva de hongos como la *Candida*, responsable de patología en muchos pacientes sobre todo tras tratamientos antibióticos. Aunque la utilidad clínica de estos estudios ha sido objeto de controversia médica, parece indudable que nos aportan una primera aproximación de la disbiosis existente y son especialmente útiles para la evaluación de parásitos y hongos. En cualquier caso, estarían solo indicados si son prescritos por profesionales expertos en microbiota que tengan en cuenta sus limitaciones diagnósticas

En la actualidad se imponen los test genéticos o estudios de metagenómica fecal, que evalúan el microbioma o material genético del microbiota. Estos estudios pueden ser realizados mediante secuenciación 16S exclusiva del RNA de las bacterias o preferiblemente por secuenciación de DNA masiva de la muestra, permitiendo así identificar tanto bacterias como arqueas, hongos, virus, parásitos e incluso DNA humano, elevado en procesos inflamatorios intestinales. Los genes identificados se expresan en términos relativos o porcentuales respecto al total de secuencias genéticas detectadas en la muestra, existiendo un porcentaje de las mismas que se mantiene sin identificar. La precisión diagnóstica es máxima, permitiendo detectar todas las especies microbianas conocidas y clasificarlas según su taxonomía en reinos, phylum, familias, géneros, especies y en el caso de algunas bacterias, a nivel cepa. Los phylum donde se encuadran la

mayoría de las bacterias intestinales son firmicutes, bacteroidetes, proteobacteria, actinobacteria y verrumicrobia. La proporción entre los mismos y sobre todo la biodiversidad de la muestra, evaluada mediante el índice de Shannon, son factores esenciales que definen la resiliencia y eubiosis de un microbiota sano.

Además de la clasificación taxonómica, los test metagenómicos pueden ordenar las especies bacterianas detectadas según sus diferentes funciones, que a su vez pueden ser múltiples:

- Inmunomoduladora: Condiciona y modula la respuesta inmunológica.
- Protectora: Preserva y regula la normal homeostasis del conjunto de la microbiota, evitando la proliferación de oportunistas y patógenos mediante bacteriocinas.
- Muconutritiva: Regula la capa de moco que recubre la mucosa intestinal y genera ácidos grasos de cadena corta (acético, propiónico, butírico) imprescindibles para el equilibrio metabólico y la salud intestinal, en particular el ácido butírico que proporciona energía al enterocito o célula intestinal.
- Proteolítica: Degrada proteínas generando metabolitos con frecuencia potencialmente tóxicos, tales como amoníaco, fenoles, indoles y aminos, pudiendo dar lugar a endotoxemia.
- Metabólica-energética: Metaboliza polímeros de azúcares complejos generando energía
- Moduladora de metabolitos críticos para la salud intestinal y global del organismo:
 - * Productoras y consumidoras de ácido gamma aminobutírico (GABA), neurotransmisor inhibitorio que reduce la actividad neuronal jugando un papel relevante en la cognición, el comportamiento y la respuesta al estrés.
 - * Productoras y consumidoras de aminos biógenas como la histamina, sustancias derivadas de aminoácidos con múltiples efectos biológicos y que son responsables de intolerancias alimentarias farmacológicas en un contexto de excesos de las mismas de origen alimentario y/o microbiano.

* Productoras de etanol, que en exceso genera efectos asimilables a los de la intoxicación etílica

* Productoras de trimetilamina (TMA), que asociadas a una posible ingesta elevada de colina y carnitina, en exceso generan mal aliento, olor corporal similar al del pescado en putrefacción y riesgo de enfermedad renal y cardiovascular por arterioesclerosis.

* Productoras de oxalatos, que en exceso pueden producir litiasis renal y/o oxaluria con dispepsia y neurastenia.

* Productoras y consumidoras de succinatos, sustrato de la formación de glucosa intestinal que contribuyen al control glucémico.

* Productoras y consumidoras de S-equol o estrógeno isoflavandiol, producto de la biotransformación de isoflavonas de soja u otros vegetales que previene enfermedades cardiovasculares, osteoporosis y algunos tipos de cáncer.

* Metabolizadoras de triptófano, precursor de la serotonina, neuromodulador que estimula la motilidad intestinal y regula conducta y ánimo. La metabolización microbiana del triptófano genera un abanico de metabolitos (triptamina, quinurenina, quinolinato, indol y derivados de indol) con distinta repercusión neurológica y metabólica y riesgo de citotoxicidad, al tiempo que reduce la formación de serotonina afectando al sistema nervioso.

El margen de mejora de estos estudios metagenómicos aún es grande, siendo preciso identificar muchas secuencias que todavía no se asocian a especies conocidas. Además, mediante metagenómica empezamos a detectar genes de metabolitos bacterianos, lo cual abre un campo infinito de estudio del metaboloma que permitirá dar respuesta a múltiples interrogantes abiertos respecto a las funciones de la microbiota y sus relaciones con su huésped.

En resumen, la metagenómica fecal permite conocer con detalle la biodiversidad del microbioma, objetiva sobrecrecimientos, déficit y desequilibrios microbianos, analiza sus características funcionales y detecta patógenos potenciales, presentes con frecuencia en el intestino en porcentajes inapreciables sin repercusión clínica aparente. Por tanto, nos proporciona un diagnóstico preciso de resiliencia, disbiosis, disfunción metabólica y patogenicidad. Hasta el momento,

la metagenómica se ha empleado solo en investigación, pero progresivamente será empleada en centros especializados en disbiosis intestinal para el correcto diagnóstico y manejo clínico de los pacientes. Para ello, será imprescindible mejorar la interpretación de sus resultados empleando inteligencia artificial, que entre otras aplicaciones permitirá asociar con mayor precisión alteraciones concretas detectadas en el microbioma con las distintas patologías vinculadas a disbiosis, incluyendo el síndrome de fatiga crónica.

A pesar de las expectativas que abre la metagenómica hay que ser consciente de algunas limitaciones que presenta cualquier estudio de disbiosis de una muestra fecal. La información que proporciona define sobre todo la microbiota del colon, en particular el descendente. Además, informa de las especies microbianas existentes en el lumen intestinal que se expulsan con las heces, pero nos da una visión parcial y sesgada de aquellas adheridas al moco que recubre la mucosa. Esto es aún más evidente cuando se desarrollan biofilms intestinales, ecosistemas adheridos a la mucosa conformados por exopolisacáridos producidos por bacterias y sobre todo hongos donde ambos crecen embebidos en su interior, minorando su expulsión en las heces. Finalmente, hay que tener en cuenta que estos estudios nos dan fotos estáticas de lo que realmente son películas dinámicas. La microbiota es un elemento vivo en continua evolución condicionado por distintos factores, sobre todo alimentarios, que hacen que los resultados de un test puedan variar en el margen de días.

Para completar el estudio de microbiota es imprescindible evaluar también el perfil microbiano presente en el intestino delgado. Aquí, las comunidades microbianas han sido muy poco investigadas en comparación con las que habitan posiciones más distales del intestino grueso. Sin embargo, es en el intestino delgado donde se produce la digestión y absorción de nutrientes. En concreto en el duodeno sucede la secreción biliar y pancreática y se absorben principalmente proteínas e hidratos de carbono y en el íleon se digieren las grasas y también se absorben hidratos de carbono. Además, en el intestino delgado se desarrollan los procesos de permeabilidad críticos en la patogenia de patologías no digestivas asociadas a la disbiosis intestinal. Para estudiar la microbiota del intestino delgado se realizan aspirados duodenales y yeyunales investigando los microorganismos existentes mediante técnicas microbiológicas de cultivo y/o molecular, siendo excepcional por ahora el empleo de técnicas metagenómicas. Los estudios realizados hasta el momento objeti-

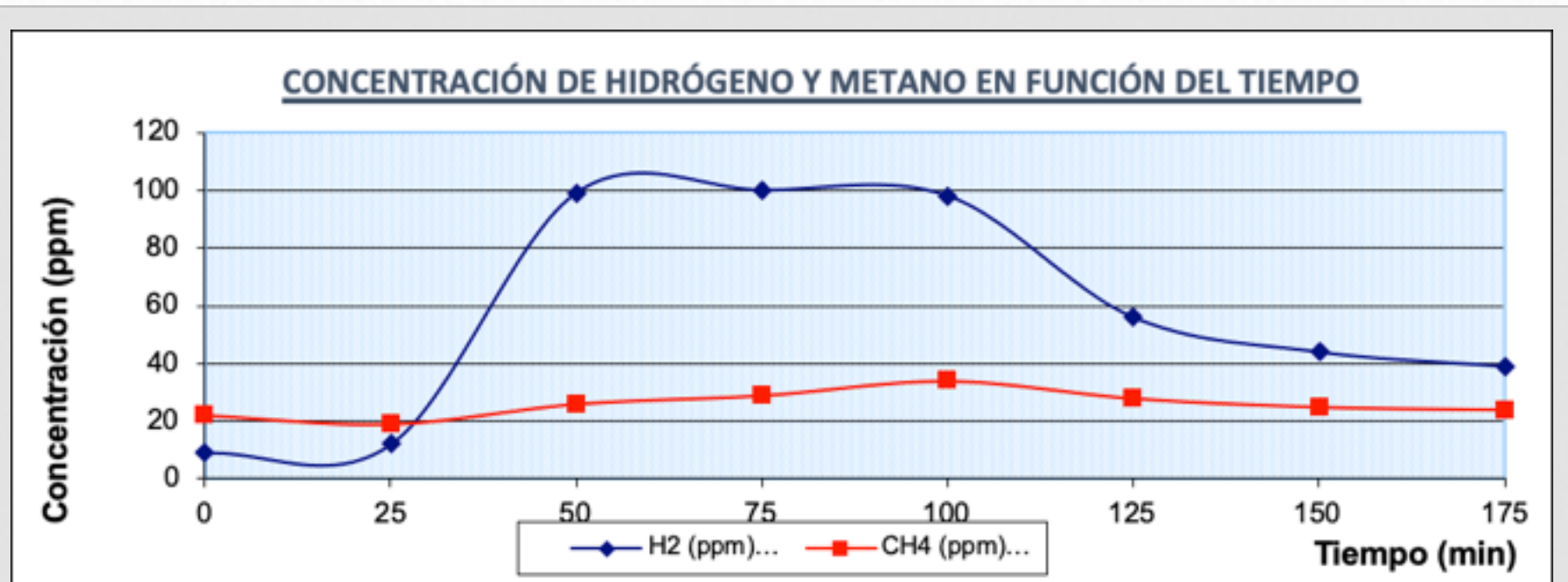


Fig.1 Test de sobrecrecimiento (SIBO) negativo: no se objetivan niveles significativos de H2 y CH4

van la presencia mayoritaria de enterobacterias del género estreptococo, sobre todo del grupo salivarius, aunque se desconoce aún la significación de los datos obtenidos.

Estos aspirados también pueden realizarse para el diagnóstico de confirmación del sobrecrecimiento bacteriano del intestino delgado (SIBO según su acrónimo en inglés “Small Intestinal Bacterial Overgrowth”), entidad que implica siempre la existencia de disbiosis y que es causante de inflamación y permeabilidad del intestino delgado y en consecuencia de malabsorción alimentaria. Para la mayoría de los autores el sobrecrecimiento se define por la presencia de más de 103 UFC (Unidades Formadoras de Colonias) en cultivos de

los aspirados, aunque existe controversia en el umbral que debe considerarse patológico. En la práctica, estos cultivos se emplean casi exclusivamente en investigación por la dificultad de acceso a las muestras.

Como alternativa diagnóstica, en la rutina clínica se emplea el test de sobrecrecimiento bacteriano midiendo gases exhalados de forma secuencial durante tres horas tras la toma única de un azúcar, que actúa como sustrato de las poblaciones microbianas intestinales. El azúcar empleado puede ser D-xilosa marcada con C14, glucosa que es útil en la evaluación del tramo proximal del intestino delgado y lactulosa o lactitol, ambos azúcares no absorbibles que evalúan el gas

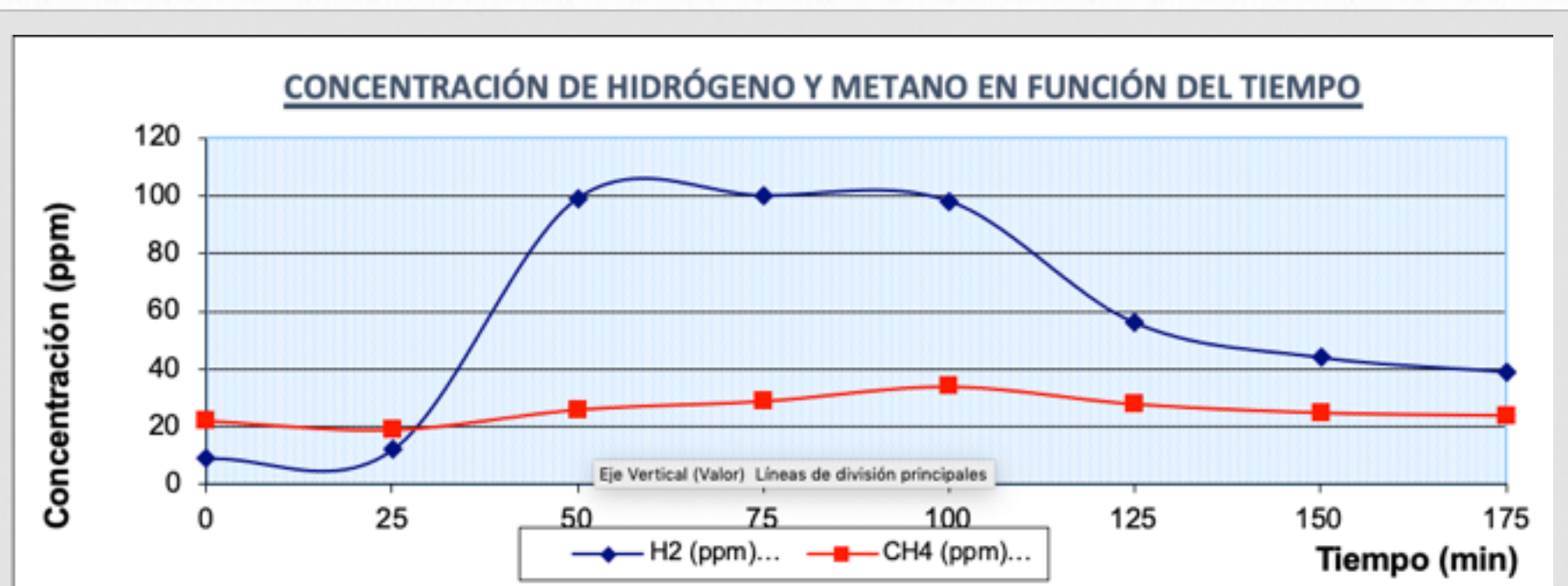
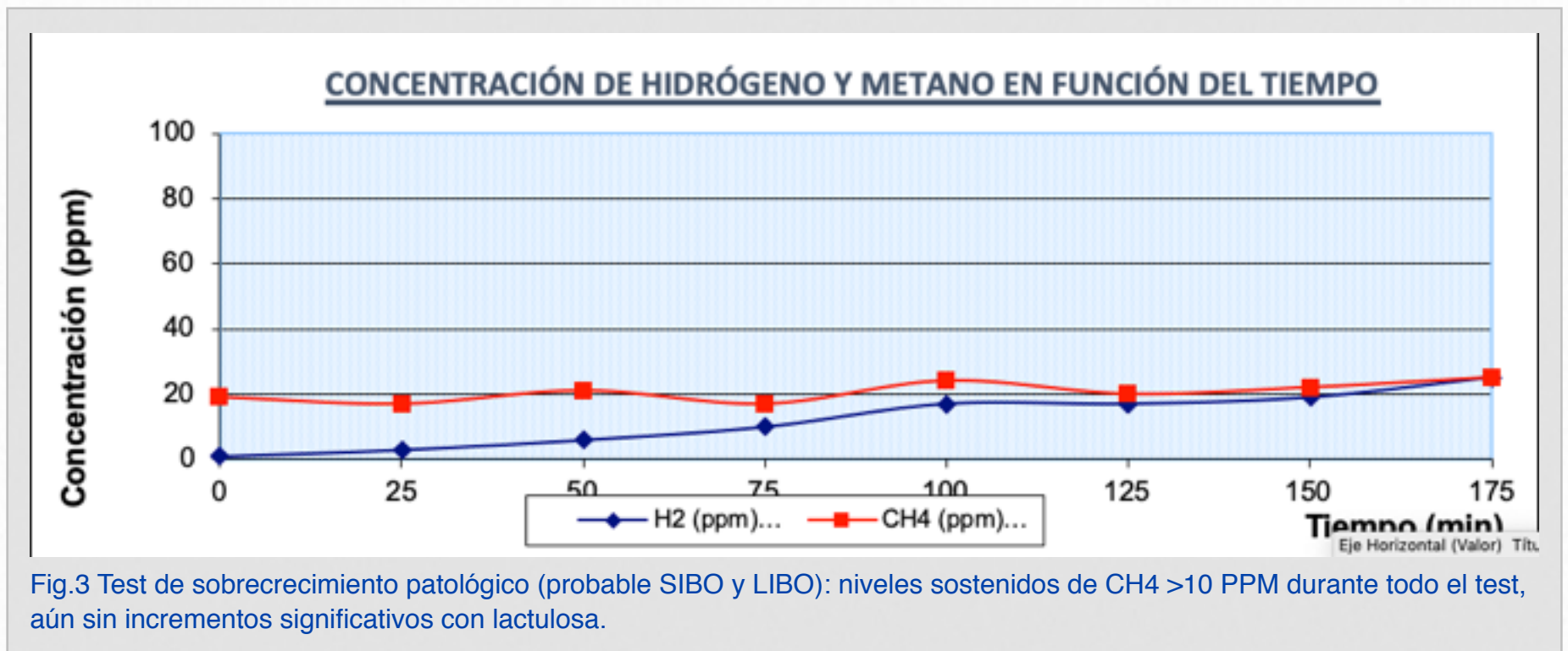


Fig.2 Test de sobrecrecimiento (SIBO) positivo: incrementos de H2 >20 PPM y de CH4 >10 PPM hasta la medición 100 min (90-120 min según tránsito), tras toma de lactulosa

generado en todo el trayecto intestinal y que son los sustratos recomendados en nuestro medio. Aunque se ha publicado que tiene escasa sensibilidad y sobre todo especificidad,

los niveles de metano a partir del min 100 del test (Fig. 3) o su detección aumentada en metagenómica fecal.



investigaciones recientes acreditan una correlación aceptable entre este test de gases y el estudio microbiológico del aspirado, siendo una opción asequible y eficaz para el diagnóstico del SIBO. Para ello, es imprescindible hacer una preparación y cumplimentación correctas y una evaluación del resultado por especialistas expertos en su interpretación.

En el caso de glucosa, lactulosa y lactitol, los gases que obligatoriamente deben ser monitorizados son el dióxido de carbono (%CO₂) para validar y corregir los resultados, el hidrógeno (H₂) producido por enterobacterias y el metano (CH₄) generado por arqueas (Fig. 1 y 2). Éstas son microorganismos rudimentarios que conforman un reino independiente al de las bacterias, presentes de forma fisiológica en pequeña proporción en el intestino, aunque potencialmente pueden proliferar causando sobrecrecimiento. Las arqueas son consumidoras de hidrógeno, por lo que su presencia excesiva siempre denota también sobrecrecimiento por enterobacterias, incluso con niveles de hidrógeno normales. El SIBO por arqueas suele tener mayor repercusión clínica, genera estreñimiento por el enlentecimiento del tránsito que genera el metano y con relativa frecuencia es refractario al tratamiento. Además, con la arqueas cobra también importancia clínica el concepto de sobrecrecimiento del intestino grueso (LIBO), definido por el exceso de las mismas en el colon según

Aunque aún no se encuentra disponible para el diagnóstico de rutina, se está investigando también el nivel exhalados de sulfuro de hidrógeno (H₂S), tercer gas muy irritante para la mucosa y generador de hipersensibilidad visceral. Su presencia denota el sobrecrecimiento de bacterias productoras del mismo en el intestino delgado, tales como desulfovibrio spp, alistipes spp, klebsiella pneumonie, bilophila wadsworthia y citrobacter freundii. En ausencia de un test objetivo se debe sospechar su presencia si se empeora clínicamente con la ingestión de alimentos ricos en sulfatos, si se generan flatulencias con olor característico a huevo podrido, si existe diarrea en pacientes con sobrecrecimiento por arqueas y/o si se detectan en exceso tales bacterias en test metagenómicos fecales.

El origen del sobrecrecimiento bacteriano habitualmente es multifactorial. En primer lugar, está condicionado por alteraciones de la motilidad intestinal que generan estasis del intestino delgado favoreciendo la proliferación microbiana excesiva. Este enlentecimiento puede suceder por causas mecánicas tales como las adherencias postquirúrgicas tras cirugías abdominales; por enfermedades sistémicas que causen neuropatías o miopatías intestinales como por ejemplo diabetes, enfermedad de Parkinson, esclerodermia o amiloidosis entre otras; el consumo de fármacos como los opioides; o sobre todo por una disfunción del Complejo Motor Migrato-

rio (CMM). Este sistema es controlado por las células intersticiales de Cajal intestinales y se estimula durante el reposo intestinal mediante ondas peristálticas, que arrastran hacia delante detritus alimentarios y microorganismos del intestino delgado. La alteración del CMM está causada por mecanismos autoinmunes, en particular anticuerpos frente a la proteína vinculina de las células de Cajal o por reacción cruzada con anticuerpos contra la toxina de distensión citoletal (CdtB) generada por bacterias gram negativas causantes de infecciones intestinales agudas, tales como campylobacter jejuni, salmonella, escherichia coli y shigella.

El segundo gran factor que condiciona sobrecrecimiento bacteriano es la existencia de malabsorción alimentaria a FODMAP (acrónimo en inglés de oligosacáridos, disacáridos, monosacáridos y polioles fermentables), que aumenta el sustrato de hidratos de carbono en el lumen intestinal propiciando proliferación microbiana.

En general, siempre que existe malabsorción existe disbiosis y a la inversa, la disbiosis condiciona inflamación que causa o incrementa la malabsorción. En consecuencia, ambos procesos se retroalimentan siendo a su vez causa y consecuencia, constituyendo un binomio inseparable. El SIBO hay que entenderlo como una variante de la disbiosis intestinal, de modo que todo sobrecrecimiento tiene disbiosis, aunque no en todas las disbiosis se objetiva sobrecrecimiento e igualmente no todos los intolerantes a FODMAP tienen SIBO, que suele precisar otros factores asociados para su desarrollo. A la inversa la gran mayoría de los pacientes con sobrecrecimiento bacteriano tienen un grado variable de malabsorción a FODMAP, que también es causa y consecuencia del SIBO.

Otros factores relevantes que favorecen la aparición, mantenimiento o recidiva del sobrecrecimiento bacteriano son:

- La hipoclorhidria por gastritis atrófica, algunas gastritis crónicas por helicobacter pylori y/o por el empleo abusivo o continuado de omeprazol y otros inhibidores de la bomba de protones.
- Alteraciones anatómicas o estructurales, como el síndrome de asa ciega, la diverticulosis en el intestino delgado, el “bypass” gástrico tras cirugía bariátrica en obesidad mórbida o la disfunción de la válvula ileocecal que propicia el paso de microorganismos del intestino grueso al delgado.

- El consumo recurrente de antibióticos, que exacerban los desequilibrios de microbiota.
- Deficiencias inmunológicas tales como el déficit de IgA secretora intestinal.
- Enfermedades digestivas como la celiaquía, la insuficiencia pancreática exocrina y las hepatopatías crónicas, en estos casos por los efectos perniciosos sobre microbiota duodenal del déficit de enzimas pancreáticas y ácidos biliares respectivamente.

Paralelamente al estudio directo e indirecto de microbiota del intestino delgado y grueso, es imprescindible evaluar otras variables críticas en pacientes con disbiosis, en particular la permeabilidad del intestino delgado. La mucosa intestinal de una persona sana tiene una superficie extendida de entre 400 y 600 metros cuadrados, siendo la barrera protectora más extensa del ser humano. Esta mucosa está constituida por una barrera lineal de células llamadas enterocitos, unidas entre sí por uniones estrechas (tight junction) intercelulares conformadas por proteínas que permiten el paso paracelular selectivo de nutrientes y minerales (hasta 50 Angstrom) La capa de enterocitos está cubierta por moco protector, que es donde se localiza la mayor parte de microbiota. Entre este moco y la mucosa además existe una capa de inmunoglobulinas A secretada por la mucosa. Ambos son esenciales para la protección y defensa de la barrera intestinal.

En un contexto de disbiosis se pierde el moco protector y se inflama la mucosa, pudiendo dañarse las uniones estrechas que pierden su funcionalidad. Esto da lugar al síndrome de intestino permeable, alteración de la pared del intestino delgado en la que pierde su función barrera de modo que múltiples agentes y sustancias potencialmente nocivas o tóxicas la atraviesan: alérgenos, metales pesados, aditivos y toxinas de origen alimentario, virus, bacterias, componentes de la membrana bacteriana como las endotoxinas o lipopolisacáridos (LPS) de bacterias gram negativas y/o metabolitos microbianos tóxicos o enterotoxinas, abundantes en un contexto de disbiosis intestinal. Estos agentes y sustancias amplifican la respuesta inmunológica local, alcanzan el hígado por circulación portal generando inflamación y daño hepático y se distribuyen por el resto del torrente circulatorio, generando inflamación del endotelio vascular, daño potencial en cualquier órgano y respuestas inmunológicas anómalas. Así se

ha evidenciado, por ejemplo, en pacientes con esteatosis hepática no alcohólica y síndrome metabólico, donde se ha comprobado la implicación de LPS bacterianos que atraviesan la barrera intestinal. Igualmente se postula que la disbiosis y permeabilidad intestinal también condicionarían otros síntomas extradigestivos y/o el desarrollo de múltiples enfermedades sistémicas como el síndrome de fatiga crónica.

En resumen, un estudio exhaustivo de disbiosis y salud intestinal en pacientes con enfermedad sistémica como el síndrome de fatiga crónica, debe incluir siempre evaluación de microbiota en heces por técnicas microbiológicas y/o metagenómicas, test de sobrecrecimiento bacteriano con despistaje de sus posibles causas, pruebas de intolerancia alimentaria (FODMAP y aminas biógenas) que después se explicaran con detalle y estudio en heces de residuos digestivos y marcadores intestinales, al menos zonulina (proteína que integra las tight junction, cuyo incremento da una estimación indirecta del grado de permeabilidad de la mucosa del intestino delgado), calprotectina (marcador del grado de inflamación de la mucosa intestinal) y elastasa (enzima que evalúa el funcionamiento del páncreas exocrino y, por tanto, la capacidad de digestión previa a la de absorción). Otros marcadores fecales de interés, según la historia, son los ácidos grasos de cadena corta (acético, propiónico y butírico, siendo éste la fuente energética del enterocito), ácidos biliares (detectan posibles malabsorción intestinal o déficit de los mismos, condicionando riesgo de sobrecrecimiento y malabsorción de las grasas con esteatorrea), IgA secretora (valora la respuesta inmunológica local intestinal) y alfa 1 antitripsina (inhibidor de enzimas proteolíticas y marcador de enteropatías pierde proteínas).

Otras pruebas a valorar son la evaluación directa de permeabilidad intestinal, midiendo excreción urinaria de sustratos no absorbibles y el estudio de metabolitos orgánicos en orina de origen bacteriano y fúngico intestinal para evaluación indirecta de disbiosis.

Además, en el paciente con fatiga crónica con clínica gastrointestinal, habitualmente también será necesario hacer una evaluación diagnóstica de procesos digestivos y sistémicos, tales como enfermedad por reflujo gastroesofágico, esofagitis eosinofílica, gastritis crónica con posible infección por *helicobacter pylori*, celiaquía, patología hepatobiliar, enfermedad inflamatoria intestinal, síndrome carcinoide y/o síndrome de activación mastocitaria. Para todo ello, será preciso un

estudio analítico completo y otras posibles pruebas complementarias, tales como endoscopias con biopsias, test de aliento de *helicobacter*, pruebas de imagen (ecografía, TAC y enterorresonancia), pruebas funcionales gastroesofágicas, estudio gammagráfico de ácidos biliares y/o estudios genéticos.

DISBIOSIS INTESTINAL, FIBROMIALGIA Y SÍNDROME DE FATIGA CRÓNICA

En la práctica clínica, los pacientes diagnosticados de fibromialgia y/o síndrome de fatiga crónica presentan también otras disfunciones y patologías vinculadas o condicionadas por la disbiosis intestinal, en particular de índole digestivo. Existe evidencia científica que correlaciona el riesgo entre padecer fibromialgia, síndrome de fatiga crónica y síndrome de intestino irritable, encontrándose ampliamente asociadas a nivel sintomático.

En concreto, se ha comprobado que los pacientes diagnosticados de fibromialgia que presenten otras comorbilidades (enfermedad hepática o renal crónica y/o síndrome ansioso-depresivo), tienen mayor riesgo de padecer síndrome de intestino irritable, en comparación con aquellos que no padecen fibromialgia y comorbilidades asociadas.

En el caso de síndrome de fatiga crónica se ha reportado sintomatología digestiva más severa en pacientes con síndrome de intestino irritable cuando también presentan fatiga crónica. Además, se ha comprobado un patrón de citoquinas proinflamatorias circulantes, tales como IL 6, IL 8, IL 1beta y TNF-alfa, similar entre ambos síndromes. Estas citoquinas actúan tanto localmente, causando inflamación intestinal, como a nivel de eje intestino-cerebro, generando una activación exacerbada del eje hipotalámico-hipofisario-adrenal (HPA) que promueve una respuesta central coordinada ante el estrés.

En la rutina clínica los test de disbiosis microbiológicos, los test de metagenómica y los test de gases exhalados (test de sobrecrecimiento bacteriano y test de intolerancia a FODMAP), están casi siempre alterados en pacientes con fibromialgia y/o síndrome de fatiga crónica. Aunque son escasos los estudios científicos que acrediten esta asociación con la disbiosis intestinal y profundicen en la misma, las investigaciones del microbioma, tanto por secuenciación masiva

va DNA como 16S rRNA bacteriana, demuestran la existencia de una menor diversidad microbiana y una relación directa entre la abundancia de taxones de determinadas bacterias y la intensidad de síntomas como el dolor o la fatiga.

Existen más estudios en pacientes con fibromialgia, objetivándose importantes desequilibrios concretos. En particular, se observan alteraciones en especies productoras de ácidos grasos de cadena corta, especialmente ácido butírico. Aunque hay algún estudio donde se observa incrementos relativos de ciertas especies butirproductoras en pacientes respecto a controles, tales como *intestimonas butyriciproducens*, *flavonifractor plautii*, *butyricoccus desmolans*, *eisenbergiella tayi* y *eisenbergiella massiliensis*, en la mayoría se objetivan déficit de especies críticas o adyuvantes en la producción de butirato, tales como *faecalibacterium prausnitzii*, *blautia faeci* y *bacteroides uniformis*, y descensos relativos de géneros también productores como *eubacterium* y *lachnospiraceae*.

Este déficit de ácido butírico intestinal favorece la permeabilidad intestinal, tal como se acredita en pacientes con fibromialgia en comparación con controles, evaluando la excreción urinaria de solutos no absorbibles en una mucosa intestinal indemne. Esta mayor permeabilidad permite el paso de múltiples enterotoxinas a hígado y su distribución por todo el torrente circulatorio, como también se comprueba en muestras urinarias de pacientes con fibromialgia donde se observan niveles incrementados de ácidos orgánicos de origen bacteriano como el hipúrico, láctico y succínico.

Por otra parte, los ácidos grasos de cadena corta se encuentran vinculados a la sensación de dolor por medio de la activación de receptores de ácidos grasos libres (FFAR 2/3). Concretamente el butirato, aunque en ratones parece generar una hipersensibilidad visceral, en humanos se ha comprobado que reduce el dolor visceral. En consecuencia, la menor producción de ácido butírico que sugieren los test de metagenómica en pacientes con fibromialgia podría jugar un papel significativo en su percepción del dolor.

Además, el descenso reseñado de *faecalibacterium prausnitzii* es relevante en la percepción del dolor por segregar catpepsina G, proteasa del aminoácido serina que estaría incrementado afectando a la excitabilidad de las neuronas del ganglio espinal.

También en fibromialgia es llamativa la elevada abundancia de *clostridium scindens*, especie capaz de transformar los ácidos biliares primarios (cólico y quenodesoxicólico) en secundarios (desoxicólico y litocólico) mediante deshidroxilación 7 alfa. Los ácidos biliares secundarios activan el receptor farnesoide X (FRX) o receptor de ácidos biliares, receptor nuclear con múltiples efectos biológicos que afecta a la expresión del factor neurotrófico derivado del cerebro y estimula la unión de la proteína G con receptor *tgr5* a nivel del ganglio espinal, aumentando la sensibilidad de nociceptores y en consecuencia la percepción de dolor.

Otra alteración característica en pacientes con fibromialgia es la menor abundancia de bacterias productoras de GABA a partir de glutamato, de los géneros *bifidobacterium* y *lactobacillus*. Paralelamente se ha comprobado en el líquido cefalorraquídeo de estos pacientes niveles de glutamato elevados y de GABA reducidos. Hilando ambas observaciones, es muy probable que los niveles elevados de glutamato en el organismo estén condicionados por las alteraciones del microbioma mencionadas en un contexto de disbiosis y permeabilidad que permita su paso a través de la barrera intestinal. Este exceso de glutamato puede producir sobreestimulación de receptores NMDA (N-metil-D-aspartato) de las sinapsis neuronales, condicionando neurotoxicidad.

Paralelamente la mayoría de las especies bacterianas habitualmente incrementadas en enfermedades articulares inflamatorias, tales como *prevotella copri*, *bacteroides uniformis* y *haemophilus parainfluenza*, se encuentran disminuidas en pacientes con fibromialgia, sugiriendo que esta enfermedad no tiene un mecanismo inflamatorio reumático. En general, las alteraciones encontradas en el microbioma de pacientes con fibromialgia muestran disfunciones que afectan a la permeabilidad similares a las encontradas en enfermedades intestinales funcionales e inflamatorias y que afectan a la producción de metabolitos tóxicos con capacidad de atravesar la barrera intestinal, generando daño secundario, en particular a nivel neurológico.

Finalmente, en pacientes con fibromialgia se ha objetivado que existe sobrecrecimiento bacteriano con test de lactulosa positivo para H₂ en el 100% de los casos, mientras que en los pacientes con síndrome del intestino irritable el porcentaje baja al 84% y en los controles sanos al 20%. Además, se observa correlación directa entre los niveles de H₂ espirado y la sensación subjetiva de dolor.

Existen menos estudios de disbiosis en pacientes con síndrome de fatiga crónica, siendo muchas alteraciones comunes a las observadas en pacientes con fibromialgia. En test metagenómicos se observan también menores niveles de *faecalibacterium prausnitzii* y del género *bifidobacteria* y mayores niveles de bacteria aeróbicas productoras de ácido láctico, sobre todo *enterococcus* y *streptococcus*. En el caso del primero parece existir una relación directa con la severidad de alteraciones cognitivas características de estos pacientes. Respecto a bacterias anaerobias, se ha sugerido que el género más abundante podría ser *prevotella*, aunque en la experiencia de nuestro grupo esto no se ha comprobado.

En pacientes con síndrome de fatiga crónica, se han observado también alteraciones en el patrón de ácidos grasos de cadena corta, con incrementos de ácidos acético y propiónico y descenso de ácido butírico que favorece permeabilidad, congruente con los hallazgos reseñados de déficit de especies bacterianas butirproductoras.

Además, en el síndrome de fatiga crónica se ha reportado incrementos de concentración de anticuerpos IgA e IgM en suero para LPS de enterobacterias gram negativas, tales como *pseudomonas aeruginosa*, *morganella morganii*, *proteus mirabilis*, *pseudomona putida*, *citrobacter koseri* y *klebsiella pneumoniae*. Este hecho denota la existencia de permeabilidad y estimula la respuesta inmune celular de la mucosa, generando inflamación y amplificando la permeabilidad de la barrera intestinal que facilita el paso de múltiples toxinas, todo ello asociado a la severidad de los síntomas en pacientes con fatiga crónica.

Se postula que desequilibrios microbianos que condicionan incremento de aminas biógenas y reducción de serotonina también jueguen un papel en la patogenia del síndrome de fatiga crónica. En nuestro grupo los hallazgos habituales en los test metagenómicos así lo acreditan.

Finalmente, en fatiga crónica se ha observado un sobrecrecimiento de bacterias productoras de sulfuro de hidrógeno (H₂S) en cavidad oral y sobre todo en tracto gastrointestinal, con capacidad de ser tóxico al contacto con metales pesados. El exceso de producción de este gas puede derivar en mayor daño de la barrera epitelial y en un incremento de la producción de especies reactivas de oxígeno, compuestos que inhiben la función mitocondrial de forma directa y podría originar daño tisular y necrosis celular en el futuro. En este

sentido, existen evidencias que demuestran como el H₂S se encuentra claramente implicado en la inflamación intestinal crónica y en la permeabilidad.

Aunque no se han publicado evidencias, en nuestro grupo hemos comprobado la existencia de un déficit muy acusado de *akkermansia muciniphila*, especie perteneciente al phylum *verrucomicrobia*, habitualmente deficitaria en el intestino de la población occidental. La *akkermansia* tiene un rol único y fundamental al generar y renovar el moco que recubre la mucosa intestinal donde se encuentra la mayor parte del microbiota. El adelgazamiento o pérdida del moco facilita el daño de la mucosa al aumentar su exposición al conjunto de agentes y toxinas intestinales con capacidad de agredirla. Esto multiplica el riesgo de permeabilidad y traslocación de LPS o endotoxinas, críticas en el desarrollo del síndrome metabólico. Se han documentado niveles reducidos de *akkermansia* en estos pacientes con síndrome metabólico, siendo muy probable en consecuencia que su déficit juegue también un papel trascendente en pacientes con síndrome de fatiga crónica y/o fibromialgia.

En resumen, se puede concluir que se han comprobado distintas alteraciones concretas de microbiota intestinal en pacientes con fibromialgia y/o síndrome de fatiga crónica, aunque el hecho fundamental que condiciona el vínculo entre disbiosis intestinal y ambas patologías es la existencia de permeabilidad intestinal. Dicha permeabilidad permite el paso de toxinas y otros agentes nocivos de origen alimentario y microbiano generados en un contexto de disbiosis, con patrones característicos de especies y metabolitos bacterianos. En consecuencia, la existencia de disbiosis intestinal es un factor esencial entre otros en el desarrollo de estas enfermedades.

ALIMENTACION, SUPLEMENTACION, DISBIOSIS Y SÍNDROME DE FATIGA CRÓNICA

Aceptando que disbiosis y permeabilidad intestinales son factores causales esenciales en la patogenia del síndrome de fatiga crónica, cualquier aproximación terapéutica al mismo requiere poder modular la microbiota y tratar la permeabilidad.

La modulación de microbiota exige primero un amplio conocimiento sobre su funcionamiento y sobre las repercusiones

clínicas que tiene la disbiosis, siendo imprescindible seguir investigando las relaciones entre los distintos agentes microbianos entre sí y su huésped. Una especie microbiana puede cambiar su funcionalidad y actividad metabólica según el entorno de otras especies contiguas y los metabolitos que éstas generen. Éste hecho complica esa modulación, que en la actualidad es aún muy rudimentaria y dependiente de la alimentación y del empleo de antimicrobianos y de distintas terapias microbianas.

Para conseguir resultados óptimos es necesario actuar de forma simultánea con alimentación y terapias.

ALIMENTACION:

El principal modo de modificar microbiota intestinal es la alimentación. La avidez de cada especie microbiana por distintos sustratos hace que éstos condicionen de forma individualizada la microbiota de cada persona. Esto ocurre desde el nacimiento, siendo esencial la alimentación durante la lactancia y primera infancia para el desarrollo de una microbiota sana y resiliente. A lo largo de la vida, modificaciones de los hábitos alimentarios condicionan cambios en microbiota en pocas semanas, reversibles en caso de volver a los hábitos previos.

En los últimos años, han proliferado distintas propuestas dietéticas buscando patrones protectores y antiinflamatorios de la mucosa intestinal, generando de forma indirecta modulación de microbiota. Todas estas dietas suelen compartir la exclusión de procesados, azúcar, lácteos y gluten como agentes que son potencialmente generadores de inflamación. Se ha utilizado sobre todo la dieta rotatoria, que propone la conveniencia de restringir y rotar aquellos alimentos con mayor capacidad de causar respuesta inmunológica específica IgG que pudieran dañar la mucosa intestinal. Sin embargo, no existe evidencia científica que fundamente este supuesto, aunque el concepto de rotar alimentos en general puede generar beneficio clínico al reducir la posible saturación de los sistemas de absorción intestinal en un contexto de intolerancia alimentaria. Estas intolerancias, siempre asociadas a disbiosis intestinal, son el elemento esencial que deben condicionar la alimentación adecuada en estos pacientes, tanto aquellas de mecanismo metabólico por malabsorción de FODMAP como las de mecanismo farmacológico por exceso de aminas biógenas.

Los FODMAP se caracterizan por ser osmóticamente activos, ser rápidamente fermentables y ser difíciles de absorber en el intestino delgado. En concreto, oligosacáridos y polisacáridos como fructanos (cadenas largas de fructosa) y galactanos (cadenas largas de galactosa) no son directamente digeribles, mientras que disacáridos como la lactosa y monosacáridos como la fructosa, dependen respectivamente de enzimas y receptores que se saturan y con frecuencia sufren alteración genética y/o adquirida secundaria a la inflamación de la mucosa intestinal que se produce en un contexto de disbiosis. En el caso de los disacáridos por ambos mecanismos se producen déficit de enzimas de la mucosa que impiden la absorción de disacáridos, siendo el más común el déficit de lactasa que genera intolerancia alimentaria a la lactosa, proceso que afecta al menos a un 25% de la población de nuestro medio. Igualmente, por mecanismo adquirido y probablemente también genético por su elevada incidencia familiar, se produce disfunción de los sistemas de transporte de los enterocitos GLUT5 y en menor medida GLUT2, necesarios para la absorción por difusión facilitada de monosacáridos como la fructosa. Esto provoca intolerancia alimentaria a la fructosa, proceso que afecta a más del 50% de la población y que se asocia también a intolerancia al conjunto de FODMAP, polisacáridos (fructanos y galactanos), oligosacáridos de digestión compleja y polioles como el sorbitol. La alta prevalencia de esta intolerancia hay que entenderla en un contexto de abuso de la ingestión de azúcares en general y fructosa en particular, habiendo pasado el consumo de un adolescente del mundo occidental de 15 g de fructosa al día previo a la industrialización de los alimentos hasta 72,8 g según estimaciones hechas ya hace 10 años. Es evidente que nuestros sistemas de absorción se tensionan con este abuso surgiendo problemas de absorción con pequeñas disfunciones de GLUT5 propiciadas por una microbiota cada vez menos resiliente con mayor tendencia a la disbiosis e inflamación intestinal.

El diagnóstico de ambas intolerancias alimentarias se realiza como el del SIBO, mediante test de gases exhalados tras la toma como sustrato, respectivamente, de lactosa y fructosa más sorbitol en proporción 5/1. También obligatoriamente deben medirse los niveles exhalados de dióxido de carbono, hidrógeno y metano, los tres de forma seriada durante tres horas. Igualmente, su correcta cumplimentación e interpretación son críticas para el diagnóstico correcto de estos procesos.

Desde su desarrollo por investigadores de la Universidad australiana de Monash en 2008, las dietas FODMAP han sido ampliamente empleadas en el tratamiento de los cuadros funcionales digestivos, habiéndose comprobado mejoría en más del 70% de los casos. El manejo de estas dietas ha sido generalizado en países anglosajones, estando incluidas en guías de manejo del síndrome de intestino irritable desde 2010 en Gran Bretaña y 2011 en Australia. Sin embargo, su conocimiento, indicación y manejo correcto en pacientes con clínica digestiva en nuestro país es muy pobre. En nuestro grupo las dietas FODMAP son el eje esencial sobre el que pivota el tratamiento nutricional, habiendo diagnosticado y hecho seguimiento a más de veinte mil pacientes. De éstos, en aquellos con cuadros funcionales digestivos el porcentaje de pacientes con test de intolerancia a fructosa más sorbitol informado como positivo es del 88%. Del resto, el 55% tienen mejoría clínica digestiva con dietas FODMAP haciendo monitorización al paciente con score de síntomas homologado y evaluación previa y posterior mediante escala analógica visual.

El enfoque y seguimiento global realizado a los pacientes con cuadros funcionales digestivos de nuestro grupo, permitió observar la asociación de la dieta FODMAP con mejorías clínicas en múltiples patologías extradigestivas. Por ello, se hizo evaluación directa de intolerancia y sobrecrecimiento bacteriano en pacientes sin ninguna clínica digestiva con distintas patologías con bibliografía asociada a disbiosis, objetivando correlación y mejoría con dieta en diferente grado en todas ellas. Esto resultó especialmente significativo en patologías cutáneas, tal como urticaria crónica, donde en una serie de 106 pacientes sin clínica digestiva encontramos un 83% de los test de intolerancia a fructosa más sorbitol positivos, con mejoría clínica total (40%) o parcial (54%) de éstos solo con dietas FODMAP. En los pacientes con fatiga crónica y/o fibromialgia, con o sin clínica digestiva funcional, objetivamos un 96% de los test de intolerancia a fructosa más sorbitol positivos, pero solo mejoría clínica sistémica con dieta en un 30% de los casos, lo que nos avala la relevancia del FODMAP al tiempo que nos habla del carácter multifactorial y complejidad de la enfermedad.

Existen pocas referencias bibliográficas que estudien la asociación entre FODMAP y enfermedades extradigestivas, nulas en los casos del síndrome de fatiga crónica y la fibromialgia. Sí se ha comprobado como el exceso de ingestión de fructosa condiciona síndrome metabólico, al tiempo que pro-

picia el desarrollo de malabsorción por saturación de los sistemas. Estudios recientes en ratones donde se comprueba la asociación entre el exceso de fructosa en el lumen intestinal y el desarrollo de enfermedad inflamatoria intestinal, sugieren también como esa fructosa genera cambios en poblaciones muconutritiva y protectora que secundariamente provocarían déficit en la desconjugación microbiana de los ácidos biliares, pérdida de moco intestinal y mayor riesgo de permeabilidad. Otras investigaciones sugieren que los excesos de fructosa no absorbida formarían conjugados con triptófano reduciendo su transformación en serotonina. Estos hallazgos, la asociación comprobada entre fatiga crónica y los cuadros funcionales digestivos y la evidencia clínica de nuestro grupo antes reseñada, acreditan como el FODMAP también juega un papel significativo en los pacientes con síndrome de fatiga crónica y/o fibromialgia.

Al hablar de dietas FODMAP es imprescindible individualizar las pautas dietéticas indicadas, distinguiendo en nuestros protocolos hasta cinco niveles con diferentes grados de restricción (niveles 1 a 3) o exclusión (niveles 4 y 5) alimentaria. Los primeros se asocian a una restricción de alimentos en los que se eliminan de la dieta exclusivamente los alimentos con mayor contenido en FODMAP, mientras que se permite la ingesta de alimentos con contenido medio de forma esporádica. Al permitir un aporte de nutrientes más completo a lo largo de la semana no es necesario realizar reintroducción posterior, aunque si se recomienda ir reduciendo el nivel de restricción según la evolución del paciente. En los protocolos de exclusión debe plantearse con posterioridad una reintroducción progresiva, protocolizada y controlada de alimentos, que obligatoriamente nunca debe iniciarse hasta que se haya resuelto o controlado un probable SIBO, parasitosis intestinales y/o colonización excesiva de hongos, en particular *Candida*. Esa reintroducción jamás debe ser completa, debiendo mantenerse siempre ciertas exclusiones concretas, en particular de polioles, azúcar y fructanos (sobre todo ajo y cebolla). Igualmente, en los protocolos de restricción mínima se mantendrán siempre esas mismas exclusiones.

La aplicación por el nutricionista de los diferentes niveles de dieta FODMAPS varían para cada paciente según indicación del médico especialista en función de la historia clínica, edad, índice de masa corporal, hábitos de vida, disponibilidad para cumplir la dieta y el estudio diagnóstico realizado, sobre todo el tipo y nivel de SIBO y las disfunciones más relevantes detectadas en microbiota, en particular la existen-

cia de candidiasis intestinal. En el caso de los pacientes con fatiga crónica, la inmensa mayoría se les indica de inicio protocolos de exclusión con reintroducción posterior.

En todos los casos, hay que entender la intolerancia al FODMAP como un problema acumulativo y dosis dependiente. En un paciente estabilizado, sin sobrecrecimiento bacteriano y una homeostasis de microbiota aceptable, pequeñas cantidades de alimentos con FODMAP pueden ser toleradas. Sin embargo, el acúmulo a lo largo de los días o en un mismo día de esas pequeñas cantidades puede desembocar en recaída clínica, sobre todo digestiva. Este hecho despista a los pacientes, que no entienden como alimentos bien tolerados en días previos de repente les generan síntomas. Siempre hay que incidir en que las intolerancias no se producen frente a alimentos concretos, sino frente a componentes de los mismos, donde la dosis ingerida global a lo largo del día es crítica para tolerar o no. Por ello, también habitualmente los alimentos con FODMAP se toleran peor por la noche que por la mañana tras el reposo intestinal nocturno. Además, transgresiones alimentarias en días previos o distintos hitos de carácter hormonal, psicoemocional o medicamentoso, pueden bajar el umbral de tolerancia minorando la cantidad global de FODMAP que puede ser ingerido.

A pesar de los beneficios reseñados de la dieta FODMAP, existe controversia entre diferentes investigadores respecto a sus posibles complicaciones. En 2019 se publicó una revisión de metaanálisis sobre los efectos digestivos de las exclusiones FODMAP, llegando a la conclusión de que a corto plazo mejoran los síntomas del síndrome del intestino irritable, pero que llevada a cabo de forma prolongada e inapropiada tiene riesgo de afectar negativamente a la salud. Esta observación puede relacionarse con el efecto perjudicial que tiene la exclusión de FODMAP en ciertas especies bacterianas esenciales en la homeostasis intestinal que utilizan como sustrato fructooligosacáridos y fructanos, tales como butiroproductoras (*faecalibacterium*, *eubacterium* y *roseburia*), *akkermansia* o sobre todo *bifidobacterium*. Por todo ello, cualquier dieta FODMAP debe ser indicada y supervisada siempre por especialistas expertos en su manejo, que debe ser siempre individualizado, intentando minorar a medio y largo plazo las posibles exclusiones y supliendo las carencias microbianas que pueda generar con sustratos prebióticos alternativos y probióticos específicos con *bifidobacterium*. De acuerdo con la experiencia de nuestro grupo, haciendo una indicación y manejo correctos esos posibles per-

juicios son mínimos. No obstante, estamos diseñando en la actualidad ensayos de transferencia fecal autóloga con toma de muestra previa a dietas FODMAP que se prevean exigentes y prolongadas.

En los últimos años se ha sugerido la posible asociación del síndrome de fatiga crónica y la fibromialgia con la sensibilidad no celiaca al gluten, definido como la presencia de clínica digestiva y extradigestiva asociada a la ingestión de gluten, con mejoría clínica con su exclusión y recaída con su introducción ciega, en ausencia de marcadores objetivos de enfermedad celiaca como serología IgA antigliadina, anti-transglutaminasa y antiendomiso y/o biopsia duodenal específica. En este sentido, se han publicado casos individuales con diagnóstico de fibromialgia o fatiga crónica con mejoría global clínica tras periodos de hasta medio año sin gluten, habiéndose descartado celiaquía. Basándose en estos hallazgos se han generalizado las exclusiones de gluten sin el rigor científico adecuado, teorizando respecto a distintos perjuicios que pudiera generar el gluten como molécula proinflamatoria a distintos niveles. En esta línea, pueden tener interés hallazgos que sugieren que el gluten podría empeorar la permeabilidad intestinal al aumentar la disfunción de las uniones estrechas entre enterocitos.

Sin embargo, investigaciones recientes avalan que la verdadera causa de la mejoría clínica observada en estos pacientes se encuentra en la exclusión de FODMAP contenidos en los cereales, especialmente fructanos del trigo. Estos compuestos son polímeros de fructosa lineales o ramificados unidos por enlaces β 1-2, que en un contexto de intolerancia a FODMAP son metabolizados y fermentados por especies microbianas del intestino delgado distal contribuyendo al desarrollo de mayor disbiosis, sobrecrecimiento bacteriano, inflamación de la mucosa y permeabilidad intestinal.

Siguiendo esta línea de investigación, nuestro grupo ha realizado exclusiones de gluten en pacientes muy sintomáticos con clínica digestiva y extradigestiva monitorizada con “score” de síntomas homologados, sin otras restricciones dietéticas ni acciones terapéuticas simultáneas que pudieran generar un sesgo en los resultados. En aquellos pacientes con mejoría clínica comprobada, se prescribieron a continuación otras pautas dietéticas y terapias precisas, habitualmente protocolo de exclusión de FODMAP y tratamiento de SIBO. Una vez resuelto éste, en pacientes con sintomatología mínima y previo al protocolo de reintroducción del FODMAP, se

realizó una reintroducción doble ciego monitorizada de gluten y fructanos, alternando panes con ambos componentes, solo gluten, solo fructanos y controles sin ambos. En una serie de 178 pacientes, se observó recidiva de síntomas asociada a los fructanos en el 71% de los casos, ninguna recidiva en el 12%, recidiva con todos los panes incluyendo control en el 10% y recidiva por gluten solo en el 7%. En estos pacientes están pendientes los datos de los resultados de biopsias duodenales con estudio de subpoblaciones linfocitarias para hacer despistaje correcto de enfermedad celiaca que, probablemente, reducirán los casos realmente asociados a la ingesta de gluten sin celiaquía a un porcentaje mínimo.

Al margen de las intolerancias a FODMAP, hay que evaluar siempre la existencia de intolerancias alimentarias de mecanismo farmacológico como consecuencia de la acción de la histamina y otras aminas biógenas. Sus niveles excesivos pueden causar efectos perniciosos, sobre todo a nivel neurológico, cutáneo, cardiovascular, respiratorio y gastrointestinal. La intolerancia se produce cuando existe un desequilibrio entre su generación y su degradación. Lo primero sucede por el aporte exógeno de aminas biógenas a través de los alimentos, la liberación de histamina endógena por alimentos, aditivos y medicamentos y su producción microbiana por especies proteolíticas a partir de aminoácidos, como la histamina a partir de la histidina. Su metabolismo depende de la acción de bacterias lácticas que la degradan y de enzimas de la mucosa intestinal, sobre todo la enzima diaminoxidasa (DAO) encargada del catabolismo de la histamina. Esta puede ser deficitaria por origen genético y/o adquirido en un contexto de inflamación de la mucosa intestinal, al igual que ocurre con enzimas de disacáridos como la lactasa. Además, su actividad esta inhibida por el consumo de alcohol y múltiples fármacos, alguno de uso habitual en el síndrome de fatiga crónica como la amitriptilina.

El “gold” estándar diagnóstico de estas intolerancias son las dietas de exclusión en pacientes con sospecha clínica, aunque en la rutina clínica se realizan diagnósticos de presunción según los niveles de histamina plasmática y en orina de 24 horas y de la enzima diaminoxidasa (DAO) plasmática. Estos pacientes, al margen de síntomas digestivos tales como abdominalgia y diarrea, suelen presentar clínica extradigestiva, sobre todo episodios recurrentes de “flushing” o sofocos, cefaleas de características migrañosas y/o sensación de cansancio. En particular estos dos últimos son síntomas

habituales en pacientes con síndrome de fatiga crónica. Es importante recordar que cuando existan síntomas de sospecha por exceso de aminas biógenas hay que hacer diagnóstico diferencial con otros procesos, como el síndrome de activación mastocitaria y el síndrome carcinoide.

Las intolerancias a aminas biógenas son también dosis dependientes. Por ello, suelen ser suficientes dietas de restricción con pocas exclusiones, que nuestro grupo modula en tres niveles según la historia clínica y el estudio realizado. Se deben restringir o excluir alimentos que contienen aminas biógenas, alimentos liberadores de histamina endógena y alimentos, bebidas o medicamentos que inhiban la acción enzimática de la DAO. En pacientes con déficit de DAO exclusivamente adquirida en un contexto de inflamación intestinal, la mejoría de ésta permite reducir el grado de restricción dietética. Igualmente, la acción sobre microbiota reduciendo la presencia de especies proteolíticas o incrementando las bacterias lácticas consumidoras de histamina también pueden propiciar reducir la restricción alimentaria.

Paralelamente a las intolerancias alimentarias, para modular con precisión microbiota es necesario conocer también la repercusión que tiene cada componente alimentario en el detrimento o estímulos de especies microbianas concretas, funcionando en caso de estímulo como prebióticos naturales. Sobre todo, se ha investigado el papel de hidratos de carbono, por una parte, fructanos y fructoligosacáridos ya reseñados con anterioridad y por otra, almidones. Éstos son macromoléculas producto de la unión de monosacáridos de glucosa, que en ocasiones no son digeribles por las enzimas humanas. Estos se clasifican como almidones resistentes (AR) en cuatro tipos, siendo los tipos 2 (almidón crudo presente en plátano verde, harina de maíz o patata cruda) y sobre todo el 3 (almidón retrogradado presente en copos de maíz, avena, arroz o tras cocinar y enfriar tubérculos o legumbres) fibras prebióticas excelentes en beneficio de especies bacterianas protectoras y muconutritivas que los fermentan en colon. Sin embargo, pueden generar efectos indeseables digestivos en el caso de padecer sobrecrecimiento bacteriano al ser fermentados previamente en intestino delgado.

Existen otros ingredientes de la alimentación con efecto prebiótico beneficioso, destacando sobre todo omegas, polifenoles, peptinas y goma guar (galactomanano), todo ellos promotores de también de microbiota protectora y muconutritiva.

va, aunque sin riesgo significativo de efecto perjudicial en caso de sobrecrecimiento bacteriano.

Respecto a las grasas y proteínas existen menos evidencias. Las primeras presentan una función estimulante en la secreción de ácidos grasos biliares que se ha comprobado que también tienen capacidad de condicionar microbiota. Las proteínas, en el caso de dietas hiperproteicas con reducción proporcional de hidratos de carbono, generan disminución de microbiota muconutritiva e incremento de proteolítica, con efectos perjudiciales a largo plazo.

En un futuro inmediato el desarrollo y conocimiento de la metagenómica va a permitir un manejo dietético individualizado, donde se podrá modular microbiota de forma precisa con la dieta según las necesidades de apoyo alimentario específicas que se necesiten para estimular especies concretas. Paralelamente, la metagenómica nos permitirá también detectar déficit o sobrecrecimientos de especies productoras de metabolitos concretos. Así podremos aumentar o reducir con precisión el aporte dietético de esos mismos metabolitos según necesidades individuales. Esto es esencial para evitar acúmulos que puedan generar respuestas clínicas deletéreas como ocurre por ejemplo con excesos de especies productoras de sulfuro de hidrogeno y de oxalatos, que obligan respectivamente a restringir la ingestión de alimentos ricos en ambos componentes.

En pacientes con intolerancias alimentarias muy severas y/o SIBO refractario, una posible opción terapéutica podría ser la dieta elemental, que se define como la ingestión o administración enteral de nutrientes líquidos del modo más asimilable posible. Incluye aminoácidos, grasas en escasa cantidad, azúcares derivados de la glucosa, vitaminas y minerales. Grupos norteamericanos han comprobado su eficacia empleada 2-3 semanas en el sobrecrecimiento bacteriano, pero en nuestro medio no suele recomendarse al considerarse demasiado agresiva. Una opción intermedia en pacientes seleccionados es la dieta semielemental, donde se emplean fórmulas líquidas, habitualmente derivadas de suero lácteo, como complemento de exclusiones estrictas de FODMAP.

Otro tema controvertido es el ayuno intermitente, empleado para perder peso y también en pacientes con intolerancias severas y/o SIBO refractario. Se define como la alternancia de periodos de ayuno e ingesta, habitualmente en un día hasta 18 horas de ayuno y solo 6 de ingesta. Una opción inter-

media recomendada por nuestro grupo es respetar siempre el reposo intestinal nocturno, dejando un margen mínimo de 12 horas entre cena y desayuno. De este modo estimulamos el CMM previniendo y tratando el sobrecrecimiento bacteriano.

Un aspecto muy importante en la alimentación del paciente con síndrome de fatiga crónica es ingerir alimentación siempre fresca y natural preferiblemente ecológica, evitando cualquier procesado. De este modo evitaremos la ingestión de elementos tóxicos como pesticidas, algo que es imprescindible cuando se asocia síndrome químico múltiple y conveniente en todos los pacientes. Además, también evitaremos los perjuicios que estos aditivos alimentarios, hormonas o pesticidas generan sobre la microbiota, sobre la mucosa intestinal y sobre el metabolismo de la histamina. Es importante también contemplar la posible toxicidad por metales pesados, en particular el mercurio presente en pescados grandes y en menor medida medianos, que respectivamente hay que evitar y restringir. Por otra parte, hay que tener en cuenta el posible beneficio de alimentos naturales fermentados ricos en especies microbianas con funcionalidad probiótica, con limitaciones en el caso de sobrecrecimiento bacteriano y con precaución en intolerancias a FODMAP.

Finalmente, cualquier plan alimentario en estos pacientes debe contemplar comorbilidades, en particular el probable diagnóstico de síndrome metabólico (HTA, dislipemia, diabetes tipo II y obesidad) y las alergias alimentarias y al parásito anisakis, procesos ambos que también están favorecidos por la disbiosis intestinal. Además, en el caso de la alergia es posible que ciertos síntomas digestivos puedan estar generados por bajos grados de sensibilización a panalergenos, como las profilinas vegetales. Por ello, es obligado hacer despistaje de alergia alimentaria en pacientes atópicos o con historia alérgica, sobre todo polínicos.

Un último apunte que se suele olvidar. Vivir con continuas restricciones dietéticas complejas, algunas de ellas mantenidas, exige un esfuerzo a los pacientes que les condiciona a nivel psicoemocional, convirtiéndose para muchos en una carga que puede volverse contra ellos en un contexto previo ya de labilidad emocional y ansiedad. Esto debe ser manejado por coaching emocional o por psicología, que podrá indicar la conveniencia de terapia para tratar a los pacientes y permitirles aceptar el nuevo estilo de vida que plantean las restricciones.

TRATAMIENTOS Y SUPLEMENTOS:

1. Antimicrobianos

Las terapias antimicrobianas evidentemente condicionan el ecosistema microbiano intestinal, reduciendo poblaciones perjudiciales al tiempo que también reducen las beneficiosas favoreciendo desequilibrios y proliferación de oportunistas. El uso repetido de antibióticos genera microbiotas menos resilientes con mayor riesgo de disbiosis al reducir el número total de bacterias intestinales y la biodiversidad microbiana. Sin embargo, con frecuencia el empleo de antimicrobianos es necesario: antibióticos para tratar patógenos bacterianos y sobrecrecimiento bacteriano del intestino delgado, antifúngicos para tratar sobrecrecimientos de hongos y levaduras como la *Candida* y antiparasitarios para tratar ciertos parásitos y protozoos como la *Giardia lamblia*. Estos tratamientos deben emplearse siempre con precaución, escogiendo antimicrobianos con la mayor selectividad posible y preferiblemente no absorbibles como los antibióticos rifamixina y neomicina. Es recomendable asociar probióticos protectores con bacterias lácticas y/o levaduras, excepto en los tratamientos para el sobrecrecimiento bacteriano por arqueas. En este supuesto el empleo de probióticos genera controversia, estando habitualmente contraindicados hasta la resolución del sobrecrecimiento.

Además de los antimicrobianos químicos tradicionales disponemos de un abanico amplio de antimicrobianos herbáceos, entre los que destacan berberina, alicina, neem, clavo, aceite de orégano, semilla de pomelo y ácido caprílico. Habitualmente son mejor tolerados y tienen menor riesgo de generar perjuicio en el microbiota. Puede emplearse como alternativa o complemento de los químicos, siendo preciso individualizar la decisión en cada paciente. En particular en los tratamientos de *Candida* y algunos sobrecrecimientos, es necesario además asociar disruptores enzimáticos de los biofilms, que mejoran la efectividad de los antimicrobianos.

2. Terapias microbianas

a. Probióticos, prebióticos, simbióticos y postbióticos

Los probióticos, según la OMS, son microorganismos vivos que administrados en cantidades adecuadas confieren salud al que los toma. Para que un microorganismo se considere

probiótico debe ser tipificado e investigado para acreditar su funcionalidad, su beneficio en enfermedades en las que pueda ser útil, su seguridad, su estabilidad y la concentración necesaria para ejercer su efecto. En este sentido, deben emplearse cepas concretas preferiblemente de origen humano, administrados en alguna forma farmacéutica en la que están latentes (más veces liofilizados) activándose y empezando a multiplicarse en contacto con el agua. También tienen características probióticas microorganismos inactivados por calor, habitualmente mejor tolerados y más seguros, que mantienen efectividad por su capacidad de activar la microbiota autóctona a través de su pared celular.

Los probióticos son una herramienta esencial en la modulación de microbiota. No vale cualquier probiótico para todo, deben prescribirse con conocimiento y precisión para prevenir y corregir desequilibrios, suplir carencias concretas, activar otras especies, incrementar o reducir metabolitos concretos, cambiar el pH intestinal y/o generar sustancias microbicidas. La mayoría contienen distintas cepas de bacterias lácticas protectoras de los géneros *Lactobacillus* y *Bifidobacteria*. Otros probióticos relevantes son especies inmunomoduladoras con efectos antiinflamatorios como *Enterococcus* y *Escherichia coli*, bacterias de suelo como los *Bacillus* y levaduras como el *Sacharomyces boulardii*. Hasta ahora no se han comercializado probióticos con funcionalidad micronutritiva directa, con la excepción del *Clostridium butyricum* (cepa Miyairi 588) productor de butirato. Se están haciendo ensayos prometedores con otros butiroproductores y especies esenciales como la *Akkermansia* que podrían mejorar y prevenir la permeabilidad intestinal, elemento crítico en el paciente con fatiga crónica.

En fatiga crónica hay estudios que demuestran cambios emocionales positivos con la toma de determinados probióticos, tales como *Lactobacillus casei* (cepa Shirota 24 billion cfu/d), donde tras ocho semanas de tratamiento se observan incrementos de *Lactobacillus* y *Bifidobacteria* y una notable reducción de síntomas vinculados a ansiedad. También se ha demostrado que *Bifidobacterium infantis* puede mejorar los niveles de serotonina en áreas del cerebro asociadas a ansiedad y depresión. Paralelamente, otro *Bifidobacterium* como el *adolescentis* productor de GABA, juega un papel crítico en la homeostasis de microbiota y también constituye una diana terapéutica a futuro para estos pacientes. Se ha demostrado también que los probióticos de bacterias productoras de ácido láctico puede corregir y aliviar alteracio-

nes gastrointestinales y normalizar el perfil de citoquinas en el paciente con fatiga crónica.

Los prebióticos son sustratos de especies microbianas del intestino, favoreciendo su proliferación. Antes ya hacíamos un repaso de los mismos al ser componentes de los alimentos. Los más empleados son los fructooligosacáridos y un fructano como es la inulina, aunque tienen el hándicap de no ser recomendables en dietas FODMAP y/o si existe sobrecrecimiento bacteriano. Los almidones resistentes son excelentes prebióticos aptos en dietas FODMAP, pero tampoco deben emplearse hasta resolución del sobrecrecimiento. Otras alternativas ya reseñadas con anterioridad y que pueden emplearse como suplementos son omegas, polifenoles, pectinas y goma guar.

Los simbióticos son asociaciones de probiótico y prebiótico en un mismo producto. Nuestro grupo es poco partidario de su empleo, prefiriendo escoger de forma individualizada probióticos y prebióticos por separado. No obstante, existen numerosas formulaciones probióticas que asocian algún otro componente, no solo prebióticos, sino otros como enzimas digestivas y vitaminas que pueden ser de interés.

Un nuevo concepto es el de los postbióticos, definidos como los metabolitos producidos por los microorganismos probióticos con efectos beneficiosos sobre la salud a nivel nutricional, metabólico e inmunitario. Los más importantes son vitaminas B y K, aminoácidos (triptófano, tirosina y fenilalanina), neurotransmisores (GABA, serotonina y acetilcolina), péptidos antimicrobianos (defensinas y bacteriocinas) y ácidos grasos de cadena corta (acetato, propionato y sobre todo butirato)

b. Transferencias fecales

Los llamados “transplantes fecales” son transferencias de microbiota a partir de una muestra fecal con implantación en ciego por colonoscopia, aplicación vía rectal mediante enema o administración oral. Pueden ser autólogos cuando se realizan a partir de una muestra fecal propia o heterólogos a partir de muestras de donantes sanos, preferiblemente familiares de primer grado. Estos últimos se han demostrado eficaces en el tratamiento de la infección por *Clostridium difficile* y se investiga su posible indicación en otras patologías dispareas como las enfermedades inflamatorias intestinales, las infecciones urinarias recurrentes o el autismo. Aunque no

existen estudios de cohortes que presenten una fuerte evidencia sobre los beneficios de esta terapia en la fibromialgia y/o fatiga crónica, se han publicado algunos casos en los que estas enfermedades remiten a largo plazo. Destaca un caso de autotransplante fecal de microbiota por medio de enema en un paciente con fibromialgia, fatiga crónica y síndrome de intestino irritable, que además realizó tratamiento para sobrecrecimiento y dieta FODMAP nueve meses, con mejoría clínica.

Nuestro grupo está desarrollando un proyecto de investigación ambicioso para evaluar la eficacia de estas terapias en enfermedades crónicas, incluyendo fibromialgia y síndrome de fatiga crónica. El objetivo es tener distintos protocolos eficaces de transferencias microbianas autólogas, heterólogas o mixtas, que podrán ser completas o parciales con consorcios microbianos específicos según patologías y en algunos casos modificadas in vitro corrigiendo en laboratorio los principales desequilibrios de la disbiosis de forma individualizada.

3. Otros tratamientos digestivos

Existen otros suplementos y fármacos complementarios de los tratamientos previos que inciden en otros aspectos de la salud intestinal fomentando su recuperación, destacando:

- Enzimas digestivas: moléculas con capacidad de degradar polímeros de los alimentos o metabolizar componentes de los mismos. Pueden ser bien derivados directamente de tejido pancreático o complejos multienzimáticos, que incluyen entre otras enzimas lipasas, proteasa y amilasas, ambos especialmente indicados si insuficiencia pancreática exocrina; o bien enzimas específicas para déficit concretos como la DAO o la lactasa u otras como la glucosa isomerasa que convierte la fructosa en glucosa (en menor proporción también a la inversa)
- Procinéticos: agentes que potencian la motilidad intestinal, de especial interés por estimular el CMM en el tratamiento o prevención del sobrecrecimiento bacteriano, tales como el complejo herbagut a partir de distintas plantas medicinales, el 5-HTP, precursor intermedio de la serotonina derivado del triptófano, o fármacos agonistas del receptor 5-HT₄ como la prucaloprida.

- Antiinflamatorios: sustancias que reducen la inflamación intestinal, bien naturales como la curcumina o fármacos como los corticoides.

- Tratamientos de permeabilidad: sustancias que mejoran y/o protegen tanto la mucosa intestinal como el moco que la recubre, tales como ácido butírico, glutamina, mucinas, betaglucanos, xiloglucanos, retinol y el hongo melena de león.

Además de todo lo reseñado, existen otros muchos tratamientos digestivos (protectores gástricos, antieméticos, laxantes, antidiarreicos, espasmolíticos y/o hepatoprotectores) que también debe ser considerados según la historia y estudio de cada paciente.

4. Tratamientos no digestivos

El síndrome de fatiga crónica y la fibromialgia son procesos de un evidente origen multifactorial. En consecuencia, al margen de todo lo reseñado previamente, existen otros muchos suplementos con efectos metabólicos, inmunológicos, neurológicos o sobre el aparato locomotor que también son de utilidad en estas patologías, destacando: vitaminas, sobre todo C, D y del grupo B; minerales, tales como magnesio, zinc y selenio; aminoácidos, en particular lisina, arginina, glicina y triptófano; neurotransmisores, como GABA, serotonina y su precursor 5-HTP; antioxidantes, como coenzima Q10, glutatión y N-acetilcisteína; tónicos vasculares como ginkgo biloba; adaptógenos como aswhaganda; analgésicos naturales como palmitoiletanilamida (PEA) y su derivado levagen; quelantes de metales como chlorella; o proenergéticos tales como NADH, L carnitina y D ribosa.

Todas estas sustancias deben ser indicadas y supervisadas por médicos expertos en el manejo de estas patologías, al tiempo que se emplean dietas y tratamientos para intolerancia, disbiosis y permeabilidad como se desarrolla en este capítulo y otras terapias tales como tratamientos neuropsiquiátricos, hormonales y/o tratamientos de infecciones latentes y reactivaciones virales si las hubiera, como se expone en otros capítulos de este tratado.

BIBLIOGRAFIA

1. Del Campo R., Alarcón T., D'Auria G., Delgado S., Ferrer M. *Microbiota en la salud humana: técnicas de caracterización y transferencia. Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, 2018 36(4) 241-245
2. Brusow H. *Microbiota and the human nature: know thyself. Environmental Microbiology*, 2015 17 10-15
3. Di Cerbo A., Palmieri B., Aponte M., Morales-Medina JC., Iannitti T. *Mechanisms and therapeutic effectiveness of lactobacilli. Journal Clinical Pathology*, 2020 69(3) 187-203
4. Bottacini F., Van Sinderen D., Ventura M. *Omics of bifidobacteria: research and insights into their health-promoting activities. Biochemistry*, 2017 474(24) 4137-4152
5. De Vos WM. *Microbe Profile: Akkermansia muciniphila: a conserved intestinal symbiont that acts as the gatekeeper of our mucosa. Microbiology*, 2017 163 646-648
6. Zhou K. *Strategies to promote abundance of Akkermansia muciniphila, an emerging probiotics in the gut, evidence from dietary intervention studies. Journal of Functional Foods*, 2017 33 194-201
7. Couto MR., Goncalves P., Magro F., Martel F. *Microbiota-derived butyrate regulates intestinal inflammation: Focus on inflammatory bowel disease. Pharmacology and Research*, 2020 159 104947
8. Parodi A., Lauritano EC, Nardone G. Fontana L. Savarino V. Gasbarrini A. *Small intestinal bacterial overgrowth. Digestive and liver Disease Supplements*, 2009 3(2) 44-49
9. Khoshini R., Dai SC., Lezcano S., Pimentel M. *A systematic review of diagnostic test for small intestinal bacterial overgrowth. Digestive Disease Science*, 2008 53(6) 1443-1454
10. Pimentel M., Morales W., Pokkunuri V., Brikos C. Kim SM., Kim SE., Triantafyllou K., Weitsman S., Marsh Z., Marsh E., Chua KL., Srinivasan S., Barlow GM., Chang C. *Autoimmunity Links Vinculin to the Pathophysiology of Chronic Functional Bowel Changes Following Campylobacter jejuni*

Infection in a Rat Model. Digestive Disease Science, 2015 60 1195–1205

11. Shah A., Talley N., Jones M., Kendall B., Koloski N.; Walker M., Morrison M. Holtmann GJ. *Small Intestinal Bacterial Overgrowth in Irritable Bowel Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis of Case-Control Studies. American Journal of Gastroenterology*, 2020 115(2) 190-201

12. Wigg AJ., Roberts-Thomson IC, Dymock RB., McCarthy PJ., Grose RH., Cummins AG.

The role of small intestinal bacterial overgrowth, intestinal permeability, endotoxaemia, and tumour necrosis factor α in the pathogenesis of non-alcoholic steatohepatitis. Gut, 2001 48 06-211

13. Laukoetter MG., Bruewer M., Nusrat A. *Regulation of the intestinal epithelial barrier by the apical junctional complex. Current Opinion Gastroenterology*, 2006 22(2) 85-89

14. Livanov A. Parkos CA., Nusrat A. *Cytoskeletal regulation of epithelial barrier function during inflammation. The American Journal of Pathology*, 2010 177(2) 512-524

15. Yang TY., Chen CS., Lin CL., Lin WM., Kuo CN., Kao CH. *Risk for irritable bowel syndrome in fibromyalgia patients: a national database study. Medicine*, 2015 94(10)

16. Thurm T., Ablin JN., Buskila D., Maharshak N. *Fecal microbiota transplantation for fibromyalgia: a case report and review of the literature. Open Journal of Gastroenterology*, 2017 7(4) 131-139

17. Minerbi A., Gonzalez E., Brereton NJ., Anjarkouchian A., Dewar K., Fitzcharles MA., Shir Y. *Altered microbiome composition in individuals with fibromyalgia. Pain*, 2019 160(11) 2589-2602

18. Minerbi A., Fitzcharles MA. *Gut microbiome: pertinence in fibromyalgia. Clinical Experimental Rheumatology*, 2020 38(123) S99-S104

19. Clos-Garcia M., Andrés-Marin N., Fernández-Eulate G., Abecia L., Lavín JL., Van Liempd S., Cabrera D., Royo F., Valero A., Errazquin N., Gomez Vega MC., Govillard L., Tackett MR, Tejada G., Gonzalez E., Anguita J., Bujanda L., Callejo

AM., Aransay AM., Maiz O., López de Munain A., Falcón-Pérez JM. *Gut microbiome and serum metabolome analyses identify molecular biomarkers and altered glutamate metabolism in fibromyalgia. E-BioMedicine*, 2019 46 499-511

20. Sharon G., Sampson TR., Geschwind DH., Mazmanian SK. *The central nervous system and the gut microbiome. Cell*, 2016 167(4) 915-932

21. Lakhan SE., Kirchgessner A. *Gut inflammation in chronic fatigue syndrome. Nutrition and Metabolism*, 2010 7(1) 79

22. Maes M., Twisk FN., Kubera M., Ringel K., Leunis JC., Geffard M. *Increased IgA responses to the LPS of commensal bacteria is associated with inflammation and activation of cell-mediated immunity in chronic fatigue syndrome. Journal of Affective Disorders*, 2012 136(3) 909-917

23. Shaheen EL, Kirchgessner A. *Gut inflammation in chronic fatigue syndrome. Nutrition and Metabolism*, 2010 12(7) 79

24. Albenberg LG., Wu GD. *Diet and the Intestinal Microbiome: Associations, Functions, and Implications for Health and Disease Gastroenterology*, 2014 146(6) 1564-1572.

25. Zugasti A. *Intolerancia alimentaria. Endocrinología y Nutrición*. 2009 56(5) 241-50

26. Ruiz Sánchez JG., Palma Milla S., Pelegrina Cortés B., López Plaza B., Bermejo López LM., Gómez Candela C. *Una visión global de las reacciones adversas a alimentos: alergia e intolerancia alimentaria. Nutrición Hospitalaria*, 2018 35(SPE4) 102-108

27. Carvallo P., Carvallo E., Barbosa da Silva S., Mandarim de Lacerda CA., Hernández A., Del Sol M. *Efectos metabólicos del consumo excesivo de fructosa añadida. International Journal of Morphology*, 2020 37(3) 1058-1066

28. Wilder-Smith CH., Li X., Ho SSY., Leong SM., Wong RK., Koay E. *Fructose transporters GLUT5 and GLUT2 expression in adult patients with fructose intolerance. United European Gastroenterology Journal*, 2014 2(1) 14-21

29. Zugasti A., Estremera F., Petrina E. *Dieta pobre en FODMAPs (fermentable oligosaccharides disaccharides monosaccharides and polyols) en el síndrome del intestino irrita-*

ble: indicación y forma de elaboración. *Endocrinología y nutrición*, 2016 63(3) 132-138

30. Montrose DC., Nishiguchi R., Srijani B., Basu S., Staab HA., Zhou XK, Wang H, Meng L., Johncilla M., Cubillos-Ruiz JR, Morales DK, Wells MT., Simpson KW., Zhang S., Dogan B., Jiao C., Fei Z, Oka A., Herzog JW, Sartor RB., Dannenberg AJ. Dietary fructose alters the composition, localization, and metabolism of gut microbiota in association with worsening colitis. *Cellular and Molecular Gastroenterology and Hepatology*, 2020 In press

31. Makharia G., Gibson P, Bai J., Crowe S., Karakan T., Lee YY., McNamara L., Muir J., Oruc N., Quigley E., Sanders D., Tuck C., Yurdaydin C., LeMair A. Diet and the gut. *World Gastroenterology Organisation Global Guidelines*, April 2018

32. Sapone A., Bai JC., Ciacci C., Dolinsek J., Green PH., Hadjivassiliou M., Kaukinen K., Rostami K., Sanders DS., Schumann M., Ullrich R., Villalta D., Volta U., Catassi C., Fasano A. Spectrum of gluten-related disorders: Consensus on new nomenclature and classification. *BMC Medicine*, 2012 7 10-13

33. Isasi C., Tejerina E., Fernández-Puga N., Serrano-Vela JL. Fibromyalgia and chronic fatigue syndrome caused by non-celiac gluten sensitivity. *Reumatología Clínica*, 2015 11(1) 56-59

34. Potter M., Walker MJ., Talley N. Non-celiac gluten or wheat sensitivity: emerging disease or misdiagnosis? *The Medical Journal of Australia*, 2017 207(5) 211-215

35. Skodje GI., Sarna VK., Minelle IH., Rolfsen KL., Muir JG., Gibson PR., Vejerod MB., Henriksen C., Lundin KEA. Fructan, rather than gluten, induces symptoms in patients with self-reported non-celiac gluten sensitivity. *Gastroenterology*, 2018 154(3) 529-534

36. Maintz L., Novak N. Histamina e intolerancia histamínica. *American Society for Nutrition* 2007 85 1185-96

37. Rosell-Camps A., Zibetti S., Pérez-Esteban G., Vila-Vidal M., Ferrés-Ramis L., García E., García T. Intolerancia a la histamina como causa de síntomas digestivos crónicos en pacientes pediátricos. *Revista Española de Enfermedades Digestivas*, 2013 105(4) 201-207

38. Manzotti G., Breda D., Di Gioacchino M., Burastero SE. Serum diamine oxidase activity in patients with histamine intolerance *International Journal of Immunopathology and Pharmacology* 2016 29(1) 105-111

39. Pimentel M., Constantino T., Kong Y. A 14-day elemental diet is highly effective in normalizing the lactulose breath test. *Digestive Disease Science*, 2004 49 73-77

40. Aponte M., Murru N., Shoukat M. Therapeutic, Prophylactic, and functional use of probiotics: A Current Perspective. *Front Microbiology*, 2020 11(11) 562048

41. Ooi SL., Correa D., Pak SC. Probiotics, prebiotics, and low FODMAP diet for irritable bowel syndrome. What is the current evidence? *Complementary therapies in medicine*, 2019 43 73-80

42. Fukuda S., Nojima J., Kajimoto O., Yamaguti K., Nakatomi Y., Kuratsune H., Watanabe Y. Ubiquinol-10 supplementation improves autonomic nervous function and cognitive function in chronic fatigue syndrome. *Biofactors*, 2016 42(4) 431-440

43. Maric D., Brkic S., Mikic AN., Tomic S., Cebovic T., Turkulov, V. Multivitamin mineral supplementation in patients with chronic fatigue syndrome. *Medical Science Monitor: International Medical Journal of Experimental and Clinical Research*, 2014 20 47

44. Bralley JA., Lord RS. Treatment of chronic fatigue syndrome with specific amino acid supplementation. *Journal of Applied Nutrition*, 1994 46(3) 74-78

10

Tratamiento farmacológico

*Juan Carlos Segovia Martínez
Fco Javier López-Silvarrey Varela*



INTRODUCCION.

Tal y como se ha comentado en capítulos anteriores, al margen de los distintos cuidados médicos estándar especializados (CMEE), a lo largo de las últimas décadas, se han propuesto distintas intervenciones, psicológicas, nutricionales, farmacológicas y físicas, para el manejo de los pacientes

con EM/DFC/SEID. En este capítulo nos vamos a referir a los distintos tratamientos farmacológicos

En el pasado, ME / CFS se ha caracterizado como un síndrome de fatiga médicamente inexplicable que respondía a terapia psicológica y la implantación de ejercicio gradual. Pero al paso de los años, además del tratamiento psicológico, como

terapia coadyudante al tratamiento farmacológico y terapias físicas, siempre con una aplicación totalmente individualizada, ya que, al paso de los años y distintas publicaciones científicas están revelando una enfermedad compleja y multisistémica, que implican alteraciones neurológicas, inmunológicas, anatómicas y del metabolismo energético¹.

Son varias las alternativas de tratamiento, aunque a día de hoy, no se ha aprobado ningún tratamiento definitivamente eficaz para los pacientes con SFC / EM. Tras de un estudio clínico a gran escala (llamado ensayo PACE), se recomendaron la terapia cognitivo-conductual (TCC) y la terapia de ejercicio gradual (GET) como terapias eficaces para el SFC / EM. Sin embargo, existe bastante controversia tanto de científicos como de pacientes en la aplicación de ambos sistemas², aunque en algunos casos, pudiera tratarse de un tema semántico, ya que todos los pacientes van a necesitar una ayuda psicológica, así como un programa de actividad física específica. Estos aspectos se desarrollan con mayor profundidad en los respectivos capítulos.

En este sentido se establecen varios objetivos en el tratamiento

- * Mejora de los síntomas actuales, funcionamiento y calidad de vida.
- * Prevención del empeoramiento de los síntomas.
- * Ayude a los pacientes a sobrellevar el impacto emocional y a lamentar las pérdidas que resultaron de tener una enfermedad crónica, compleja y debilitante.
- * Prevención del desarrollo de la depresión y el posible suicidio mediante el manejo de los problemas emocionales resultantes de ME / CFS.
- * Prevención de nuevas enfermedades asociadas al medio ambiente con empeoramiento de la afección, como sensibilidad química múltiple o electrosensibilidad.

Como toda enfermedad, el primer objetivo es tener claro el diagnóstico, ya que eso puede suponer el primer paso de cara a un tratamiento y la certeza, por parte del paciente, de ponerle un "apellido" a la situación que sufre y que no es lo que se le ha dicho durante mucho tiempo, de que "todo está en su cabeza" durante el trasiego por las múltiples consultas

médicas. Se estima, que sólo el 20% de las personas con EM / SFC han sido diagnosticadas y aún menos tienen acceso a un tratamiento a través de los consejos de los expertos.

Estrategias de manejo

* Establecer una relación terapéutica de apoyo con el paciente. Conviene explicar detalladamente que la ME / CFS es una enfermedad médica grave y no es pereza, depresión o trastorno psicossomático, para que en la medida de lo posible contar con la colaboración del paciente, así como a los familiares, para su tratamiento.

* Educar al paciente y a la familia sobre la afección y sobre los dispositivos del ritmo cardiaco de cara a la PEM ("Post-Exertional Malaise". Enfermedad Post-Esfuerzo), que en algunos casos pueden ser de mucha utilidad. Dentro de la valoración funcional que la mayoría de los pacientes realizan, como parte de su proceso de diagnóstico y seguimiento, la ergometría de esfuerzo nos informa de las intensidades a partir de las cuales podemos entrar en zonas de dificultad. A través de la utilización de estos dispositivos, o mediante la



escala de percepción del esfuerzo de Borg, podremos controlar los distintos esfuerzos.

Colaborar con el paciente para desarrollar un programa de tratamiento individualizado. Nunca se debe utilizar los datos para trabajar de forma grupal, porque las diferencias individuales suelen ser importantes a actividad puede variar de un paciente a otro y de un día a otro.

* Orientar al paciente para que, a través de sus propias experiencias, utilice sus síntomas como advertencia temprana y evitar recaídas / accidentes de PEM.

* El tratamiento sintomático está orientado a ayudar a los pacientes a afrontar sus síntomas más debilitantes³.

Visitas al consultorio más fáciles

Para mejorar la eficiencia de una visita al consultorio y la gestión clínica, sugerimos lo siguiente:

* Solicite al paciente que anote su historial médico antes de la primera visita. Los pacientes a menudo olvidan partes de su historial durante una visita al consultorio debido a fatiga física y disfunción cognitiva.

* Pida a los pacientes que traigan consigo a una persona de apoyo (familiar o amigo) en cada visita para hacer notas de los consejos médicos que se produjeron durante la visita para que el paciente los revise más tarde.

* Ofrecer grabar sesiones para que sirvan como ayuda para la memoria.

* Entregue al paciente sus recomendaciones por escrito al final de la visita. Tras la consulta es frecuente que les cueste recordar instrucciones orales³.

El manejo de síntomas, así como las condiciones comórbidas con las que convive el síndrome de fatiga crónica es la parte prioritaria del tratamiento

Si bien no hay tratamientos aprobados específicamente para ME / CFS, podemos encontrar algunos tratamientos farmacológicos y no farmacológicos que pueden ayudar a reducir la gravedad de los síntomas más debilitantes. Ayudar a cada paciente para hacer una lista de síntomas y luego priorizar

cuáles son los más problemáticos. A medida que los pacientes experimenten las mejoras, es probable que se genere mayor seguridad y estímulo hacia la autogestión.

La fatiga y la enfermedad post-esfuerzo

Los pacientes con EM / SFC experimentan fatiga patológica y malestar post-esfuerzo (PEM). Cuando ellos sufren un "Sobreesfuerzo" sus síntomas empeoran. La alteración del sueño durante un choque generalmente se describe como "cansado pero conectado". Es decir que el cuerpo está físicamente agotado, pero el cerebro no puede apagarse para quedarse dormido debido al aumento de la estimulación del sistema nervioso simpático⁴.

El tema del ejercicio es controvertido y tal y como hemos mencionado en la introducción del libro se trata en varios capítulos. La mayoría de los pacientes, en mayor o menor medida eran activos, incluso algunos realizaban una actividad física intensa o en algunos casos deportistas de competición. Cuando los pacientes con ME / CFS se esfuerzan por hacer ejercicio, desarrollarán PEM si van más allá de la disponibilidad de la energía de su cuerpo. Se ha documentado PEM en pacientes con EM / SFC en bicicleta ergométrica de 2 días de pruebas consecutivas⁵, tal y como se ha tratado en el capítulo de valoración funcional (Capítulo 5). Su metabolismo aeróbico muscular "defectuoso" no produce la energía necesaria para la actividad física aeróbica.

Por lo tanto, los pacientes deben disminuir la intensidad o interrumpir actividad física si los síntomas empeoran. Se recomiendan aumentos programados en el ejercicio sólo cuando los pacientes sientan que están lidiando con los niveles de actividad aceptables. En ME / CFS cualquier programa de ejercicio debe adaptarse al paciente individual. En los pacientes más graves, las simples actividades de la vida diaria, como las de higiene personal, son su actividad física^{6, 7}.

Terapia de ejercicio gradual

Este aspecto se trata de forma más profunda en el capítulo nueve. Se utilizaron los criterios de Oxford para el síndrome de fatiga crónica para evaluar la terapia de ejercicio gradual (GET) y también para el análisis Cochrane⁸. En este aspecto hay corrientes que niegan estos efectos beneficiosos⁹.

Terapia con actividad física o ejercicio específico

Aprender a caminar tomando descansos entre actividades ayuda a prevenir las recaídas y pasar los próximos días a



una semana en la cama recuperándose. En este contexto “descansar” significa acostarse meditando o durmiendo para minimizar los síntomas de hipotensión postural.

La estimulación se describe como permanecer dentro de la “envolvente de energía”; mantenerse lo más activo posible, pero evitando sobreesfuerzo y choques. Hay autores que defienden la utilización de un marcapasos o relojes con pulsómetro como la herramienta más eficaz que tienen los pacientes para ayudarles a controlar sus síntomas. La investigación muestra que aquellos que se mantienen dentro de su límites energéticos tienen mejoras significativas en el funcionamiento físico y la severidad de la fatiga en comparación con aquellos que la exceden¹⁰.

Dentro de la planificación de la actividad física hay que tener en cuenta el ritmo o intensidad, ya que un mismo ejercicio puede producir efectos contradictorios, cuando éste se realiza a intensidades distintas. Uno de los objetivos es ayudar a los pacientes a aprender cómo marcar el ritmo para replantear cómo abordar la realización de sus actividades diarias¹¹. Cuando estaban bien la situación fue sencilla. Sin embargo, una vez que sufren la enfermedad observan que su energía es mucho más limitada. Para resolver esta situación necesitan descubrir su nuevo límite físico de energía para evitar recaídas. La forma “más sencilla” de hacer esto es tomar conciencia de las necesidades y límites de su cuerpo, tomando las precauciones antes de acometer cualquier actividad^{10,12}. Los relojes con marcapasos no suelen ser muy populares entre los pacientes y suele ser más eficaz la utilización de la “Escala de Percepción Subjetiva del Esfuerzo” de Borg^{13,14,15}, la cual mediante la percepción subjetiva del esfuerzo se gradúa la intensidad de la actividad. Hacer ver a los pacientes la variabilidad de los síntomas y los estrechos márgenes entre los que se encuentran bien y mal. Por ello nuestra propuesta desarrollada en el capítulo nueve de “píldoras” de ejercicio¹⁶. El uso de un registro de actividad y el registro de sus rutinas diarias mientras las realizan ayuda a brindar a los pacientes conocimiento de lo que les está funcionando y así programar sus actividades cotidianas.

Sustancias o Medicamentos para la fatiga

Debido a su efectividad limitada, generalmente no se recomiendan fármacos para la fatiga. Muy raramente pueden usarse para ayudar a los pacientes a manejar eventos excepcionales y potencialmente agotadores en la vida cotidiana. Los pacientes deben evitar el uso de medicamentos para hacer más de lo que sus cuerpos admiten, - causando síntomas de PEM. Como situación excepcional y bajo control médico se pueden utilizar:

* La Cafeína estimula el sistema nervioso central, lo que ayuda a la paciente a que se sienta más despierta.

* El Metilfenidato es utilizado como parte de un programa de tratamiento integral del trastorno por déficit de atención con hiperactividad en niños (> 6 años) y adolescentes cuando otras medidas, por sí mismas, son insuficientes.

* La Dexanfetamina, está indicado como parte de un programa de tratamiento integral para el Trastorno por Déficit de

Atención - Hiperactividad (TDAH) en niños a partir de 6 años, cuando la respuesta al tratamiento previo con metilfenidato se considere clínicamente inadecuada.



* El Modafinilo está pensado para reducir la secreción de una sustancia llamada ácido gamma-aminobutírico, que ralentiza el cerebro.

Sueño

El sueño no reparador es otro de los síntomas frecuentes que refieren los pacientes. Los pacientes se despiertan sintiéndose tan cansados como antes de irse a la cama. Se plantean unas sugerencias de higiene del sueño que pueden ser muy útiles¹⁷.

* Establecer una rutina nocturna para que los pacientes se vayan a dormir cuando su cuerpo se esté relajando. Irse a la cama sobre las 10:00 p.m. y despertarse entre 7 y 8 horas más tarde (según las necesidades del cuerpo) ayuda mantener ritmos circadianos saludables.

* Despertarse a la misma hora todos los días ayuda a entrenar el ritmo circadiano.

* Conviene regular las actividades durante el día para evitar agravar los síntomas que interfieran con el sueño. Los pacientes describen el irse a la cama "cansado y conectado". Al día siguiente, los pacientes se "estrellan" y se despiertan agotados².

* Evite mirar televisión o usar dispositivos móviles antes de acostarse. Estas imágenes son estimulantes e incluyen luz azul que apaga la producción de melatonina.

* Medite, relájese y descanse antes de acostarse durante 20-60 minutos. Esto ayuda a aumentar el tono parasimpático, aumentar la relajación, reducir el pensamiento activo del cerebro y reducir los niveles de dolor aumentando las endorfinas del cuerpo.

* Oscurezca el dormitorio con cortinas opacas o use una máscara para dormir por la noche. Esto ayuda al cerebro a producir la melatonina necesaria para dormir¹⁸.

* Use tapones para los oídos o insonorización para el ruido, o duerma en una habitación diferente a la de su pareja (que ronca) o mascota inquieta.

* Asegúrate de que la cama sea cómoda para que amortigüe el cuerpo y evite que el dolor empeore. La mayoría de la gente prefiere un soporte de moderado a firme con una almohada semidura.

* Si no puede dormir, use cintas de meditación para ayudar al cerebro a apagar y relajar el cuerpo o pruebe la luz leyendo.

* Beba infusiones de hierbas sin cafeína p.ej. manzanilla o menta para ayudar al cuerpo a relajarse Reducir o eliminar las bebidas y los alimentos que contienen cafeína².

* La ingesta de medicación de parafarmacia o farmacia debe controlarse por su médico.

* Siga el ritmo de los descansos según sea necesario a lo largo del día, pero evite tomar siestas pasadas las 3:00 p.m.

La mayoría de los pacientes necesitarán algún tipo de ayuda para dormir de forma continua, no sólo durante 2 semanas como indican las monografías de fármacos. Es frecuente la utilización de la rotación de fármacos por su utilidad para disminuir el desarrollo de tolerancia. Estos fármacos pueden iniciarse a 1/4 de la dosis normal hasta que se alcanza la dosis máxima recomendada. Estos medicamentos deben individualizarse y basarse en la mejor correspondencia entre los síntomas del paciente y la medicación disponible. Es evidente que los fármacos para dormir deben revisarse con el grupo completo de otros medicamentos y suplementos del paciente para garantizar no existen interacciones y contraindicaciones. En este aspecto están los hipnóticos y sedantes que son utilizados bajo prescripción médica.

Factores infecciosos e inmunológicos

Tal y como hemos comentado anteriormente, se presentan varias situaciones consideradas como condiciones comórbidas con ME / CFS. Una de las orientaciones es tratar estas situaciones comórbidas, que no van a curar, pero que se orientan en mejorar la calidad de vida¹.

Una situación frecuente son los síntomas similares a la gripe, con fatiga debilitadora y poco o ningún dolor o fiebre. Esto nos orienta a pensar en un origen viral subyacente persistente, que deberá confirmarse con pruebas específicas al Virus humano de herpes tipo 6 (HHV-6), Epstein-Barr (EBV), citomegalovirus (CMV)¹⁹.

En el caso de Fiebre de más de 37 °C y/o congestión pulmonar, sinusitis, o reacciones extrañas a determinados antibióticos. La gente con estos síntomas parece tener más probabilidad de tener infecciones bacterianas, micoplasma o clamidia que responden a antibióticos especiales¹⁹.

En pacientes en los que se han encontrado infecciones virales, bacterianas o parasitarias (p. Ej., Virus del herpes, enterovirus, Borrelia burgdorferi, mycoplasma, Giardia lamblia) antibióticos a largo plazo, antiparasitarios o la terapia antiviral puede ser útil²⁰. Isoprinosine (Imunovir) es un inmunomodulador que puede ser útil en pacientes seleccionados. En ciertas ocasiones cuando la experiencia clínica es limitada puedes ser necesario con la colaboración de otros especialistas.

Según dos ensayos aleatorizados, se ha demostrado que el fármaco experimental Rintatolimod (Ampligen) beneficiar a los pacientes más discapacitados en los tres primeros años de la enfermedad^{21,22}. La droga, aunque no fue aprobada por la FDA, puede conseguirse en determinadas condiciones.

Muchos pacientes sitúan el inicio, o al menos el agravamiento de la fatiga en torno a un período de fiebre e inflamación de los ganglios linfáticos, que se había diagnosticado como una infección por el virus de Epstein-Barr (enfermedad de Pfeiffer). El análisis de sangre comúnmente revela anticuerpos IgG extremadamente altos contra este virus, a veces junto con anticuerpos significativamente elevados de la clase IgM. En casos raros, es detectado la IgM contra el virus citomegálico. Inicialmente, informes entusiastas mencionaron una mejora espectacular de quejas de fatiga por tratamiento antiviral de larga duración con Valaciclovir, o Valganciclovir^{23,24} u Oseltamivir. Sin embargo, estudios posteriores arrojaron dudas sobre la eficacia de la terapia antiviral para EM / SFC^{25,26}. El Instituto Nacional de excelencia en salud y atención (NICE) establece formalmente que los agentes antivirales no deben ser utilizado para el tratamiento de EM / SFC²⁷.

Considerando que es posible que la infección haya desencadenado el desarrollo de EM / SFC, existe consenso para no practicar la terapia antibiótica o antiviral a largo plazo. También debe demostrarse que una sustancia como la isoprinosina, que se afirma aumentar la resistencia inmunitaria contra la infección viral, tiene algún efecto beneficioso²⁸.

Se debe prestar especial atención al tratamiento posterior del síndrome por la enfermedad a Lyme^{29,30}, que se considera que no se debe a la persistencia del patógeno Borrelia burgdorferi, pero posiblemente como resultado de una reactividad cruzada inmune causando anticuerpos anti-enolasa que perjudicarían la glucólisis³¹.

<u>Dimenhydrinate</u> 25–50 mg	Melatonina 1–3 mg	<u>Triptofano</u> 500 mg– 3 g	<u>Zopiclone/Imovane</u> 5–15 mg
<u>Clonazepam</u> 0.5–1 mg	<u>Doxepin/Sinequan</u> 2–200 mg	<u>Amitriptyline,</u> <u>Nortriptyline</u> 5–50 mg	<u>Ropinirole</u> or <u>Pramipexole</u> 0.125–0.25 mg
<u>Trazodone</u> 12.5– 150 mg	<u>Cyclobenzaprine</u> 5–10 mg	<u>Mirtazapine</u> 7.5–15 mg	<u>Zolpidem</u> 2.5–10 mg
<u>Gabapentina</u> 100– 1500 mg	<u>Pregabalin</u> 50–450 mg	<u>Quetiapine</u> 12.5– 100 mg	

Tabla 1. Lista de fármacos que se usan para conciliación del sueño.

Dolor

El dolor en EM / SFC suele ser migratorio en músculos y articulaciones. Puede ser leve, moderada o grave. Generalmente son dolores de cabeza de tipo migrañas. La fibromialgia es una afección comórbida con ME / CFS y debe tenerse en cuenta si hay dolor. El dolor debe tratarse y el tratamiento varía según la gravedad del dolor y las modalidades más ayudar al paciente individual.

Las modalidades son múltiples y útiles para algunos pacientes incluyen: respuesta de meditación / relajación, baños calientes, masajes, estiramientos, acupuntura, hidroterapia, quiropráctica, yoga, Tai Chi, TENS (transcutáneo estimulación nerviosa eléctrica), fisioterapia y bloqueos nerviosos (ayudan a las migrañas). Los pacientes a menudo prueban

Conviene establecer unos objetivos claros con el paciente para un ensayo, así como tiempos de inicio y evaluación de la eficacia de la medicación.

En este aspecto se debe utilizar la escala de capacidad funcional y los registros de actividad y las escalas de dolor para medir la eficacia de medicamento.

En ocasiones se utilizan los narcóticos de acción prolongada si es efectivo. Y en casos más complejos se puede combinar con una unidad del dolor.

Disfunción congñitiva

En este apartado será el psicólogo (Captítulo ocho) o el psiquiatra, si es que tiene que administrar farmacoterapia.

Anti-inflamatorios	Analgesicos	Antidepresivos	Anticonvulsantes
<u>Acetaminophen</u> 500–1000 mg q 8 h/prn	<u>Narcotics</u>	<u>Duloxetina</u> 20–80 mg diario	<u>Gabapentina</u> 900– 3600 mg diario
<u>Aspirina</u> 300–600 mg q 6–8 h/prn	Disponible en formulaciones de actuación corta y media.	<u>Milnacipran</u> 25–100 mg <u>bid</u>	<u>Pregabalin</u> 150– 450 mg diario
<u>Diclofenaco</u> 75– 100 mg <u>daily</u>	<u>Tramadol</u>		<u>Valproato</u> 500– 1000 mg <u>daily</u>
<u>Naproxen</u> 500– 1000 mg diario	<u>Codeina</u> <u>phosphato</u>		<u>Topirimate</u> 100– 400 mg diario
	<u>Oxycodone</u>		
	<u>Morfina</u>		

Tabla 2. analgésicos van desde antiinflamatorios y analgésicos de venta libre, relajantes, a desensibilizadores centrales prescritos y analgésicos narcóticos en casos extremos

terapias costosas con la esperanza de una cura. Puede encontrar información más detallada en las reseñas^{32,33}.

Los analgésicos van desde antiinflamatorios y analgésicos de venta libre, relajantes, a desensibilizadores centrales prescritos y analgésicos narcóticos en casos extremos (ver Tabla 2).

Al igual que los demás fármacos deben ser manejados por el médico, ya que debe controlar las interacciones, contraindicaciones y especificaciones de cada paciente. Aún así, se recomienda iniciar con 1/4 de dosis en pacientes más sensibles a los medicamentos.

Manejo de la Intolerancia Ortostática (IO) y los Síntomas Cardiovasculares

Muchos pacientes refieren síntomas que sugieren una IO, como sentirse aturdido, mareado, desmayado o tener palpitaciones del corazón. Cambiar de posición lentamente de estar acostado a sentado y luego de pie es esencial para manejar síntomas. Es útil bombear sus pantorrillas para que la sangre vuelva a su núcleo.

En este aspecto los pacientes toleran mal la bipedestación prolongada, por lo que la deberán evitar. La utilización de medias de compresión (hasta la rodilla o pantimedias completas) junto con levantar las piernas mientras está sentado ayuda a controlar la IO.

A menudo, ayuda a aumentar el volumen de sangre de los pacientes para reducir los síntomas de IO. Esto se puede hacer aumentando ingesta de sal y electrolitos con líquidos. Comience con una pizca de sal y aumente a un total de 1 cucharadita de sal para tomar durante todo el día. También es útil aumentar los alimentos salados. Esto puede reducir los síntomas de hipotensión postural y taquicardia.

Para el tratamiento de la hipotensión ortostática sintomática puede ser útil la fludrocortisona 0,1 a 0,2 mg / día, ya que posee muy elevada actividad mineralocorticoide y moderada actividad glucocorticoide; La midodrina 10 mg hasta cuatro veces al día también puede ser eficaz en algunos pacientes. Así mismo la piridostigmina , la cual Inhibe la hidrólisis de acetilcolina por unión competitiva a la acetilcolinesterasa, betabloqueantes en dosis bajas y / o hidratación intravenosa para la intolerancia ortostática.

La Taquicardia o palpitaciones por hipotensión postural pueden tratarse con betabloqueantes en dosis bajas, como Atenolol 25 a 50 mg o propranolol 10 a 20 mg.

El cuidado de los problemas gastrointestinales y genitourinarios a través de la dieta.

A pesar de los considerables esfuerzos realizados en todo el mundo, no se ha identificado una etiología única que expli-



que el desarrollo del síndrome de fatiga crónica (SFC). Es probable que múltiples factores promuevan su desarrollo, a veces con los mismos factores que causan y son causados por el síndrome.

Una revisión detallada de la literatura, tal y como se ha realizado en capítulos anteriores, sugiere que una serie de deficiencias nutricionales marginales pueden tener relevancia etiológica. Éstas incluyen deficiencias de varias vitaminas B, vitamina C, magnesio, sodio, zinc, L-triptófano, L-carnitina, coenzima Q10 y ácidos grasos esenciales. Cualquiera de

estos nutrientes podría ser marginalmente deficiente en pacientes con SFC, un hallazgo que parece deberse principalmente a el proceso de la enfermedad en lugar de dietas inadecuadas³⁴. En este contexto, estas carencias pueden dar a lugar a las manifestaciones clínicas, además de ser perjudiciales para los procesos de curación. Es por ello, que dentro de la historia clínica, se debe hacer especial hincapié en la nutrición del paciente. En algunos casos se presentan reacciones adversas a determinados nutrientes, aunque hay autores que refiere son marginales³⁴. Incluso sugieren que los posibles beneficios terapéuticos de los suplementos nutricionales podrían deberse a efectos farmacológicos, parece racional considerar complementar a los pacientes con SFC con los nutrientes mencionados anteriormente. , junto con un suplemento general de vitaminas / minerales de alta potencia, al menos durante un período de prueba³⁴.

Hay relaciona una exacerbación y severidad de los síntomas del SFCS la ausencia de estas deficiencias citadas³⁵. Se observó que las modificaciones dietéticas limitadas eran útiles para aliviar los síntomas del síndrome de fatiga crónica, con evidencia general estrecha e inconsistente entre los estudios. Es por ello que es vital tomar conciencia y realizar estudios mas específicos sobre este tema para aclarar y consolidar las recomendaciones para así garantizar una distribución de información precisa y útil a nivel de la población³⁶. Parece lógico decir que una dieta bien equilibrada es fundamental para la curación. Sin embargo, dada la situación socio-económica de estos pacientes, va a dificultar la adquisición de ingredientes así como tener la energía suficiente para cocinarlos e incluso en algunos casos para masticarlos y tragarlos. Es posible que se necesite ayuda económica, así como atención domiciliaria para las AVD y la ingesta. En casos extremos es posible que requieran su triturado en forma de baido.

Lo ideal es evitar los azúcares refinados, la cafeína, el alcohol y los alimentos fritos. Para mantener la energía al máximo, comer las comidas pequeñas y los refrigerios ayudan a muchos pacientes. Para facilitar esto, a algunos pacientes les resulta útil tener un refrigerador pequeño en su habitación para que puedan tener fácil acceso a los alimentos precocinados y evitar navegando por las escaleras hasta la cocina.

Los pacientes pueden tener síntomas gastrointestinales que incluyen intestino irritable, reflujo, náuseas y dolor gástrico

lento. Puede haber vaciamiento y peristaltismo intestinal deficiente. El tratamiento basado en la evidencia del “SII con Low” la dieta FODMAP (oligo-di-monosacáridos y polioles fermentables) ayuda a algunos pacientes. Algunos pacientes tienen disbiosis del intestino delgado / intestino permeable y ha desarrollado nuevas sensibilidades a los alimentos. En estos pacientes, Es útil reducir y evitar los alimentos sensibles que empeoran los síntomas³⁷. Idealmente, los pacientes podrían rotar sus alimentos cada 4-5 días para evitar desarrollar más sensibilidades alimentarias. Este aspecto se trata de una forma mucho más profunda en el capítulo 9.

Se informa ampliamente que los pacientes con SFC / EM utilizan dietas de eliminación, restricción dietética y adición de suplementos nutricionales a la dieta habitual, y muchos individuos afirman que estas intervenciones dietéticas tienen efectos beneficiosos para reducir la fatiga 12. Esta revisión sistemática ha resumido la evidencia disponible sobre la dieta e intervenciones nutricionales en SFC / EM sobre los resultados del paciente, incluida la fatiga, la calidad de vida, el bienestar psicológico y el nivel de actividad física. Además, esta revisión ha actualizado la búsqueda bibliográfica de acuerdo con los criterios diagnósticos científicos aceptados 34. Nuestro estudio destaca las limitaciones metodológicas en la evidencia y una falta general de evidencia que explore el efecto terapéutico de la dieta y la suplementación nutricional en el SFC / EM³⁸.

Nutrientes específicos

Vitaminas: debido a que los pacientes con EM / SFC comen a menudo tan mal, pueden beneficiarse de un multivitamínico /multimineral. Idealmente, el uso de suplementos debe ser supervisado por una persona con conocimientos.

Los niveles de vitamina D3 deben comprobarse como referencia para esta población de pacientes, ya que están en riesgo para la osteoporosis debido a la falta de ejercicio con pesas y mala absorción³⁹.

Se ha encontrado que los pacientes con vitamina B12 y complejo B con EM / SFC tienen niveles bajos de B12 en su líquido cefalorraquídeo⁴⁰. Una prueba de B12, metilcobalamina, 1000 µg IM semanalmente durante 6 semanas pueden ser útiles. Los síntomas de fatiga y los síntomas cognitivos pueden mejorar. Ha habido datos de carecer de efectos secundarios, a pesar de los altos niveles en sangre.

Antioxidantes, como las vitaminas A, C y E, el betacaroteno, el licopeno, la luteína y el selenio, son alternativas que se pueden obtener en una dieta saludable. Se envuena poca evidencia de apoyo de la hipótesis de que las deficiencias de vitaminas y minerales juegan un papel en la fisiopatología del SFC y FMS, y que el uso de suplementos es eficaz en estos pacientes⁴¹.

Probióticos. La evidencia sugiere que la microbiota intestinal podría desempeñar un papel importante en el síndrome de fibromialgia (FMS) y el síndrome de fatiga crónica (SFC)⁴². Pero este aspecto se desarrolla más profundamente en el capítulo destinado a ello.

Melatonina.

La incidencia de SFC en los pacientes diagnosticados de Esclerosis múltiple, es muy alta y se sabe que la melatonina atraviesa la barrera hematoencefálica ejerciendo un efecto antioxidante, inmunomodulación y antiinflamatorio⁴³⁻⁴⁷. Parece que se produce un incremento de la activación de mecanismos de estrés inmunológico, inflamatorio, oxidativo y nitrosativo y peróxido de lípidos plasmáticos. Dado que la homocisteína aumenta los niveles plasmáticos de hidroperóxidos lipídicos, se planteó un estudio acerca del efecto de la suplementación con melatonina sobre el síndrome de fatiga crónica en pacientes con EM y evaluar las concentraciones plasmáticas de hidroxiperoxidos de lípidos (LHP) y homocisteína como un potencial biomarcadores bioquímicos de fatiga. Los resultados muestran que las concentraciones de LHP fueron significativamente más altas en todos los EM estudiados grupos vs Controles⁴⁸. La Melatonina e hidrógeno molecular) son prometedoras para aliviar el sueño y la disfunción circadiana en estos trastornos⁴⁹.

Ginseng

El ginseng parece ser seguro y mejora la fatiga por CRF, así como la calidad de vida, el apetito y Descanso nocturno. Los ensayos controlados aleatorios de Ginseng asiático para fatiga relacionada con el cáncer están justificados⁵⁰. Mediante una revisión de 149 artículos que trataban sobre el Ginseng, sólo 10 cumplieron los criterios de inclusión del estudio. En estos diez artículos se observó un bajo riesgo de eventos adversos asociados con el uso de ginseng, aunque evidenció una modesta eficacia. Pero tras la valoración de estos estudios se concluyó que, tanto el ginseng americano

como el asiático, pueden ser tratamientos viables para la fatiga en personas con enfermedades crónicas. Pero así mismo añade que es necesaria una profundización de una investigación metodológicamente más sólida⁵¹.

Ácidos grasos esenciales Los síntomas de algunos pacientes mejoran con la suplementación con eicosapentanoico ácido, un ácido graso esencial que se encuentra en el aceite de pescado omega-3^{52,53}. También vitaminas y minerales, cofactores que incluyen vitamina C, biotina, niacina, ácido fólico, selenio, zinc y magnesio, pueden ser de apoyo junto con la suplementación de ácidos grasos esenciales.

La deficiencia de zinc puede contribuir a la disminución de la función de las células asesinas naturales y del sistema inmunológico mediado por células disfunción⁵⁴. Los suplementos de zinc deben equilibrarse con cobre en la proporción correcta.

Coenzyme Q10 (CoQ10), es un elemento recurrente en la nutrición como coadyudante del tratamiento debido a que es un nutriente que actúa como un cofactor esencial en la producción de ATP en la mitocondria realizando actividades antioxidantes significativas. Se ha observado, que los valores de esta enzima en plasma es, significativamente, menor en pacientes de EM/SFC que en los controles sanos, afectando a trastornos de fatiga, concentración y de memoria. Es por ello, que se recomienda su prescripción buscando normalizar los valores y, por tanto, la sintomatología. Algunos pacientes pueden mostrar mejoría con 100 a 400 mg de CoQ10 al día. Si es eficaz, para mantener la mejora, la CoQ10 debe tomarse a largo plazo^{55,56}.

Por otro lado, se ha observado que las estatinas (drogas utilizadas en la hipercolesterolemia) disminuyen significativamente la CoQ10 en el plasma, por lo que en la EM/CFS debe considerarse como una contraindicación relativa para el tratamiento con estatinas sin suplemento de CoQ10⁵⁷⁻⁵⁹.

En este sentido, al igual que la CoQ10, existen unas opciones terapéuticas prometedoras que se dirigen a tratar el estado proinflamatorio, aumento del estrés oxidativo y nitrosativo, alteración de las barreras de la mucosa intestinal y disfunción mitocondrial junto con bioenergética desregulada. Estas opciones incluyen melatonina, curcumina, hidrógeno molecular y N-acetilcisteína. Estos datos, aunque prometedores

son preliminares, de cara a abordar esta importante carga de enfermedad⁵⁹.

NADH. La nicotinamida adenina dinucleótido (NADH) parece estar deplecionada en el síndrome de fatiga crónica. La administración de NADH oral se asoció a una disminución de la ansiedad y de la frecuencia cardíaca máxima, tras una prueba de esfuerzo, en los pacientes con síndrome de fatiga crónica. Por el contrario, este tratamiento no modificó otras variables clínicas y el estado funcional global⁶⁰. Collectively, the results of this pilot study indicate that NADH may be a valuable adjunctive therapy in the management of the chronic fatigue syndrome and suggest that further clinical trials be performed to establish its efficacy in this clinically perplexing disorder⁶¹.

Hay autores que sugiere la combinación de CoQ10 con NADH durante 8 semanas, no produciendo efectos secundarios y que puede ser potencialmente eficaz reduciendo la frecuencia cardíaca máxima cuando se les realiza una ergometría de esfuerzo en cicloergómetro, así como sobre la EM/SFC^{62,63}.

Medicinas alterativas. La atención médica convencional, de momento es limitada en el tratamiento de la fatiga crónica, lo que lleva a algunos pacientes a utilizar terapias de la medicina tradicional china, incluida la medicina herbal⁶⁴.

Síntomas génito-urinarios

Los pacientes con ME / CFS pueden tener síntomas de frecuencia, disuria y dolor de vejiga. Bacteriana de bajo grado debe descartarse la infección. Cistitis intersticial, síndrome uretral y endometriosis también puede ocurrir y puede requerir derivación a un especialista.

Alergias y sensibilidades medioambientales/ Sensibilidad Químico Múltiple.

Muchos pacientes con EM / SFC padecen alergias a inhalantes naturales (como pastos, árboles, polen, etc.) que pueden empeorar los síntomas durante la recaída. Tratamiento con aerosoles nasales, inhaladores o piel tópica las aplicaciones pueden ser adecuadas, pero muchas necesitarán usar un antihistamínico oral. Un antihistamínico no sedante (24 h Claritin / Loratadine o Reactine / Cetirizine HCl) se puede utilizar

durante el día y un sedante antihistamínico (Benadryl / Difenhidramina) por la noche.

La utilización de “toallitas oftálmicas” son muy útiles para la reducción del picor local, ya que limpia el polen depositado y evita que con el rascado traspasemos el polen que lleva el paciente en las manos.

Inicialmente puede parecer una respuesta alérgica, pero en realidad los pacientes se vuelven sensibles a niveles bajos de olores o químicos específicos, o radiación electromagnética. Tras la exposición a sus sustancias sensibilizantes se provoca una exacerbación de los síntomas. Por ejemplo, perfumes, humo de cigarrillo, productos de limpieza, pintura, pegamento y muchos otros los olores, así como el uso excesivo de teléfonos móviles, pueden desencadenar síntomas. Estos pacientes pueden necesitar asesoramiento sobre cómo evitar estos factores ambientales. El tratamiento de este tema se amplía en el capítulo **xxxx**

Los pacientes con sensibilidades alimentarias múltiples que evitan los alimentos sensibles pueden necesitar asesoramiento dietético para rotar sus alimentos para evitar la desnutrición^{65,66}.

Inestabilidad cráneo-cervical

Según informan desde el Neuroinstitut/Chiari & Hypermobility, del Centro Médico Teknon de Barcelona, ha podido constatar que hay determinados casos del síndrome de fatiga crónica coexiste con una alteración de la estabilidad de la unión craneocervical que implica compresiones dinámicas del tronco cerebral. Según este grupo de investigadores la cirugía de estabilización craneocervical podría reducir la sintomatología en estos pacientes de manera significativa así como mejorar su calidad de vida⁶⁷⁻⁷⁰.

Estimulación cerebral

El uso de técnicas de neuroestimulación cerebral no invasiva (NIBS) para tratar enfermedades neurológicas o enfermedades psiquiátricas se encuentra actualmente en desarrollo. La fatiga es un síntoma comúnmente observado en el campo de las patologías potencialmente tratables por NIBS, aunque se han publicado muy pocos datos en cuanto a su tratamiento. Se realizó una revisión con este tipo de tratamiento a fina-

les del 2017, de los cuales se referían a la fibromialgia o al síndrome de fatiga crónica. Los resultados disponibles hasta la fecha son todavía escasos, parciales y heterogéneos en cuanto a los métodos aplicados, perfil clínico de los pacientes y las variables estudiadas (diferentes puntuaciones de fatiga) con el fin de dibujar cualquier conclusión⁷¹.

Bibliografía

1. Bateman L & cols. *Diagnosing and Treating Myalgic Encephalomyelitis/ Chronic Fatigue Syndrome (Me/Cfs) – U.S. Me/Cfs Clinician Coalition – Version 2 July 2020.* doi: 10.1586/17512433.2016.1172960.
2. Shepherd C.B. *PACE trial claims for recovery in myalgic encephalo myelitis/chronic fatigue syndrome - true or false? It's time for an independent review of the methodology and results.* *J Health Psychol* 2017 Aug;22(9):1187-1191. doi: 10.1177/1359105317703786. Epub 2017 Apr 9.
3. Bested A.C. Marshall Lynn M. *Review of Myalgic Encephalomyelitis/ Chronic Fatigue Syndrome/ an evidence-based approach to diagnosi.* *Reviews on Environment* <https://doi.org/10.1515/reveh-2015-0026> |
4. Jason LA, Boulton A, Porter NS, Jessen T, Njoku MG, et al. *Classification of myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome by types of fatigue.* *Behav Med* 2010;36(1):24–31.
5. Jones DE, Hollingsworth KG, Jakovljevic DG, Fattakhova G, Pairman J, 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):186–94.
6. Davenport TE, Stevens SR, VanNess MJ, Snell CR, Little T. *Conceptual model for physical therapist management of chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis.* *Phys Ther* 2010;90(4):602–14.
7. Stevens SR, Davenport TE. *Functional outcomes of anaerobic rehabilitation in an individual with chronic fatigue syndrome: case report with 1-year follow-up.* *Bulletin of the International Association for Chronic Fatigue Syndrome/Myalgic Encephalomyelitis* 2010;18(3). <http://iacfsme.org/ME-CFS-Primer-Education/Bulletins/Volume-18,-Issue-3-Fall-2010.aspx>.

8. Larun L, Brurberg KG, Odgaard-Jensen J, Price JR. Exercise therapy for chronic fatigue syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2015. DOI: 10.1002/14651858.CD003200.pub3.
9. NICE 2020
10. Jason LA, Benton M. The impact of energy modulation on physical functioning and fatigue and severity among patients with ME/CFS. *Patient Educ Couns* 2009;77(2):237–41.
11. Whistler T, Toni Whistler T, James F, Jones JF, Elizabeth R, et al. Exercise responsive genes measured in peripheral blood of women with chronic fatigue syndrome and matched control subjects. *BMC Physiol* 2005;24;5(1):5.
12. Hollingsworth KG, Jones DE, Taylor R, Blamire AM, Newton JL. Impaired cardiovascular response to standing in chronic fatigue syndrome. *Eur J Clin Invest* 2010;40(7):608–15.
13. Borg G.A. Psychophysical bases of perceived exertion. *Med Sci Sports Exerc* 1982;14(5):377-81.
14. Cleland BT, Ingraham BA, Pitluck MC, Woo D, Ng AV. Reliability and Validity of Ratings of Perceived Exertion in Persons With Multiple Sclerosis. *Arch Phys Med Rehabil*. 2016 Jun;97(6):974-82. doi: 10.1016/j.apmr.2016.01.013. Epub 2016 Feb 1. PMID: 26836954
15. Alberts JL, Rosenfeldt AB. The Universal Prescription for Parkinson's Disease: Exercise. *J Parkinsons Dis*. 2020;10(s1):S21-S27. doi:10.3233/JPD202100. PMID: 32925109
16. López-Silvarrey 2019
17. Taylor DJ, Roane BM. Treatment of insomnia in adults and children: a practice-friendly review of research. *J Clinical Psychology* 2010;66(11):1137–47.
18. Carrier J, Dumont M. Sleep propensity and sleep architecture after bright light exposure at three different times of day. *J Sleep Res* 1995;4(4):202–11.
19. Teitelbaum, J. *From Fatigued to Fantastic. Reflecting all the latest research and treatments for CFIDS/FMS! 3rd Edition*, Oct 2007
20. Bansal AS, Bradley AS, Bishop KN, Kiani-Alikhan S, Ford B. Chronic fatigue syndrome, the immune system and viral infection. [Rev] *Brain Beh Imm* 2012;26(1):24–31.
21. Strayer DR, Carter WA, Brodsky I, Cheney P, Peterson D, et al. A controlled clinical trial with a specifically configured RNA drug, poly(I).poly(C12U), in chronic fatigue syndrome. *Clin Infect Dis* 1994;18 Suppl 1:S88–95.
22. Strayer DR, Carter WA, Stouch BC, Stevens SR, Bateman L, et al. Chronic Fatigue Syndrome AMP-516 Study Group, Mitchell WM. A double-blind, placebo-controlled, randomized, clinical trial of the TLR-3 agonist rintatolimod in severe cases of chronic fatigue syndrome. *PLoS ONE* 2012;7(3):e31334.
23. Lerner A.M., et al. Subset-directed antiviral treatment of 142 herpesvirus patients with chronic fatigue syndrome *Virus Adapt Treat*, 2 (2010), pp. 47-57
24. Henderson T. The role of antiviral therapy in chronic fatigue treatment *Psychiat Adv* (2015), p. 25
25. Underhill R.A. Myalgic encephalomyelitis, chronic fatigue syndrome: an infectious disease *Med Hypotheses*, 85 (2015), pp. 765-773
26. Rasa S., et al. Chronic viral infections in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CVS) *J Transl Med*, 16 (2018), p. 268
27. NICE, National, Institute for Health and Care Excellence. *Nice guidance, chronic fatigue syndrome Do Not Recommendation*. Accessed august, 2019.
28. Smith M.E., et al. Treatment of myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: a systematic review for a national institutes of health pathway to prevention workshop *Ann Intern Med*, 162 (2015), pp. 841-850
29. Keilp J.G., et al. Neurocognition in post-treatment Lyme disease and major depressive disorder *Arch Clin Neurophysiol* (2018), 10.1093/arclin /acy083
30. Portillo A, Santibáñez S, Oteo J.A. Lyme disease. *Enferm Infecc Microbiol Clin*.2014 Feb;32 Suppl 1:37-42. doi: 10.1016/S0213-005X(14)70148-X.

31. Maccallini P., Bonin S., Trevisan G. Autoimmunity against a glycolytic enzyme as a possible cause of persistent symptoms in Lyme disease *Med Hypotheses*, 110 (2018), pp. 1-8
32. Alraek T, Lee MS, Choi TY, Cao H, Liu J. Complementary and alternative medicine for patients with chronic fatigue syndrome: a systematic review. *BMC Compl Alt Med* 2011;11:87.
33. Porter NS, Jason LA, Boulton A, Bothne N, Coleman B. Alternative medical interventions used in the treatment and management of myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome and fibromyalgia. *J Alt Compl Med* 2010;16(3):235-49.
34. Werbach M R. Nutritional strategies for treating chronic fatigue syndrome. *Altern Med Rev* 2000 Apr;5(2):93-108
35. Bjorklund G, Dadar M, Pen J.J, Chirumbolo S, Aaseth J. Chronic fatigue syndrome (CFS): Suggestions for a nutritional treatment in the therapeutic approach. *Biomed Pharmacother* 2019 Jan;109:1000-1007. doi: 10.1016/j.biopha.2018.10.076. Epub 2018 Nov 5.
36. Jones K, Probst Y. Role of dietary modification in alleviating chronic fatigue syndrome symptoms: a systematic review. *Aust N Z J Public Health* 2017 Aug;41(4):338-344. doi: 10.1111/1753-6405.12670. Epub 2017 Jun 14.
37. Maes M, Leunis JC. Normalization of leaky gut in chronic fatigue syndrome (CFS) is accompanied by a clinical improvement: effects of age, duration of illness and the translocation of LPS from gram-negative bacteria. *Neuro Endocrinol Lett* 2008;29(6):902-10.
38. Campagnolo N, Johnston S , Collatz A , Staines D , Marshall-Gradisnik S. Dietary and nutrition interventions for the therapeutic treatment of chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis: a systematic review
39. Berkovitz S, Ambler G, Jenkins M, Thurgood S. Serum 25-hydroxy vitamin D levels in chronic fatigue syndrome: a retrospective survey. *Int J Vitam Nutr Res* 2009;79(4):250-4.
40. Regland B, Andersson M, Abrahamsson L, Bagby J, Dyrehag LE, et al. Increased concentrations of homocysteine in the cerebrospinal fluid in patients with fibromyalgia and chronic fatigue syndrome. *Scand J Rheumatol* 1997;26(4):301-7.
41. Joustra ML , Minovic I , Janssens K.A.M, Bakker S.J.L, Rosmalen J.G.M. Vitamin and mineral status in chronic fatigue syndrome and fibromyalgia syndrome: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2017 Apr 28;12(4):e0176631. doi:10.1371/journal.pone.0176631. eCollection 2017.
42. Roman P, Carrillo-Trabalón F , Sánchez-Labraca N , Cañadas F , Estévez A F, Cardona D. Are probiotic treatments useful on fibromyalgia syndrome or chronic fatigue syndrome patients? A systematic review. *Benef Microbes* 2018 Jun 15;9(4): 603-611. doi: 10.3920/BM2017.0125. Epub 2018 Apr 26
43. Korszun A 1, Sackett-Lundeen L, Papadopoulos E, Brucksch C, Masterson L, Engelberg N C, Haus E, Demitrack M A, Crofford L. Melatonin levels in women with fibromyalgia and chronic fatigue syndrome *J Rheumatol*. 1999 Dec;26(12):2675-80.
44. Van der Heijden KB, Smits MG, van Someren EJ, Boudewijn Gunning W.J *Sleep Res*. 2005 Jun;14(2):187-94. doi: 10.1111/j.13652869.2005.00451.x.PMID :15910516 *Clinical Trial*.
45. Van Heukelom RO, Prins JB, Smits MG, Bleijenberg G Influence of melatonin on fatigue severity in patients with chronic fatigue syndrome and late melatonin secretion. *Eur J Neurol*. 2006 Jan;13(1):55-60. doi: 10.1111/j.1468-1331.2006.01132.x.
46. Van Geijlswijk IM, van der Heijden KB, Egberts AC, Korzilius HP, Smits MG. Dose finding of melatonin for chronic idiopathic childhood sleep onset insomnia: an RCT. *Psychopharmacology (Berl)*. 2010 Oct;212(3):379-91. doi: 10.1007/s00213-010-1962-0. Epub 2010 Jul 29.PMID: 20668840 *Free PMC article. Clinical Trial*.
47. Favero G, Trapletti V, Bonomini F, Stacchiotti A, Lavazza A, Rodella LF, Rezzani R. Oral Supplementation of Melatonin Protects against Fibromyalgia-Related Skeletal Muscle Alterations in Reserpine-Induced Myalgia Rats. *Int J Mol Sci*. 2017 Jun 29;18(7): 1389.doi:10.3390/ijms18071389.

48. Adamczyk-Sowa M, Sowa P, Adamczyk J, Niedziela N, Misiolek H, Owczarek M, Zwirska-Korczala K. Effect of melatonin supplementation on plasma lipid hydroperoxides, homocysteine concentration and chronic fatigue syndrome in multiple sclerosis patients treated with interferons-beta and mitoxantrone. *J Physiol Pharmacol*. 2016 Apr;67(2):235-42.
49. Morris G, Stubbs B, K. hler CA, Walder K, Slyepchenko A, Berk M, Carvalho AF. The putative role of oxidative stress and inflammation in the pathophysiology of sleep dysfunction across neuropsychiatric disorders: Focus on chronic fatigue syndrome, bipolar disorder and multiple sclerosis. *Sleep Med Rev*. 2018 Oct;41:255-265. doi: 10.1016/j.smr.2018. 03.007. Epub 2018 Apr 4. PMID: 29759891
50. Yennurajalingam S, Reddy A, Tannir N.M, Chisholm G.B. , Lee R.T. , Lopez G, Escalante C.P, Manzullo E.F, Hume S.F., Williams J.L, Cohen L., Bruera E. High-Dose Asian Ginseng (*Panax Ginseng*) for Cancer-Related Fatigue: A Preliminary Report *Integr Cancer Ther*. 2015 Sep;14(5):419-27. doi: 10.1177/1534735415580676.
51. Aring N.M., Millstine D , Marks L.A., Nai L.M. Ginseng as a Treatment for Fatigue: A Systematic Review. *J Altern Complement Med* 2018 Jul;24(7): 624-633. doi: 10.1089/acm.2017.0361. Epub 2018 Apr 6.
52. Puri BK. The use of eicosapentaenoic acid in the treatment of chronic fatigue syndrome. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2004;70(4):399–401.
53. Puri BK. Long-chain polyunsaturated fatty acids and the pathophysiology of myalgic encephalomyelitis (chronic fatigue syndrome). *J Clin Pathol* 2007;60:122–4.
54. Prasad AS. Zinc: mechanisms of host defense. *J Nutr* 2007;137(5):1345–9.
55. Maes M. Coenzyme Q10 deficiency in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue síndrome (ME/CFS) is related to fatigue, autonomic and neurocognitive symptoms and is another risk factor explaining the early mortality in ME/CFS due to cardiovascular disorder. *Neuro Endocrinol Lett* 2009;30(4):470–6.
56. Morris G, Anderson G, Berk M, Maes M. Coenzyme Q10 Depletion in Medical and Neuropsychiatric Disorders: Potential Repercussions and Therapeutic Implications. *Mol Neurobiol* 2013. 48(3):883–903.
57. Meas M. Coenzyme Q10 Deficiency In Myalgic Encephalomyelitis / Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS) Is Related To Fatigue, Autonomic And Neurocognitive Symptoms And Is Another Risk Factor Explaining The Early Mortality In ME/CFS Due To Cardi.... *NeuroEndocrinology Letters*, Issue 4, 2009; vol 30. PMID: 20010505,
58. Cordero MD, Alcocer-Gómez E, De Miguel M, Culic O, Carrión AM, Álvarez-Suárez JM, et al La coenzima Q10, beneficiosa para tratar la fibromialgia *Antioxid Redox Signal* 2013; Apr 6.
59. Morris G, Puri B.K., Walker A J , Maes M, Carvalho A.F., Ken Walder K. , Mazza C, Berk M. Myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: From pathophysiological insights to novel therapeutic opportunities. *Pharmacol Res*. 2019 Oct;148: 104450. doi: 10.1016/j.phrs.2019. 104450. Epub 2019 Sep 8.
60. Alegre J, Rosé J.M, Javierre C , Ruiz-Baqués A , Segundo M.J, Fernández de Sevilla T. Nicotinamida adenina dinucleótido (NADH) en pacientes con síndrome de fatiga crónica Nicotinamide adenine dinucleotide (NADH) in patients with chronic fatigue síndrome. *Revista Clínica Española* Volume 210, Issue 6, June 2010, Pages 284-288.
61. Forsyth L.M , Preuss H.G, MacDowell A.L, Chiazzie Jr L, Birkmayer G.D, Bellanti J.A Therapeutic effects of oral NADH on the symptoms of patients with chronic fatigue síndrome. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999 Feb;82(2):185-91. doi: 10.1016/S1081-1206(10)62595-1.
62. Castro-Marrero J y cols. Does Oral Coenzyme Q Plus NADH Supplementation Improve Fatigue and Biochemical Parameters in Chronic Fatigue Syndrome? *Antioxidants & Redox Signaling* Vol. 22, No. 8 Published Online: 11 Nov 2014 <https://doi.org/10.1089/ars.2014.6181>
63. Castro-Marrero J , Sáez-Francás N, Segundo M.J, Calvo N , Faro M , Aliste L , Fernández de Sevilla T, Alegre J. Effect of coenzyme Q10 plus nicotinamide adenine dinucleotide supplementation on maximum heart rate after exercise testing in chronic fatigue syndrome - A randomized, contro-

lled, double-blind trial. *Clin Nutr* 2016 Aug;35(4):826-34. doi: 10.1016/j.clnu.2015.07.010. Epub 2015 Jul 17.

64. Adams D , Wu T, Yang X, Tai S, Vohra S. WITHDRAWN: Traditional Chinese medicinal herbs for the treatment of idiopathic chronic fatigue and chronic fatigue syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2018 Oct 15;10(10): CD006348. doi: 10.1002/14651858.CD006348.pub3.

65. Magill MK, Suruda A. Multiple chemical sensitivity syndrome. *Am Fam Phys* 1998;58(3):721-8.

66. Marshall L, Bested AJM, Kerr K, Bray R. Environmental Sensitivities-Multiple Chemical Sensitivities Status Report. Toronto, Canada, 2011. [http:// www.womenshealthmatters.ca/assets/legacy/wch/pdfs/ESMCSStatusReportJune22011.pdf](http://www.womenshealthmatters.ca/assets/legacy/wch/pdfs/ESMCSStatusReportJune22011.pdf).

67. Kothe R.[Rheumatoid instability in the cervical spine : Diagnostic and therapeutic strategies]. *Orthopade*. 2018 Jun;47(6):489-495. doi: 10.1007/ s00132-018-3563 -2.PMID: 29594321

68. Henderson FC Sr, Francomano CA, Koby M, Tuchman K, Adcock J, Patel S.*Neurosurg Rev*. 2019 Dec;42(4):915-936. doi: 10.1007/s10143-018 -01070-4.Epub 2019 Jan 9.PMID: 30627832

69. Brockmeyer DL, Brockmeyer MM, Bragg T.J *Neurosurg Pediatr*. 2011 Oct;8(4):357-62. doi: 10.3171/2011.7. PEDS1138.PMID: 21961540

70. Janssen I, Shiban E, Meyer B.Z *Rheumatol*. 2018 Dec;77(10):889-895. doi: 10.1007/s00393 -018-0564-9. PMID: 30421032 Review. German.

71. Lefaucheur J-Pl, Chalah M.A, Mhalla A, Palm U, Aya-che S.S., Mylius V. The treatment of fatigue by non-invasive brain stimulation. *Neurophysiol Clin*. 2017 Apr;47(2):173-184. doi: 10.1016/j.neucli. 2017.03.003. Epub 2017 Apr 11.

11

La Fisioterapia

en la Encefalomiелitis miálgica/Síndrome de Fatiga Crónica o Enfermedad Sistémica de Intolerancia al Esfuerzo.

Irene Rodríguez Andonaegui

Susana García Juez



Introducción

El propósito de este capítulo es dar a conocer un modelo de tratamiento que oriente, especialmente al fisioterapeuta, en el manejo adecuado de los pacientes diagnosticados de **Síndrome de Fatiga Crónica (SFC)**. Se abordará la clínica propia de esta patología y el manejo de las patologías muscu-

loesqueléticas acompañantes. Se darán pautas a seguir y se indicarán errores comunes que se producen en las consultas de Fisioterapia para que puedan evitarse, basándose en la evidencia científica existente y en la experiencia clínica de las autoras.

La Fisioterapia juega un papel relevante en el tratamiento de

numerosas patologías, siendo fundamental en la rehabilitación de patologías cardiológicas, respiratorias, urológicas, neurológicas y musculoesqueléticas. Esta disciplina puede, así mismo, aportar beneficios en el tratamiento del Síndrome de Fatiga Crónica ¹.

La Fisioterapia emplea diversas técnicas de tratamiento empleando agentes físicos clásicos como la termoterapia, la electroterapia, la hidroterapia, la cinesiterapia y el ejercicio terapéutico; y otras estrategias más recientemente incorporadas como la inducción miofascial, la educación en la neurociencia del dolor o el uso de la realidad virtual o la robótica. Todo ello encaminado a mejorar la función física y la calidad de vida de los pacientes en diferentes cuadros clínicos.

El SFC, más recientemente denominado **Enfermedad Sistémica de Intolerancia al Esfuerzo (ESIE)**, es una enfermedad seria, compleja y crónica que limita dramáticamente las actividades de los afectados ².

Numerosos estudios hablan del impacto de la enfermedad en la incapacidad física y mental ³⁻⁵ y en la calidad de vida ^{6,7}, que llega a ser mayor incluso que la que padecen enfermos de cáncer ⁸. La limitación que genera puede ser debida tanto a la sensación de fatiga y falta de energía como a las comorbilidades que habitualmente las acompañan: el dolor crónico y la disfunción del sistema nervioso autónomo ⁹.

Es frecuente que el ESIE/SFC coexista con otras enfermedades como la fibromialgia, el síndrome de dolor miofascial, el síndrome de la articulación temporomandibular, el fenómeno de Raynaud, la migraña, la Sensibilidad Química Múltiple (SQM) y la apnea del sueño obstructiva o central entre otras ^{10,11}.

El grado de afectación al igual que el pronóstico son variables. La afectación suele ser fluctuante y sólo una minoría llega a estar incapacitado severa y permanentemente¹². Algunos pacientes se recuperan rápidamente, pero los que no siguen esta evolución, pueden persistir con el SFC por un largo periodo de tiempo. El pronóstico suele ser peor para los pacientes severamente afectados que para los menos afectados¹²⁻¹⁴. Los estudios prospectivos sobre la historia natural de la enfermedad determinan que de los 12 a 18 meses del diagnóstico, solo de un 5 a un 12% se recupera totalmente^{13,14}, mejoran en sus síntomas de un 11 a un 64% de los pacientes y empeoran de un 15 a un 20%¹⁵.



La etiología de la enfermedad aún no está clara, aunque existen diferentes hipótesis que implican mecanismos inmunológicos, virológicos, genéticos, psicológicos y neuroendocrinológicos. Sin embargo, falta evidencia suficiente para cualquiera de estas hipótesis¹⁶ y en investigaciones recientes se plantea un origen heterogéneo¹⁷. Por otra parte, existe evidencia que sugiere que la sensibilización central (SC) domina el cuadro clínico¹⁸. Esto, sumado al hecho de que la SC parece estar presente en la mayoría de las patologías que frecuentemente acompañan al SFC antes mencionadas, nos sugiere que debemos tener muy en cuenta a la SC en nuestro tratamiento.

La Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (IASP, por sus siglas en inglés) define la sensibilización central como la respuesta incrementada de las neuronas nociceptivas del sistema nervioso central (SNC) a las entradas aferentes normales o subliminales. Esta respuesta incrementada puede deberse a la disfunción de los sistemas endógenos del control del dolor. Las neuronas del sistema nervioso periférico funcionan normalmente, únicamente se producen cambios en la función de las neuronas del SNC¹⁹.

Por otra parte, como ya se ha mencionado anteriormente, el cuadro clínico de esta patología cursa con fatiga en diversos grados. La mejora de la incapacidad física y, por ende, de la

calidad de vida de las personas afectadas por esta enfermedad, debe ser el eje central del abordaje fisioterápico. Así mismo, habrán de tenerse siempre en cuenta las disautonomías, en el caso de que estén presentes.

Otro punto fundamental a tener en cuenta, es la gran heterogeneidad existente entre los pacientes diagnosticados de **ESIE/SFC**. Esta es de tal magnitud, que ha llevado a diversos autores a plantear que realmente el actual diagnóstico engloba 3 entidades clínicas diferentes que hasta ahora se tratan como equivalentes o como parte de un “continuum de fatiga”: la Encefalomiélitis Miálgica (EM), el Síndrome de Fatiga Crónica y la Fatiga Crónica²⁰. Sin entrar en el debate del diagnóstico, el fisioterapeuta sí debe, sin embargo, ser muy consciente de esta heterogeneidad y tenerla en cuenta en la planificación de su tratamiento.

2. Tratamiento de Fisioterapia específico para el ESIE/SFC

2.1. Ejercicio terapéutico

2.1.1. Evidencia científica disponible

La utilización de programas de ejercicio terapéutico en el tratamiento de pacientes que sufren problemas cardiorrespiratorios y de falta de condición física en general, cuenta hoy en día con el respaldo de numerosos organismos como la Organización Mundial de la Salud, la Sociedad Americana del Corazón y el Colegio Americano de Cardiología²¹. Existe un amplio consenso en la comunidad científica internacional sobre su utilidad en la mejora del desacondicionamiento físico y la modulación del dolor. Sin embargo, esto no es así en el caso del ESIE/SFC. No sólo no existe acuerdo sobre si es adecuada o no, sino que incluso hay autores que ponen en duda su utilidad²², afirmando que puede agravar los síntomas, opinión compartida por la mayoría de los pacientes.

En una reciente revisión sistemática²³ se analizó ampliamente la literatura existente con el objetivo de clarificar los beneficios de los programas de ejercicio en el ESIE/SFC, desde una perspectiva lo más global posible.

Muchos de los estudios consideran que el ejercicio terapéutico es beneficioso sobre la fatiga, la función física, la calidad de vida y/o la calidad del sueño y no consideran que se pro-

duzcan efectos adversos. Estudios más recientes, como el de Wilshire y cols.²⁴, mostraron déficits metodológicos en los estudios favorables al ejercicio terapéutico por utilizar únicamente medidas subjetivas. Además de considerar que sus efectos son menores a los atribuidos en otros estudios, únicamente discretos y que no perduran en el tiempo, además de poder causar efectos adversos.

Entre los estudios analizados en dicha revisión, destaca el denominado **Esfuerzo Progresivo Autoguiado**²⁵, consistente en un ejercicio guiado, graduado e individualizado con resultados prometedores sobre la mejora de la funcionalidad y la disminución de la sintomatología. Así mismo, en otro de los estudios²⁶, los pacientes consideraron que el ejercicio puede ser un tratamiento adecuado si se tienen en cuenta sus preferencias y limitaciones.

Tras el análisis de los distintos artículos incluidos se extrajeron las siguientes conclusiones:

* Se han realizado conclusiones favorables al tratamiento mediante ejercicio con el análisis de unos pocos estudios, varios de ellos realizados con los datos obtenidos del mismo tratamiento utilizado en el mismo grupo de pacientes con ESIE/SFC. Esto resulta escaso para poder establecer conclusiones firmes al respecto, por lo que no hay evidencia científica suficiente sobre la eficacia o los beneficios de los programas de ejercicio en el tratamiento de la ESIE/SFC.

* No hay consenso sobre que modalidad e intensidad de ejercicio obtienen mejores resultados ni del tiempo de seguimiento necesario para generar beneficios en los pacientes con SFC.

* Es necesario seguir investigando los distintos programas de ejercicio terapéutico en esta patología.

* Parece prometedora la propuesta de un programa de ejercicio que se base en las preferencias del paciente y adaptado a las limitaciones individuales.

Recientemente, la última revisión Cochrane²⁷, concluye que el tratamiento con ejercicios probablemente tiene un efecto positivo sobre la fatiga en adultos con SFC en comparación con la atención médica habitual o las terapias pasivas. Podría mejorar moderadamente la función física a corto plazo, tras un programa de 12 a 26 semanas, pero es incierto a lar-

go plazo (50 o 72 semanas tras el tratamiento). Puede mejorar el sueño a corto y largo plazo, pero la evidencia respecto a los efectos adversos es incierta. Por último, establecen que es difícil establecer conclusiones acerca de los beneficios del ejercicio si se compara con otros tratamientos utilizados aisladamente o en combinación con otros.

La falta de acuerdo de esta estrategia de tratamiento puede deberse a que se han empleado programas con intensidades no graduadas adecuadamente que, en muchos casos, generan que los síntomas se intensifiquen. Este agravamiento, denominado malestar postesfuerzo, presenta una duración variable y genera que los pacientes rechacen la realización de ejercicio. Por ello, es necesario estudiar en mayor profundidad los efectos adversos que pueden producirse y tratar de dilucidar una forma de graduación de la intensidad del ejercicio en estos programas, que se adapte a la gran variabilidad interpersonal presente en este grupo de pacientes.

Otro de los factores que hay que tener en cuenta, es que los criterios diagnósticos utilizados para incluir a los pacientes en los diversos estudios no siempre son los mismos, por lo que, los resultados de los distintos programas podrían ser diferentes debido a la heterogeneidad de los pacientes incluidos y no al tipo de ejercicio utilizado.

Por último, es imprescindible evaluar los resultados a largo plazo y los tratamientos combinados para valorar mejor sus efectos, teniendo en cuenta las preferencias y los objetivos o

metas del paciente en el diseño del programa de ejercicios. Esto puede marcar una clara diferencia en la adhesión al tratamiento para que se realice un seguimiento adecuado y con ello se puedan conseguir beneficios duraderos.

2.1.2. Diseño de un programa de ejercicio en ESIE/SFC

Para diseñar un programa de ejercicio, siguiendo las evidencias presentadas anteriormente, recomendamos seguir estos principios generales:

1. Identificar el nivel de actividad basal individual.
2. Conocer las metas y necesidades del paciente, estableciendo de acuerdo con él, el objetivo del programa.
3. Aumentar la actividad de manera lenta y muy gradual.
4. Tratar de mantener el programa por un tiempo prolongado.

Como ya se ha mencionado, uno de los puntos clave a tener en cuenta es la variabilidad interpaciente. Por ello, es fundamental comenzar conociendo el nivel de actividad basal propio de cada persona. Para ello, podemos seguir diferentes estrategias.

Una de ellas es la realización por parte del paciente de un diario de actividad, en el que registre durante dos semanas

MI DIARIO DE ACTIVIDAD FÍSICA

Fecha y día de la semana:									
Hora/s a la/s que se despertó	Hora/s a la/s que salió de la cama	Sueño reparador (Si/No)	Descripción de las actividades realizadas			Grado de fatiga (0-10)	Hora a la que se acostó	Hora a la que se durmió (aprox)	Observaciones
			Actividad	Hora	Duración (min)				

Tabla 1. Modelo de diario de actividad. En la descripción de actividades, deben indicarse también los tiempos de reposo. El grado de fatiga hace referencia al nivel de fatiga general del día según la escala de Borg. En observaciones deben indicarse los estados de ánimo, sensaciones, etc.



Figura 1. Medidor de nivel de actividad física ActivPal y su colocación.

(mínimo una), las actividades que hace cada día y durante cuánto tiempo las hace, así como las horas de inactividad y las horas que duerme al día. Es interesante que registre también si el sueño fue o no reparador, y el nivel de fatiga experimentado cada día, pudiendo utilizar para esto último como referencia la escala de Borg²⁸. En la tabla 1, se muestra un ejemplo que puede ser entregado al paciente para su cumplimentación. Este diario es muy útil, no sólo para establecer el nivel basal de actividad, sino para identificar hábitos nocivos en nuestros pacientes, como el hecho de realizar más actividad un día que se encuentren mejor. Estos picos de actividad generan brotes de malestar postesfuerzo, que debemos evitar. Este tipo de comportamiento es relativamente frecuente, y en caso de identificarlo, debemos dar pautas para su evitación. Es fundamental que cuando establezcamos el punto de partida de nuestro programa de ejercicio, la actividad sea similar todos los días. Así mismo, el diario nos puede permitir identificar problemas del sueño y/o emocionales, pudiendo así derivar al paciente al profesional adecuado para su tratamiento.

Otra forma de medir el nivel de actividad es utilizar dispositivos específicos como pueden ser distintos acelerómetros, sensores electrónicos utilizados en investigación como el de la figura 1 o dispositivos como podómetros, monitores de ritmo cardíaco o pulseras de actividad que, aunque son menos exactos en sus mediciones que los utilizados para la investigación, son más asequibles y pueden ayudarnos como guía.

El siguiente punto para poder diseñar adecuadamente nuestro programa de ejercicio es conocer las metas que nuestro paciente desea conseguir. El terapeuta debe ser consciente que estas metas pueden parecer cosas pequeñas, pero que van a ser de gran importancia para la persona que queremos ayudar. Por ejemplo, poder acompañar a sus hijos al autobús del colegio o poder ir al cine con los amigos o incluso poder pasar la aspiradora. Debemos realizar una entrevista dónde abordemos estos temas, así como las preferencias del paciente en cuanto a qué ejercicio prefiere utilizar.

Respecto al término ejercicio, hay que matizar que bajo esta denominación incluimos todo tipo de actividades, no sólo nos referimos a actividades físicas intensas como las que se pueden desarrollar en un gimnasio. Esto abre el abanico de posibilidades pudiendo realizar actividades enfocadas a funcionalidades de la vida diaria o a actividades más lúdicas.

Se ha comprobado que los aspectos cognitivos son importantes durante la realización de ejercicio²⁹. En vez de prestar atención excesiva a la realización de las actividades, parece positivo realizar acciones divertidas que entretengan al paciente e incluso puedan realizarlas en grupo utilizando lo que se denomina “Exergaming” o ejercicio mediante el juego. Para ello, se pueden utilizar juegos comerciales usando videoconsolas, cámaras que captan movimiento o gafas de realidad virtual. Su uso podría ayudar a disminuir la sensación de fatiga, tan importante en los pacientes ESIE/SFC.

A partir de esta información, podemos diseñar un programa individualizado que incluya las actividades preferidas o necesarias para el paciente con un nivel de actividad que se mantenga constante. Al inicio se mantendrá el mismo nivel de actividad que ya tenía previamente, pero se instará a que mantenga de forma constante el mismo nivel de actividad todos los días, que no lo aumente ni lo disminuya. Cuando se consiga esto, se realizarán cambios en la actividad muy

sutiles y graduales, para evitar que generen malestar post-esfuerzo y se irá incrementando poco a poco la intensidad.

Al alcanzar una meta u objetivo se marcará la siguiente. Lo importante es la constancia, ya que se ha visto que en programas de ejercicio como los utilizados para la rehabilitación cardíaca o en patologías crónicas respiratorias es necesario que se realicen durante un mínimo de 8 semanas para que se produzcan cambios³⁰.

Estos beneficios serán temporales, a no ser que se implemente alguna estrategia para que los pacientes mantengan sus niveles de actividad. Se pueden utilizar mediciones constantes del nivel de actividad con herramientas, más o menos precisas, como las antes mencionadas y lo ideal es realizar

2.2 Tratamiento de la sensibilización central.

2.2.1. Mecanismos presentes en la sensibilización central

La sensibilización central es una entidad muy compleja, que en la actualidad aún no se ha podido descifrar del todo. Sin embargo, si sabemos que está mediada por la alteración de diversos mecanismos a nivel del SNC que contribuyen a un aumento de su respuesta frente a diversos estímulos^{31,32}. En primer lugar, las vías descendentes moduladoras del dolor (inhibitorias, “analgesia endógena”)³³ son disfuncionales, mientras que las vías facilitadoras, tanto ascendentes como descendentes presentan una sobreactivación^{34,35}. Esta situación genera un desequilibrio en el procesamiento de la información nociceptiva. Además, el procesamiento de la informa-

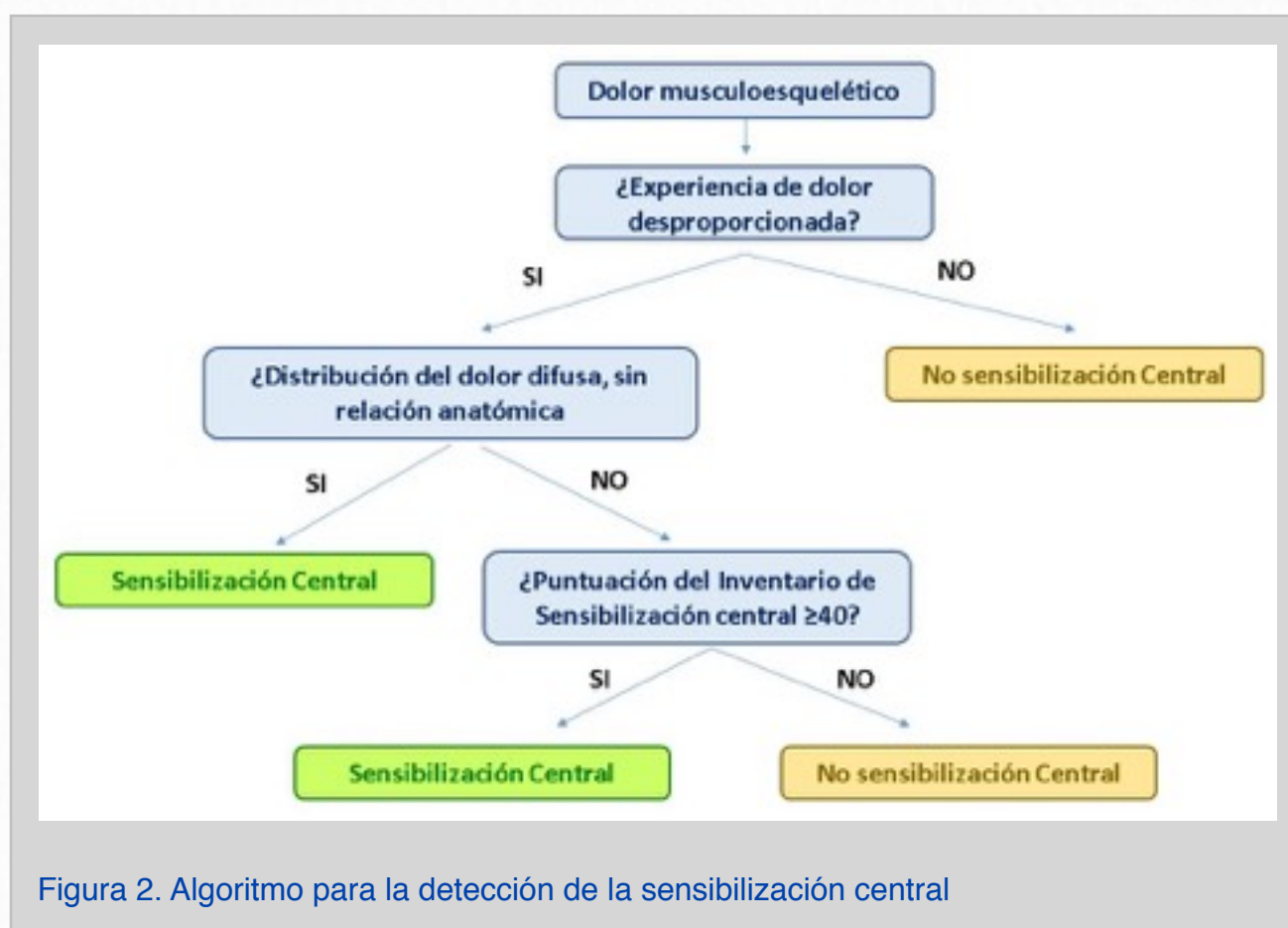


Figura 2. Algoritmo para la detección de la sensibilización central

un seguimiento presencial o a distancia, para asegurarnos que el paciente no abandona y conseguir así cambios más duraderos. Este tipo de estrategias han resultado ser de utilidad en otras patologías³⁰ tras haber realizado un programa reglado y supervisado para el mantenimiento tanto de los resultados obtenidos, como del hábito de la realización de actividad física, ya que tienden a perderse con el tiempo. Tiene que formar parte de su rutina diaria y no ser algo temporal. También puede ser de ayuda la intervención de otros profesionales para el proceso del cambio de hábitos.

ción sensorial en el cerebro está alterada en la SC, de tal manera que se produce una sobrerrespuesta de las áreas nerviosas implicadas en la respuesta de dolor agudo (como la ínsula o el córtex prefrontal entre otras)³⁴⁻³⁶. Por otro lado, esta actividad facilitadora del dolor, parece verse favorecida por factores emocionales y cognitivos tales como creencias negativas sobre el dolor, miedo, injusticia percibida, ira, etc³⁷⁻³⁹. Así mismo, el estrés parece ser un factor contribuyente, puesto que favorece la presencia de cortisol y nora-drenalina en el cerebro, lo que aumenta las sinapsis excitatorias en la amígdala, el hipocampo y el córtex prefrontal⁴⁰.

En suma a lo anteriormente expuesto, se ha observado una actividad aumentada en las células gliales en la SC^{41,42}. Cuando están activadas, las células gliales producen factores neurotróficos que incrementan la excitabilidad neuronal^{43,44}. Esta actividad alterada de la glía, estimula a los astrocitos a producir factores pro-inflamatorios (astrogliosis), como las citocinas, lo que parece ser un factor relevante en la hiperactividad neuronal en la SC^{45,46}.

2.2.2. Justificación de la utilidad de tratar la SC en el ESIE/SFC

La SC puede explicar el por qué ciertos pacientes sufren una experiencia de dolor tan incapacitante y severa en ausencia de un daño tisular que lo justifique⁴⁷. Está bien establecido que está presente en una gran cantidad de patologías que presentan dolor crónico, en adultos y en niños, así como en la SFC^{17,48-51}. Su presencia augura unos resultados pobres si el tratamiento se enfoca en la disminución del dolor a nivel local (enfoque de tratamiento periférico), ya sea este un tratamiento farmacológico (AINES)⁴⁷, fisioterápico⁵² o quirúrgico⁵³⁻⁵⁵. Por ello, parece justificado incluir un enfoque más “central” en nuestro tratamiento. Sin embargo esto no quiere decir que este deba ser nuestro único abordaje del paciente^{47, 56}. Para ello, debemos actuar sobre los factores perpetuantes de la SC, dentro de un tratamiento multidisciplinar, que incluya manejo del estrés, de los problemas del sueño, de la dieta y del estilo de vida en general entre otras⁴⁷.

El fisioterapeuta que habitualmente tenga contacto con cualquier paciente con dolor crónico, y, por supuesto, con pacientes de ESIE/SFC, debe ser capaz en primer lugar de detectar la SC. Sin embargo, debe quedar claro que no todos los pacientes con dolor crónico presentan SC, y que ésta puede presentarse en forma temprana en estadios de dolor subagudo. Para poder detectar la SC, se debe, en primer lugar, descartar la presencia de dolor neuropático y, en segundo lugar, diferenciar entre un predominio de dolor nociceptivo y dolor de SC. Para ello, se ha propuesto el algoritmo diagnóstico que se muestra en la figura 2⁵⁷. Tendremos que tener en cuenta si el dolor es desproporcionado a la lesión tisular existente, si no responde a una relación anatómica lógica y si existe hipersensibilidad sensorial no relacionada con el dolor musculoesquelético (para lo que se utiliza el cuestionario “inventario de la SC”).

Si se detecta la SC, lo primero que debemos tener en cuenta es que es fundamental explicar a nuestro paciente qué es la SC, a través de la llamada educación en neurociencia del dolor (END). Es abundante en la literatura la evidencia de la eficacia de la END en la mejora de las creencias sobre el dolor. Así mismo, es eficaz en la reducción del dolor y de la discapacidad en pacientes con múltiples patologías que cursan con dolor crónico, incluyendo la ESIE/SFC⁵⁸⁻⁶¹.

La END permite al paciente entender su patología y cómo le afecta, mejorando sus creencias sobre el dolor y su capacidad de afrontamiento, lo que favorecerá su adhesión al tratamiento y el establecimiento de la alianza terapéutica⁴⁷. A partir de este punto, podremos trabajar desde una mejor posición en la instauración de otros tratamientos, como la exposición gradual al ejercicio, el manejo del estrés o de los problemas del sueño⁶².

2.2.3. Tratamiento de la SC en Fisioterapia: educación en neurociencia del dolor.

Pasamos a describir brevemente el proceso que se debe seguir en un programa de END, según lo presentado por Jo Nijs y su equipo⁶³.

1. Asegurarse de que está indicado el programa de END. Esto es así cuando la SC domina el cuadro clínico y existen creencias maladaptativas sobre el dolor o sobre la enfermedad.
2. Primera sesión educativa. En ella, debemos explicar la fisiología del dolor y de la SC.
3. Mandar deberes para hacer en casa entre las sesiones educativas 1 y 2. Estos deben consistir en la lectura de información sobre la neurofisiología del dolor. Podemos utilizar la versión en castellano del libro de Butler y Moseley “Explain Pain”⁶⁴. Además, indicaremos a los pacientes que un día antes de acudir a la segunda sesión educativa, realicen el test de neurofisiología del dolor⁶⁵, para averiguar si entienden lo visto hasta el momento.
4. Segunda sesión educativa. Se realizará una semana después de la primera. Utilizando las respuestas del test, se reforzarán y explicarán los conceptos que no hayan sido integrados por los pacientes, y se responderá a las du-

das que hayan podido surgir durante la lectura de la información proporcionada. Por último, se deben dar ejemplos al paciente de cómo le está afectando la SC en su vida diaria y de cómo sus nuevos conocimientos pueden ayudarlo.

5. Por último, el terapeuta debe aplicar estos conceptos durante el resto del tratamiento que considere necesario realizar.

2.3. Otras técnicas de tratamiento.

Se incluye en este apartado un compendio de otras técnicas del ámbito de la Fisioterapia que, a pesar de la escasez de estudios de calidad en este campo, han mostrado según la literatura existente un nivel suficiente de evidencia en su eficacia en el tratamiento de los pacientes afectados por ESI/SFC. Tienen efecto principalmente en cuanto al dolor, pero también respecto a la calidad de vida y, en algunos casos, a la fatiga. Las autoras somos conscientes de que para poder indicar la idoneidad de estas metodologías con un mayor grado de recomendación, son necesarios más estudios bien diseñados que se adapten a las necesidades de los pacientes⁶⁶.

No se incluyen aquí, sin embargo, técnicas que si bien han mostrado eficacia, no pertenecen al ámbito de la Fisioterapia, como son la acupuntura, la electroacupuntura, el yoga, el mindfulness u otros métodos de tratamiento englobados dentro de las llamadas “terapias alternativas”.

2.3.1 Técnicas pasivas

Entendemos como técnicas pasivas a aquellas técnicas de Fisioterapia en las que no se requiere la participación activa del paciente. Fundamentalmente pertenecen al ámbito de la Fisioterapia Manual o de la Electroterapia.

Los mecanismos en los que se basa la acción de las técnicas de Fisioterapia Manual son varios. Por un lado, generan analgesia local, lo que disminuye el input nociceptivo al SNC. Por otro lado, está bien establecido que generan una disminución del cortisol (efecto de alivio del estrés) y un aumento de la serotonina y la dopamina⁶⁷. Estos mecanismos parece probable que tengan un efecto positivo en la reducción de la sensibilización central que domina el cuadro clínico en la ESIE/SFC⁵⁶.

Dentro de la Fisioterapia Manual encontramos principalmente referencias sobre dos técnicas: la Masoterapia y la Técnica de Inducción o Liberación Miofascial. Ambas han mostrado eficacia en la reducción del dolor a corto y medio plazo (hasta 6 meses después del tratamiento) y en la mejoría de la calidad de vida y el grado de fatiga en la fibromialgia y la ESIE/SFC, si bien la evidencia acerca de la Inducción Miofascial es más robusta⁶⁹⁻⁷¹.

La Electroterapia o tratamiento a través de la corriente eléctrica, es otra de las modalidades de tratamiento que el fisioterapeuta tiene a su disposición. En el tratamiento de la ESIE/SFC según la literatura, tiene su utilidad en cuanto que es eficaz en el tratamiento del dolor, si bien sus efectos se limitan al corto plazo. Los mecanismos de acción para conseguir la analgesia, difieren según el tipo de corriente, teniendo una acción periférica, segmental o extrasegmental. Esta última, principalmente por una acción neuroquímica que genera la liberación de endorfinas y/o encefalinas en el SNC⁷².

Las corrientes interferenciales parecen tener eficacia en combinación con la electroacupuntura⁷³. Las corrientes tipo T.E.N.S., o de estimulación eléctrica nerviosa transcutánea, han mostrado resultados prometedores en el tratamiento del dolor en la ESIE/SFC⁷⁴.

Por último, mencionar que el tratamiento osteopático ha mostrado eficacia en la mejoría de la función muscular, el dolor y el estrés emocional⁷⁵⁻⁷⁹. Dado que estos son síntomas habituales del ESIE/SFC, parece indicado su uso en esta patología, en especial las técnicas de energía muscular de las regiones cervical y torácica⁸⁰.

2.3.2. Terapia de Conciencia Corporal Basal (TCCB)

La TCCB es una terapia dentro del ámbito de la Fisioterapia de enfoque holístico. La metodología utiliza la conciencia del movimiento junto con charlas reflexivas sobre la experiencia vivida para reforzar el aprendizaje y la comprensión. Se utilizan movimientos suaves y sencillos que se emplean en las actividades de la vida diaria. Su objetivo es establecer nuevos hábitos de movimiento y formas de ser. El enfoque se centra en la persona y pretende promover la salud con estrategias de afrontamiento como elemento central de la terapia⁸¹.

Abundante bibliografía respalda la eficacia de la TCCB en el tratamiento de pacientes que sufren dolor crónico, no sólo en la reducción del mismo, sino en la mejora de la calidad del movimiento y de la propia experiencia del dolor, haciéndola más tolerable para los pacientes^{82, 83}.

En el caso del tratamiento de la ESIE/SFC, la TCCB parece recomendable puesto que mejora síntomas como la ansiedad, la depresión, o la calidad de vida relacionada con la salud⁸⁴, si bien hacen falta más estudios de calidad para apoyar este tratamiento con más rotundidad. Si existe más bibliografía, sin embargo, que avala su eficacia dentro de programas multidisciplinares de tratamiento^{1,85} (que incluyen ejercicio terapéutico, TCCB y/o terapia cognitivo conductual principalmente). En ellos mejoran, no sólo los parámetros antes mencionados, sino también la reducción de la fatiga a largo plazo (seguimiento de 1 año). Estos programas son más costosos económicamente, pero parecen tener una mejor relación coste/beneficio⁸⁶, lo que es una importante razón para fomentar su aplicación.

2.3.3. Hidroterapia

La hidroterapia consiste en el uso terapéutico del agua como medio físico. En los últimos años, su uso está ganando popularidad en múltiples disciplinas, utilizándose en pacientes neurológicos, cardiorrespiratorios, reumatológicos, etc⁸⁷⁻⁹⁰. Existe una gran cantidad de evidencia científica que muestra sus efectos beneficiosos sobre el dolor, el equilibrio, la movilidad funcional, la capacidad de ejercicio y la calidad de vida⁹¹⁻⁹³.

La temperatura del agua tiene efectos sobre los sistemas cardiovascular y nervioso. La inmersión en agua templada ha mostrado un efecto positivo a corto plazo sobre la variabilidad de la frecuencia cardíaca (FC) en pacientes afectados de ESIE/SFC⁹⁴.

Por otro lado, dentro del agua los principios físicos de la fuerza de empuje y la presión hidrostática favorecen el retorno venoso y la reducción del peso corporal. Estos principios son útiles en la realización de diferentes tipos de ejercicios, como ejercicios aeróbicos suaves, ejercicios con elementos de flotación para mejorar la propiocepción o el equilibrio o simplemente el fomentar la relajación del paciente dejándole flotar. Habitualmente se plantean programas de tratamiento de entre 5-10 semanas, con una frecuencia de 1-2 sesiones

por semana. Los beneficios se obtienen a corto y medio plazo principalmente, y parecen aumentar si la hidroterapia se combina con otras formas de tratamiento⁹¹⁻⁹³.

En el caso concreto del ESIE/SFC la evidencia es menor, si bien la hidroterapia puede ser un buen tratamiento, pues parece tener efectos beneficiosos sobre la fatiga percibida y la capacidad de ejercicio⁹⁶. También, el hecho de realizar ejercicios acuáticos en grupo, de intensidad marcada por el propio paciente, ha mostrado ser beneficioso sobre distintos aspectos psicosociales, y se percibe como una opción de ejercicio a largo plazo siendo preferido a otras modalidades⁹⁶.

Por lo expuesto anteriormente, el uso de la hidroterapia es recomendable en los pacientes con ESIE/SFC, siempre y cuando consista en ejercicios de baja-moderada carga y adaptados a cada paciente, permitiéndoles graduar su intensidad. Es preferible que se realicen de forma grupal, en agua templada y en programas de duración mínima de 5 semanas.

3. Tratamiento del paciente con ESIE/SFC en consulta

Como ya se ha mencionado anteriormente, en esta sección del capítulo se pretenden dar algunas pautas útiles y sencillas que ayuden al fisioterapeuta en el manejo general de los pacientes con ESIE/SFC en la consulta, con el fin de cuidar su salud y confort optimizando los resultados del tratamiento de Fisioterapia. Estos consejos se dan a partir de lo aprendido a través de la amplia experiencia clínica de las autoras, con el objetivo de que otros profesionales no cometan ciertos errores que, si bien son sencillos de evitar, son fáciles de cometer si no se repara con antelación en ellos. Básicamente, se van a dividir en dos áreas: condiciones ambientales y precauciones en el paciente con disautonomía.

3.1. Condiciones ambientales

Es conocido el hecho de que se deben cuidar ciertos aspectos ambientales en el lugar de tratamiento. Se debe proteger la intimidad y confort del paciente, ofreciendo un espacio privado, de temperatura e iluminación adecuadas, y lo más silencioso posible. Sin embargo, en la mayoría de los casos, esto no es suficiente para el paciente con ESIE/SFC, debido a las afectaciones que suelen acompañar a esta patología,

como son la Sensibilidad Química Múltiple o la Electrosensibilidad.

Lo ideal sería contar con una sala de tratamiento lo más estéril posible, en donde el nivel de contaminación y partículas en suspensión en el aire sea mínimo y la humedad y temperatura estén controladas. Para adecuar lo mejor posible nuestra zona de tratamiento aconsejamos las siguientes pautas:

- * Ventilar durante 5-10 minutos antes de que entre nuestro paciente.
- * Evitar el mobiliario barnizado o lacado en la medida de lo posible.
- * Evitar la limpieza de las superficies de la sala con desinfectantes que contengan hipocloritos o perfumes en las horas previas al tratamiento.
- * No utilizar ambientadores.
- * No tener aparatos eléctricos enchufados.
- * Apagar los dispositivos electrónicos como tablets o teléfonos móviles, o como mínimo, ponerlos en modo avión.
- * No tener activado el Wi-Fi.

En cuanto al fisioterapeuta, es muy importante que el día que se vaya a tratar a una persona afectada por ESIE/SFC que padezca además SQM, no se utilicen colonias, perfumes o desodorantes. Además, el pijama sanitario debe haberse lavado sin utilizar suavizante, o bien haberlo ventilado previamente.

3.2. Precauciones en el paciente con disautonomías

Cuando en 2015 el Instituto de Medicina (IOM, por sus siglas en inglés) propuso la denominación de ESIE para el Síndrome de Fatiga Crónica², también propuso unos nuevos criterios diagnósticos que indicaban que debía darse la presencia de los siguientes síntomas:

- * Fatiga inexplicable que lleve a una discapacidad y que dure más de 6 meses

- * Malestar postesfuerzo

- * Sueño no reparador

- * Más mínimo uno de los siguientes: deterioro cognitivo o intolerancia ortostática (IO)².

En el ESIE, la IO se define por síntomas de mareo, vértigo, visión borrosa e incluso síncope, que empeoran al asumir y mantener una postura erguida y que se alivian normalmente al recostarse. Las formas más frecuentes son el Síndrome de Taquicardia Postural Ortostática (POTS, por sus siglas en inglés) y la Hipotensión Mediada Neuralmente (HMN)^{3,97}.

El POTS se define como síntomas ortostáticos que se producen al estar de pie: un aumento de la frecuencia cardíaca de ≥ 30 latidos por minuto "lpm" (variación de frecuencia cardíaca) al pasar de una posición de decúbito a la bipedestación, pudiendo ser la frecuencia cardíaca al estar de pie mayor de los 120 lpm por minuto⁹⁸. La HMN se define como una reducción sostenida de la tensión arterial (TA) sistólica ≤ 20 mmHg o diastólica ≤ 10 mmHg en los 3 primeros minutos tras levantarse⁹⁹. Los síntomas de la IO pueden exacerbarse por el esfuerzo y se consideran un componente del malestar postejercicio.

El GOLD Standard diagnóstico para la IO, es el test de la mesa basculante. Sin embargo, este test no siempre se puede realizar debido a los efectos negativos que tiene sobre los pacientes y a su elevado coste económico. Incluso, se ha publicado que la versión abreviada del test de la mesa basculante tiene poca sensibilidad en los pacientes con ESIE/SFC¹⁰⁰. Estos entre otros factores, pueden conducir a que una persona afectada llegue a la consulta del fisioterapeuta sin un diagnóstico claro de disautonomía.

Es fundamental que el fisioterapeuta tenga en cuenta estos aspectos en su valoración y tratamiento del paciente, por razones obvias de seguridad. En primer lugar, es conveniente que realice una valoración sencilla de la posible presencia de IO durante la valoración inicial del paciente, si éste no tuviera un diagnóstico médico al respecto. En caso de aparecer indicios en este sentido, deberá derivar al paciente a su médico para su adecuada valoración y diagnóstico.

Algunas opciones sencillas que el fisioterapeuta puede emplear en su valoración son:

* Cuestionarios, como el Perfil de Síntomas Autoadministrado, que ha sido validado al castellano¹⁰¹. Otra opción es el “COMPASS 31”, cuestionario autoadministrado basado en el anterior, mucho más reducido (sólo 31 ítems) si bien, no existe versión validada al castellano¹⁰².

* Monitorización de la FC y de la TA. Frith J. y cols¹⁰³. proponen monitorizar la TA para valorar su variabilidad ya que consideran que es una valiosa herramienta diagnóstica en ESIE/SFC. Otros autores han encontrado claras diferencias en la FC y en la variabilidad de la misma en los pacientes con ESIE/SFC respecto a la población sana¹⁰⁴. Según esto, y siguiendo los criterios diagnósticos del POTS y HMN, se propone monitorizar la TA y la FC del paciente en decúbito supino, sedestación y en bipedestación (justo al levantarse y tras 3 y 5 minutos de estar de pie). Esta prueba se puede considerar positiva si se produce un aumento de la FC mayor o igual a 30 latidos por minuto y/o se produce una caída sintomática de la TA sistólica igual o mayor de 20 mmHg o de 10 mmHg en el caso de la diastólica. Si se observa dicha caída de la TA, pero no es sintomática, se puede considerar positiva la prueba si bien su fiabilidad se reduce¹⁰⁵.

Además de en la valoración, recomendamos mantener la monitorización de la FC durante toda la sesión de tratamiento, a modo de guía, para conocer el efecto que las técnicas están produciendo en nuestro paciente, y poder graduar su intensidad e incluso detenernos si fuera necesario (por ejemplo, si vemos que comienza a variar la FC de manera incongruente). Con la experiencia en el tratamiento concreto de cada paciente, podremos relacionar también los indicadores que marcan respuestas negativas al tratamiento en los días siguientes a la sesión, pudiendo evitarlos en las subsiguientes sesiones. En nuestra práctica clínica hemos monitorizado a algunos de nuestros pacientes mediante un dispositivo cedido por la Facultad de Informática de la Universidad Complutense de Madrid y Smartcardia, que simula una mesa basculante portátil, proporcionando en tiempo real medición de ECG y oximetría. Si bien esto sería lo ideal, con las mediciones aportadas por un pulsioxímetro y un tensiómetro corrientes sería suficiente.

Por último, consideramos también conveniente monitorizar al paciente cuando se incorpora tras finalizar la sesión durante algunos minutos, para tratar de asegurarnos que se encuentra en buen estado para irse a su casa. En caso contra-

rio, recomendamos dejarle descansando unos 10 minutos, y volver a monitorizar.

4. Conclusiones

Parece lógico pensar que, al igual que se está evidenciando en otras patologías, seguramente el éxito del tratamiento de Fisioterapia reside en la combinación de diferentes estrategias: educación en neurociencia del dolor y en hábitos de vida saludables, técnicas pasivas como la inducción miofascial para los estadios más agudos y técnicas activas como ejercicio bien graduado, individualizado, atendiendo a las preferencias del paciente y a ser posible divertido. Es importante incluir estas estrategias dentro de un abordaje multidisciplinar (médico, psicológico, etc.,) para obtener mejores resultados. No se deben olvidar las condiciones ambientales en las que se realice el tratamiento y la evaluación de la sensibilización central y la disautonomía en el paciente con ESIE/SFC.

Bibliografía

- 1- Galeoto G, Sansoni J, Valenti D, Mollica R, Valente D, Parente M et al. *The effect of physiotherapy on fatigue and physical functioning in chronic fatigue syndrome patients: A systematic review. Clin Ter. 2018;169(4):e184-e188. DOI:10.7417/ T.2018.2076.*
- 2- IOM (Institute of Medicine). *Beyond myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: Redefining an illness. Washington, DC: The National Academies Press; 2015.*
- 3- Baker R, Shaw EJ. *Diagnosis and management of chronic fatigue syndrome or myalgic encephalomyelitis (or encephalopathy): summary of NICE guidance. Bmj. 2007; 335:446-448.*
- 4- Hardt J, Buchwald D, Wilks D, Sharpe M, Nix WA, Egle UT. *Health-related quality of life in patients with chronic fatigue syndrome: an international study. J Psychosom Res. 2001; 51:431-434.*
- 5- Rakib A, White PD, Pinching AJ, Hedge B, Newbery N, Fakhoury WK et al. *Subjective quality of life in patients with chronic fatigue syndrome. Qual Life Res. 2005; 14:11-19.*

- 6- Anderson VR, Jason LA, Hlavaty LE. A qualitative natural history study of ME/CFS in the community. *Health Care Women Int.* 2014; 35(1):3-26.
- 7- Taylor RR, O'Brien J, Kielhofner G, Lee SW, Katz B, Mears C. The occupational and quality of life consequences of chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis in young people. *Br J Occup Ther.* 2010; 73(11):524-530.
- 8- Nacul LC, Lacerda EM, Campion P, Pheby D, Drachler ML, Leite JC et al. The functional status and well being of people with myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome and their carers. *BMC Public Health [revista en internet]*. 2011 [acceso el 22 de Agosto de 2018];11:402. DOI: 10.1186/1471-2458-11-402.
- 9- Griffith JP, Zarrouf FA. A Systematic Review of Chronic Fatigue Syndrome: Don't Assume It's Depression. *Primary Care Companion to The Journal of Clinical Psychiatry.* 2008;10(2):120-128.
- 10- Committee on the Diagnostic Criteria for Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome; Board on the Health of Select Populations; Institute of Medicine. *Beyond Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome. Redefining an Illness.* Washington (DC): National Academies Press (US); 2015.
- 11- 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(4):327-38.
- 12- Sharpe M. The report of the Chief Medical Officer's CFS/ME working group: what does it say and will it help? *Clin Med (Lond).* 2002;2(5):427-9..
- 13- Cairns R, Hotopf M. A systematic review describing the prognosis of chronic fatigue syndrome. *Occup Med (Lond).* 2005; 55(1):20-31.
- 14- Pheley AM, Melby D, Schenck C, Mandel J, Peterson PK. Can we predict recovery in chronic fatigue syndrome?. *Minn Med.* 1999 Nov; 82(11):52-6.
- 15- Mulrow CD, Ramirez G, Cornell JE, Allsup J. *Defining and managing chronic fatigue syndrome.* Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2001.
- 16- Beard DD. Chronic fatigue syndrome clinical practice guidelines: psychological factors. *Med J Aust* 2002;177:526; author reply 526-7.
- 17- Turnbull N, Shaw EJ, Baker R, Dunsdon S, Costin N, Britton G, et al. National Institute for Health and Clinical Excellence. *Chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis (or encephalopathy): diagnosis and management of CFS/ME in adults and children. [Monografía en internet].* London: Royal College of General Practitioners; 2007 [acceso el 22 de agosto de 2018]. Disponible en: <http://guidance.nice.org.uk/CG053>
- 18- Nijs J, Meeus M, Van Oosterwijck J, Ickmans K, Moorkens G, Hans G, et al. In the mind or in the brain? Scientific evidence for central sensitisation in chronic fatigue syndrome. *Eur J Clin Invest.* 2012;42:203-12.
- 19- International Association for the Study of Pain [sede Web]. Washington, D.C.: The Association; 2017 [actualizado 14 de diciembre de 2017; acceso 30 de junio de 2020]. IASP Terminology. Disponible en: <https://www.iasp-pain.org/terminology?navItemNumber=576#Centralsensitization>
- 20- Twisk FNM. Myalgic Encephalomyelitis, Chronic Fatigue Syndrome, and Chronic Fatigue: Three Distinct Entities Requiring Complete Different Approaches. *Curr Rheumatol Rep.* 2019;21(6):27. Published 2019 May 9. doi:10.1007/s11926-019-0823-z
- 21- AHA; ACC; National Heart, Lung, and Blood Institute, Smith SC Jr, Allen J, Blair SN, Bonow RO, Brass LM, Fonarow GC, et al. AHA/ACC guidelines for secondary prevention for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2006 update endorsed by the National Heart, Lung, and Blood Institute. *J Am Coll Cardiol.* 2006 May 16;47(10):2130-9. doi: 10.1016/j.jacc.2006.04.026. PMID: 16697342.
- 22- Twisk FN, Maes M. A review on cognitive behavioral therapy (CBT) and graded exercise therapy (GET) in myalgic encephalomyelitis (ME) / chronic fatigue syndrome (CFS): CBT/GET is not only ineffective and not evidence-based, but

also potentially harmful for many patients with ME/CFS. *Neuro Endocrinol Lett.* 2009;30(3):284-99. PMID: 19855350.

23- García-Juez S, Rodríguez-Andonaegui I, Rubio-García O, Córdoba-Fuente S, Plaza-Manzano G, Martín-Casas P. Eficacia del ejercicio terapéutico en el síndrome de fatiga crónica. Revisión sistemática. 29 Jornadas de Fisioterapia: Ejercicio Terapéutico. Madrid: Escuela Universitaria de Fisioterapia de la ONCE; 2019.

24- Wilshire CE, Kindlon T, Courtney R, Matthees A, Tuller D, Geraghty K, Levin B. Rethinking the treatment of chronic fatigue syndrome—a reanalysis and evaluation of findings from a recent major trial of graded exercise and CBT. *BMC Psychol.* 2018 Mar 22;6(1):6. doi: 10.1186/s40359-018-0218-3.

25- Nijs J, van Eupen I, Vandecauter J, Augustinus E, Bleyen G, Moorkens G, et al. Can pacing self-management alter physical behavior and symptom severity in chronic fatigue syndrome? A case series. *J Rehabil Res Dev.* 2009;46(7):985-96.

26- Gladwell PW, Pheby D, Rodriguez T, Poland F. Use of an online survey to explore positive and negative outcomes of rehabilitation for people with CFS/ME. *Disabil Rehabil.* 2014;36(5):387-94. doi: 10.3109/09638288.2013.797508. Epub 2013 Jun 4.

27- Larun L, Brurberg KG, Odgaard-Jensen J, Price JR. Exercise therapy for chronic fatigue syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2019, Issue 10. Art. No.: CD003200. DOI: 10.1002/14651858.CD003200.pub8.

28- Borg GA. Psychophysical bases of perceived exertion. *Med Sci Sports Exerc.* 1982;14(5):377–381.

29- Glen K, Eston R, Loetscher T, Parfitt G. Exergaming: Feels good despite working harder. *PLoS One.* 2017;12(10):e0186526. Published 2017 Oct 23. doi:10.1371/journal.pone.0186526

30- Varas AB, Córdoba S, Rodríguez- Andonaegui I, Rueda MR, García-Juez S, Vilaró J. Effectiveness of a community-based exercise training programme to increase physical activity level in patients with chronic obstructive pulmonary disease: A randomized controlled trial. *Physiother Res Int.* 2018;e1740. <https://doi.org/10.1002/pri.1740>

31- Meeus M, Nijs J. Central sensitization: a biopsychosocial explanation for chronic widespread pain in patients with fibromyalgia and chronic fatigue syndrome. *Clinical Rheumatology.* 2007;26:465e73.

32- Nijs J, Van Houdenhove B, Oostendorp RA. Recognition of central sensitization in patients with musculoskeletal pain: application of pain neurophysiology in manual therapy practice. *Man Ther.* 2010;15(2):135–141.

33- Yarnitsky D. Conditioned pain modulation (the diffuse noxious inhibitory control-like effect): its relevance for acute and chronic pain states. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2010;23(5):611–615.

34- Meeus M, Nijs J, Van de Wauwer N, Toeback L, Truijen S. Diffuse noxious inhibitory control is delayed in chronic fatigue syndrome: an experimental study. *Pain.* 2008; 139:439e48.

35- Staud R, Craggs JG, Robinson ME, Perlstein WM, Price DD. Brain activity related to temporal summation of C-fiber evoked pain. *Pain.* 2007;129:130e42.

36- Craggs JG, Staud R, Robinson ME, Perlstein WM, Price DD. Effective connectivity among brain regions associated with slow temporal summation of C-fiber-evoked pain in fibromyalgia patients and healthy controls. *J Pain.* 2012;13(4):390-400. doi:10.1016/j.jpain.2012.01.002

37- Brosschot JF. Cognitive-emotional sensitization and somatic health complaints. *Scand J Psychol.* 2002;43(2): 113–121.

38- Vase L, Nikolajsen L, Christensen B, Egsgaard LL, Arendt-Nielsen L, Svensson P, et al. Cognitive-emotional sensitization contributes to wind-up-like pain in phantom limb pain patients. *Pain.* 2011 Jan;152(1):157-62. doi: 10.1016/j.pain.2010.10.013.

39- Sullivan MJ, Scott W, Trost Z. Perceived injustice: a risk factor for problematic pain outcomes. *Clin J Pain.* 2012 Jul;28(6):484-8. doi: 10.1097/AJP.0b013e3182527d13.

40- Timmermans W, Xiong H, Hoogenraad CC, Krugers HJ. Stress and excitatory synapses: from health to disease.

Neuroscience. 2013 Sep 17;248:626-36. doi: 10.1016/j.neuroscience.2013.05.043.

41- Krishnan GP, Gonzalez OC, Bazhenov M. Origin of slow spontaneous resting-state neuronal fluctuations in brain networks. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2018;115(26):6858-6863.

42- Loggia ML, Chonde DB, Akeju O, Arabasz G, Catana C, Edwards RR, et al. Evidence for brain glial activation in chronic pain patients. *Brain*. 2015;138(3): 604-615.

43- Smith PA. BDNF: no gain without pain?. *Neuroscience*. 2014;283:107-123.

44- Ferrini F, De Koninck Y. Microglia control neuronal network excitability via BDNF signalling. *Neural Plast*. 2013;2013:429815

45- Dong Y, Benveniste EN. Immune function of astrocytes. *Glia*.2001;36(2):180-190

46- Ji RR, Nackley A, Huh Y, et al. Neuroinflammation and Central Sensitization in Chronic and Widespread Pain. *Anesthesiology*. 2018;129(2):343-366.

47- Nijs J, Leysen L, Vanlauwe J, Logghe T, Ickmans K, Polli A, Malfliet A, Coppieters I, Huysmans E. Treatment of central sensitization in patients with chronic pain: time for change? *Expert Opin Pharmacother*. 2019 Nov;20(16):1961-1970. doi: 10.1080/14656566.2019.1647166. Epub 2019 Jul 29. PMID: 31355689.

48- Van Oosterwijck J, Nijs J, Meeus M, et al. Evidence for central sensitization in chronic whiplash: A systematic literature review. *Eur J Pain*. 2013;17(3):299-312.

49- Arendt-Nielsen L, Graven-Nielsen T. Central sensitization in fibromyalgia and other musculoskeletal disorders. *Curr Pain Headache Rep*. 2003;7(5):355-361.

50- Lluch E, Torres R, Nijs J, et al. Evidence for central sensitization in patients with osteoarthritis pain: a systematic literature review. *Eur J Pain*. 2014;18(10):1367-1375.

51- Pas R, Ickmans K, Van Oosterwijck S, et al. Hyperexcitability of the central nervous system in children with chronic pain: a systematic review. *Pain Med*. 2018;19:2504-2514.

52- Jull G, Sterling M, Kenardy J, et al. Does the presence of sensory hypersensitivity influence outcomes of physical rehabilitation for chronic whiplash?—A preliminary RCT. *Pain*. 2007;129(1-2):28-34.

53- Gwilym SE, Oag HC, Tracey I, et al. Evidence that central sensitization is present in patients with shoulder impingement syndrome and influences the outcome after surgery. *J Bone Joint Surg Br*. 2011;93(4):498-502.

54- Valencia C, Fillingim RB, Bishop M, et al. Investigation of central pain processing in postoperative shoulder pain and disability. *Clin J Pain*. 2014;30(9): 775-786.

55- Bennett EE, Walsh KM, Thompson NR, et al. Central sensitization inventory as a predictor of worse quality of life measures and increased length of stay following spinal fusion. *World Neurosurg*.2017; 104:594-600.

56- Nijs J, Malfliet A, Ickmans K, et al. Treatment of central sensitization in patients with 'unexplained' chronic pain: an update. *Expert Opin Pharmacother*. 2014;15(12):1671-1683.

57- Nijs J, Torres-Cueco R, van Wilgen CP, Girbes EL, Struyf F, Roussel N, van Oosterwijck J, Daenen L, Kuppens K, Vanwerwee L, Hermans L, Beckwee D, Voogt L, Clark J, Moloney N, Meeus M. Applying modern pain neuroscience in clinical practice: criteria for the classification of central sensitization pain. *Pain Physician*. 2014 Sep-Oct;17(5): 447-57. PMID: 25247901.

58- Louw A, Diener I, Butler DS, et al. The effect of neuroscience education on pain, disability, anxiety, and stress in chronic musculoskeletal pain. *Arch Phys Med Rehabil*. 2011;92(12):2041-2056.

59- Van Oosterwijck J, Nijs J, Meeus M, et al. Pain neurophysiology education improves cognitions, pain thresholds, and movement performance in people with chronic whiplash: a pilot study. *J Rehabil Res Dev*. 2011;48(1):43-58.

60- Moseley GL. Evidence for a direct relationship between cognitive and physical change during an education in-

tervention in people with chronic low back pain. *Eur J Pain*. 2004;8(1):39–45.

61- Moseley GL. *Joining forces – combining cognition-targeted motor control training with group or individual pain physiology education: a successful treatment for chronic low back pain*. *J Man Manip Ther*. 2003;11:88–94.

62- Lluch Girbes E, Meeus M, Baert I, et al. *Balancing “hands-on” with “handsoff” physical therapy interventions for the treatment of central sensitization pain in osteoarthritis*. *Man Ther*. 2015;20(2):349–352.

63- Nijs J, Paul van Wilgen C, Van Oosterwijck J, et al. *How to explain central sensitization to patients with ‘unexplained’ chronic musculoskeletal pain: practice guidelines*. *Man Ther*. 2011;16(5):413–418.

64- Butler D, Moseley GL. *Explain pain*. Adelaide: NOI Group Publishing; 2003.

65- Moseley GL. *Unraveling the barriers to reconceptualization of the problem in chronic pain: the actual and perceived ability of patients and health professionals to understand the neurophysiology*. *Journal of Pain* 2003c;4:184e9.

66- Mengshoel AM, Helland IB, Meeus M, Castro-Marrero J, Pheby D, Bolle Strand E. *Patients' experiences and effects of non-pharmacological treatment for myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome - a scoping mixed methods review*. *Int J Qual Stud Health Well-being*. 2020 Dec;15(1):1764830. doi: 10.1080/17482631.2020.1764830. PMID: 32432991.

67- Field T, Hernandez-Reif M, Diego M, Schanberg S, Kuhn C. *Cortisol decreases and serotonin and dopamine increase following massage therapy*. *Int J Neurosci*. 2005 Oct;115(10):1397-413. doi: 10.1080/00207450590956459. PMID: 16162447.

68- Nijs J, Malfliet A, Ickmans K, Baert I, Meeus M. *Treatment of central sensitization in patients with 'unexplained' chronic pain: an update*. *Expert Opin Pharmacother*. 2014 Aug;15(12):1671-83. doi: 10.1517/14656566.2014.925446. Epub 2014 Jun 15. PMID: 24930805.

69- Yuan SL, Matsutani LA, Marques AP. *Effectiveness of different styles of massage therapy in fibromyalgia: A systematic review and meta-analysis*. *Man Ther*. 2015 Apr;20(2):257-264. doi: 10.1016/j.math.2014.09.003. Epub 2014 Oct 5.

70- Ajimsha MS, Al-Mudahka NR, Al-Madzhar JA. *Effectiveness of myofascial release: systematic review of randomized controlled trials*. *J Bodyw Mov Ther*. 2015 Jan;19(1):102-12. doi: 10.1016/j.jbmt.2014.06.001. Epub 2014 Jun 13. PMID: 25603749.

71- Laimi K, Mäkilä A, Bärlund E, Katajapuu N, Oksanen A, Seikkula V, Karppinen J, Saltychev M. *Effectiveness of myofascial release in treatment of chronic musculoskeletal pain: a systematic review*. *Clin Rehabil*. 2018 Apr;32(4):440-450. doi: 10.1177/0269215517732820. Epub 2017 Sep 28. PMID: 28956477.

72- Watson T. *Electrotherapy, evidence-based practice*. Philadelphia, Elsevier, 2008.

73- Huang, F., Chen, X., Zhou, L. et al. *Clinical study on electroacupuncture plus interferential current therapy for chronic fatigue syndrome*. *J. Acupunct. Tuina. Sci*. 12, 156–159 (2014). <https://doi.org/10.1007/s11726-014-0764-z>

74- Nijs J, Meeus M, Van Oosterwijck J, et al. *Treatment of central sensitization in patients with 'unexplained' chronic pain: what options do we have?*. *Expert Opin Pharmacother*. 2011;12(7):1087-1098. doi:10.1517/14656566.2011.547475

75- Perrin RN, Richards JD, Pentreath V, Percy DF. *Muscle fatigue in chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis (CFS/ME) and its response to a manual therapeutic approach: a pilot study*. *Int J Osteopath Med*. 2011;14(3):96-105. doi:10.1016/j.ijosm.2010.12.002

76- Pelletier R, Bourbonnais D, Higgins J. *Nociception, pain, neuroplasticity and the practice of osteopathic manipulative medicine*. *Int J Osteopath Med*. 2018;27:34-44. doi:10.1016/j.ijosm.2017.08.00

77- Song XJ, Huang ZJ, Song WB, et al. *Attenuation effect of spinal manipulation on neuropathic and postoperative pain through activating endogenous anti-inflammatory*

cytokine interleukin 10 in rat spinal cord. *J Manipulative Physiol Ther.* 2016;39(1):42-53.

78- Fryer G, Carub J, McIver S. The effect of manipulation and mobilisation on pressure pain thresholds in the thoracic spine. *J Osteopath Med.* 2004;7(1):8-14. doi:10.1016/S1443-8461(04)80003-0

79- Goodkin M, Bellew L. Osteopathic manipulative treatment for postural orthostatic tachycardia syndrome. *J Am Osteopath Assoc.* 2014;114 (11):874-877. doi:10.7556/jaoa.2014.173

80- Larrimore C, Ramnot A, Jaghab A, Sarduy S, Guerrero G, Troccoli P, Hilton K, Bested A. Understanding Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome and the Emerging Osteopathic Approach: A Narrative Review. *J Am Osteopath Assoc.* 2019 Jul 1;119(7):446-455. doi: 10.7556/jaoa.2019.081. PMID: 3123311

81- Skjaerven, Liv Helvik, Kjell Kristoffersen, and Gunvor Gard. "How can movement quality be promoted in clinical practice? A phenomenological study of physical therapist experts." *Physical Therapy* 90.10 (2010): 1479-1492.

82- Lundwall A, Ryman A, Bjarnegård Sellius A, Mannerkorpi K. Pain requires processing - How the experience of pain is influenced by Basic Body Awareness Therapy in patients with long-term pain. *J Bodyw Mov Ther.* 2019 Oct;23(4):701-707. doi: 10.1016/j.jbmt.2019.02.006. Epub 2019 Feb 5. PMID: 31733750.

83- Bravo C, Skjaerven LH, Espart A, Guitard Sein-Echaluce L, Catalan-Matamoros D. Basic Body Awareness Therapy in patients suffering from fibromyalgia: A randomized clinical trial. *Physiother Theory Pract.* 2019 Oct;35(10):919-929. doi: 10.1080/09593985.2018.1467520. Epub 2018 May 3. PMID: 29723080.

84- Courtois I, Cools F, Calsius J. Effectiveness of body awareness interventions in fibromyalgia and chronic fatigue syndrome: a systematic review and meta-analysis. *J Bodyw Mov Ther.* 2015 Jan;19(1): 35-56. doi: 10.1016/j.jbmt.2014.04.003. Epub 2014 Apr 18. PMID: 25603742.

85- Courtois I, Cools F, Calsius J. Effectiveness of body awareness interventions in fibromyalgia and chronic fatigue

syndrome: a systematic review and meta-analysis. *J Bodyw Mov Ther.* 2015 Jan;19(1) :35-56. doi: 10.1016/j.jbmt.2014.04.003. Epub 2014 Apr 18. PMID: 25603742.

86- Vos-Vromans DC, Smeets RJ, Huijnen IP, Köke AJ, Hitters WM, Rijnders LJ, Pont M, Winkens B, Knottnerus JA. Multidisciplinary rehabilitation treatment versus cognitive behavioural therapy for patients with chronic fatigue syndrome: a randomized controlled trial. *J Intern Med.* 2016 Mar;279(3): 268-82. doi: 10.1111/joim.12402. Epub 2015 Aug 26. PMID: 26306716.

87- Vos-Vromans D, Evers S, Huijnen I, Köke A, Hitters M, Rijnders N, Pont M, Knottnerus A, Smeets R. Economic evaluation of multidisciplinary rehabilitation treatment versus cognitive behavioural therapy for patients with chronic fatigue syndrome: A randomized controlled trial. *PLoS One.* 2017 Jun 2;12(6):e0177260. doi: 10.1371/journal.pone.0177260. PMID: 28574985; PMCID: PMC5456034.

88- Roostaei M, Baharlouei H, Azadi H, Fragala-Pinkham MA. Effects of Aquatic Intervention on Gross Motor Skills in Children with Cerebral Palsy: A Systematic Review. *Phys Occup Ther Pediatr.* 2017 Oct 20;37(5):496-515. doi: 10.1080/01942638.2016.1247938. Epub 2016 Dec 14. PMID: 27967298.

89- Ellapen TJ, Hammill HV, Swanepoel M, Strydom GL. The benefits of hydrotherapy to patients with spinal cord injuries. *Afr J Disabil.* 2018;7(0):450. Published 2018 May 16. doi:10.4102 /ajod.v7i0.450

90- Hägglund E, Hagerman I, Dencker K, Strömberg A. Effects of yoga versus hydrotherapy training on health-related quality of life and exercise capacity in patients with heart failure: A randomized controlled study. *Eur J Cardiovasc Nurs.* 2017 Jun;16(5): 381-389. doi:

91- Dias JM, Cisneros L, Dias R, et al. Hydrotherapy improves pain and function in older women with knee osteoarthritis: a randomized controlled trial. *Braz J Phys Ther.* 2017;21(6):449-456. doi:10.1016/j.bjpt.2017.06.012

92- Pinto C, Salazar AP, Marchese RR, Stein C, Pagnussat AS. The Effects of Hydrotherapy on Balance, Functional Mobility, Motor Status, and Quality of Life in Patients with Parkinson Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *PM R.*

2019 Mar;11(3):278-291. doi: 10.1016/j.pmrj.2018.09.031. PMID: 30884205.

93- Bellofatto M, De Michele G, Iovino A, Filla A, Santorelli FM. Management of Hereditary Spastic Paraplegia: A Systematic Review of the Literature. *Front Neurol.* 2019;10:3. Published 2019 Jan 22. doi:10.3389/fneur.2019.00003

94- Myrhaug HT, Strøm V, Hafstad E, Kirkehei I, Reinart LM. The Effect of Hydrotherapy for Persons with Musculoskeletal Disorders. Knowledge Centre for the Health Services at The Norwegian Institute of Public Health (NIPH), Oslo, Norway; 2015.

95- Parker R, Higgins Z, Mlombile ZNP, Mohr MJ, Wagner TL. The effects of warm water immersion on blood pressure, heart rate and heart rate variability in people with chronic fatigue syndrome. *S Afr J Physiother.* 2018 Aug 28;74(1):442. doi: 10.4102/sajp.v74i1.442. PMID: 30214947; PMCID: PMC6131699.

96- Broadbent S, Coetzee S, Beavers R. Effects of a short-term aquatic exercise intervention on symptoms and exercise capacity in individuals with chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis: a pilot study. *Eur J Appl Physiol.* 2018 Sep;118(9): 1801-1810. doi: 10.1007/s00421-018-3913-0. Epub 2018 Jun 19. PMID: 29923110.

97- Broadbent S, Coetzee S, Beavers R, Horstmanshof L. Patient experiences and the psychosocial benefits of group aquatic exercise to reduce symptoms of Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: a pilot study, *Fatigue: Biomedicine, Health & Behavior.* 2020; DOI: 10.1080/21641846.2020.1751455

98- Garner R, Baraniuk JN. Orthostatic intolerance in chronic fatigue syndrome. *J Transl Med.* 2019 Jun 3;17(1):185. doi: 10.1186/s12967-019-1935-y. PMID:31159884; PMCID: PMC6547462.

99- Low PA, Sandroni P, Joyner M, Shen WK. Postural tachycardia syndrome (POTS). *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2009;20(3):352-358. doi:10.1111/j. 1540-8167.2008.01407.x

100- Freeman R, Wieling W, Axelrod FB, Benditt DG, Benarroch E, Biaggioni I, et al. Consensus statement on the definition of orthostatic hypotension, neurally mediated syncope

and the postural tachycardia syndrome. *Clin Auton Res.* 2011 Apr;21(2): 69-72. doi: 10.1007/s10286-011-0119-5. PMID: 21431947.

101- van Campen CLMC, Rowe PC, Visser FC. Low Sensitivity of Abbreviated Tilt Table Testing for Diagnosing Postural Tachycardia Syndrome in Adults With ME/CFS. *Front Pediatr.* 2018 Nov 16;6:349. doi: 10.3389/fped.2018.00349. PMID: 30505831; PMCID: PMC6250822.

102- Martí-Martínez S, Monge-Argilés JA, Sánchez-Payá J, Turpín-Fenoll L, Martín-Estefanía C, Leiva-Santana C. Versión española del test perfil de síntomas autonómicos [Spanish version of the Autonomic Symptom Profile test]. *Rev Neurol.* 2009;49(11):577-580.

103- Sletten DM, Suarez GA, Low PA, Mandrekar J, Singer W. COMPASS 31: a refined and abbreviated Composite Autonomic Symptom Score. *Mayo Clin Proc.* 2012 Dec;87(12):1196-201. doi: 10.1016/j. mayocp.2012.10.013. PMID: 23218087; PMCID: PMC3541923.

104- Frith J, Zalewski P, Klawe JJ, Pairman J, Bitner A, Tafil-Klawe M, et al. Impaired Blood Pressure Variability in Chronic Fatigue Syndrome--A Potential Biomarker. *QJM.* 2012 Sep;105(9):831-8. doi: 10.1093/qjmed/hcs085. Epub 2012 Jun 4.

105- Boneva RS, Decker MJ, Maloney EM, et al. Higher heart rate and reduced heart rate variability persist during sleep in chronic fatigue syndrome: a population-based study. *Auton Neurosci.* 2007;137 (1-2):94-101. doi:10.1016/j.autneu.2007.08.002

106- Weimer LH, Zadeh P. Neurological aspects of syncope and orthostatic intolerance. *Med Clin North Am.* 2009 Mar;93(2):427-49, ix. doi: 10.1016/ j.mcna.2008.10.002. PMID: 19272517

12

Influencias positivas y negativas en la EM/SFC y adaptación a las actividades

*Francisco Javier López-Silvarrey Varela
Juan Carlos Segovia Martínez*



INTRODUCCIÓN:

Aunque hay un capítulo específico para ello, hemos realizado una pequeña revisión histórica. La Encefalomielitis miálgica (EM) y/o el Síndrome de fatiga crónica (SFC), entidades consideradas dentro de las enfermedades con intolerancia al

esfuerzo (EIE), tienen su origen a principios de los años 1930s.

Fue descrita, inicialmente, en 1934 y publicada en 1938¹. Posteriormente, a finales de los años 1950s, se consideró una patología epidémica². Más tarde, en el año 1956, es propuesta como una entidad clínica específica, con afectación

neuromuscular y de curso crónico³, hecho confirmado con su definición posterior⁴.

A partir de 1994, se describen los primeros criterios diagnósticos⁵, que han ido modificándose en las últimas décadas, destacando los criterios británicos⁶, los canadienses⁷, el Consenso internacional⁸, y finalmente los del Instituto de Medicina USA¹⁹.

En todos ellos, expresado de diferente manera, se considera que nos encontramos ante una entidad clínica discapacitante, que se caracteriza por fatiga inexplicada, que aumenta tras determinados esfuerzos, no recuperable con el reposo, acompañada de una serie de síntomas relacionados con la disfunción cognitiva, inmunológica, endocrinológica y del sistema nervioso autónomo.

Los últimos criterios citados⁹ del del “Institute of Medicine (IOM) of Academies of Sciences, Engineering and Medicine” USA, establecen:

1. Incapacidad significativa para recuperar la capacidad funcional anterior al comienzo de la enfermedad (laboral, educativa, social o personal), que se prolongue más de 6 meses y se acompaña de fatiga característica (reciente comienzo, no deriva de esfuerzo, no alivia con reposo).

2. Síndrome o enfermedad post-esfuerzo (SEPE).

3. Sueño no reparador.

Y con, al menos una de las dos siguientes manifestaciones:

1. Deterioro cognitivo.

2. Intolerancia ortostática.

El síndrome o enfermedad de post-esfuerzo, el sueño no reparador y el deterioro cognitivo deben de ser de magnitud moderada-severa, y manifestarse en el sujeto de forma prolongada, ocupando más del 50% del tiempo.

Además, de todos los criterios, se establece la necesidad de descartar una serie de patologías, que, de presentarse, excluirían el diagnóstico. Igualmente, se describen un grupo de co-morbilidades que suelen asociarse a la ME/CFS o EIE¹⁰.

El IOM considera a las dos entidades, EM y SFC, dentro de un concepto nuevo, Enfermedad por intolerancia al esfuerzo (EIE)⁹, hecho no compartido por otros autores, que consideran a cada una, de forma independiente y con peculiaridades específicas¹¹.

Prevalencia:

La prevalencia de la EM/SFC es bastante desconocida, por múltiples razones. En primer lugar, la mayoría de los pacientes, entre el 84-91% de los afectados, no se encuentran diagnosticados; en segundo lugar, los criterios diagnósticos utilizados, han sido diversos y; en tercer lugar, los grupos de población estudiados son bastante heterogéneos, lo que proporciona unas cifras de difícil interpretación.

En un reciente estudio¹², se evaluó el impacto de la EM-SFC en Europa. En él, se utilizaron las escasas publicaciones existentes, dos estudios con adultos y un estudio con adolescentes. Los criterios de selección utilizados fueron: CDC^{5;8}; London¹³; International Consensus⁸; e IOM⁹. Los resultados mostraron una prevalencia que oscila entre el 0,5-2,2% de la población, en la población adulta^{14,15} y del 0,1% en los grupos de adolescentes¹⁶.

Los datos europeos, fueron similares a los de EEUU, donde se describieron prevalencias entre el 0,2-2,5%¹⁷.

En una revisión sistemática y meta-análisis reciente¹⁹, donde seleccionaron 45 publicaciones, con 46 estudios y 56 datos de prevalencia, concluyeron que la prevalencia estimada de EM-SFC estaría en el 0,89%, respetando los criterios de los CDC⁵. Las mujeres, en relación a los hombres, mostraron 1,5 a 2 veces la prevalencia de la enfermedad.

Las cifras de prevalencia variaban dependiendo de los distintos grupos que se establecieron, por tipo población, por edad, por criterios diagnósticos utilizados, por método diagnóstico, por ámbito de diagnóstico, etc. Consecuentemente, además de los datos aportados, los autores sugieren profundizar en los estudios para establecer con rigor la prevalencia e incidencia de la enfermedad.

DETERIORO FUNCIONAL:

Discapacidad:

La enfermedad se caracteriza por, una incapacidad para desarrollar actividades previamente toleradas^{5,8}, una intolerancia al esfuerzo, y una dificultad para la recuperación^{19,20}. Este deterioro le incapacita para realizar actividades del modo o dentro del rango considerado normal para el ser humano²¹.

La discapacidad suele ser multifactorial, implicando esferas físicas, cognitivas, laborales y sociales. Esta discapacidad, se ha intentado cuantificar, y para ello se han utilizado diferentes métodos e instrumentos.

Valoración de la discapacidad:

Los cuestionarios, especialmente la escala física funcional del "SF-36 Questionnaire", han sido habitualmente utilizados, comparados y validados con medidas objetivas¹⁵.

La evaluación con medidas objetivas, se ha realizado con medidores de actividad²², o determinando el consumo máximo de oxígeno (VO_2 pico) en un test de esfuerzo cardio pulmonar (TECP)²³⁻²⁷.

GRADO DISCAPACIDAD	(VO_2 pico)	% VO_2 Predicho
No tiene	30,3 ± 0,9	80,7 ± 2,3
LIGERA	22,1 ± 0,2	65,2 ± 1,6
MODERADA	17,2 ± 0,2	51,3 ± 1,5
SEVERA	12,3 ± 0,5	38,7 ± 2,9

Tabla 1. Grados de discapacidad funcional en pacientes con EM/SFC²⁷

Clasificación de la discapacidad (VO_2 pico):

Los pacientes, a la vista de los resultados obtenidos, han sido clasificados funcionalmente mediante el parámetro indicado, VO_2 pico^{7,25} (Tabla 1).

Clasificación de la discapacidad (Clínica):

Teniendo en cuenta el curso de la enfermedad, forma de comienzo, presencia y severidad de sintomatología, nos encontramos pacientes con distinto grado de afectación e independencia, estableciéndose dos grandes grupos: el primero, de sujetos que su grado de enfermedad o afectación les impide salir de su domicilio, el segundo, aquellos cuyo nivel de discapacidad les permite salir de su domicilio, e incluso mantener una actividad laboral²⁸.

En el conjunto de la muestra de pacientes con EM/SFC/EIE, un 25% pertenecen al primer grupo, sujetos confinados en su domicilio; y el resto, pacientes que pueden salir de su domicilio, un 64,3% presentan discapacidad, y tan solo un 15,1% están laboralmente activos²⁹.

Esta sencilla clasificación, puede ser complementada por el uso de escalas de capacidad funcional (Tabla 2), que incorporan la tasa energética, la severidad de los síntomas y el nivel de actividad de los sujetos³⁰. Esta escala permite cuantificar y diferenciar el curso fluctuante de la enfermedad en muchos pacientes con EM/SFC, y ayuda a establecer diferentes grados de afectación y/o severidad³¹.

En esta escala el nivel más bajo "0", representa la funcionalidad de un paciente en UCI con encamamiento completo, mientras que el grado 9-10/10, representa la capacidad energética o funcional normal.

El paciente debe elegir el grado más alto, para los días buenos, y el grado más bajo, para los días malos. Igualmente determinar el número de días semanales que son buenos y malos. En base a los registros obtenidos, clasificamos a los pacientes con las siguientes categorías³¹(Tabla 3):

La evolución de estos pacientes es variable. En una revisión de 14 estudios, encontraron que la media de recuperación de la enfermedad alcanzaba, tan solo, un 5% (rango = 0-31%). Los pacientes que mejoraron, durante el seguimiento, se situó en el 40% (rango 8-63%). El porcentaje de pacientes que pudieron retornar a su trabajo fue del 8-30%. Finalmente hubo un 5-20% que empeoraron su sintomatología, durante el seguimiento³⁰.

Grado	Clínica
0	Sin energía. Síntomas severos que incluyan pobre concentración. Encamado todo el día. Incapacidad autocuidados.
1	Síntomas severos que incluyan pobre concentración. Encamado casi todo el día. Necesitan asistencia con autocuidados.
2	Síntomas severos en reposo, incluyendo pobre concentración. Necesitan frecuentes descansos o duermevelas. Necesidad de descanso tras fatiga post-esfuerzo. Necesidad de alguna asistencia con autocuidados.
3	Síntomas moderados en reposo, incluyendo pobre concentración. Necesitan descansos o duermevelas frecuentes. Pueden hacer autocuidados por unos minutos, pero con fatiga severa post-esfuerzo que requiere descanso.
4	Síntomas moderados en reposo, incluyendo alguna dificultad en concentración. Necesitan descansos frecuentes a lo largo del día. Pueden realizar autocuidados de forma independiente (ducharse) y actividades de la vida diaria (limpieza ligera, lavar ropa). Pueden caminar pocos minutos.
5	Síntomas leves en reposo. con bastante buena concentración en cortos períodos de tiempo (15 min.). Necesitan reposo a.m. y p.m. Pueden hacer autocuidados de forma independiente. Pueden hacer actividades moderadas de la vida diaria, pero con ligera fatiga post-esfuerzo. Pueden caminar 10-20 minutos diarios.
6	Ausencia o síntomas leves en reposo, con bastante buena concentración (> 45 min.). No pueden hacer múltiples tareas. Necesitan descanso por la tarde. Pueden hacer la mayor parte de las actividades de la vida diaria, salvo aspiradora. Pueden caminar 20-30 minutos diarios. Pueden trabajar un máximo de 4 horas semanales con horario flexible.
7	Ausencia o síntomas leves en reposo, con buena concentración (> 12 horas). Pueden hacer actividades de la vida diaria intensas (compra, aspiradora), pero pueden desarrollar fatiga post-esfuerzo si se pasan. Pueden caminar 30 minutos diarios. Pueden trabajar hasta 25 horas semanales. Mínima o ninguna vida social.
8	Síntomas intermitentes leves con buena concentración. Pueden realizar autocuidados, trabajar 40 horas semanales, disfrutar de la vida social, hacer ejercicio moderado 3 veces por semana.
9	Ausencia de síntomas, con buena concentración. Trabajo y vida social completa. Pueden hacer ejercicio intenso 3 días por semana.
10	Ausencia de síntomas, con excelente concentración. Pueden trabajar por encima de lo habitual, incluso requerir menos sueño que la media.

Tabla 2. Escala de capacidad funcional.³⁰.

Clasificación de la discapacidad (Síntomas/Disfunción-Discapacidad):

Como hemos comentado la enfermedad afecta a múltiples órganos y sistemas, ocasionando una serie de problemas, recogidos en los criterios diagnósticos más utilizados^{5,8}, y que se asocian a las categorías de la “clasificación internacional de función, discapacidad y salud”²¹. Dichos problemas, aparecen con distinta frecuencia en el conjunto de los pacientes con EM-SFC.

A continuación, recogemos la correlación, entre los síntomas, los criterios diagnósticos, y las categorías de función, discapacidad y salud más frecuentes, y que afectan a la capacidad funcional necesaria para la actividad y/o el ejercicio físico (Tabla 4).

Distribución de las categorías por Síntomas/Disfunción-Discapacidad:

Como mencionamos anteriormente, estos posibles deterioros se presentan de forma variable en los pacientes, pero su

Categoría Enfermedad	ECF	Nivel de Energía		
Grave	0-3	Extremadamente bajo	(0) Postrado en cama (3) Autocuidado pocos minutos	Encamado Confinado en casa
Menos grave	4-5	Bajo	Tareas domésticas ligeras. Caminar 20-30 minutos	Pueden salir de casa
Moderado	6.8	Modserado	Caminar 20-30 minutos Actividades intensas 3 d/sem	Salen fuera de casa

Tabla 3. Categorías de discapacidad en pacientes con EM/SFC.³⁰

ción, discapacidad y salud, en los pacientes con EM-SFC (Tabla 5).

SINDROME o ENFERMEDAD POST-ESFUERZO:

El síndrome, enfermedad, post-esfuerzo (EIE), es uno de los criterios cardinales para el diagnóstico de la EM o SFC^{5,7-9}.

Sin embargo, en una enfermedad donde las definiciones son tan numerosas³⁵, la definición de EIE tampoco está muy clara, existiendo discrepancias en cuando a su concepto, patogenia, manifestaciones, prevalencia, factores de riesgo, desencadenantes, comienzo, duración, prevalencia, severidad y forma de afrontarlo^{34,35}.

El EIE es una exacerbación de, algunos o varios, de los síntomas que presenta cada paciente con EM/SFC, que ocurre tras un esfuerzo físico o cognitivo, produciendo incapacidad funcional⁷.

Patogenia:

La patogenia, no ha sido suficientemente aclarada hasta el momento, habiéndose propuesto la disfunción mitocondrial³⁶ o el incremento del lactato en reposo³⁷, como elementos fisiopatológicos que podrían relacionarse con el problema.

Manifestaciones:

Las manifestaciones del EIE, no se limita a un cuadro de fatiga tras una situación de estrés, sino que, tal como demuestran las investigaciones y describen los pacientes, adopta múltiples modelos en cada sujeto.

Los pacientes pueden describirlo como un “choque”, “agotamiento”, “fallo”, “colapso”, “debilidad”, “retraso”⁹.

SINTOMA	CRITERIO DIAGNÓSTICO	CATEGORÍA FUNCION-DISCAPACIDAD
FATIGA	Fatiga crónica severa Fatiga física y mental	Fatiga (b1308). Energía y control (b 1300)
FATIGABILIDAD	Enfermedad post-esfuerzo > 24h Exacerbación síntomas post-esfuerzo Recuperación lenta > 24 h	Fatigabilidad (b4552) Resistencia física (b4550) Movilidad articular (b710) Potencia muscular (b730) Resistencia muscular (b740)
DIFICULTADES FUNCIONALES	Interferencia con AVD y laboral Reducción de actividad previa Restricción de participación previa	Afrontar rutina diaria (d230) Realización tareas (d240) Caminar distancias cortas (d450) Caminar distancias largas (d451) Moverse en su entorno (d455) Lavarse (d510) Vestirse (d540) Responsabilizarse salud (d370) Ir a la compra o servicios (d620) Comer (d630) Hacer trabajos domésticos (d640) Cuidar a otros (d660) Relaciones interpersonales (d710) Trabajo remunerado (d850) Autosuficiencia económica (d870) Recreo y ocio (d920) Socialización informal (d925)

Tabla 4. Correlación entre síntomas, criterio diagnóstico y categoría discapacidad-función³².

frecuencia en el conjunto ha sido evaluada³². A continuación, mostramos las frecuencias de afectación y el grado de severidad que muestran, cada una de las categorías de fun-

CATEGORÍA FUNCION-DISCAPACIDAD-SALUD	TOTAL AFECTADOS	SIN AFECTACIÓN	AFECTACIÓN LEVE	AFECTACIÓN MODERADA	AFECTACIÓN SEVERA	AFECTACIÓN COMPLETA
Fatiga (b1308).	100	0	21	48	31	0
Energía y control (b 1300)	88	11	36	31	21	0
Fatigabilidad (b4552)	99	0	21	56	21	1
Resistencia física (b4550)	96	2	24	46	26	0
Movilidad articular (b710)	34	20	23	10	1	0
Potencia muscular (b730)	29	11	21	7	1	0
Resistencia muscular (b740)	40	4	15	16	5	0
Afrontar rutina diaria (d230)	77	23	33	36	8	0
Realización tareas (d240)	83	17	30	37	15	0
OCaminar distancias cortas (d450)	51	48	25	20	6	0
Caminar distancias largas (d451)	64	6	16	18	28	2
Moverse en su entorno (d455)	46	12	21	18	7	0
Lavarse (d510)	31	69	25	4	2	0
Vestirse (d540)	18	82	17	0	1	0
Responsabilizarse salud (d370)	58	42	34	23	1	0
Ir a la compra o servicios (d620)	90	10	39	42	7	2
Comer (d630)	83	17	50	28	5	0
Hacer trabajos domésticos (d640)	93	7	42	39	11	1
Cuidar a otros (d660)	92	4	32	41	17	2
Relaciones interpersonales (d710)	41	51	26	8	7	0
Trabajo remunerado (d850)	87	4	2	27	46	15
Autosuficiencia económica (d870)	45	48	13	12	12	8
Recreo y ocio (d920)	82	5	18	37	27	0
Socialización informal (d925)	78	11	27	29	22	0

Tabla 5. Distribución de las categorías por síntomas/grado discapacidad³².

La presentación podría representar una agudización de los síntomas basales que presenta el paciente, sumándose a la fatiga y discapacidad funcional³⁸.

El cuadro podría simular un cuadro gripal, con faringodinia, sensibilidad en los ganglios, fiebre³⁹.

La manifestación principal podría ser el dolor, cefalea, artromialgias⁴⁰.

En ocasiones el deterioro principal se produce en la esfera cognitiva, con dificultades en la comprensión, lentitud en el procesamiento de la información, pérdida de memoria reciente^{39,41}.

Los síntomas predominantes podrían ser gastrointestinales, como náuseas, disconfort digestivo, vértigo, flojedad, hipersensibilidad sensorial³⁹.

Igualmente podría afectar al estado de ánimo, con ansiedad/depresión, o al sueño, con problemas de conciliación, hipersomnia y sueño no reparador o dificultades para recuperarse físicamente tras un esfuerzo^{42,43}.

En un estudio reciente⁴⁴, la fatiga fue el síntoma predominante; los síntomas relacionados con la inflamación/inmunidad aparecieron en el 60%; los problemas cognitivos, los trastornos del sueño, las cefaleas, las mialgias y los síntomas gripales aparecieron en más del 30% de los sujetos afectados; y también, en menor grado, se describieron otros síntomas

gastrointestinales, ortostáticos, neurológicos y que afectaban al estado de ánimo.

Prevalencia:

La prevalencia del EIE entre los pacientes con criterios diagnósticos de EM/SFC varía entre el 69 y el 100%^{15,45,46}. Recientemente se encontraron datos de EIE en el 90% de los casos, tras esfuerzo físico, cognitivo o estrés emocional⁴⁴. Esto contrasta con la prevalencia del EIE en otras poblaciones: entre el 4-8% en sanos^{46,47} y entre el 19-64% en otras patologías, depresión, esclerosis múltiple^{47,48}. Esta variabilidad, tiene su origen en los numerosos criterios aplicados para la definición y los procedimientos diagnósticos utilizados, tanto de la EM/SFC como del SEFPE²⁰.

Desencadenantes:

Los factores que precipitan el EIE pueden ser múltiples, describiéndose como tales: esfuerzo físico^{42,49}, esfuerzo cognitivo^{50,51}, estrés emocional⁴², y otros (traumatismo, problemas de sueño, infección, etc.)^{41,52}.

La mayoría de los pacientes fueron afectados por el esfuerzo físico, sin embargo, hasta un 10% no presentaron problemas tras estrés emocional⁴⁴.

Momento de presentación:

La aparición del EIE puede producirse inmediatamente, tras un desencadenante, o retrasarse horas o días tras finalizar el estímulo que lo precipita. En este sentido encontramos estudios donde el EIE apareció rápidamente, tras 30 minutos del estímulo⁵³, mientras que otros mostraron el cuadro tras 1 a 7 días de finalizar el esfuerzo^{49,54,55}.

En un reciente estudio, se confirmó la variabilidad del tiempo necesario para la aparición de los síntomas tras el desencadenante apropiado, predominando ligeramente los que presentan el cuadro de forma inmediata⁴⁴(Tabla 6).

A los sujetos que respondieron que el comienzo era “variable”, se les preguntó cuál era el tiempo más corto y más largo que recordaban. Para el más corto, más del 60% eligieron la opción: “inmediatamente”, y para el más largo, cerca del 40%, eligieron la opción: “24 horas”.

TIEMPO COMIENZO SINTOMAS SEPE (N= 145)	Número Sujetos/%
Inmediatamente	23 (16%)
1 hora	13 (9%)
1-3 horas	12 (8%)
3-24 horas	10 (7%)
>24 horas	16 (11%)
Variable	61 (42%)
No seguro	7 (5%)
No aplicable	3 (2%)

Tabla 6. Tiempo de latencia/comienzo síntomas del SE-PE⁴⁵.

Duración:

El tiempo de duración del EIE es imprevisible, puede durar minutos, horas, días, semanas e incluso meses^{49,52}. Esta variabilidad fue confirmada recientemente, como vemos a continuación (Tabla 7), siendo la duración más prevalente de los síntomas entre 3-7 días⁴⁴.

Los pacientes que respondieron que la duración era “variable”, para la duración más corta, eligieron la opción: “<24 horas”, y para la opción más larga, eligieron la opción: “3-7 días”.

Grado de Afectación:

Los pacientes con EM/SFC experimentan distintos grados de severidad, pero, en cualquier caso, muestran fatiga más severa^{56,57} y más prolongada que los controles sanos activos⁵⁷ y que los sedentarios^{39,42,56}.

En cuanto a la presencia y severidad del EIE, además de la fatiga y los dolores musculares y/o articulares, frecuentes en población sana tras esfuerzos, son otros síntomas los que realmente confirman y añaden severidad al problema⁴⁴.

TIEMPO DURACIÓN SINTOMAS SEFPE (N= 145)	Número Sujetos/%
1-6 horas	2 (1%)
6-12 horas	3 (2%)
12-24 horas	9 (6%)
1 día	11 (8%)
2 días	18 (12%)
3-7 días	29 (20%)
>1 semana	5 (3%)
Variable	65 (45%)
No aplicable	4 (3%)

Tabla 7. Tiempo de duración de las manifestaciones del SEPE⁴⁴.

La severidad del EIE se ha tratado de relacionar con algún factor específico. En un muy reciente estudio, se encontró que, “la edad de comienzo ≥ 32 años” sería un marcador de severidad; las “infecciones recurrentes en el curso del/la, síndrome/enfermedad” favorecerían la severidad; y por último, los precipitantes gastrointestinales, se asociarían con una mayor severidad del problema³⁵.

INTERVENCIONES/TERAPIAS/TRATAMIENTOS/MANEJO EM/SFC:

Al margen de los diferentes cuidados médicos estándar especializados (CMEE), a lo largo de las últimas décadas, se han propuesto distintas intervenciones, psicológicas y físicas, para el manejo de los pacientes con EM/SFC/SEID (Figura 1). Entre ellas destacamos: “la Terapia cognitiva conductual” (TCC), “La Terapia de Ritmo Adaptado” (TRA) o “Adaptated Pacing” y la “Terapia con ejercicio gradual” (TEG), administradas de forma individual o en combinación.

Diferentes grupos han realizado múltiples revisiones sistemáticas, para analizar la eficacia de las mismas, con conclusiones, muchas veces divergentes.



Figura 1. Terapias múltiples para el EM/SFC a tratar en el capítulo específico..

TERAPIA COGNITIVO CONDUCTUAL:

La TCC se basa en tres pilares fundamentales: programación del movimiento, control y manejo del estrés derivado de la enfermedad y reestructuración cognitiva, todo ello con un objetivo claro que es evitar la “kinesiofobia” o “miedo al movimiento/actividad” derivada del síndrome post-esfuerzo, que contribuye a perpetuar la discapacidad funcional de estos enfermos⁵⁸(Figura 2).

La TCC, es un modelo de terapia psicológica, utilizada para diferentes enfermedades crónicas. Esta opción terapéutica puede ser aplicada sola o en combinación con otras terapias, en adultos con EM/SFC/SEID. Inicialmente se propuso como un tratamiento efectivo (reduciendo los síntomas de fatiga), seguro, aceptable, que ha ido siendo avalado por un número creciente de ensayos clínicos de control aleatorio⁵⁹.

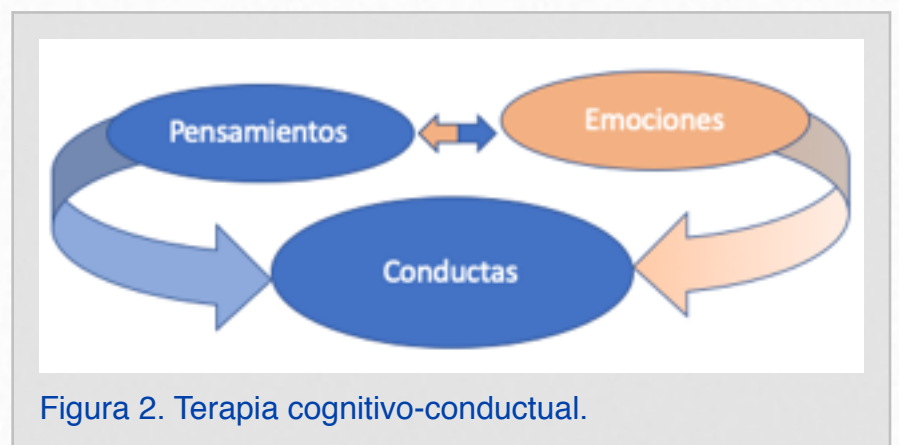


Figura 2. Terapia cognitivo-conductual.

Actualmente, la TCC se considera una estrategia con múltiples facetas, que pueden identificar y modificar comportamientos y creencias, con el objetivo final de reducir la severidad de los síntomas y mejorar la capacidad funcional de los pacientes. Como ejemplos de creencias a modificar: “más

sueño alivia la fatiga”, “es preferible evitar la actividad”, “ignorar los síntomas”, etc.^{60,61}.

Beneficios/Eficacia:

Un meta-análisis reciente, que incluye los cuatro principales “trials” no encontró diferencias significativas en la capacidad funcional de los sujetos tratados con TCC y el grupo control^{62,63}. El problema de este meta-análisis es, que no incluyó algunos “trials” de alta calidad con resultados positivos para la TCC, y que, además, contrasta con los resultados de la revisión Cochrane⁵⁹, que sugiere la efectividad de la TCC para reducir los síntomas de fatiga en estos pacientes.

Además, recientemente, se ha demostrado que un programa de TCC on line, acompañado de retroalimentación con psicólogos, mostró reducciones significativas en la percepción de fatiga, del estrés psicológico y mejora de la capacidad funcional de estos pacientes⁶⁴.

TERAPIA RITMO ADAPTADO (PACING):

La TRA, es una terapia ampliamente utilizada para pacientes para pacientes con dolor y con fatiga⁶⁵⁻⁶⁷, que ha sido insuficientemente evaluada, pero que muchos pacientes consideran de utilidad, siendo recomendada como terapia para pacientes con EM/SFC/EIE⁶⁸.

La base de la TRA, aplicada de forma individual, es monitorizar y planificar la actividad, con el objetivo de encontrar un

equilibrio entre actividad y reposo, y así evitar la exacerbación de la fatiga y/o cualquier otro síntoma en el paciente⁶⁹.

Los objetivos perseguidos incluyen: maximizar el nivel de actividad que se puede alcanzar con una cantidad de energía limitada, prevenir la exacerbación de los síntomas, evitar la discapacidad, favorecer la recuperación, y permitir el aumento gradual de actividades cuando el sujeto se sienta capacitado⁶⁹.

El modelo de TRA intenta “escuchar al propio organismo”, prestando máxima atención a los síntomas o signos que, como señales de alerta, indicarían un trastorno patológico, no recuperable por incrementos de la actividad. El hacer caso omiso a estas señales de alarma (fatiga y otros síntomas), induce exacerbaciones de la enfermedad y dificulta la recuperación fisiológica. Por el contrario, conseguir un buen ritmo de adaptación, favorece la recuperación natural y mejora la función a largo plazo⁶⁹.

Dicho en otros términos más sencillos, la filosofía final de esta terapia es, por un lado “hacer lo que se puede hacer”, y, por otro lado, “evitar lo que no se puede hacer”.

Metodología/Procedimiento:

El procedimiento de la TRA, se apoya en autoevaluaciones, que ayudan al sujeto a monitorizar su actividad y su energía. Esto implica que el paciente debe aprender a identificar las sensaciones que experimenta con lo que hace, monitorizando de forma repetitiva los niveles de actividad y los síntomas, permitiéndole planificar mejor su modelo de reposo.

Además, el profesional debe animar al enfermo a incrementar sus niveles de actividad, siempre dentro o por debajo de los límites que puedan exacerbar los síntomas⁶⁹(Figura 3).

El consejo a los pacientes con EM/SFC/EIE, para que adapten el ritmo de sus actividades (TRA), se basa en el hecho de que ellos se cansan con facilidad y en la recomendación “haz, tan sólo, lo que puedas hacer, dentro de tus límites”. En otros términos, “permanecer tan activo como sea posible”, pero evitar las recaídas producidas por cualquier sobreesfuerzo⁷⁰.

En la TRA podríamos establecer una serie de recomendaciones a seguir, resumidas en el decálogo siguiente (Figura 4):

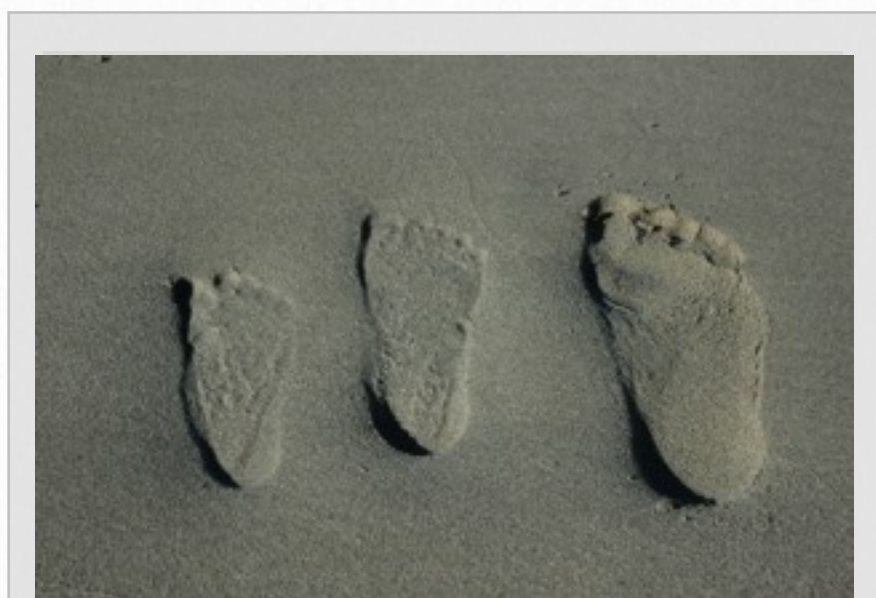
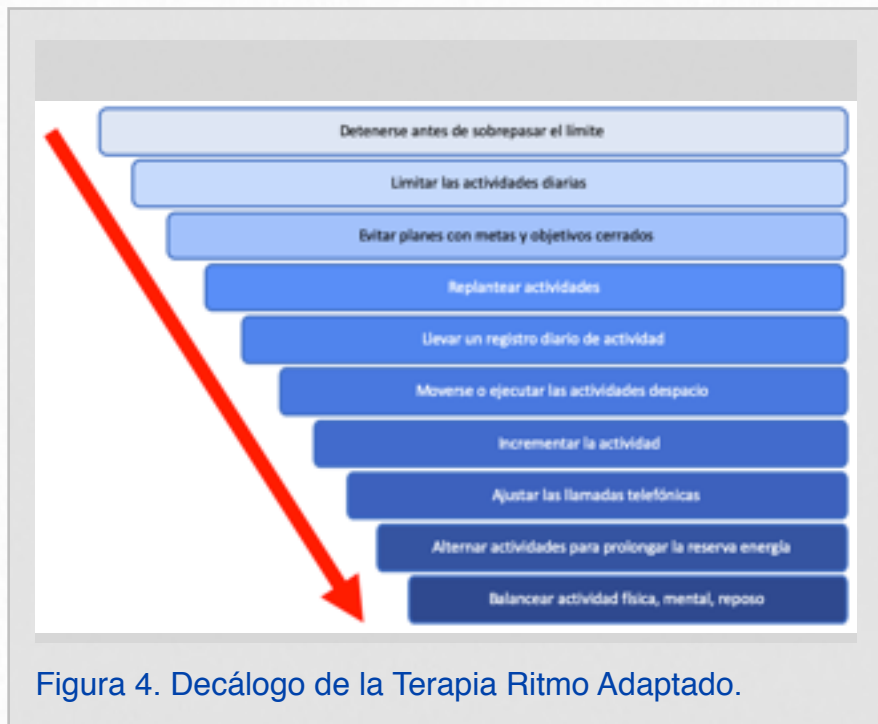


Figura 3. TRA: Incremento Individualizado de la Actividad

1. Detenerse antes de sentir que uno ha sobrepasado el límite:

Cuando el cansancio agradable se convierte en desagradable, cuando comienza la sensación de debilidad de brazos y piernas, cuando uno comienza a sentirse mal o enfermo, el paciente debe finalizar su actividad. Para esto es necesario, tal como describimos en la TCC, “aprender a escuchar al propio cuerpo”, que suele avisar cuando detecta algún problema.



2. Limitar las actividades de cada día:

Como el curso de la EM/SFC/SEID es fluctuante, parece importante, en condiciones normales, limitar las actividades de cada día. En pacientes no encamados, deben alternar las tareas: lavar un día, planchar otro día, etc. Sin embargo, cuando uno está encamado, debe adaptar su ritmo con el uso del teléfono, internet, etc. Y cuando uno está permanentemente cansado, debe acudir a su médico para que le reevalúe.

3. Evitar planes con metas y objetivos:

Aunque planear las actividades de cada día, está bien, esto podría ser negativo para la terapia de adaptación, TRA. Por ello, “no se deben plantear metas ni objetivos cerrados”, salvo una ligera autodisciplina, pero detenerse ante cualquier señal de sobrepasar los límites.

Así, cuando planifiquemos, “no debemos obligarnos” al cumplimiento estricto de esos planes u objetivos, sino que deberíamos limitarnos a cumplir, solamente, aquello que está dentro de nuestros límites, y detenerse ante cualquier señal de haberlos sobrepasado.

A la hora de planificar, deberíamos “dejar, siempre, una reserva de energía”, o establecer días o tiempos de descanso (1, 2 o más días, incluso 1 semana), tras situaciones de estrés o tareas fatigantes, que garanticen la recuperación de la energía.

4. Replantear actividades:

Un paciente con EM/SFC/EIE, debe hacer intentos para economizar esfuerzos innecesarios, replanteando las actividades diarias, con esa visión economicista.

Ejemplos: Lavar los platos no implica necesariamente secarlos, pueden dejarse en el escurridor y esperar a que se sequen solos. Ir a y realizar la compra, puede reducirse utilizando compra on line. Ir al hospital puede racionalizarse, intentando aprovechar viajes para pruebas, consultas, etc. en un mismo día.

5. Llevar un registro o diario:

Un registro diario de actividades o eventos estresantes, medicamentos, aparición de síntomas, etc. puede ser de utilidad, para evitar situaciones similares.

6. Moverse o ejecutar tareas despacio:

Otra forma de actuar durante la TRA, es afrontar, ejecutar, cada actividad o tarea, con más lentitud, más despacio. Esto, puede ayudar a prolongar la reserva energética, siempre que no tenga presiones al respecto. Para ello, hay que pensar y decidir, ¿qué tareas se pueden ralentizar?, para no incurrir en la superación de los límites de resistencia o aguante que tiene cada paciente.

7. Incrementar las actividades:

Las nuevas tendencias de TRA, aconsejan un ligero incremento de actividad, cada, “X” días. Sin embargo, esta opción debe afrontarse con la idea permanente de: “cuando el

sujeto desea incrementar las tareas, puede hacerlo, pero siempre escuchando su propio cuerpo y sintiéndose bien”.

8. Ajustar llamadas telefónicas:

Cuando uno utiliza el teléfono, especialmente en personas con afectaciones moderadas-severas, prolongar una llamada excesivamente, por encima de 30 o 40 minutos, puede suponer un problema. Con la TRA, se recomienda, llamar a personas con las que uno desea hablar, pero finalizar la conversación por motivos de salud, cuando uno siente algún dato de alarma o se le nubla el cerebro, para conseguir descanso y recuperación.

9. Prolongar niveles de energía por “cambiar/alternar” actividades:

Esta recomendación se traduce en alternar actividades con otras que utilicen músculos diferentes. Si estoy trabajando con la musculatura de los ojos (lectura), puedo cambiar a otra actividad que no los utilice, e implique otros grupos musculares (caminar).

Esto permite prolongar la actividad, al evitar la fatiga de los músculos que participan.

El cambio puede repetirse en sucesivas ocasiones, encadenando sucesivas etapas de actividad que impliquen músculos distintos y no generen fatiga.

10. Balancear actividad física, mental con reposo:

Es recomendable, especialmente cuando uno presenta una recaída, buscar el equilibrio entre actividad física, reposo, actividad mental, reposo, etc., pues, contribuye a una racionalización de las reservas energéticas.

En la medida que un sujeto mejora, los tiempos de reposo, pueden ir reduciéndose paulatinamente.

Beneficios/Eficacia:

La TRA ofrece a los profesionales un arma terapéutica que, sola o combinada con otras terapias, puede contribuir a la

reducción de los síntomas de los pacientes con EM/SFC^{75,78}.

TERAPIA CON EJERCICIO GRADUAL:

La TEG se ha propuesto, igualmente, como un tratamiento efectivo, mejorando la capacidad funcional, en relación a otras terapias pasivas, aunque pudiendo no ser bien aceptado por algunos pacientes.⁷².

La TEG comienza con la aplicación de los principios básicos del TRA, seguido de un incremento gradual y planificado de los niveles de actividad y ejercicio físico, que conduzcan a un aumento de la capacidad para emprender tareas de todo tipo (Figura 5). Para ello se ayuda al participante a enrolarse y participar en actividades y ejercicio aeróbico.

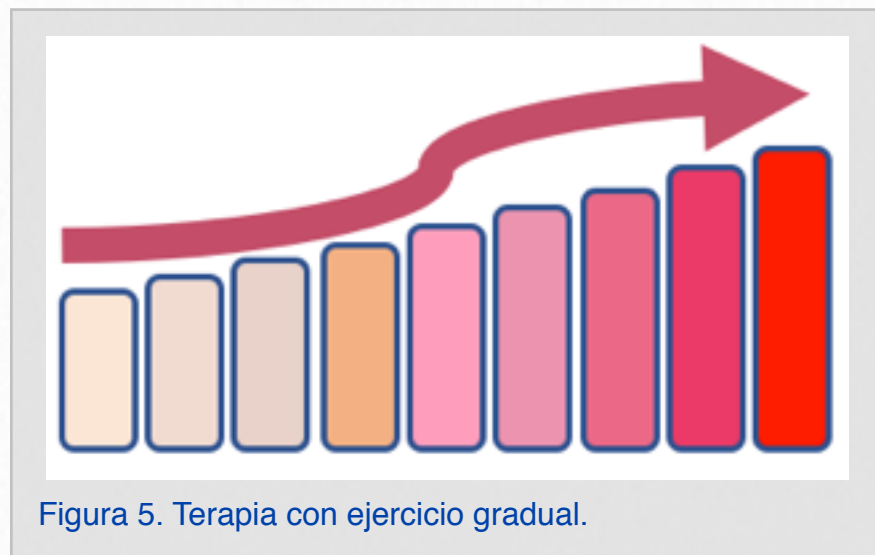


Figura 5. Terapia con ejercicio gradual.

Para iniciar un programa de TEG es, previamente imprescindible, una minuciosa valoración de la capacidad física y funcional del sujeto, entablando una negociación sobre los objetivos físicos y funcionales⁶.

De mutuo acuerdo, se establece y comienza un nivel básico de actividad, que sea fácilmente practicable y manejable. A partir de ahí se inicia un incremento “lento, gradual, cuidadoso, prudente”, de la duración de la actividad, individualizado para cada paciente, monitorizando la aparición de sensaciones y/o síntomas que alertarían del riesgo de exacerbación⁶.

Alcanzados los 30 minutos de duración de la actividad/ejercicio de baja intensidad, se procede a un incremento “lento, gradual, cuidadoso, prudente”, de la intensidad, monitorizando cualquier sensación, síntoma o signo de alerta o riesgo de exacerbación. La frecuencia cardíaca puede ser también de utilidad como parámetro de monitorización, siendo reco-

mendado por NICE, un objetivo del 50-70% de la frecuencia cardíaca máxima⁶.

Conviene diferenciar los conceptos de Actividad Física, Ejercicio Físico y Deporte.

Actividades de la Vida Diaria (AVD): son aquellas actividades que se requieren en la vida cotidiana, como son las de higiene y personal

Actividad Física: todo movimiento corporal producido por la contracción de los músculos esqueléticos que causan gasto energético.

A:F. sueño + A.F. Trabajo + A.F. tiempo libre = A.F. Total.

Ejercicio Físico: tipo de actividad física planificada, estructurada, repetitiva e intencionada con el objetivo de mantener y/o mejorar uno o más componentes de la forma física.

Deporte: Juego o sistema ordenado de prácti-

Tabla 8. Diferenciación de los distintos tipos de actividad física, desde las AVD hasta el deporte

Beneficios/Eficacia:

El objetivo principal de esta terapia, es revertir la inactividad física en la que se sumergen los pacientes con EM/SFC/EIE. Fruto de ella, disminuyen su capacidad funcional (condición física y fuerza) y empeoran su percepción de esfuerzo, contribuyendo a perpetuar la enfermedad. Esa situación les hace más vulnerables, y como consecuencia de estos cambios, pueden desarrollar síntomas con cualquier actividad que supere su baja tolerancia.

Sin embargo, muchos autores piensan, que estos cambios negativos pueden ser modificados e incluso revertidos. La TEG mejoraría la condición física, la fuerza, y la percepción del esfuerzo, consecuentemente se iniciaría una reducción de los síntomas como consecuencia de la actividad/ejercicio físico.

La TEG, probablemente reduce la fatiga y mejora la capacidad funcional, cuando lo comparamos cuidados médicos estandar especializados (CMEE) y/o con terapias pasivas⁶³.

En el PACE trial, se demostró, que la TEG administrada directamente por personal especializado, es una terapia efectiva para los pacientes con EM/SFC/SEID, consiguiendo una reducción de la fatiga y una mejora en la capacidad funcional de estos sujetos⁶².

El GETSET trial, demostró que estos mismos pacientes se benefician igualmente, cuando la TEG se administra de forma indirecta, con menor apoyo de especialistas, mediante un programa de autoayuda con ejercicios guiados, durante 12 semanas⁷³.

En este estudio, se describió, un descenso de 4.2 puntos (IC 95% = 2,3-6,1) en la puntuación de fatiga, y un aumento de la puntuación de su capacidad funcional de 6,3 puntos (IC 95% = 1,8-10,8).

En este mismo trabajo, se objetivó una mejoría más significativa en los pacientes con mayor grado de afectación, que partían con una condición física basal peor. Esto confirmó que, incluso los pacientes con EM/SFC más severa, se benefician de la TEG⁷³.

Ahora bien, si analizamos el conjunto de los resultados, tanto del PACE como del GETSET trial, no encontramos suficiente evidencia para considerar la TEG como un tratamiento efectivo de la enfermedad. En el PACE, solamente el 25% de los pacientes mostró mejoras claras en el conjunto de su salud. En el GETSET trial, tan sólo el 18% mejoraron mucho el conjunto de su salud, vs el 5% en el grupo control, y solamente el 15% aliviaron claramente sus síntomas, vs un 6% en el grupo control⁷⁴.

En la última revisión de la Cochrane Library, de 2019, sobre la “TEG en pacientes con EM/SFC”, se encontró una reducción significativa de la fatiga, con evidencia moderada, al final de los tratamientos, que oscilaron entre 12 y 26 semanas de duración, utilizaron principalmente ejercicio aeróbico (caminar, nadar, bicicleta, baile), y se desarrollaron a diferentes intensidades (desde muy baja hasta muy intensa)⁷⁵.

Con los resultados comentados, para algunos, la TEG, con o sin TCC, llegó a ser considerada el “Gold Estándar” para el tratamiento de la fatiga en los pacientes con EM/SFC/SEID^{61,63,74}.

La diferencia entre la TEG y la TCC, en la reducción de la fatiga, fue muy pequeña o nula, con moderada evidencia de lo descrito⁷⁵.

Con baja evidencia, se encontró que la TEG comparada con la TRA, reduce ligeramente más la fatiga, al final del tratamiento y tras un seguimiento a largo plazo. Igualmente, con baja evidencia, se demostró que la TEG, podría mejorar, ligeramente más que la TRA, la capacidad funcional, la depresión y el sueño⁷⁵.



Figura 6. Beneficios vs Perjuicios TEG.

Salvo cuando comparamos la TEG y la TRA, en ningún otro caso quedó suficientemente claro, que los beneficios se mantengan en el tiempo; pues, la evidencia de reducción encontrada fue muy baja, a las 50-72 semanas de seguimiento⁷⁵.

Por tanto, cuando comparamos la TEG con otras opciones terapéuticas activas como la TCC y la TRA, los resultados sobre los beneficios del ejercicio, no son definitivos, en ocasiones contradictorios. Por eso, existe un debate abierto sobre la eficacia y la relación beneficio/riesgo de cada una de las terapias. La TEG no es ajena a es mismo debate, por lo que a continuación exponemos los efectos adversos.

Efectos Adversos:

Después del PACE trial, como muchos pacientes estaban preocupados por los efectos adversos de la TEG y por el tipo de ejercicio que los podría provocar, en el GETSET trial, se prestó especial atención a ellos.

En ambos trials^{62,76}, encontraron escasas diferencias en el número de eventos adversos serios, apareciendo en un 28% de los pacientes que recibieron TEG con autoayuda, vs un

23% en los que recibieron tan sólo cuidados médicos tradicionales⁷³.

En la revisión sistemática de la Cochrane Library, en ninguno de los casos, se pudo demostrar, pues la evidencia fue muy baja, la ausencia de efectos adversos⁷⁵.

A pesar de todo lo dicho, hay un grupo de autores que consideran a la TEG peligrosa e inadecuada para los pacientes con EM/SFC/SEID.

Estos autores piensan que, debido a las dificultades relacionadas por los pacientes que siguieron programas de TEG, y basándose en sus experiencias, cualquier actividad que exceda los límites del paciente, como sucede en la TEG, no debería ser incluida en el tratamiento de los pacientes con EM/SFC/EIE.

Desde la publicación de los resultados del PACE trial⁶², se ha establecido una polémica, que continúa (Figura 6), entre autores que defienden las conclusiones del mismo⁷³⁻⁸², y críticos que dudan de la evidencia sobre los beneficios de las terapias utilizadas en el PACE⁸³⁻⁹³.



Varios autores muestran un espíritu crítico hacia las conclusiones de la Cochrane Library sobre la TEG en pacientes con EM/SFC/EIE⁸⁸, apuntando que no existe evidencia suficiente para afirmar que la TEG en estos pacientes, es eficaz y segura^{85,88,94}. Tras la concienzuda revisión en 2018, concluyen que hay pocos estudios (2) que se centren en el análisis de la seguridad y efectos adversos a largo plazo, lo cual no autoriza a garantizarla o descartarlos⁸⁹.

Además, con otro enfoque, algunos afirman, simplemente, que las TCC y la TEG, no recuperan la capacidad de los pacientes para volver al trabajo, ni siquiera a tiempo parcial, aunque reconocen que los más inactivos, tendrán un peor pronóstico laboral^{95,96}.

Ante semejante controversia, no está de más conocer la opinión de los propios pacientes, quienes confirman, hace tiempo, la variabilidad en las respuestas a las diferentes terapias⁵².



Figura 7. Beneficios del ejercicio físico en la salud.

Metodología/Procedimiento:

Muchos de los pacientes con EM/SFC no realizan tratamientos por múltiples razones. En primer lugar, porque encuentran profesionales, escépticos ante la enfermedad, que la minusvaloran y no la tratan adecuadamente. En segundo lugar, por la carencia de oportunidades para recibirlo en su entorno habitual, con desigualdad de oportunidades en el sistema sanitario. En otras ocasiones por sus propias limitaciones, entre las que la falta de medios económicos, derivada de su incapacidad laboral, representan un factor importante para adherirse y afrontar las terapias.

Sin embargo, la mayoría de estos pacientes, pueden necesitar en algún momento del curso de su enfermedad, un programa terapéutico y rehabilitador integral, que incluya tratamiento médico, soporte psicológico y terapia ocupacional, que le permite la vuelta a su actividad personal, social, escolar o laboral.

Normalmente, los pacientes con esta enfermedad, tienden a reducir su nivel de actividad o ejercicio, para minimizar o evitar empeoramiento de sus síntomas⁴⁸.

El “Surgeon General” ha sugerido, que un entrenamiento aeróbico moderado (paseo de prisa, bicicleta, natación, etc.), durante 30 minutos, 3 veces a la semana, puede mejorar significativamente la salud y, a la vez, mejorar la calidad de vida de los sujetos sin discapacidad funcional⁹⁷. Estas afirmaciones iniciales, han ido corroborándose y ampliándose con el paso del tiempo⁹⁸⁻¹⁰⁰(Figura 7).

La TEG junto con la TCC, se han postulado, ambas, hace tiempo, como terapias parciales, pero complementarias, que han demostrado ser de utilidad en los pacientes con EM/SFC^{101,109}. Esta hipótesis se ha ido confirmando con posterioridad^{73-75,77-82}.

En general, la población con EM/SFC, necesita ser motivada a realizar tareas físicas e intelectuales, comenzando de una forma que no genere el SEPE. Los pacientes con EM/SFC, pueden realizar actividades similares, sin mostrar empeoramiento de sus síntomas, siempre que se realice por debajo del 40% de su VO₂ pico¹⁰³. A partir de ahí, si la tolerancia al ejercicio mejora, la duración primero y la frecuencia semanal después, pueden ser incrementadas.

Componentes del programa:

¿Cuál es el mejor ejercicio para los pacientes con EM/SFC?

Para determinar la respuesta a esta cuestión, nos basamos en un meta-análisis de las experiencias previas¹⁰⁴, y

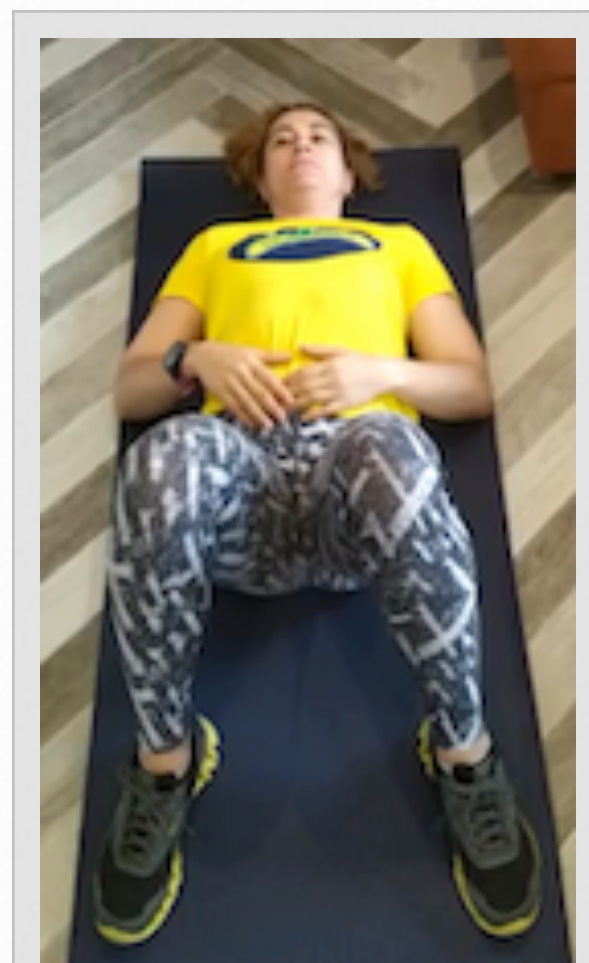


Figura 8. Actividades realizadas en el propio domicilio del paciente

en base a ello, observamos que la mayoría de los trabajos fueron realizados en mujeres, la principalmente adultas, y en algún caso también niñas.

Cualquier programa de TEG, debería ser la continuación y el complemento de una TRA, en el cual los pacientes desarrollasen sesiones de aprendizaje, ejecución y monitorización de las actividades.

Es frecuente que las actividades y ejercicios, se prescriban mediante tablas genéricas, no individualizadas, sin un seguimiento adecuado, ni a distancia y mucho menos presencial. Las razones son múltiples, falta de protocolos, profesionales experimentados, falta de proximidad, coste económico, etc. Las consecuencias finales se resumen diciendo: hay una prescripción y adherencia inadecuada a los programas, con efectos negativos sobre el paciente, de sobra conocidos.

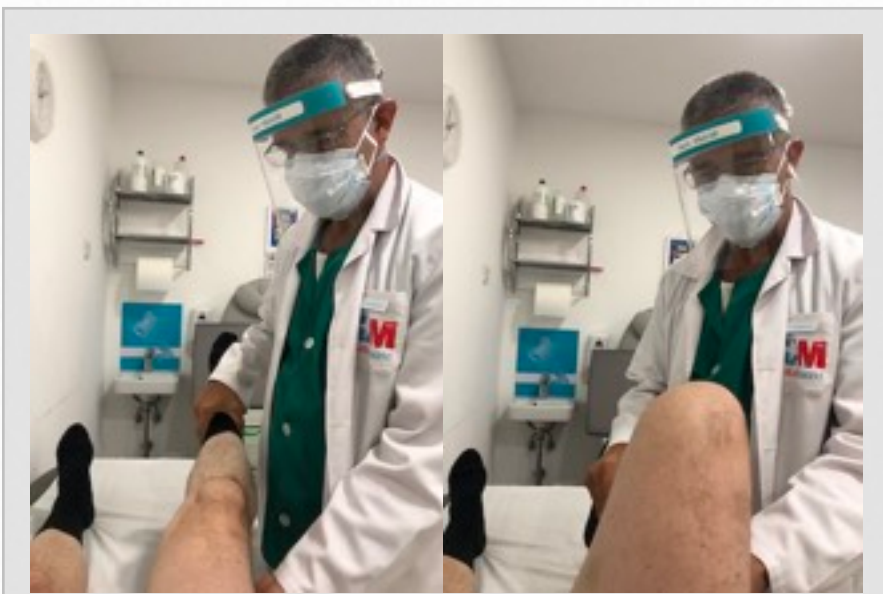


Figura 9. Ejercicios pasivos en pacientes severos.

Por ello, todo programa debe incluir una cantidad determinada de sesiones presenciales, y otras realizadas en el propio domicilio del paciente (Figura 8).

El número de sesiones presenciales, podrían ser 10-11 sesiones, distribuidas a lo largo de 4-5 meses, con el objetivo de explicar, enseñar a ejecutar y posteriormente monitorizar las actividades del programa¹⁰⁰.

El número de sesiones en domicilio debería alcanzar las 5 cada semana¹⁰⁴.

El tipo o modalidad de actividad física recomendada y preferida es el aeróbico, entre los cuales el caminar/paseo son

especialmente aconsejados, aunque la natación y el pedaleo también deben proponerse, Siempre, previo pacto con los pacientes, adecuado a la condición de partida y a los niveles de aceptación/tolerancia de los pacientes¹⁰⁴.

Los ejercicios de estiramiento, equilibrio, fuerza y relajación, pueden añadirse a las sesiones del programa, pero siempre considerándolos como un tratamiento independiente, complementario, pero no efectivo para los pacientes con EM/SFC.

Dicho esto, con carácter general, podríamos apuntar algunas recomendaciones iniciales, para los pacientes de EM/SFC con grados de afectación moderada-severa:

Enfermos Severos: En estos pacientes, con gran deterioro funcional, encamados o confinados en domicilio, el objetivo es mantener/recuperar la movilidad y la musculatura. Para ello, se recomiendan ejercicios de rango articular y estiramientos que aumenten la motilidad según tolerancia.

Estas actividades pueden realizarse, inicialmente, de forma pasiva (Figura 9), con pocas repeticiones y descansos prolongados, bajo la supervisión de un profesional experto, para evitar el desencadenamiento de los síntomas por la actividad.

Enfermos menos severos: En estos pacientes, con afectación algo menos severa, se incluyen ejercicios de rango articular y estiramientos, comenzando con duraciones no superiores a 90 segundos que garanticen la utilización del metabolismo anaeróbico como fuente principal de energía. Los pacientes necesitan períodos de descanso para evitar SEPE y conseguir recuperación completa. En pacientes con hipotensión ortostática, los ejercicios pueden y deben realizarse tumbado, evitando la bipedestación o la sedestación, que podrían desencadenar los síntomas.

Cuando mejora la resistencia, pueden introducirse ejercicios de paseo, inicialmente dentro de casa, y ejercicios de fuerza con bandas elásticas o con pesos de 0,5-1 kg. Este tipo de ejercicio debe realizarse con intervalos cortos, que garanticen la obtención de energía por la vía anaeróbica.

Enfermos moderados: En estos pacientes, menos afectados, el ejercicio puede comenzar caminando o pedaleando en bicicleta estática sin prisa. En los pacientes con dificultades

de equilibrio, debe evitarse la bicicleta en la calle, recomendándose el Tai Chi y el Yoga como complemento de gran utilidad para ellos.

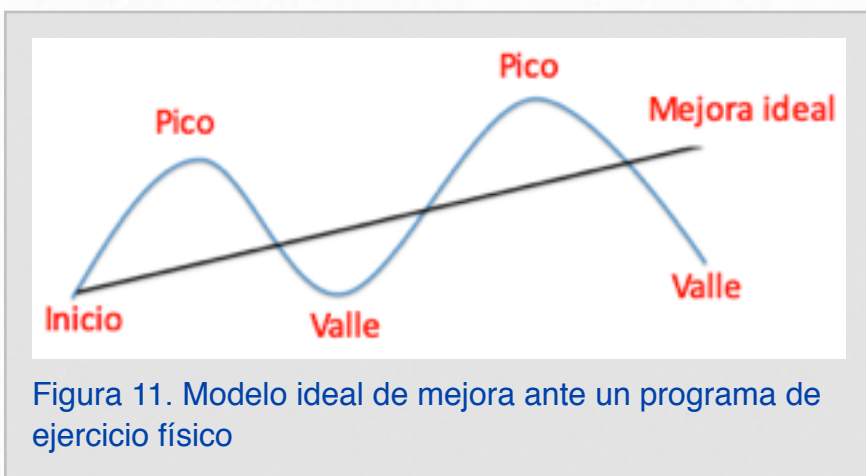
Estos pacientes podrían plantearse trabajo parcial, cuando alcancen una capacidad funcional del 60%, o trabajo completo, cuando su capacidad alcance el 70% de su funcionalidad. La capacidad para trabajar fuera de casa depende, también, de sus responsabilidades dentro de casa.

La duración inicial de cada sesión de ejercicio aeróbico, debe estar entre los 5-15 minutos, para, gradualmente ir aumentando y, alcanzar los 30 minutos por sesión¹⁰⁴.

La intensidad del esfuerzo podría determinarse en base a la frecuencia cardíaca, estimándola mediante la fórmula de $[(220 - \text{Edad}) * 0,75]$, con la intención de evitar el sobreesfuerzo que pueda ocasionar cualquier rasgo de SEPE¹⁰⁴.

Preliminares a TEG:¹⁰⁵

Antes de iniciar cualquier programa de TEG, es muy importante dedicar algunas sesiones de preparación, que pueden incluir los siguientes ítems:



Explicar al paciente ¿Qué es? la TEG:

La TEG es un programa de actividad gradual, que comienza con esfuerzos pequeños, ajustados a su nivel de capacidad, que se harán progresivos y, le ayudarán a sentirse menos cansada, mejorar su condición física, reducir las dificultades para afrontar las actividades de su vida diaria y recuperar actividades que había dejado. En una publicación reciente, se critica la actuación del GET como pauta de tratamiento. En este sentido, conviene aclarar el concepto de actividad física y ejercicio físico (Tabla 8). Así vemos que la actividad física, incluye las actividades cotidianas a las que el paciente

debe adaptarse, de acuerdo a su estado u capacidad. El ejercicio físico incluye una serie de actividades pautadas que puede, en algunos casos sobrepasar las posibilidades reales de cada paciente.

Desmitificar el daño que pueda producir:

Ante el temor que muestran muchos pacientes a empeorar con cualquier aumento de actividad, debemos explicar, que hay suficientes datos que avalan esta terapia, sin ocultar la posibilidad de efectos secundarios, pero ocasionados, a nuestro modo de ver, por una inadecuada prescripción o seguimiento del programa. Un programa de ejercicio gradual o, si lo prefieren, un programa de actividad física básica individualizada (AFBI).

Reflexionar sobre las experiencias previas con ejercicio:

Es posible que, en el pasado, el paciente haya presentado un agravamiento de sus síntomas tras un programa de ejercicio. Puede haber muchas razones por las que el ejercicio no actuó en su favor: comenzar a una intensidad demasiado elevada, progresar demasiado rápido, intentar un ejercicio que antes toleraba pero que ahora le ocasiona problemas.



Destacar las evidencias de los beneficios del ejercicio:

Además de los beneficios ya destacadas para la salud¹⁰⁵, un programa de ejercicio gradual, puede mejorar la eficiencia de su corazón, pulmones, circulación y ayudar a gestionar mejor las demandas de la vida diaria. Igualmente mejorará

su condición física, aumentando la fuerza, resistencia, movilidad articular, equilibrio (Figura 10).

Contribuye a mejorar la calidad de su sueño, a combatir las infecciones, eleva el estado de ánimo y el humor, manteniendo las relaciones sociales. .

Explicar el círculo vicioso de la inactividad:

Cualquier enfermedad crónica y la EM/SFC en particular, hacen que los pacientes reduzcan su nivel de actividad, reduciendo su condición física y alterando su sueño, sus ritmos hormonales, su sistema inmune y su estado de ánimo. Todo ello le hace rechazar todavía más la actividad, creándose un círculo vicioso, que es necesario romper.

El paciente entra en un modelo errático de reposo actividad denominado "boom and bust", en el que los pacientes tienen días buenos "fase boom" y días malos "fase bust". En los días buenos el paciente se encuentra bien, intentando hacer todo; en los días malos, el paciente se encuentra mal, muy cansado, superado por los síntomas de la enfermedad, o incluso incapaz de cualquier actividad.

Antes de comenzar cualquier programa de TEG o AFBI, es importante modificar ese modelo descrito. Introducir un pro-

Actividad Física Básica Individual (AFBI). Es una propuesta de actividad física, aprovechando las actividades básicas de la vida diaria del paciente y complementando las con una serie de ejercicios sencillos, ajustados a las capacidades del paciente. Se distribuye en forma de "píldoras de actividad".

Nivel 0: Realizar las actividades de la vida diaria, distribuidas a lo largo del día.

Nivel 1: Actividades o ejercicios básicos, donde se escogen dos o tres ejercicios y se realiza una o dos repeticiones de cada uno, pero varias veces al día. Con ello se consigue que la suma total al día puedan ser 8/10 repeticiones, sin apenas desgaste físico.

Nivel 2: En función de la aceptación, podríamos ir aumentando, disminuyendo las repeticiones, e incluso eliminando alguna píldora, si se produce un "BUST ó BAJÓN". Las actividades deberían monitorizarse periódicamente, presencialmente o por remoto.

Nivel 3: Aumentar el número de actividades/ejercicios, una vez superado el nivel 2.

Figura 11. Explicación de la Actividad Física Básica Individual (AFBI).

grama de TEG o AFBI es el camino para romper el círculo vicioso descrito y cambiar el modelo "boom and bust" (Figura 11).

Etapas de un programa de TEG o AFBI: modificado de¹⁰⁵:

* Estabilizar su rutina diaria.

* Comenzar a realizar estiramientos regulares.

* Decidir un objetivo y elegir el tipo de actividad/ejercicio preferido.

* Valorar su condición clínica y funcional, mediante una Test de esfuerzo cardio-pulmonar (Ergoespirometría).

* Establecer su nivel de actividad inicial (tipo, duración, frecuencia, intensidad).

• Aprende a diferenciar la respuesta normal y anormal a una actividad/ejercicio.

* La mayor duración, puede conseguirse con sesiones parciales, "píldoras", que se van sumando a lo largo del día..

* Incrementar la intensidad de las sesiones de su actividad/ejercicio.

* Monitorizar la respuesta al programa.

* Ajusta las cargas del programa.

1. Estabilizar su rutina diaria:

Para ello es necesario realizar un registro diario, durante una semana de los tiempos de: sueño, descanso, actividad, diferenciando intensidades bajas, medias y altas.

En base a esto debemos regularizar la cantidad diaria de actividad, equilibrando los 7 días de la semana y evitar el modelo "boom and bust", balanceando los niveles de actividad dentro de cada día.

2. Comenzar a realizar estiramientos regulares:

Estabilizada la rutina diaria, el paciente puede comenzar a realizar estiramientos que reduzcan los problemas derivados

de haberse vuelto inactivo. Así mejorará la flexibilidad de sus unidades músculo-tendinosas, haciendo su movimiento más amplio y libre. También puede evitar tensiones y calambres, ayudando a conseguir relajación.

Los beneficios del estiramiento aparecerán y se mantendrán con la regularidad de su práctica. Esta puede realizarse en diferentes momentos del día, pudiendo hacerse al levantarse, antes de acostarse, antes y/o después del ejercicio aeróbico elegido (caminar, pedalear, nadar, bailar, etc.).

3. Decidir un objetivo y elegir el tipo de actividad/ejercicio:

Tras una semana, se suele conseguir estabilizar la realización de estiramientos. A partir de ella podemos introducir una sesión de actividad o ejercicio físico, al margen de las actividades cotidianas.

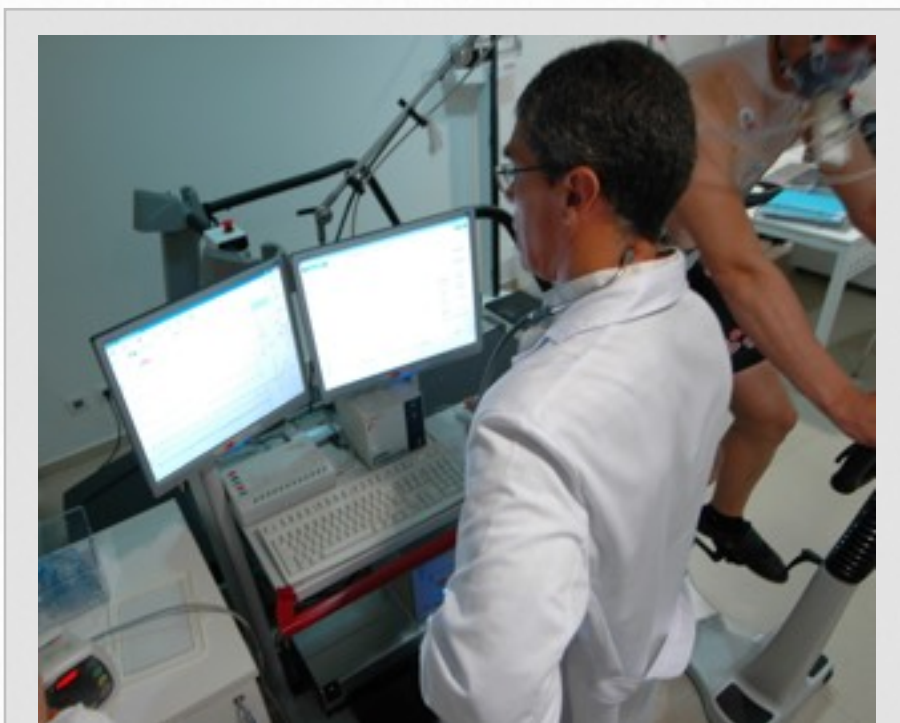


Figura 13. Realización de la Ergometría de esfuerzo para el diagnóstico de la fatiga compatible con la EM/SFC y su posterior prescripción de la actividad física.

El tipo de actividad/ejercicio elegido, debe ser relevante (que pueda ser útil), accesible (fácil de hacer), asumible (de acuerdo a tus capacidades), disfrutable (fácil de mantener y con el que no sufras sino todo lo contrario), para poder mantener una regularidad y alcanzar los objetivos del mismo.

4. Valorar tu condición clínica y funcional:

Mediante un test de esfuerzo cardiopulmonar (ergoespirometría), se obtiene una foto de alta definición de tu salud y de

tu capacidad física. Esto permitirá garantizar la seguridad de tu participación en el programa de TEG o AFBI, y ajustar de forma personal e individualizada las cargas (duración, frecuencia, intensidad, progresión) que, progresivamente, te vas a ir aplicando (Figura 13). Ver capítulo 6.

5. Establece tu nivel basal de actividad:

En la TEG o AFBI, es muy importante establecer una carga inicial que, ya, durante la primera semana, sea asumible, de acuerdo a tu condición clínica y funcional, para evitar un sobreesfuerzo que aumente los síntomas de tu enfermedad (EIE).

El nivel inicial, es el que puede afrontarse un día malo (bust), y no el que podría afrontarse un día bueno (boom) en los que la carga inicial podría parecer demasiado fácil e inadecuada.

Además, esa carga inicial será tal, que pueda mantenerse con una frecuencia de 5 días por semana. De lo contrario, es una carga excesiva.

A partir de ahí, hay una máxima que debe cumplirse siempre: “Haz lo que tengas planeado hacer, no aquello que tu sientas puedas hacer”.

6. Aprende a diferenciar las respuestas normales y anormales a la TEG o AFBI:

No debe preocuparte, no debe asustarte, porque es frecuente pero fisiológicamente normal cuando, durante o tras ejercicio, percibas: aumento de la frecuencia de respiración, incremento del pulso cardíaco, aumente tu sudoración, hechos, todos ellos, normales y transitorios.

Tampoco te preocupes si tus músculos están pesados, ligeramente rígidos y te encuentres físicamente cansado. Es una respuesta frecuente pero fisiológicamente normal, aunque en pacientes con EM/SFC pueden ser algo más intensos, pero te ayudarán a descansar y dormir mejor.

Sin embargo, aunque poco probable, si presentas dificultad respiratoria con pitos, opresión o dolor torácico; mareos o colapso/síncope con ejercicio, debes considerarlo una respuesta anormal, que exige consulta con tu médico.

7. Incrementa la duración de las sesiones:

Una vez finalices la primera semana del programa, con la carga que corresponde a tu nivel inicial, puedes comenzar el aumento en la duración de las sesiones, a un ritmo, nunca superior, al 20% de incremento del tiempo de cada sesión, cada semana. Esto lo seguirás haciendo progresivamente, hasta alcanzar una duración de 30 minutos por sesión, con una frecuencia de 5 días por semana.

Evidentemente los incrementos de carga pueden generar, pesadez y rigidez muscular, pero son lógicos y si mantienes el programa, te adaptarás a ellos. Los estiramientos pueden minimizar estas sensaciones, favoreciendo tu adaptación.

Si al final de la semana, no te has adaptado completamente, prolonga la misma carga otra semana, y piensa en realizar incrementos menores al 20% cada semana.

8. Incrementa la intensidad de las sesiones:

Cuando alcances los 30 minutos en 5 sesiones a la semana, podemos plantear un incremento en la intensidad, para mejorar la condición física. Estos incrementos, sobre todo inicialmente, no tienen que aplicarse a todo el tiempo de la sesión, sino que pueden ir introduciéndose paulatinamente en ellas.

Ejemplo: Si tu ejercicio era caminar, puedes aumentar la velocidad de paseo, puedes caminar en zonas de pendiente, puedes caminar transportando una pequeña carga (peso).

Los incrementos de duración e intensidad, deben de ser cuidadosamente aplicados, con gran progresividad para evitar la exacerbación de los síntomas (Figura 13). Esto que denominamos “Setback, Vuelta atrás o Retroceso”, puede y suele ocurrir en los pacientes con EM/SFC, como parte del proceso de recuperación.

Existen dos tipos de “Setback o Retroceso”, uno que no tiene mucho que ver con la enfermedad, y el otro relacionado con la EM/SFC. El primero, se manifiesta con los síntomas de una infección: aumento de temperatura, goteo nasal, tos, etc. El segundo, se caracteriza por la agudización de uno de los síntomas derivados de la enfermedad, normalmente tras un trastorno del sueño, un estrés emocional o un exceso en la TEG o AFBI.

En el primer caso, el paciente simplemente ha cogido una infección, debe reducir la cantidad, o incluso cesar totalmente, el ejercicio hasta retornar a su programa de TEG o AFBI.

En caso de un Setback o Retroceso relacionado con EM/SFC, el paciente debe continuar su programa de TEG o AFBI con la carga correspondiente, para la mejora de su capacidad.



Figura 14. Incremento ponderado de la carga en las sesiones.

En estos casos, muchas veces, erróneamente, se asume que aumento de los síntomas equivale a daño. Nada más lejos de la realidad, el continuar con la actividad/ejercicio, al mismo nivel, hará que el paciente deje de sentirse mal y co-

mience a encontrarse mejor. Por el contrario, un descanso le puede hacer, iniciar un descenso de su capacidad física, perdiendo lo que había ganado.

9. Monitorizar la respuesta:

Es importante, periódicamente, valorar la respuesta al programa con TEG o AFBI. Valorar la adherencia al programa, registrar los Setbacks o Retrocesos sufridos y su manejo, evaluar tu nueva capacidad funcional. Esto puede hacerse de forma menos o más precisa, utilizando entrevista o combinando la entrevista con una nueva prueba de esfuerzo cardiopulmonar o ergoespirometría.

10. Ajuste de las cargas del programa:

Con los datos anteriores, podemos planificar nuevas cargas, que serán incrementales o estables, en función de la capacidad obtenida y de los objetivos que nos planteemos en cada paciente.

11. Hoja registro actividad.

Lleva un registro de todas las actividades, anotando su tolerancia o efectos secundarios, positivos o negativos. En cada sesión apuntamos las sensaciones durante y después de cada sesión.

CONCLUSION/Opinión de los Autores:

* Tras más de 3 décadas de estudio y dedicación a la valoración clínica y funcional y a la prescripción de ejercicio o actividad física, en sujetos sanos y en poblaciones con patologías diversas, entre ellas más de 800 pacientes con sospecha o diagnóstico de EM/SFC, creemos firmemente, que la TEG o AFBI puede ser una herramienta preventiva, terapéutica y rehabilitadora, eficaz y carente de reacciones adversas.

* Para ello es necesario, “condición sine qua non”, que lo hagamos de **forma individualizada**, siguiendo todas las recomendaciones preliminares y las distintas etapas que apuntamos en éste y otros capítulos.

* La valoración clínica y funcional, mediante prueba de esfuerzo cardiopulmonar o ergoespirometría, permitirá personalizar e individualizar, el tipo de actividad o ejercicio, las car-

gas iniciales de trabajo y la progresión de las mismas (frecuencia, duración e intensidad).

* De lo contrario, podemos encontrarnos con una respuesta anómala, lejos de la adaptación fisiológica, con exacerbación de síntomas, que dificultan la continuidad del programa y por tanto la eficacia del mismo.

* Conocemos, y así lo hemos descrito, la existencia del EIE, y asumimos que los desencadenantes principales se relacionan con el estrés físico y/o emocional. La TEG, o en su caso la AFBI, aplicada de forma inadecuada por manos inexpertas, hecho frecuente, puede ocasionar consecuencias o efectos adversos nefastos, creando una opinión colectiva de rechazo a este tipo de tratamientos.

* Sin embargo, cuando aplicamos las precauciones debidas, cumplimos las etapas y el procedimiento adecuado, el paciente, aunque pueda desarrollar inicialmente síntomas leves, transitorios, se recuperará de ellos y mejorará su capacidad y calidad de vida. Con la TEG o AFBI recuperamos e integramos la actividad/ejercicio físico, siempre de forma individualizada, favoreciendo su independencia, al margen de los beneficios generales: reducción del riesgo cardiovascular, mejora del estado de ánimo, etc.

* Para finalizar, más allá del debate abierto, que sabemos continúa, en nuestra opinión, consideramos que la TEG o AFBI precedida de la TRA y combinada con la TCC, correctamente aplicados, son de gran utilidad en los pacientes con EM/SFC, siempre que consigamos poner a nuestros pacientes en manos de equipos multidisciplinares que puedan proporcionar los cuidados adecuados de la enfermedad.

BIBLIOGRAFÍA:

1. Guillian A. *Epidemiological study on an epidemic, diagnosed as poliomyelitis, occurring among the personnel of Los Angeles County General Hospital during the summer of 1934. Public Heal Bull. 1938;240:1-90.*

2. Ramsay AM. *Encephalomyelitis in North West London. An Endemic Infection simulating Poliomyelitis and Hysteria. Lancet. 1957;270:1196-200.*

3. Acheson ED. A New Clinical Entity? *Lancet*. 1956;267:789–90.
4. 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(3):387–9.
5. Fukuda K, Straus SE, Hickie I et al. The Chronic fatigue syndrome: a comprehensive approach to its definition and study. International Chronic Fatigue Syndrome Study Group. *Ann Intern Med* [Internet]. 1994;121(8):953–9. Available from: http://www.ncf-net.org/patents/pdf/Fukuda_Definition.pdf
6. NICE. Chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis (or encephalopathy): diagnosis and management (NICE guidelines CG53). *Chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis (or encephalopathy): diagnosis and management (NICE guidelines CG53)*. 2007.
7. Carruthers B., A.K. J, K.L. DM, D.L. P, N.G. K, A.M. L, et al. Myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: Clinical working case definition, diagnostic and treatment protocols. *J Chronic Fatigue Syndr*. 2003;11(1):7–115.
8. 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(4):327–38.
9. Fink P, Schröder A. Redefining myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2015;314(1):85.
10. World Health Organization. <http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2015/>. 2015.
11. Twisk F. Myalgic Encephalomyelitis, Chronic Fatigue Syndrome, and Systemic Exertion Intolerance Disease: Three Distinct Clinical Entities. *Challenges*. 2018;9:19.
12. Estévez-López F, Mudie K, Wang-Steeverding X, Bakken IJ, Ivanovs A, Castro-Marrero J, et al. Systematic Review of the Epidemiological Burden of Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome Across Europe: Current Evidence and EUROMENE Research Recommendations for Epidemiology. *J Clin Med*. 2020;9(5):1557.
13. Dowsett EGGE, Goudsmit E, Macintyre A, Shepherd CB. Report from the National Task Force on Chronic Fatigue Syndrome (CFS), Post Viral Fatigue Syndrome (PVFS), Myalgic Encephalomyelitis (ME). Westcare. 1994;1–133.
14. Líndal E, Stefánsson JG, Bergmann S. The prevalence of chronic fatigue syndrome in Iceland - A national comparison by gender drawing on four different criteria. *Nord J Psychiatry*. 2002;56:273–7.
15. Nacul LC, Lacerda EM, Pheby D, Campion P, Molokhia M, Fayyaz S, et al. Prevalence of myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS) in three regions of England: A repeated cross-sectional study in primary care. *BMC Med*. 2011;9:91.
16. Rimes KA, Goodman R, Hotopf M, Wessely S, Meltzer H, Chalder T. Incidence, prognosis, and risk factors for fatigue and chronic fatigue syndrome in adolescents: A prospective community study. *Pediatrics*. 2007;119:e603-9.
17. 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(6):371–6.
18. Lim EJ, Ahn YC, Jang ES, Lee SW, Lee SH, Son CG. Systematic review and meta-analysis of the prevalence of chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis (CFS/ME). *J Transl Med* [Internet]. 2020;18(1):1–15. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12967-020-02269-0>
19. Paul L, Wood L, Behan M, Nclaren WM. Demonstration of delayed recovery from fatiguing exercise in chronic fatigue syndrome. *Eur J Neurol*. 1999;6(1):63–9.
20. Institute of Medicine.USA. Beyond myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: Redefining an illness. *Beyond Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: Redefining an Illness*. 2015. 1–282 p.
21. WHO. The International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF). Geneva: WHO; 2001. 2001.
22. Asprusten TT, Sulheim D, Fagermoen E, Winger A, Skovlund E, Wyller VB. Systemic exertion intolerance disease diagnostic criteria applied on an adolescent chronic fatigue

syndrome cohort: Evaluation of subgroup differences and prognostic utility. *BMJ Paediatr Open*. 2018;2(1):1–8.

23. Fulcher KY, White PD. Strength and physiological response to exercise in patients with chronic fatigue syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2000;69(3):302–7.

24. De Becker P, Roeykens J, Reynders M, McGregor N, De Meirleir K. Exercise capacity in chronic fatigue syndrome. *Arch Intern Med*. 2000;160(21):3270–7.

25. VanNess JM, Snell CR, Strayer DR, Dempsey IV L, Stevens SR. Subclassifying chronic fatigue syndrome through exercise testing. *Med Sci Sports Exerc*. 2003;35(6):908–13.

26. Jammes Y, Steinberg JG, Mambrini O, Brégeon F, Delli-iaux S. Chronic fatigue syndrome: Assessment of increased oxidative stress and altered muscle excitability in response to incremental exercise. *J Intern Med*. 2005;257(3):299–310.

27. Vermeulen RCW, Vermeulen van Eck IWG. Decreased oxygen extraction during cardiopulmonary exercise test in patients with chronic fatigue syndrome. *J Transl Med*. 2014;12(1):1–6.

28. Pendergrast T, Brown A, Sunnquist M, Jantke R, Newton JL, Strand EB, et al. Housebound versus nonhousebound patients with myalgic encephalomyelitis and chronic fatigue syndrome. *Chronic Illn*. 2016;12(4):292–307.

29. Stoothoff J, Gleason K, McManimen S, Thorpe T, Jason AL. Subtyping Patients with Myalgic Encephalomyelitis (ME) and Chronic Fatigue Syndrome (CFS) By Course of Illness. *J Biosens Biomark Diagn*. 2017;2(1):2–17.

30. Basted AC, Logan AC, Howe R. *Hope and Help for Chronic Fatigue Syndrome and Fibromyalgia*. 2nd ed. Nashville: Cumberland House; 2008. 267 p.

31. Basted AC, Marshall LM. Review of Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: An evidence-based approach to diagnosis and management by clinicians. *Rev Environ Health*. 2015;30(4):223–49.

32. Bileviciute-Ljungar I, Schult ML, Borg K, Ekholm J. Preliminary ICF core set for patients with myalgic encephalomyeli-

tis/chronic fatigue syndrome in rehabilitation medicine. *J Rehabil Med*. 2020;52(6):jrm00074.

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(2).

34. Holtzman CS, Bhatia S, Cotler J, Jason LA. Assessment of post-exertional malaise (PEM) in patients with myalgic encephalomyelitis (ME) and chronic fatigue syndrome (CFS): A patient-driven survey. *Diagnostics*. 2019;9(1).

35. Ghali A, Richa P, Lacout C, Gury A, Beucher AB, Home-dan C, et al. Epidemiological and clinical factors associated with post-exertional malaise severity in patients with myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. *J Transl Med [Internet]*. 2020;18(1):246. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12967-020-02419-4>

36. Myhill S, Booth NE, McLaren-howard J. Chronic fatigue syndrome and mitochondrial dysfunction. 2009;2:1–16.

37. Ghali A, Lacout C, Ghali M, Gury A, Beucher AB, Lozac'h P, et al. Elevated blood lactate in resting conditions correlate with post-exertional malaise severity in patients with Myalgic encephalomyelitis/Chronic fatigue syndrome. *Sci Rep*. 2019;9(1):1–9.

38. Peterson PK, Sirt SA, Grammith FC, Schenck CH, Pheley AM, Hu Shuxian, et al. Effects of mild exercise on cytokines and cerebral blood flow in chronic fatigue syndrome patients. *Clin Diagn Lab Immunol*. 1994;1(2):222–6.

39. VanNess JM, Stevens SR, Bateman L, Stiles TL, Snell CR. Postexertional malaise in women with chronic fatigue syndrome. *J Womens Health (Larchmt)*. 2010;19(2):239–44.

40. Van Oosterwijck J, Nijs J, Meeus M, Lefever I, Huybrechts L, Lambrecht L, et al. Pain inhibition and postexertional malaise in myalgic encephalomyelitis/ chronic fatigue syndrome: An experimental study. *J Intern Med*. 2010;268(3):265–78.

41. Ocon AJ, Messer ZR, Medow MS, Stewart JM. Increasing orthostatic stress impairs neurocognitive functioning in

- chronic fatigue syndrome with postural tachycardia syndrome. *Clin Sci*. 2012;122(5):227–38.
42. Davenport TE, Stevens SR, Baroni K, Van Ness M, Snell CR. Diagnostic accuracy of symptoms characterising chronic fatigue syndrome. *Disabil Rehabil*. 2011;33(19.20):1768–75.
43. Davenport TE, Stevens SR, Baroni K, Mark Van Ness J, Snell CR. Reliability and validity of Short Form 36 Version 2 to measure health perceptions in a sub-group of individuals with fatigue. *Disabil Rehabil*. 2011;33(25–26):2596–604.
44. 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.
45. De Becker P, McGregor N, De Meirleir K. A definition-based analysis of symptoms in a large cohort of patients with chronic fatigue syndrome. *J Intern Med*. 2001;250(3):234–40.
46. Jason LA, Porter N, Hunnell J, Brown A, Rademaker A, Richman JA. A Natural History Study of Chronic Fatigue Syndrome. *Rehabil Psychol*. 2011;56(1):32–42.
47. Hawk CL. Realibility of a Chronic Fatigue Syndrome questionnaire. *J Chronic Fatigue Syndr*. 2006;13(4):41–66.
48. Komaroff AL, Fagioli LR, Geiger AM, Doolittle TH, Lee J, Guerriero RT. An examination of the working case definition of chronic fatigue syndrome. *Am J Med*. 1996;100(1):56–64.
49. Nijs J, Van Oosterwijck J, Meeus M, Lambrecht L, Metzger K, Frémont M, et al. Unravelling the nature of post-exertional malaise in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: The role of elastase, complement C4a and interleukin-1 β . *J Intern Med*. 2010;267(4):418–35.
50. Cockshell SJ, Mathías JL. Cognitive functioning in people with chronic fatigue syndrome: A comparison between subjective and objective measures. *Neuropsychology*. 2014;28(3):394–405.
51. Arrol MA, Attree EA, O’Leary JM, Dancey CP. The delayed fatigue effect in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS). *Biomed Heal Behav*. 2014;2(2):57–63.
52. FDA. The voice of the patient. In: *Chronic fatigue syndrome and Myalgic Encephalomyelitis Meeting*. 2013.
53. Blackwood S, S.M. M, M.J. P, G.M. G, S.M. L. Effects of exercise on cognitive and motor function in chronic fatigue syndrome and depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry [Internet]*. 1998;65(4):541–6. Available from: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed4&NEWS=N&AN=1998321844>
54. Yoshiuchi K, Cook DB, Ohashi K, Kumano H, Kuboki T, Yamamoto Y, et al. A real-time assessment of the effect of exercise in chronic fatigue syndrome. *Physiol Behav*. 2007;92(5):963–8.
55. White AT, Light AR, Huguen RW, Bateman L, Thomas B, Hill HR, et al. Severity of symptom flare after moderate exercise is linked to cytokine activity in chronic fatigue syndrome. *Psychophysiology*. 2010;47(4):615–24.
56. LaManca JJ, Sisto SA, Zhou X, Ottenweller JE, Cook S, Peckerman A, et al. Immunological Response in Chronic Fatigue Syndrome Following a Graded Exercise Test to Exhaustion. *J Clin Immunol*. 1999;19(2):135–42.
57. Bazelmans E, Bleijenberg G, Voeten MJM, Van Der Meer JWM, Folgering H. Impact of a maximal exercise test on symptoms and activity in chronic fatigue syndrome. *J Psychosom Res*. 2005;59(4):201–8.
58. Deale A, Sc M, Chalder T, Sc M, Marks I, Wessely S. Cognitive Behavior Therapy for Chronic Fatigue Syndrome : A Randomized Controlled Trial. 1997;(March):408–14.
59. Price JR, Mitchell E, Tidy E, Hunot V. Cognitive behaviour therapy for chronic fatigue syndrome in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;(3):1–68.
60. McBride RL, Horsfield S, Sandler CX, Cassar J, Casson S, Cvejic E, et al. Cognitive remediation training improves performance in patients with chronic fatigue syndrome. *Psychiatry Res*. 2017;257 (August):400–5.
61. Sandler CX, Lloyd AR. Chronic fatigue syndrome: progress and possibilities. *Med J Aust*. 2020;212(9):428–33.

62. White PD, Goldsmith K, Johnson AL, Potts L, Walwyn R, Decesare JC, 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 [Internet]*. 2011;377(9768):823–36. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60096-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60096-2)
63. Smith ME, Haney E, McDonag M, Al. E. Treatment of myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: a systematic review for a National Institutes of Health Pathways to Prevention Workshop. *Ann Intern Med*. 2015;162:841–50.
64. Janse A, Worm-Smeitink M, Bleijenberg G, Donders R, Knoop H. Efficacy of web-based cognitive-behavioural therapy for chronic fatigue syndrome: Randomised controlled trial. *Br J Psychiatry*. 2018;212(2):112–8.
65. Birkholtz M, Aylwin L, Harman RM. Activity pacing in chronic pain management: One aim, but which method? Part two: National activity pacing survey. *Br J Occup Ther*. 2004;67(11):481–6.
66. Torrance N, Smith BH, Elliott AM, Campbell SE, Chambers WA, Hannaford PC, et al. Potential pain management programmes in primary care. A UK-wide questionnaire and Delphi survey of experts. *Fam Pract*. 2011;28(1):41–8.
67. Jamieson-Lega K, Berry R, Brown CA. Pacing: A concept analysis of a chronic pain intervention. *Pain Res Manag*. 2013;18(4):207–13.
68. Goudsmit EM, Nijs J, Jason LA, Wallman KE. Pacing as a strategy to improve energy management in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: A consensus document. *Disabil Rehabil*. 2012;34(13):1140–7.
69. Cox D, Ludlam S, Mason L, Wagner S, Sharpe M. *Manual for Therapists: Adaptive Pacing Therapy (APT) for CFS / ME. Therapy*. 2004;1–183.
70. Goudsmit E. Pacing for ME and CFS: a guide for patients by. *Chart Heal Psychol Arch*. 2005;1–5.
71. McCrone P, Sharpe M, Chalder T, Knapp M, Johnson AL, Goldsmith KA, et al. Adaptive pacing, cognitive behaviour therapy, graded exercise, and specialist medical care for chronic fatigue syndrome: A cost-effectiveness analysis. *PLoS One*. 2012;7(8):1–9.
72. Edmonds M, McGuire H, Price JR. Exercise therapy for chronic fatigue syndrome (Review). *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;(3):1–25.
73. Clark L V., Pesola F, Thomas JM, Vergara-Williamson M, Beynon M, White PD. Guided graded exercise self-help plus specialist medical care versus specialist medical care alone for chronic fatigue syndrome (GETSET): a pragmatic randomised controlled trial. *Lancet [Internet]*. 2017;390(10092):363–73. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)32589-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32589-2)
74. Clauw DJ. Guided graded exercise self-help as a treatment of fatigue in chronic fatigue syndrome. *Lancet [Internet]*. 2017;390(10092):335–6. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30577-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30577-9)
75. Larun L, Brurberg KG, Odgaard-Jensen J, Price JR. Exercise therapy for chronic fatigue syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;2019(10):1–132.
76. White PD, Sharpe MC, Chalder T, DeCesare JC, Walwyn R. Protocol for the PACE trial: A randomised controlled trial of adaptive pacing, cognitive behaviour therapy, and graded exercise as supplements to standardised specialist medical care versus standardised specialist medical care alone for patients with the . *BMC Neurol*. 2007;7:1–20.
77. 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):2227–35.
78. Walwyn R, Potts L, McCrone P, Johnson AL, DeCesare JC, Baber H, et al. A randomised trial of adaptive pacing therapy, cognitive behaviour therapy, graded exercise, and specialist medical care for chronic fatigue syndrome (PACE): Statistical analysis plan. *Trials*. 2013;14(1).
79. Clark L V, Mccrone P, Ridge D, Cheshire A, Vergara-williamson M, Pesola F, et al. Ensayo de autoayuda guiada de terapia de ejercicio gradual para pacientes con síndrome de fatiga crónica (GETSET): protocolo para un ensayo controlado aleatorio y un estudio de entrevista Resumen. *JMIR Res Protoc*. 2016;5(2):1–20.

80. Clark L V., Pesola F, Thomas JM, Vergara-Williamson M, Beynon M, White PD. Graded exercise self-help for chronic fatigue syndrome in GETSET – Authors’ reply. *Lancet [Internet]*. 2018;391(10126):1162. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30684-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30684-6)
81. Saunders RH. Graded exercise self-help for chronic fatigue syndrome in GETSET. *Lancet [Internet]*. 2018;391(10126):1160–1. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30620-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30620-2)
82. Larun L, Brurberg KG, Odgaard-Jensen J, Price JR. Exercise therapy for chronic fatigue syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;2017(10):1–122.
83. Twisk F. PACE: CBT and GET are not rehabilitative therapies. *The Lancet Psychiatry [Internet]*. 2016;3(2):e6. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S2215-0366\(15\)00554-4](http://dx.doi.org/10.1016/S2215-0366(15)00554-4)
84. Twisk FNM. Replacing myalgic encephalomyelitis and chronic fatigue syndrome with systemic exercise intolerance disease is not the way forward. *Diagnostics*. 2016;6(1).
85. Kindlon T. Do graded activity therapies cause harm in chronic fatigue syndrome? *J Health Psychol*. 2017;22(9):1146–54.
86. Agardy S. Chronic fatigue syndrome patients have no reason to accept the PACE trial results: Response to Keith J Petrie and John Weinman. *J Health Psychol*. 2017;22(9):1206–8.
87. Shepherd CB. PACE trial claims for recovery in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome - True or false? It’s time for an independent review of the methodology and results. *J Health Psychol*. 2017;22(9):1187–91.
88. Vink M, Vink-Niese A. Graded exercise therapy for myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome is not effective and unsafe. Re-analysis of a Cochrane review. *Heal Psychol Open*. 2018;5(2).
89. Vink M, Vink-Niese A. Multidisciplinary rehabilitation treatment is not effective for myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: A review of the FatiGo trial. *Heal Psychol Open*. 2018;5(2).
90. Sharpe M, Goldsmith K, Chalder T. The PACE trial of treatments for chronic fatigue syndrome: A response to WILSHIRE et al. *BMC Psychol*. 2019;7(1):3–7.
91. Wilshire C, Kindlon T, Matthees A, McGrath S. Can patients with chronic fatigue syndrome really recover after graded exercise or cognitive behavioural therapy? A critical commentary and preliminary re-analysis of the PACE trial. *Fatigue Biomed Heal Behav [Internet]*. 2017;5(1):43–56. Available from: <http://dx.doi.org/10.1080/21641846.2017.1259724>
92. Wilshire CE, Kindlon T, Courtney R, Matthees A, Tuller D, Geraghty K, et al. Rethinking the treatment of chronic fatigue syndrome—a reanalysis and evaluation of findings from a recent major trial of graded exercise and CBT. *BMC Psychol*. 2018;6(1):1–12.
93. Wilshire CE, Kindlon T. Response: Sharpe, Goldsmith and Chalder fail to restore confidence in the PACE trial findings. *BMC Psychol*. 2019;7(1):1–5.
94. Vink M. PACE trial authors continue to ignore their own null effect. *J Health Psychol*. 2017;22(9):1134–40.
95. Vink M, Vink-Niese F. Work rehabilitation and medical retirement for myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome patients. A review and appraisal of diagnostic strategies. *Diagnostics*. 2019;9(4).
96. Vink M, Vink-Niese F. Graded exercise therapy does not restore the ability to work in ME/CFS – Rethinking of a Cochrane review. *Work*. 2020;66(2):283–308.
97. Shalala E. *Physical Activity and*. 1996.
98. Pedersen BK, Saltin B. Evidence for prescribing exercise as therapy in chronic disease. *Scand J Med Sci Sport*. 2006;16(SUPPL. 1):3–63.
99. Pedersen BK, Saltin B. Exercise as medicine - Evidence for prescribing exercise as therapy in 26 different chronic diseases. *Scand J Med Sci Sport*. 2015;25:1–72.
100. U.S. Department of Health and Human Services. 2018 Physical Activity Guidelines Advisory Committee Scientific Report [Internet]. US Department of Health and Human Services. 2018. Available from: <https://health.gov/paguidelines/>

second-edition/report/pdf/PAG_Advisory_Committee_Report.pdf

101. Whiting P, Bagnall A, Sowden AJ, Cornell JE, Mulrow CD, Ramirez G. Interventions for the Treatment and Management of Chronic Fatigue Syndrome A Systematic Review. *Jama*. 2001;286(11):1360–9.

102. Chambers D, Bagnall AM, Hempel S, Forbes C. Interventions for the treatment and management and rehabilitation of chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis: an update systematic review. *J tRoyal Soc Med*. 2006;99:506–20.

103. Wallman KE, Morton AR, Goodman C, Grove R, Guilfoyle AM, Cfs M. Randomised controlled trial of graded exercise in chronic fatigue syndrome. 2004;

104. Van Cauwenbergh D, De Kooning M, Ickmans K, Nijs J. How to exercise people with chronic fatigue syndrome: Evidence-based practice guidelines. *Eur J Clin Invest*. 2012;42(10):1136–44.

105. Michailidou C, Mary CQ, Getset T, View T, View CFS. Graded Therapy Exercise. 2009. 1–32 p.

13

La Actividad física en la EM/SFC. Ejercicio Dinámico Postural EDP®

Olga Fernández Fernández



INTRODUCCION

Siguiendo nuestra formación académica y las recomendaciones de la OMS, las pautas para hacer ejercicio están muy claras.

Con el fin de mejorar las funciones cardiorespiratorias y musculares y la salud ósea y de reducir el riesgo de ENT y depresión, se recomienda que:

- Los adultos de 65 en adelante dediquen 150 minutos semanales a realizar actividades físicas moderadas aeróbicas, o bien algún tipo de actividad física vigorosa aeróbica durante 75 minutos, o una combinación equivalente de actividades moderadas y vigorosas.
- La actividad se practicará en sesiones de 10 minutos, como mínimo.

- Que, a fin de obtener mayores beneficios para la salud, los adultos de este grupo de edades dediquen hasta 300 minutos semanales a la práctica de actividad física moderada aeróbica, o bien 150 minutos semanales de actividad física aeróbica vigorosa, o una combinación equivalente de actividad moderada y vigorosa.
- Que los adultos de este grupo de edades con movilidad reducida realicen actividades físicas para mejorar su equilibrio e impedir las caídas, tres días o más a la semana.
- Convendría realizar actividades que fortalezcan los principales grupos de músculos dos o más días a la semana.
- Cuando los adultos de mayor edad no puedan realizar la actividad física recomendada debido a su estado de salud, se mantendrán físicamente activos en la medida en que se lo permita su estado.

Estas recomendaciones se aplican a todos los adultos sanos de 18 a 64 años, salvo que coincidan dolencias médicas específicas que aconsejen lo contrario. También se aplican a las personas que estando en ese margen de edad sufren enfermedades crónicas no transmisibles no relacionadas con la movilidad, tales como hipertensión o diabetes.

Los adultos inactivos o con enfermedades limitantes verán mejorada también su salud en alguna medida si pasan de la categoría "sin actividad" a la de "cierto nivel" de actividad. Los adultos que no siguen las recomendaciones de realización de actividad física deberían intentar aumentar la duración, la frecuencia y, finalmente, la intensidad como meta para cumplirlas.

La actividad física recomendada de manera genérica consiste en actividades recreativas o de ocio, desplazamientos (por ejemplo, paseos caminando o en bicicleta), actividades ocupacionales (cuando la persona todavía desempeña actividad laboral), tareas domésticas, juegos, deportes o ejercicios programados en el contexto de las actividades diarias, familiares y comunitarias.

EL EDP EN LA EM/SFC

Está claro que las personas con SFC tienen un perfil y unas patologías asociadas diferentes.

Pero todas tienen los mismos objetivos:

- Encontrarse mejor.
- No tener miedo.
- Poder moverse y hacer rutinas diarias de forma independiente.

Las recomendaciones de la OMS son demasiado generalizadas e inespecíficas para poderlas aplicar a estas personas. La evidencia de que la "actividad física" aporta efectos beneficiosos en las personas, está fuera de toda duda.

Pero ¿CÓMO?, esa es la pregunta a responder.

Las personas que padecen SFC tienen, en la mayoría de los casos, "fobia" al ejercicio, pero tenemos que buscar la vía para movilizarlos y que logren moverse de forma independiente.

Aquí es donde interviene EDP®, para intentar dar respuesta a:

- ¿Cómo se hace?.
- Conocer partes del cuerpo que no sabíamos que se podían mover.
- Cómo realizar patrones básicos de movimientos que no sabemos hacer o los hemos perdido.
- Cómo ganar fuerza. Teniendo en cuenta que para nosotros la "Fuerza" no sólo implica coger o transportar un peso, si no la capacidad de contrarrestar la fuerza de la gravedad y mantener una postura corporal ya sea de pie, sentado o tumbado.

El Ejercicio Dinámico Postural (EDP)® nace de la necesidad de ayudar a perder el miedo a moverse o enseñar cómo hacerlo de una manera sencilla, segura, sin grandes esfuerzos, para conseguir mejorar la calidad de vida, llevando en cada gesto la atención de nuestro cerebro a la parte del cuerpo que se está movilizándose.

El Ejercicio Dinámico Postural (EDP)® se basa en el principio de que el cuerpo es un mecano, una máquina perfecta que hay que ir ajustando. Muchas veces no sabemos, o no recordamos, por la falta de uso, cómo se hacen ciertos movimientos o cómo se mueven distintas partes de nuestro cuerpo. Nos tienen que ayudar a volver a hacer lo que habíamos olvidado o simplemente enseñarnos a conocer y mover lo que no sabíamos que éramos capaces. El problema está en "la comunicación", no todos entendemos o interpretamos las órdenes, los movimientos que vemos, de la misma manera.

Esto es lo que marca la diferencia entre EDP® y cualquier otra metodología de ejercicio, la forma de enseñanza.

La mayoría de los ejercicios físicos se realizan por imitación, "mira lo que hago y hazlo tú". EDP implica al cerebro. Órdenes que reclaman "tu atención" y te hacen pensar con partes del cuerpo, conectando nuevamente nuestras áreas cere-

brales con nuestras áreas motoras. A través de ejercicios y órdenes “aparentemente sencillos”, conseguimos llevar la atención a partes del cuerpo que no solemos usar, por falta de conocimiento o por olvido.

La clave está en dar con la orden que entiendan.

Al empezar a trabajar en la clínica descubrimos que un día a la semana de EDP® provocaba cambios y mejoras en los “clientes-pacientes-alumnos”, ¡INÉDITO!, y que poco a poco iban incorporándolos a su vida cotidiana. ¡No podíamos creerlo!

Cuando traslademos y adaptemos EDP® al SFC, tendremos en cuenta que para todas estas personas:

I. Lo importante es conocer y percibir su cuerpo empezando por movimientos que, aunque puedan parecer “muy básicos”, para ellos implicará un esfuerzo.

II. Enseñarles a dar órdenes, que tengan la sensación de “poder hacerlo”. De esta forma ganarán confianza en sí mismo, pudiendo bajar el “nivel” de miedo-rechazo gradualmente hacia el ejercicio.

III. Es muy importante conseguir que tengan la creencia de lograr metas.

Nuestra propuesta es hacer una sesión con el entrenador y en base a ese trabajo pautarle lo que tiene que hacer y cómo hacerlo cada día. Quizá de esta forma cambiemos poco a poco su forma de pensar, de “imposible” a “asequible”.

Los ejercicios, terminada la sesión, se les darán grabados, para que los recuerden y puedan hacerlos con la certeza y seguridad de que los están ejecutando bien, intentando reducir al máximo la sensación de “miedo”.

Tienen que conseguir logros “diarios” que vayan sumando.

En los casos menos graves, propondríamos además del entrenamiento personal, la opción de hacer clases en grupos reducidos. De forma que se pudiera atender y controlar a cada persona, a la vez que favorecemos la parte social, muy beneficiosa en estos casos.

EM/SFC MUY SEVEROS

SECUENCIACIÓN DEL TRABAJO. PROTOCOLO.

EDP® diseña un programa de 6 semanas generalizado, que se adaptará a cada paciente de forma individualizada en función de su situación y evolución.

Se realizará una sesión con el entrenador y en base a ese trabajo pautarle lo que tiene que hacer y cómo hacerlo cada

día. Quizá de esta forma cambiemos poco a poco su forma de pensar, de “imposible” a “asequible”.

Semana 1: “Percepción y Conciencia Corporal”.

Semana 2: “Isométricos. Tendido supino”.

Semana 3: “Isométricos. Tendido lateral”.

Semana 4: “Control de movimientos”.

Semana 5: “Trabajo funcional”.

Semana 6: “Trabajo en bipedestación”.

SECUENCIA DE EJECUCIÓN.

- * Les explicaremos y enseñaremos, a través de anécdotas, el movimiento que queremos que hagan.
- * Ellos harán lo que interpreten.
- * Les mostraremos lo que ellos han hecho y lo que queremos que hagan.
- * Les enseñaremos el movimiento de forma pasiva, movilizándoles nosotros, si es necesario.

ORDEN DE LOS EJERCICIOS.

Los ejercicios están ordenados de menor a mayor dificultad. Empezamos con tendido supino, (una posición demasiado conocida para ellos) continuaremos con tendido lateral, teniendo en cuenta que para ellos será un cambio de posición y por tanto un esfuerzo.

Incrementaremos el esfuerzo con el trabajo en sedestación, con el fin de progresar a la posición de bipedestación.

Hay que intentar hacer durante la sesión un trabajo generalizado de todo el cuerpo, alternando e implicando al mismo tiempo el movimiento de todas las articulaciones y la mayor parte de la musculatura posible.

La secuencia sería:

- Ejercicio de crecer en el suelo.
- Ejercicio de brazos.
- Ejercicio de piernas.
- Y volver a repetir la secuencia.

NÚMERO, REPETICIONES, SERIES Y TIEMPOS.

El número de ejercicios a realizar deberá adaptarse a cada paciente. Al menos uno de cada secuencia.

El número de repeticiones deberá igualmente adaptarse a cada persona. Entre 1-3 provocamos cambios, pudiendo ser, dependiendo de cada caso, un gran esfuerzo. Y evolucionar a 3-5 incluso 5-7.

En cuanto a las series, en clínica veo que les resulta más motivador hacer diferentes ejercicios (los mismos añadiendo las rotaciones) que repetir el mismo. Creo que favorece la sensación de “poder hacer más cosas”, “de llegar un poquito más lejos”.

Así mismo especificaremos el número de veces que debe repetirlo a lo largo del día.

A la hora de mantener “la contracción isométrica”, contamos hasta 10. El ritmo en la cuenta aumentará o disminuirá el tiempo y la dificultad. De esta forma podemos ir incrementándolo gradualmente, manteniendo una referencia numérica. Puedes terminar contabilizando por segundos (“Hay que aguantar hasta que cuente 10”). Todos suponen un reto diferente cada vez y nos permite adaptarlo a la situación diaria del paciente.

EJERCICIOS

TENDIDO SUPINO.

1. Ejercicio “crecer en el suelo”. (Figura 1)

- Manos en el ombligo.
 - Manos sujetando argollas. Implica un esfuerzo mantener los brazos en esa posición.
 - Manos detrás de la cabeza.
- o Rodillas dobladas.

Figura 1. Ejercicio “crecer en el suelo”.



Vídeo 1. . <https://youtu.be/RCLCDwn68R0>

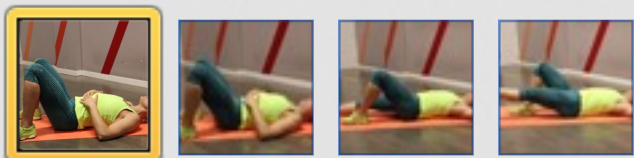
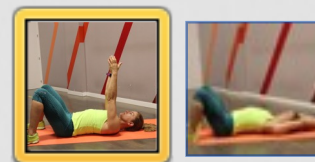


Figura 2. Brazos estirados. Orejas de “Dumbo”



Vídeo 2. <https://youtu.be/uhs9DUCgIHg>



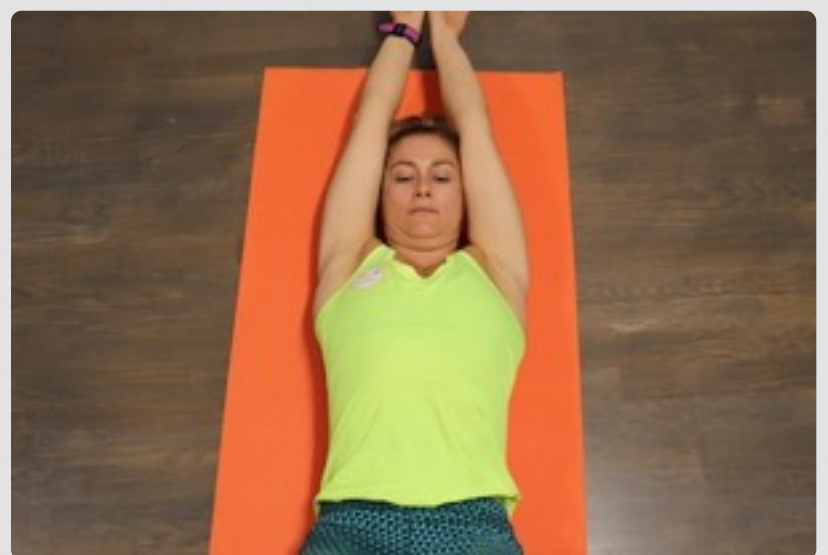
- o Una pierna estirada.
- o Tirar lejos del talón y apretar el culo.

2. Ejercicios de brazos.

En todo momento se le acompañará en el movimiento, para enseñarles cuál es, y asistirles en su ejecución. Hay que darles seguridad e ir afirmándoles en la idea de que pueden hacerlo.

Movilizaciones y control de movimientos

Figura 3. Sacacorchos.



Vídeo 3. <https://youtu.be/vrNyG6iQXAY>

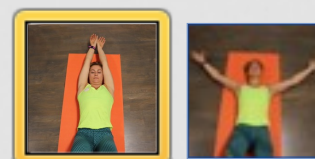
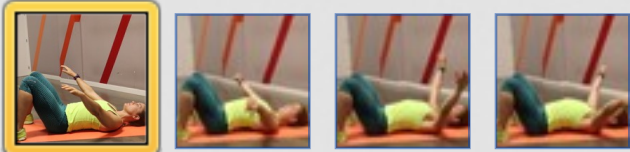


Figura 4. “La tortura”



Video 4. . <https://youtu.be/KGAtWXmzc0g>

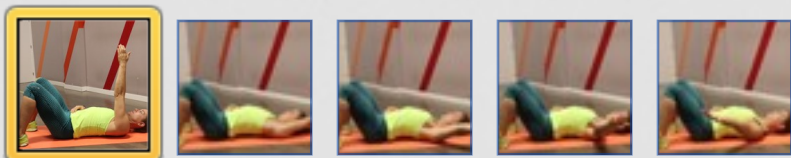


- Enseñar a apuntar al techo con un brazo, con los dos, llevando la atención a los codos y mantener esa posición.
- Enseñar a colocar los brazos en cruz, llevando la atención a los codos y mantener esa posición.
- Brazos estirados. Orejas de “Dumbo”. (Figura 2)
- Brazos estirados. “Sacacorchos”. (Figura 3)
- o En neutro.
- o En rotación externa.
- o En rotación interna.
- “La Tortura” tendido supino (Figura 4).

Figura 5. “Tendido supino “el Reloj”



Video 5. <https://youtu.be/MXtehDyAuwQ>



- o Apuntando a las rodillas.
- o Apuntando al techo.
- o Un brazo pegado a la cabeza, el otro apuntando a la rodilla.

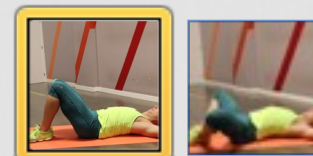
Isométricos (Figura 5).

- En neutro.
- En rotación externa.
- o Un brazo “medio círculo”: En la oreja. En V arriba. En cruz. En V abajo. Apuntando a la rodilla.
- o En la otra dirección. De la rodilla a la oreja.

Figura 6. Abrir las caderas



Vídeo 6. <https://youtu.be/Tq-Yc0LRSus>



- o “El reloj”. Dos brazos “las horas”: Las 12. Las 10:10. Las 3:45. Las 5:20. Las 6:30.
- o En la otra dirección. De las 6:30 a las 12.

3. Ejercicios de piernas.

Isométricos. Pensar con el “culo”.

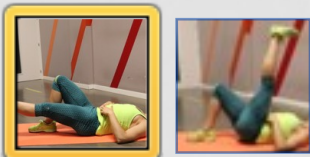
Manualmente les enseñaremos el movimiento que queremos que realicen. En la mayoría de los casos no saben que se puede hacer ese movimiento. Luego les pediremos que lo realicen con el “culo”: “Dile al culo que lo haga” o “que lo mantenga”.

- Pierna estirada. Abducción (ABD) y Aducción (ADD). Derecha e izquierda.
- o En neutro.

Figura 7. Lanzar pie a la cara



vídeo 7. <https://youtu.be/rqiHI3Hqs10>

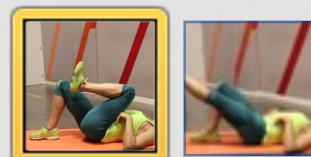


- o En rotación externa.
- o En rotación interna.
- Cadera doblada y rodilla doblada.
- o Rotación externa.
- o Rotación interna.
- Rodillas dobladas “abrir las rodillas, cerrarlas con el culo” (Figura 6).
- Rodillas dobladas “abrir una rodilla, la otra se deja en el sitio. Cerrar la con el culo”.

Figura 9. dar patada a la altura de la otra rodilla



Video 9. <https://youtu.be/xZSUoJuN8A4>



Movilizaciones y control de movimientos

Si fuera necesario los acompañaremos en la realización del movimiento. Se realizan siempre con una pierna, mientras que la otra estará doblada, con el pie apoyado en el suelo.

- Pierna estirada, tobillo doblado. Lanzar el pie a la cara y bajar con el talón (Figura 7).
- Pierna doblada en el pecho. Rodilla al pecho y tirar del pie a la cara. (no consiste en estirar la rodilla) (Figura 8).

Figura 8. Rodilla al pecho y pie a la cara



Video 8. https://youtu.be/_mBJKzwEaVY

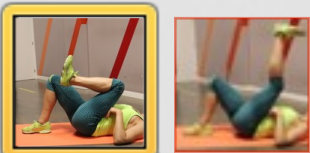
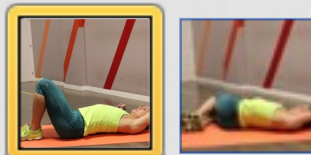


Figura 10. Giros de cintura tendido supino



Video 10. https://youtu.be/HhZ3cXlz2_g



- Pierna doblada en el pecho. Dar patada a la altura de la otra rodilla estirando la pierna y recogerla mandando traer el pie al pecho (Figura 9).

- Juntar los tres. Pierna estirada en el suelo, lanzarla a la cara con la punta, doblar la rodilla llevando el pie al pecho, vuelvo a pegar la rodilla al pecho y lanzo el pie a la cara y la bajo recta al suelo tirando del talón (Videos 28-30.1, 28-30.2).

4. Giros de cintura (Figura 10).

- Giros dejando caer las rodillas de lado, pie con pie. Volver con el ombligo.

TENDIDO LATERAL.

1. Crecer en el suelo de lateral (posición básica).

2. Ejercicios de brazos.

Movilizaciones y control de movimientos(Figura 11).

- Brazo estirado al techo, dejarlo caer a la cabeza.
- Brazo estirado apuntando a la rodilla, lanzar el codo pegado al suelo hasta la oreja.

- * En neutro.
- * En rotación externa.
- * En rotación interna.

Isométricos.

- Apuntando al techo. Tirar lejos del codo y mantener.
- Apoyado en la cabeza. Tirar lejos del codo y mantener.

- Apuntando al frente. A 90°, tirar lejos del codo y mantener.

- * En neutro.
- * En rotación externa.
- * En rotación interna.

3. Ejercicios de piernas.

Isométricos. “Pensar con el culo”.

- Pierna de arriba. Abducción (ABD), la de abajo doblada para apoyarse.

- Pierna de abajo. Aducción (ADD), la de arriba doblada y por delante, para apoyarse:

- * En neutro.
- * En rotación externa.
- * En rotación interna.

- Rodillas dobladas, pies hacia el culo. Adelantar la rodilla de arriba.

- Rodillas dobladas, pies hacia el culo. Adelantar y abrir la rodilla de arriba.

Movilizaciones y control de movimientos

Si fuera necesario los acompañaremos en la realización del movimiento. Pierna de abajo doblada para apoyarse en ella.

- Doblar el tobillo y traer el pie al pecho, doblando la rodilla. Estiro la pierna haciendo el gesto de dar una patada con el talón.

Figura 11. Brazo al techo, lo dejo caer a la oreja



Vídeo 11. https://youtu.be/bv-9z_XI5Mk

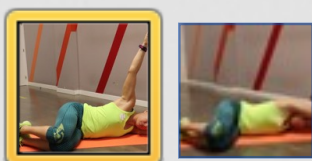
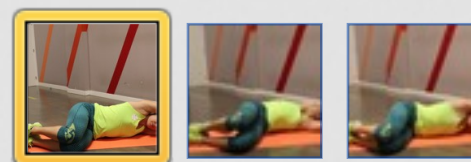


Figura 12. Giros laterales



Vídeo 12. <https://youtu.be/xZSUoJuN8A4>



- Doblar el tobillo y llevar el pie hacia atrás, doblando la rodilla (sensación de vida en isquiotibiales) y estirar la pierna desde el talón.

- Juntar los anteriores. Talón atrás, sin estirar la rodilla, traer el pie al pecho y luego estirar la pierna dando una patada con el talón.

4. Giros de cintura (Figura 12).

- Manos junta por encima de la cabeza. Rodillas dobladas. Dejar caer el pecho atrás, estirar los brazos y volver con el ombligo.

Figura 13. Posición básica sentados



Video 13. <https://youtu.be/nPXN2UAcX28>



TRABAJO FUNCIONAL

➤ En sedestación.

1. Incorporarse de la cama. De tumbado a sentado con los pies apoyados en el suelo.

2. Ejercicios sentados. Conocer el cuerpo (Figura 13).

- Pisar, apoyarse, empujar el suelo con los pies.
- Subir vaso agua, adelantarlos hasta donde cambia zona lumbar.

3. Brazos. Sentados.

- Ejercicio “La Tortura”.

- * Tortura brazos hacia el suelo.

- * Tortura brazos hacia el techo.

* Ejercicio “Titánic”. Sentados.

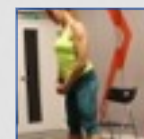
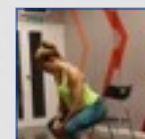
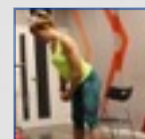
- * Con los brazos en cruz.

- * Hacerlo pensando con las escápulas.

Figura 14. Sentarse y levantarse



Video 14. <https://youtu.be/ZfVypDB954o>



4. Piernas. Sentados (Figura 14).

- Levantarse y sentarse.

➤ En bipedestación (Figura 15).

1. Ejercicios para conocer el cuerpo.

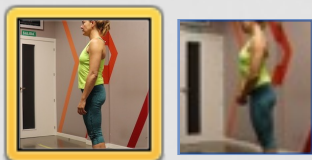
- El Michael Jackson.

- Sujetar el vaso de agua con el pecho.

Figura 15. Posición fundamental “en bipedestación”. Cotillear



Video 15. <https://youtu.be/OHtEdJf2TQo>



- Ejercicio “cotillear”.

2. Ejercicios de caderas.

- “Movilizaciones de Cadera” (Figura 16) .
 - * Movilización pies en línea paralelos.
 - * Movilización pies paralelos, uno delante del otro.
 - * Movilización pies muy separados paralelos, un pie hacia fuera.

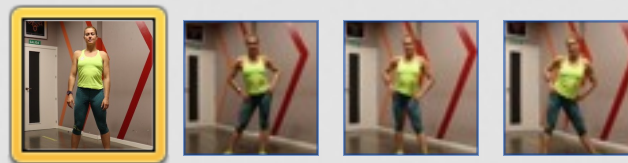
3. Ejercicios de brazos (Figura 17).

- “La Tortura”. De pie.
 - * Tortura brazos hacia el suelo.
 - * Tortura brazos hacia el techo.
 - * Añadir a todos “el culetazo”.
- El “Titánic”. Con los brazos en cruz (Figura 18).
 - * Pensar con las escápulas.

Figura 16. Movilizaciones de cadera



Video 16. <https://youtu.be/wYh92ZSoE7M>



- Tirar de los abuelillos al techo.
- Juntar todos los ejercicios.

4. Ejercicios Equilibrios (Figura 19).

- Frontales.
 - * Quitar el pie.
 - * Quitar el pie y subir la rodilla.
 - * Quitar el pie y talón al culo.

o Combinar talón al culo y pie al frente.

5. Agacharse y levantarse.

6. Subir un escalón. Una escalera.

7. Coger cosas del suelo.

8. Ir al suelo y levantarse.

SFC MODERADO-SEVERO

SECUENCIACIÓN DEL TRABAJO. PROTOCOLO.

EDP® diseña un programa de 4 semanas generalizado, que se adaptará a cada paciente de forma individualizada en función de su situación y evolución.

Se realizará una sesión con el entrenador y en base a ese trabajo pautarle lo que tiene que hacer y cómo hacerlo cada día. Quizá de esta forma cambiemos poco a poco su forma

Figura 17. Tortura de brazos de pie



Video 17. <https://youtu.be/yS87BeEtSCs>

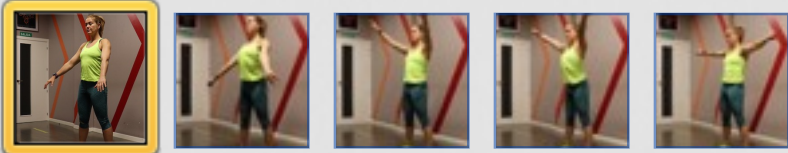
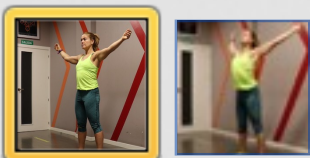


Figura 18. El Titánic



Video 18. ". <https://youtu.be/9yGNBtJZcLg>



de pensar, de “imposible” a “asequible”.

Semana 1: “Percepción. Conciencia Corporal. Movimientos en bipedestación”.

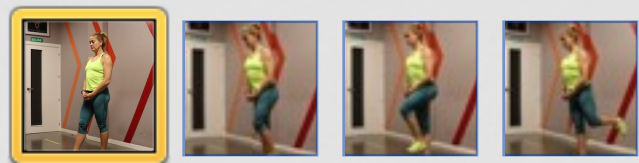
Semana 2: “Percepción. Conciencia Corporal. Movimientos tendido”.

Semana 3: “Movimientos cotidianos de la vida”

Figura 19. Equilibrios de frente



Video 19. <https://youtu.be/HmxJu67mPSA>



Semana 4: “Control de movimientos”.

SECUENCIA DE EJECUCIÓN.

- Les explicaremos y enseñaremos, a través de anécdotas, el movimiento que queremos que hagan.
- Ellos harán lo que interpreten.
- Les mostraremos lo que ellos han hecho y lo que queremos que hagan.

ORDEN DE LOS EJERCICIOS.

Los ejercicios están ordenados de menor a mayor dificultad. Añadiremos nuevos ejercicios a los de la “fase anterior”, en

los que se incrementará la dificultad, puesto que en su vida diaria tendrán que luchar continuamente contra la gravedad. El objetivo final es conseguir que sean lo más eficientes posible con el menor coste de energía, mejorando de esta manera el desarrollo y uso de la fuerza.

Empezaremos con ejercicios en bipedestación, para recuperar la sensación de estar rectos, esa postura que han ido modificando poco a poco.

Alternaremos con trabajo en sedestación, cuadrupedia y tendido supino, lateral y prono.

Trabajaremos al tiempo ejercicios de fuerza básicos para mejorar su vida cotidiana: sentarse-levantarse, agacharse, subir escalones, coger cosas del suelo, poder ir al suelo y levantarse.

Hay que intentar darles la mayor independencia posible.

Durante la sesión se realizará un trabajo generalizado de todo el cuerpo, alternando e implicando al mismo tiempo el movimiento de todas las articulaciones y la mayor parte de la musculatura posible.

La secuencia en bipedestación y en sedestación sería:

- Ejercicio “Ponte recto”.
- Ejercicio de brazos.
- Ejercicio de piernas.
- Y volver a repetir la secuencia.

La secuencia en el suelo sería:

- Ejercicio de crecer en el suelo.
- Ejercicio de brazos.
- Ejercicio de piernas.
- Y volver a repetir la secuencia.

NÚMERO, REPETICIONES, SERIES Y TIEMPOS.

El número de ejercicios a realizar deberá adaptarse a cada paciente. Al menos uno de cada secuencia.

El número de repeticiones deberá igualmente adaptarse a cada persona. Comenzaremos con 3-5 repeticiones, dependiendo de cada caso, puede ser un gran esfuerzo. Evolucionar a 5-7 y en el mejor de los casos 7-10.

En cuanto a las series, en clínica veo que les resulta más motivador hacer diferentes ejercicios (los mismos añadiendo las rotaciones) que repetir el mismo. Creo que favorece la sensa-

ción de “poder hacer más cosas”, “de llegar un poquito más lejos”.

Así mismo especificaremos el número de veces que debe repetirlo a lo largo del día.

En los ejercicios de “contracción isométrica”, continuaremos con la cuenta de 10. El ritmo en la cuenta aumentará o disminuirá el tiempo y la dificultad. De esta forma podemos ir incrementándolo gradualmente, manteniendo una referencia numérica. Se puede terminar contabilizando por segundos (“Hay que aguantar hasta que cuente 10”). Todos suponen un reto diferente cada vez y nos permite adaptarlo a la situación diaria del paciente.

EJERCICIOS

TRABAJO EN BIPEDESTACIÓN

1. Ejercicios para conocer el cuerpo.

Figura 20. Brazos rectos al frente, lanzar “orejas de Dumbo”



Video 20. <https://youtu.be/uhs9DUCgIHg>

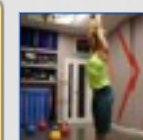
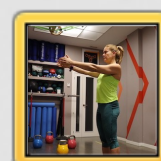
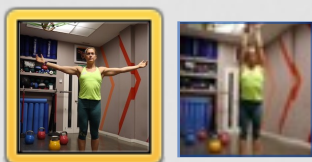


Figura 21. Sacacorchos.



Video 21. <https://youtu.be/vrNyG6iQXAY>



2. Ejercicios de caderas.

- “Movilizaciones de Cadera”.

3. Ejercicios de brazos.

- “La Tortura”. De pie.
- El “Titánic”.
- Lanzar brazos por delante a las orejas. “Dumbo” (Figura 20).
- “El sacacorchos” (Figura 21).
 - * En neutro.
 - * En rotación externa.
 - * En rotación interna.

4. Ejercicios Equilibrios.

- Frontales.
- Laterales.
 - * Quitar el pie.

- * Quitar el pie y subir la rodilla.
- * Quitar el pie y talón al culo.
- * Combinar talón al culo y pie al frente.

- Frontales con desplazamientos.
- Laterales con desplazamientos.
- Subir-bajar un escalón.
 - * Frontal.
 - * Lateral.
- Zancada atrás.

5. Ejercicios Piernas.

- Sentarse-levantarse.
- Agacharse.

Figura 22. Sentadilla.



video 22. <https://youtu.be/pUIOfir1rv0>

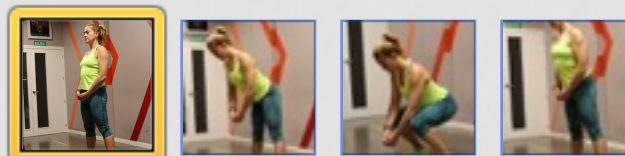
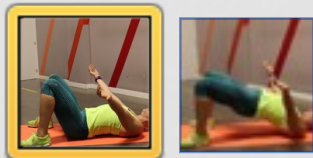


Figura 23. Puente de cadera



Vídeo 23. <https://youtu.be/YiWbMC80Mml>



- Ir al suelo y levantarse.
- Sentadillas (Figura 22).
 - * Sentadilla “quemarse el culo”.
 - * Sentadilla “dejarme caer”.
 - * Sentadilla “bloquear”.
 - * Sentadilla con piernas muy abiertas, a una pierna y a la otra.

TENDIDO SUPINO.

1. Ejercicio “crecer en el suelo”.
2. Ejercicios de brazos.

Movilizaciones y control de movimientos

Figura 24. “El Gato”



Vídeo 24. https://youtu.be/uRT5Vin_eVI

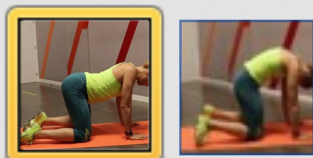
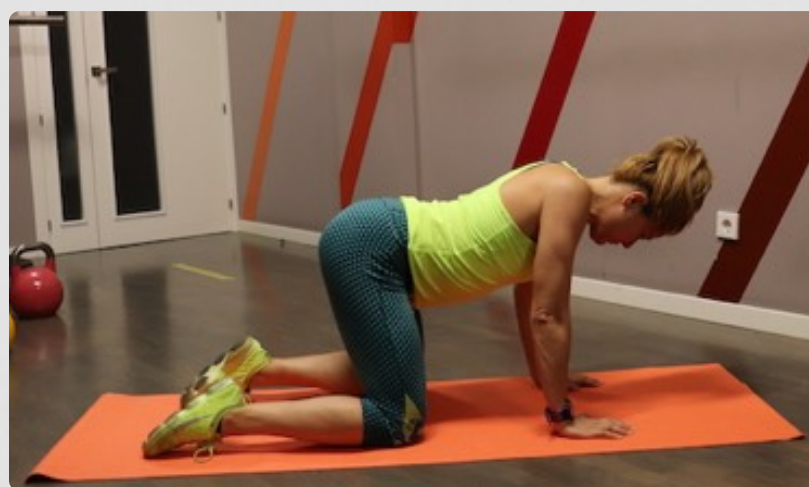
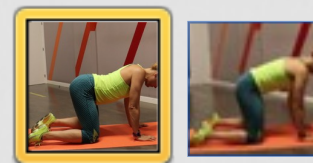


Figura 25. Posición básica en cuadrupedia



Vídeo 25. 1. <https://youtu.be/z5OM3x420Lw>



Isométricos.

3. Ejercicios de piernas.

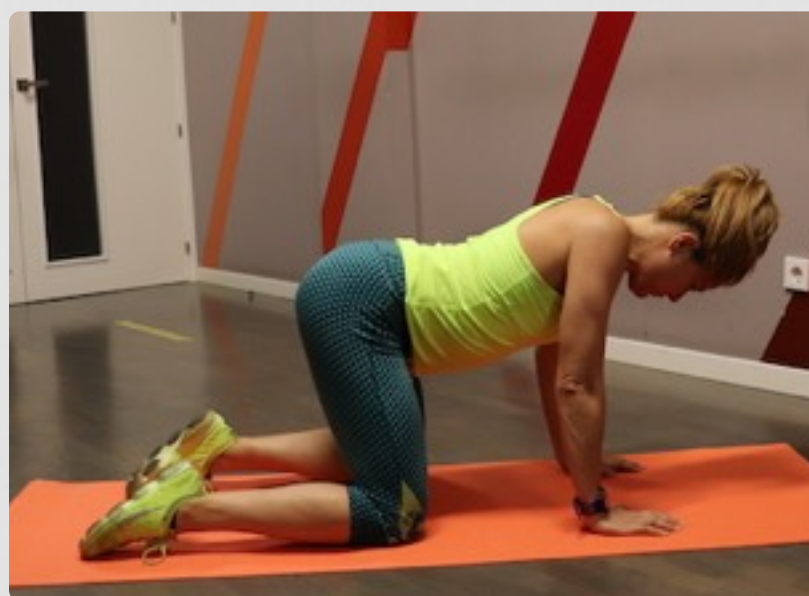
Puente de cadera.

Isométricos. Pensar con el culo.

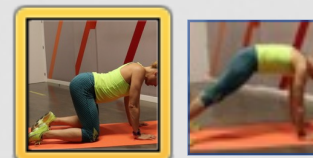
Movilizaciones y control de movimientos

4. Giros de cintura.

Figura 26. Posición de fondo



Vídeo 26. <https://youtu.be/2y85Ne30fCY>



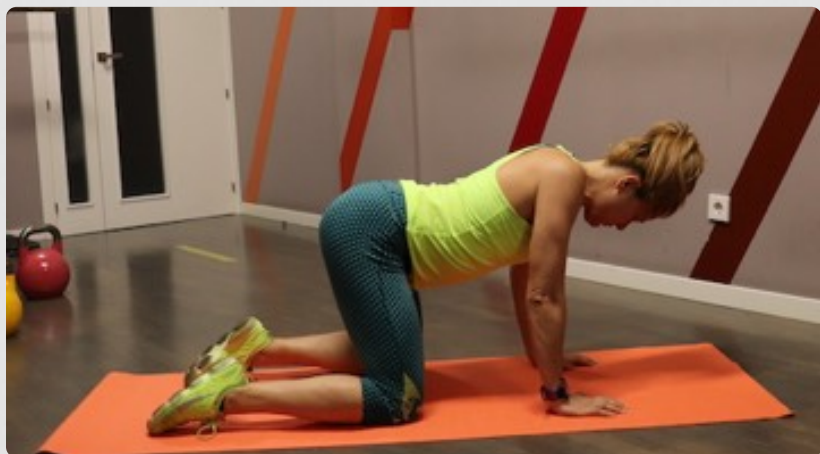
TENDIDO LATERAL.

1. Crecer en el suelo de lateral (posición básica).
2. Ejercicios de brazos.

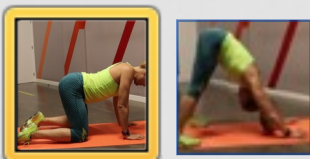
Movilizaciones y control de movimientos

Isométricos.

Figura 27. Pirámide y variantes



Vídeo 27. <https://youtu.be/U2eB4JcOukg>



3. Ejercicios de piernas.

Isométricos. Pensar con el culo.

Movilizaciones y control de movimientos

4. Giros de cintura.

CUADRUPEDIA.

1. Gato (Figura 24).
2. Posición básica (Figura 25).
3. Posición de fondo (Figura 26).
4. Posición de pirámide (Figura 27).
5. Posición de descanso.
6. Bird-dog (Figura 28).
 - Quitar un brazo.
 - Quitar una pierna.
 - Quitar brazo y pierna contraria.

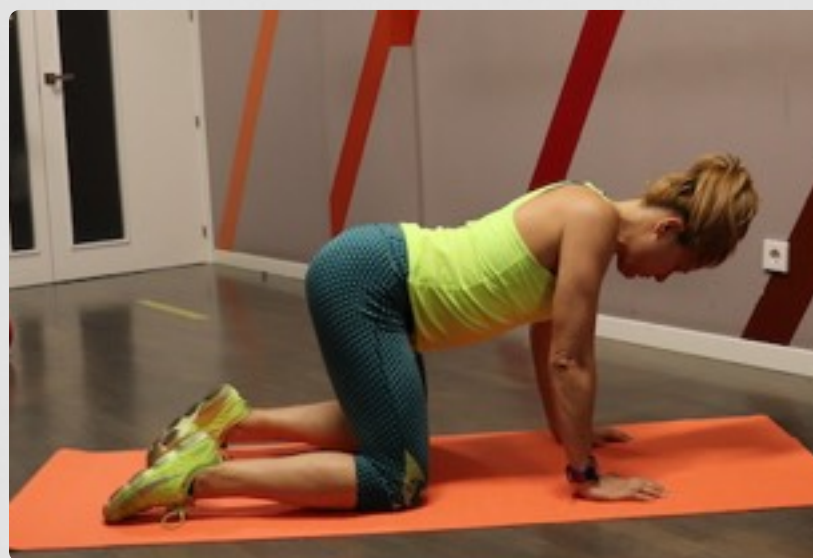
TENDIDO PRONO.

1. Ejercicio “crecer en el suelo”. (Posición fundamental).

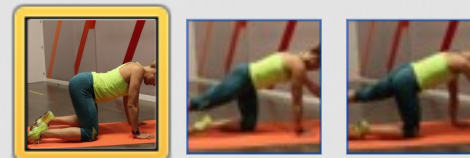
2. Ejercicios de brazos.

- Brazos estirados pegados a la cabeza. La orden, estirar el codo sin separarlo de la cabeza, no levantar el brazo del suelo.
 - * Un brazo.
 - * Alternar los brazos.
 - * Ambos brazos a la vez.
- Isométricos.
 - * En neutro.
 - * En rotación externa. ■ Un brazo “medio círculo”: En la oreja. En V arriba. En cruz. En V abajo. Agarrando “argolla que está atrás”.
 - * “El Reloj”. Dos brazos “las horas”: Las 12. Las 10:10. Las 3:45. Las 5:20. Las 6: 30 (como las alas de un avión, agarran-

Figura 28. Bird-dog



Video 28. <https://youtu.be/ZBCJDWuf3cc>



do “argolla que está atrás”).

3. Ejercicios de piernas ISOMÉTRICOS (pensar con el culo).

- Rodillas dobladas.
 - * Rotación externa de cadera.
 - * Rotación interna de cadera.
- * Extensión de cadera.

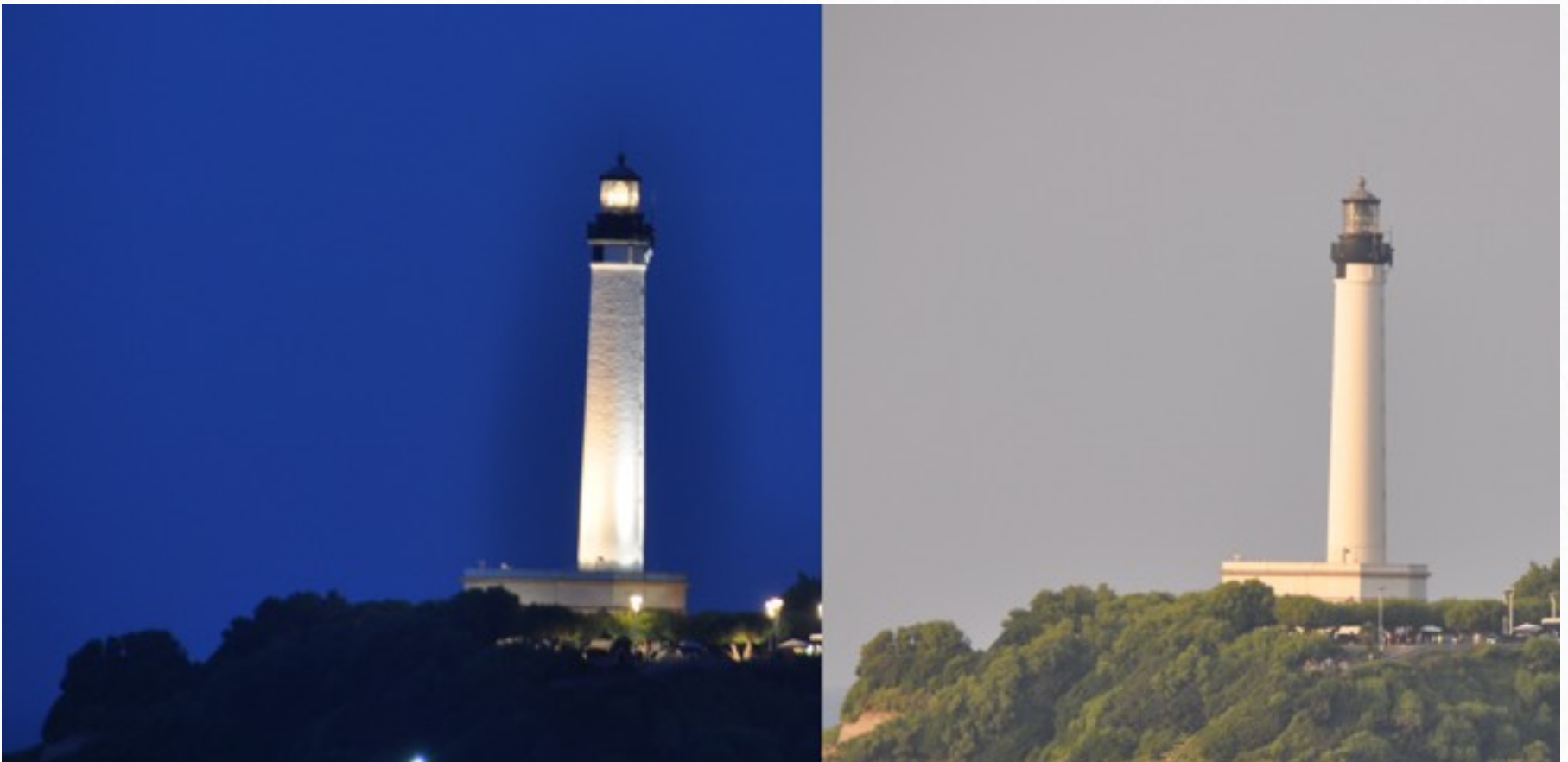
BIBLIOGRAFÍA

1. OMS. (n.d.). *Estrategia mundial sobre régimen alimentario, actividad física y salud*. https://www.who.int/dietphysicalactivity/factsheet_adults/es/
2. Butler, D. S., & Mosely, G. L. (2010). *Explicando el Dolor*.
3. Freres, M., & Mairlot, M.-B. (2000). *Maestros y claves de la postura*.
4. Campignon, P. (2001). *Cadenas musculares y articulares. Concepto G.D.S. Nociones de base*.
5. Souchar, P. S. (2008). *RPG: Principios de la Reeducción Postural Global*.
6. González Badillo, J. J., & Ribas Serna, J. (2002). *Bases de la programación del entrenamiento de la fuerza*.
7. Calais-Germain, B. (2004). *Anatomía para el movimiento (T. I): Introducción al análisis de las técnicas corporales (12a e.d.)*.
8. Calais-Germain, B. (2013). *Anatomía para el movimiento (Tomo II)*.

14

Hipoxia-Hiperoxia: Posible tratamiento coadyudante en la EM/SFC

*Fernando Lozano Martín
Manuel Avellanas Chavala*



La enfermedad

El síndrome de fatiga crónica (SFC), también conocido como encefalomielitis miálgica (EM), es una afección clínica incapacitante caracterizada por una fatiga post-esfuerzo inexplicable y persistente, y acompañada de una variedad de síntomas relacionados con disfunción cognitiva, inmunológica, endocrinológica y autónoma¹⁻³.

En este capítulo se tratará sobre “la Hipoxia-Hiperoxia intermitente (HIT) como posible tratamiento coadyudante en la EM/SFC. La etiología y la fisiopatología ya ha sido suficiente-

mente tratada en el capítulo 2. Pero hay una serie de signos clínicos y alteraciones fisiopatológicas que van a tener relación con este posible tratamiento coadyuvante y conviene recordar por los posibles efectos beneficiosos que se puedan ejercer sobre la enfermedad.

Síntomas clínicos

En la EM/SFC, los síntomas clínicos que más puedan tener relación con los posibles beneficios de la HIT, además de la fatiga son:

* Disfunción cognitiva. Velocidad de procesamiento lenta, memoria de trabajo deteriorada, aprendizaje deficiente de nueva información, dificultad para la repetición de las palabras, mayor distracción, menor concentración y capacidad de atención e incapacidad para realizar múltiples tareas. A estos signos clínicos se les conoce como "niebla cerebral"⁴. Además de depresión, clínicamente también tiene síntomas inespecíficos como mareos y dolor de cabeza³.

* Disfunción del sueño. El sueño está alterado, es de baja eficiencia, con despertares intrasueño, etc. Es decir, los pacientes tienen un ritmo alterado que puede incluir hipersomnia diurna, insomnio nocturno y reversión día/noche⁵.

* Malestar post-esfuerzo. La actividad normal o el esfuerzo moderado es seguido por un empeoramiento del malestar, fatiga intensa y otros síntomas. La recuperación es tardía para el paciente y generalmente dura más de 24 horas. Los pacientes con EM/SFC no pueden repetir los resultados de una prueba de esfuerzo realizada 24 horas antes, diferenciándose de pacientes con otras enfermedades como las cardíacas y pulmonares graves, que sí pueden podían replicar el rendimiento⁶⁻⁸.

Alteraciones fisiopatológicas

En la EM/SFC están descritas una serie de alteraciones fisiopatológicas que pueden abordarse terapéuticamente mediante la HTI, como:

* Disfunción del sistema inmune. La etiología y la patogénesis de la SFC/EM son desconocidas, y la autoinmunidad es uno de los muchos mecanismos subyacentes propuestos⁹. Muchos pacientes comentan que su enfermedad comenzó después de una infección aguda, y es frecuente el aumento de la frecuencia de infecciones, como resfriados o gripe. También ha sido asociada al antígeno leucocitario humano (HLA)⁹, etc. En definitiva, se han planteado muchas hipótesis que tratan de demostrar la relación del sistema inmune con la EM/SFC^{3,10}.

* Inflamación. Para unos investigadores la EM/SFC se acompaña de inflamación sistémica, mientras que para otro se comporta como una enfermedad inflamatoria de bajo grado caracterizada fundamentalmente en por: niveles aumentados de citocinas proinflamatorias, niveles disminuidos de antioxidantes y enzimas antioxidantes, disfunción mitocon-

drial, aumento de la translocación de bacterias Gram-negativas y alteraciones en la transducción de señales intracelulares y las vías de apoptosis^{3,11}.

* Estrés oxidativo. El estrés oxidativo está también relacionado con la inflamación. El estrés oxidativo se define como una alteración del estado de equilibrio de los sistemas prooxidantes y antioxidantes a favor de la prooxidación. El término se usa para describir reacciones químicas involucradas en la producción de radicales libres y otras moléculas reactivas que potencialmente inducen daño celular¹². Los pacientes con EM/SFC tienen una activación significativa del estrés oxidativo y una capacidad antioxidante reducida, que parece ser una característica crítica en la fisiopatología de la enfermedad^{12,13}. En definitiva, las investigaciones relacionadas con el estrés oxidativo sugieren que el estrés oxidativo podría estar implicado en la fisiopatología del EM/SFC por una formación excesiva de radicales libres, pero no por el agotamiento de las reservas de antioxidantes^{12,14}.

* Alteraciones de la serotonina. Se ha encontrado una asociación entre el polimorfismo del gen transportador de la serotonina con esta enfermedad. Esta asociación provoca una disminución de la concentración de serotonina en el espacio extracelular, es decir, de la serotonina activa en la EM/SFC^{15,16}.

* Anomalías mitocondriales/producción de energía. Hay estudios que sugieren que la disfunción mitocondrial podría ser una causa importante del déficit energético subyacente en pacientes con EM/SFC, porque evidencian un deterioro de la fosforilación oxidativa que afecta a la producción del ATP mitocondrial. El resultado es una capacidad aeróbica reducida y una mayor dependencia de las rutas metabólicas anaeróbicas, que son mucho menos eficientes en la producción de energía^{17,18}. Esto puede deberse a la falta de sustratos esenciales y a la interferencia en la función mitocondrial por las moléculas inflamatorias^{19,20}. No obstante, un estudio publicado recientemente basado en una revisión sistemática sobre las anomalías mitocondriales en la EM/SFC concluye que con los artículos incluidos en la revisión es difícil establecer el papel de las mitocondrias en los mecanismos patológicos de la EM/SFC, debido a inconsistencias entre los estudios y que se requieren más estudios para determinar la posible participación mitocondrial en los mecanismos fisiopatológicos de esta enfermedad²¹.

La hipoxia intermitente (HIT) y el factor inducible por la hipoxia (HIF)

La hipoxia intermitente

La característica esencial de la HIT son los episodios repetidos o recurrentes de bajo nivel de oxígeno (hipoxia), intercalados con períodos de normoxia o hiperoxia. La HIT ha sido objeto de una considerable investigación en los últimos años, y desencadena una desconcertante variedad de efectos perjudiciales y beneficiosos en múltiples sistemas fisiológicos como el respiratorio, cardiovascular, inmune, metabólico, óseo y nervioso. El objetivo principal de este tratamiento codayudante en la EM/SFC, como en otras muchas patologías susceptibles de tratamiento, está en definir las características relevantes de HIT que conducen a efectos seguros, protectores y/o terapéuticos frente a la patogénesis. Es decir, la gravedad o nivel de hipoxia dentro de los episodios, la duración de los episodios hipóxicos, la cantidad de episodios hipóxicos por día, el patrón de presentación a lo largo del tiempo (p. ej., dentro de días consecutivos frente a días consecutivos) y el tiempo acumulado de exposición²².

No es sorprendente que los protocolos de HIT severos y crónicos tiendan a ser patógenos, mientras que cualquier efecto beneficioso es más probable que surja de exposiciones de HIT moderadas y agudas. Es decir, las dosis más asociadas a resultados positivos y beneficiosos dependen fundamentalmente del nivel o grado de hipoxemia y del número de episodios por día. Una hipoxia moderada (fracción de O₂ inspirado entre 9-16%) y un número de ciclos por día bajos (3-15 ciclos) conducen con mayor frecuencia a efectos beneficiosos sin patología, mientras que la hipoxia severa (fracción de O₂ inspirado entre 2-10%) y más ciclos por día (48 ó muchos más ciclos) provocan una patología progresivamente mayor^{23,24}.

El factor inducible por la hipoxia

La caída de la PO₂ desde el aire inspirado hasta el interior de la mitocondria se conoce como cascada de oxígeno, por la similitud a una corriente fluvial que fluye a favor de la pendiente. La cascada de oxígeno se cumple con independencia del nivel de altitud o grado de HIT aplicado. En la mitocondria, la presión del oxígeno puede ser cercana a cero,

pero no puede interrumpirse en ningún momento; es imperceptible pero imprescindible²⁵.

El factor inducible por la hipoxia 1 (HIF-1) juega un papel fundamental en la homeostasis del oxígeno al facilitar este suministro a los tejidos en situaciones hipóxicas, como en la aclimatación a la hipoxia de la altitud²⁶ o en la respuesta molecular hipoxemia/inflamación que prevalecen en la sepsis²⁷.

El HIF-1 se encuentra en casi todos los tejidos corporales. Con la normoxia se degrada por hidroxilación, pero con la hipoxia no se degrada, sino que crece exponencialmente. Su presencia activa numerosos genes que ejercen una acción citoprotectora, facilitando un mayor aporte de oxígeno a los tejidos y una mejor utilización²⁵.

El factor de transcripción inducible por hipoxia HIF-1 es un activador de la transcripción que funciona como un master regulador de la homeostasis del O₂. El HIF-1 es una proteína heterodimérica compuesta por las subunidades HIF-1 α / HIF-2 α ambas reguladas por O₂ y la subunidad HIF-1 β que es expresada constitutivamente²⁸. En condiciones normoxicas, HIF-1 α sufre degradación por hidroxilación. En condiciones hipóxicas, el HIF-1 α se estabiliza y heterodimeriza con el HIF-1 β (también denominado ARNT por sus siglas en inglés de “translocador nuclear del receptor de aril hidrocarburos”) para regular la transcripción de genes posteriores. Esta transcripción genética es regulada por factores que reconocen secuencias específicas en el ADN denominados HRE (por sus siglas en inglés de “elemento de respuesta de hipoxia”) ²⁹.

El HIF-1 y su expresión genética

La hipoxia induce un gran número de mecanismos reactivos y el HIF-1 es el maestro regulador de la expresión de numerosos genes (se han identificado más de 300) implicados en estos mecanismos^{26,28,30}. Los más importantes relacionados con la EM/SFC se exponen en la tabla 1.

Existen tres importantes vasodilatadores relacionados con la hipoxia y el HIF-1: el óxido nítrico (NO), la adrenomedulina y la adenosina. Sus principales acciones se exponen en la tabla 2.

Biología vascular

Angiogénesis: Factor de crecimiento vascular (VEGF)
Regulador del tono vascular: Óxido nítrico, Adrenomedulina, Adenosina, Endotelina-1

Hierro/Eritropoyesis

Eritroyetina (EPO)
Ceruloplasmina
Transferrina
Receptor de la transferrina
Hepcidina

Metabolismo

Enzimas glucolíticos. Incremento de la glucólisis
Anhidrasa carbónica-9: regulador del pH
Leptina: regulador del peso y apetito

Proliferación/Supervivencia

Óxido nítrico
Adrenomedulina
EPO
VEGF

Tabla 1. Productos génicos regulados por el Factor Inducible por la Hipoxia-1 (HIF-1) y su función fisiológica^{25,26,28,30}.

Hipoxia intermitente y síndrome de fatiga crónica/encefalomielitis miálgica: aproximación terapéutica

La HIT como tratamiento codayudante en diversas patologías

El uso de la HIT en el deporte está ampliamente documentado. Por su acción antiinflamatoria, mejora de la respuesta inmune, estímulo de la angiogénesis, estímulo de la biogénesis mitocondrial, estímulo de la eritropoyesis y citoprotección, incluyendo la cardioprotección y la neuroprotección, aumento de la neuroplasticidad, también ha sido utilizada como arma terapéutica en el tratamiento de numerosas patologías, como bien describen dos importantes revisiones que se resumen en la tabla 3 ^{22,37}.

Curiosamente, así como en las patologías enumeradas en la tabla 3 hay muchas referencias bibliográficas, la EM/SFC prácticamente no tiene. Se ha encontrado referencia en un poster presentado en el año 2018 al II Simposio Internacional de Síndrome de Sensibilidad Central, celebrado en Sevilla. En este poster titulado tratamiento oxigenoterapia de hipoxia e hiperoxia en pacientes con Síndrome de Fatiga Crónica,

donde han sido estudiados 150 pacientes con SFC, concluyen que el 80% de los pacientes estudiados mejoraron su calidad de vida notablemente y el 90% mejoraron de manera significativa el cansancio pudiendo realizar sus actividades cotidianas sin un sobreesfuerzo, demostrando así que la HIT es eficaz para el tratamiento de estos pacientes⁴⁰.

La escasez de referencias bibliográficas nos obliga a teorizar sobre los beneficios de la HIT en la EM/SFC, pero siempre basándonos en los beneficios referenciados con aquellos signos clínicos y alteraciones fisiopatológicas que están presentes en esta enfermedad. Además, el campo de esta intervención terapéutica se puede ampliar en un futuro próximo porque a la EM/SFC está comenzando a ser relacionado con las complicaciones neurológicas de la COVID-19⁴¹.

Óxido Nítrico (NO)

Potente vasodilatador
Antiinflamatorio
Antimicrobiano
Antiagregante plaquetario
Favorece la biogénesis mitocondrial (mejora producción de ATP)
Promueve la angiogénesis

Adrenomedulina

Polipéptido vasodilatador
Antiinflamatorio
Antimicrobiano
Estabilizador del endotelio vascular
Protector contra la neumonía durante la ventilación mecánica
Promueve la angiogénesis
Influencia positiva en enfermedades que cursan con hipoxia (tolerancia celular al estrés oxidativo y a la lesión hipóxica)

Adenosina

Nucleósido endógeno con acción vasodilatadora y antiinflamatoria.
Es conocido como el "Ángel de la Guarda" contra el daño celular, al aumentar sus niveles en situaciones de isquemia/hipoxia aguda

Tabla 2. Principales efectos y acciones del NO, adrenomedulina y adenosina^{25,31-36}.

<p>Respiratorio Apnea del sueño Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) Asma</p> <p>Cardiovascular Hipertensión arterial sistémica Cardiopatía isquémica Rehabilitación cardiaca</p> <p>Patologías inflamatorias e inmunes Inflamación sistémica o neuronal Psoriasis Atopia Artritis Neumonitis autoinmune</p> <p>Metabolismo Obesidad Síndrome metabólico Homeostasis del hierro Remodelación ósea</p> <p>Sistema Nervioso Central Aprendizaje y memoria Isquemia cerebral y accidente cerebrovascular Depresión Esclerosis lateral amiotrófica (ELA) Lesión medular Mareos y Migraña^{38,39}</p>
--

Tabla 3. Aplicación de la hipoxia intermitente como tratamiento codayudante en diversas patologías^{22,37}.

La HIT en el tratamiento de los síntomas clínicos

La HIT puede mejorar, además de la fatiga⁴⁰, los signos clínicos anteriormente expuestos. En esta sección se explican los mecanismos de actuación por los cuales la HIT puede contribuir a su mejoría.

* Alteraciones cognitivas y neurológicas. Hay numerosos estudios, realizados en modelo animal (ratas), que demuestran que el precondicionamiento hipóxico intermitente reduce las lesiones cerebrales después de la isquemia reperfusion^{22,37}, que el estímulo de la angiogénesis y neurogénesis mejora a corto plazo los índices de memoria⁴² o que la HIT induce la formación de arterias colaterales y reduce el área del infarto cerebral⁴³. Se sabe, que la aclimatación a la altura, no solo contrarresta la alteración de la memoria implícita y explícita que se dan en esas condiciones, sino que la mejo-

ra cuando se analiza en condiciones normales de presión⁴⁴, o que la exposición a la intermitente a la hipoxia moderada induce neuroprotección y no causa estrés oxidativo ni apoptosis⁴⁵. También se conoce que mejora la ansiedad y depresión, respuesta mediada por el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF)⁴⁶.

En humanos también existen estudios que ponen de manifiesto que la HIT es una nueva herramienta terapéutica no farmacológica para el tratamiento de pacientes con deterioro cognitivo leve o Enfermedad de Alzheimer en fase temprana ya que mejora la oxigenación y la vasodilatación cerebral y, consecuentemente, el rendimiento cognitivo referido a la atención y memoria a corto plazo^{47,48}, y este efecto se mantenía más pronunciado un mes después de finalizar el tratamiento con HIT⁴⁹.

Como la Enfermedad de Alzheimer puede comenzar antes del deterioro cognitivo, la reciente identificación del APO-E4 como el principal factor de riesgo para la Enfermedad de Alzheimer puede brindar oportunidades para una intervención temprana y efectiva con HIT, con la finalidad de ralentizar o incluso prevenir en desarrollo de esta enfermedad⁴⁸. La HIT moderada también ha mostrado beneficios protectores y terapéuticos en la depresión humana²², y la EM/SFC puede acompañarse de depresión^{3,17,18}. Los mareos y el dolor de cabeza, signos clínicos neurológicos presentes en la EM/SFC, también han respondido a la terapia con HIT^{38,39}.

* Alteraciones del sueño. Se ha comentado anteriormente que se ha encontrado una asociación entre el polimorfismo del gen transportador de la serotonina con esta enfermedad. Esta asociación provoca una disminución de la concentración de serotonina en el espacio extracelular, es decir, de la serotonina activa en la EM/SFC^{15,16}. Esta disminución de la serotonina está implicada en la patogénesis de la enfermedad. De hecho, se recomienda los fármacos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina o (ISRS) para el tratamiento de la ansiedad, depresión y otros trastornos del estado de ánimo en pacientes con EM/SFC³, porque se cree que los ISRS incrementan los niveles extracelulares de la serotonina al inhibir su recaptación hacia la célula presináptica, por lo que aumenta la cantidad de serotonina en la hendidura sináptica disponible para unirse al receptor postsináptico. La serotonina, además de regular es estado de ánimo, también es clave para la calidad del sueño.

La melatonina, hormona que se produce en la glándula pineal de nuestro cerebro, regula los ciclos de sueño y vigilia y la serotonina está implicada en su producción. Por tanto, las reducciones en la actividad central de la serotonina están involucradas en los trastornos relacionados con el sueño⁵⁰.

Desde hace mucho tiempo se vienen utilizando dietas que favorezcan la suplementación dietética de triptófano (el único precursor de la serotonina y esta a su vez de la melatonina) porque estimula la actividad serotoninérgica y promueve el sueño, mientras que la depleción aguda de triptófano causa efectos nocivos sobre el sueño^{51,52}. La HIT provoca la liberación intermitente de serotonina dentro de los núcleos motores respectivos, activando los receptores postsinápticos de serotonina e iniciando nueva síntesis de BDNF.

La activación del BDNF depende de su alta afinidad con el receptor tirosina quinasa (TrkB). Posteriormente fortalece las vías sinápticas preservadas mejorando la motricidad funcional, por ello se está utilizando en la recuperación de lesiones medulares (motora y respiratoria) y en la esclerosis lateral amiotrófica^{53,54}. Su utilización en la ELA no es porque la cure, sino por su acción beneficiosa sobre la neuroplasticidad respiratoria que facilita la acción motriz del nervio frénico y preserva la capacidad volumen respiratorio corriente hasta fases avanzadas de la enfermedad^{22,54,55}. La HIT también eleva los niveles plasmáticos de melatonina^{48,56}.

* Malestar postesfuerzo. El malestar post-esfuerzo es la exacerbación de los síntomas del paciente y el deterioro de la función después del esfuerzo físico o cognitivo. La prueba de esfuerzo cardiopulmonar (PE) es la prueba oro para evaluar la capacidad de ejercicio (consumo máximo de oxígeno o VO₂max).

Como ya se comentó en este libro, múltiples estudios han demostrado que el consumo máximo de oxígeno está reducido en casi todos los pacientes con EM/SFC⁵⁷. Los pacientes con esta enfermedad no pueden reproducir la mayoría de las mediciones fisiológicas obtenidas en otra PE máxima realizada 24 horas antes debido a la acción de la PE sobre la producción de energía. Además, también encontraron que pacientes con otras enfermedades como la cardíacas y pulmonares graves, a diferencia de los pacientes con EM/SFC, estos podían replicar el rendimiento que se había medido en otra PE realizada 24 horas antes^{18,58,59}.

El desequilibrio entre el metabolismo aeróbico por una mayor dependencia del metabolismo anaeróbico parece ser la causa del malestar post-esfuerzo, y este desequilibrio puede estar relacionado por una disfunción mitocondrial relacionada con la producción de energía^{17,18,60}.

En los deportistas, el aumento del rendimiento deportivo y la recuperación post-esfuerzo está mediada por el HIF-1. El HIF-1 favorece la angiogénesis muscular mediante la activación del VEGF, el NO y la adrenomedulina, incrementa los niveles de serotonina, activa los receptores postsinápticos de serotonina, favorece la biogénesis mitocondrial y preserva su función^{25,31,36,61}.

Estas acciones mediadas por el HIF-1 se estudiaron en un grupo de enfermos con cardiopatía isquémica frente a un grupo control de personas sanas. Después de quince sesiones de tratamiento con HIT moderada en reposo, la comparación de la PE realizada antes de la HIT y la realizada a la finalización del tratamiento, mostró un aumento del rendimiento, de la capacidad aeróbica y la tolerancia al ejercicio tanto en el grupo de enfermos como en el sano⁶².

Aunque ya existe un trabajo de investigación publicado que concluyó que la HIT es eficaz para el tratamiento de estos pacientes⁴⁰, habrá que continuar investigando en este campo para demostrar si realmente es eficaz en la EM/SFC.

Recientemente ha sido publicado un estudio realizado con deportista de élite sometidos a entrenamientos extenuantes, demostrando que la HIT combinada con la ingesta de arginina, en dosis altas, afecta a los mediadores circulantes de la lesión, reparación y regeneración y, por tanto, una combinación de HIT y arginina parece ser un método terapéutico y no farmacológico potencial para modular la miogénesis y la angiogénesis en deportistas de élite⁶³. También habrá que investigar si esta combinación de HIT más arginina puede mejorar el malestar post-esfuerzo en la EM/SFC.

La HIT en el tratamiento de las alteraciones fisiopatológicas

Aunque las características clínicas del SFC/EM se han establecido bien dentro de los criterios de diagnóstico, el diagnóstico de la EM/SFC aún es excluyente. Y en el SFC continúa sin resolverse las tres prioridades existentes en el cam-

po de la investigación: comprensión de la patogénesis, desarrollo de una prueba de diagnóstico y logro de tratamiento eficiente^{3,64}. Esto lleva a una continua revisión de las alteraciones fisiopatológicas para intentar dar una explicación a la patogénesis de la enfermedad. En esta sección expondremos los avances más recientes publicados relacionados con las alteraciones fisiopatológicas y los beneficios que se pueden obtener mediante la terapia con HIT.

* Disfunción del sistema inmune. De considerable interés es que algunos estudios sugieren que los protocolos moderados de HIT mejoran el sistema inmune innato, mientras que tienen un efecto antiinflamatorio general. Por ejemplo, en humanos sanos, exposición a 4 episodios de 5 minutos con FiO₂ al 10% (Intervalos de aire ambiente de 5 minutos, 14 días) aumenta las actividades fagocíticas y bactericidas de los neutrófilos, al tiempo que suprime los mediadores proinflamatorios como el TNF y la IL-4 en más del 90%. Estas respuestas, que persistieron al menos 7 días después de la HI, pueden aumentar las defensas inmunes del cuerpo sin la inflamación correspondiente^{22,65}. En conjunto, estos resultados demuestran que la HIT mejora la inmunidad innata al movilizar las células madre y progenitoras hematopoyéticas circulantes, activar neutrófilos y aumentar el complemento circulante y las inmunoglobulinas. Estos hallazgos apoyan el potencial para la eventual aplicación de HIT para inmunoterapia⁶⁵.

Aunque este estudio se realizó en jóvenes sanos, estos resultados brindan apoyo empírico para la eventual aplicación clínica de HIT en pacientes inmunológicamente comprometidos o en riesgo de infección.

En relación al riesgo de infección, Thompson et al⁶⁶, en modelo murino, estudiaron la relación entre hipoxia e infección bacteriana, que habitualmente coexisten, exponiendo a dos grupos de ratones a hipoxia aguda (FiO₂ al 15%, 12% y 10%). Se observó que, en la infección aguda en ratones sin previo acondicionamiento hipóxico, tanto localizada como sistémica, los resultados fueron catastróficos debido a una respuesta exagerada de la activación de los neutrófilos relacionada con el HIF-1. Pero el hallazgo más sorprendente fue que el preacondicionamiento hipoxico con HIT durante 7 días con FiO₂ al 10% antes de la infección, protege contra el aumento de la morbilidad y mortalidad observado en la hipoxia aguda porque evita esa respuesta leucocitaria exagerada

y mediada por el HIF-1. Es decir, el preacondicionamiento hipóxico con HIT permitió modular esta respuesta.

* Inflamación y estrés oxidativo. La inflamación y el estrés oxidativo están íntimamente unidos y se van a tratar conjuntamente.

Los pacientes con EM/SFC tienen una activación significativa del estrés oxidativo y nitrosativo, que parece ser una característica crítica en la fisiopatología de la enfermedad. Por ejemplo, investigadores encontraron una elevación de los biomarcadores de estrés oxidativo en la sangre (especialmente isoprostano, LDL oxidado e iso-prostaglandina F₂), y la capacidad antioxidante reducida representada por los niveles de glutatión. Estos hallazgos sugieren que el estrés oxidativo podría estar implicado en la fisiopatología de la enfermedad por una formación excesiva de radicales libres, pero no por el agotamiento de las reservas de antioxidantes³.

La hipoxia intermitente, inicialmente asociada con los efectos adversos de la apnea obstructiva del sueño, ahora se ha transformado en una terapia no farmacológica para mejorar el rendimiento deportivo y tratar diversas patologías incluyendo la apnea del sueño (ver tabla 3) que provoca una inflamación sistémica^{67,68}. En el apartado correspondiente a las alteraciones fisiopatológicas relacionadas con el sistema inmune se ha comentado que algunos estudios sugieren que los protocolos moderados de HIT mejoran el sistema inmune innato, mientras que tienen un efecto antiinflamatorio general^{22,65}. Estos estudios brindan al menos algún apoyo empírico para la idea de que la HIT puede tener acciones tanto proinflamatorias como antiinflamatorias, dependiendo de la dosis²².

Se sabe que la hipoxia hipobárica inducida por la altitud requiere aclimatación ya que causa en humanos un estrés sistémico por redox e inflamación y que la HTI ejerce efectos hematológicos, vasculares, metabólicos y neurológicos beneficiosos en enfermos que padecen enfermedades cardiovasculares y pulmonares, así como en personas con sobrepeso y obesidad^{69,70}. Un ejemplo de estos cambios fisiológicos que produce la HTI es en el asma bronquial, donde se emplea como tratamiento no farmacológico. Entre esos cambios está la disminución de radicales libres asociada a una respuesta antiinflamatoria e inmunosupresora⁷¹⁻⁷³.

También se ha visto que un tratamiento previo de acondicionamiento a la altitud, mediante la HIT con FiO_2 al 13,5% y 12% de corta duración (cinco días), inicialmente inducía estrés redox y modificaciones asociadas al metabolismo alterado de los lípidos y a la señalización inflamatoria. Pero cuando al sexto día, a los participantes en el estudio los transportaron en avión hasta una localidad situada a 3.500 m de altitud y allí permanecieron durante 7 días, se comprobó que se producía una activación de antioxidantes, de los mecanismos de homeostasis energética y de las respuestas antiinflamatorias mediada por citoquinas antiinflamatorias⁷⁴. Resumiendo, la HIT activó inicialmente una respuesta oxidativa e inflamatoria pero posteriormente respondió con una respuesta antioxidante y antiinflamatoria.

Las sesiones de HIT leves moderadas producen especies reactivas de oxígeno (ROS, por sus siglas en inglés) que funcionan como moléculas de señalización que son esenciales para inducir adaptaciones cerebrovasculares y cardiovasculares beneficiosas. Estas adaptaciones incluyen actividades enzimáticas antioxidantes citoprotectoras en eritrocitos, hígado, corazón y cerebro⁷⁵.

El NO es un ROS que tiene un efecto citotóxico cuando se combina rápidamente con el oxígeno, produce radicales libres pero tiene además muchos otros efectos beneficiosos como se muestran en la tabla 2²⁵.

Entre los numerosos efectos nocivos de la sobreproducción de ROS, está la disfunción mitocondrial que contribuye al desequilibrio energético y la apoptosis de las células nerviosas⁷⁶⁻⁷⁸. Pero la HIT promueve la formación de depósitos de NO que contribuyen a las respuestas adaptativas de la circulación y protege contra los efectos dañinos del NO excesivo sintetizado durante la exposición prolongada y repetida a la hipoxia⁷⁵.

Estos depósitos de NO se forman con cualquier aumento del mismo, por lo que al secuestrar el exceso de NO libre, estos depósitos pueden proporcionar protección amortiguando la sobreproducción de NO. Por otro lado, cuando la producción de NO es deficiente, las reservas de NO pueden movilizarse para proporcionar una fuente adicional de NO⁷⁹.

En cuanto al estrés oxidativo, existe evidencia directa de que la HIT potencia la defensa antioxidante. Se encontraron actividades aumentadas de las enzimas antioxidantes, supe-

róxido dismutasa, catalasa y glutatión peroxidasa, en eritrocitos de ratas tratadas con HIT⁸⁰.

En cuanto al mecanismo antioxidante de HIT, Manukhina et al⁴⁸, plantean la hipótesis de que la HIT provoca una activación moderada e intermitente de la formación de ROS, que se produce durante las alternancias cíclicas de hipoxia y normoxia durante las sesiones de tratamiento. Estos aumentos leves e intermitentes de ROS pueden inducir la expresión de una serie de genes antioxidantes que activan las enzimas antioxidantes.

Hay que tener en cuenta, que el HIF-1 está compuesto por dos subunidades, el HIF-1 α y el HIF-2 α , ambas reguladas por O_2 , que son similares⁸¹ pero no iguales y que tienen respuestas contradictorias⁸², y que la hipoxia altera su equilibrio⁸³. El HIF-1 mantiene un antagonismo funcional entre la HIF-1 y la HIF-2. La expresión de enzimas dependientes del HIF-1 contribuye a un estado celular prooxidante y la expresión de los dependientes del HIF-2 a un estado antioxidante⁸⁴. En un futuro, es posible que la manipulación en los cambios del estado reducción-oxidación (redox) intracelular, por modulación selectiva de la expresión HIF-1 o HIF-2, pueda representar una herramienta importante para el tratamiento de enfermedades, como por ejemplo el síndrome de apnea del sueño⁸⁴.

La HIT moderada aumenta los niveles de leptina en sangre. La leptina también juega un papel clave en la inmunidad, la inflamación, la reparación de tejidos y la angiogénesis y hemayopoyesis^{22,85}. Las alteraciones en las respuestas inmunitarias e inflamatorias están presentes en animales deficientes en receptores de leptina, así como durante el hambre y la desnutrición, dos condiciones caracterizadas por bajos niveles de leptina circulante. Tanto la leptina como su receptor comparten similitudes estructurales y funcionales con la familia de citocinas interleucina-6 (IL-6). La leptina ejerce actividades proliferativas y antiapoptóticas en una variedad de tipos de células, incluidos los linfocitos T, las células de leucemia y los progenitores hematopoyéticos. La leptina también afecta a la producción de citosinas y a la activación de monocitos/macrófagos. Además, la producción de leptina aumenta de manera aguda durante la infección y la inflamación⁸⁵. Por lo tanto, la regulación positiva de leptina periférica, aunque hay una publicación realizada con 10 enfermas donde 6 de ellas presentaron niveles elevados de leptina y se le relacionó con la gravedad de la fatiga en la EM/SFC⁸⁶,

puede desempeñar un papel importante en la respuesta inmune innata⁸⁵.

La hepcidina es un péptido de origen hepático con propiedades antifúngicas y antimicrobianas, que actúa como regulador de la homeostasia del hierro. Se han publicado trabajos que han revelado la importancia de estudiar la relación existente, entre la hepcidina y las citoquinas⁸⁷. Estudios posteriores, han demostrado que la IL-6 se encuentra asociada con la producción de la hepcidina^{88,89}. Karsume et al, demostraron que la IL-6 actúa directamente en los hepatocitos para estimular la producción de la hepcidina. Asimismo, explicaron que los anticuerpos que actúan en contra de la IL-6 bloquean la inducción de la hepcidina y que otras citoquinas inflamatorias, como el caso del factor de necrosis tumoral, no estimulan la producción de esta hormona⁹⁰.

La hepcidina, se ha propuesto como la principal hormona responsable de controlar las reservas corporales de hierro, a través de su capacidad para degradar la ferroportina. Distintos factores como el estado férrico del individuo, la cantidad de hierro proveniente de la dieta, la inflamación, hipoxia, testosterona y el ejercicio, se han comprobado que afectan a la capacidad de síntesis de hepcidina⁹¹. Por otra parte, tanto la inflamación como la sepsis van a provocar una disminución de la disponibilidad de hierro al inhibir la absorción intestinal de éste (inhibición de la ferroportina 1), aumentar su captación y almacenamiento por los macrófagos (aumento de ferritina) e inhibir su liberación desde el macrófago y el hígado a la Tf (inhibición de la ferroportina 1)^{92,93}.

En relación a los procesos inflamatorios donde la hepcidina causa hipoferrremia, sería lógico predecir que la inhibición de la expresión genética de esta hormona o de su actividad, pudiese mejorar la anemia por inflamación. Pero esto sería ventajoso quizás, particularmente en desórdenes inflamatorios no infecciosos, como en la EM/SFC, no siendo así, en procesos infecciosos y malignos, dado que la disminución del hierro sérico, contribuye con la invasión de patógenos, por lo que en este caso la hepcidina pudiese desempeñar su función antimicrobiana⁹³.

La hipoxia disminuye los niveles de hepcidina. Se ha estudiado la respuesta de la hepcidina ante la exposición a estímulos de HIT en la fase de recuperación temprana al ejercicio y los niveles de hepcidina fueron significativamente inferiores cuando los sujetos realizaron la recuperación en condiciones

de hipoxia con respecto a la recuperación en normoxia⁹⁴. Esta investigación nos abre las puertas a investigar el posible efecto de hacer ejercicio en condiciones de hipoxia intermitente, así como el efecto de la recuperación temprana no sólo en ejercicios de intensidad elevada sino que, también, ante el ejercicio de intensidad leve o moderada como puede darse en la EM/SFC.

* Alteraciones de la serotonina. Ya han sido suficientemente comentadas en el apartado correspondiente a la HIT en el tratamiento de los síntomas clínicos, donde se ha comentado la relación entre alteraciones del sueño y la serotonina.

* Anomalías mitocondriales/producción de energía. Hay un aspecto importante dentro de los fenómenos inmunológicos y es la relación entre el daño mitocondrial y el aumento del estrés oxidativo⁹⁵.

El aumento de ROS conduce al daño de la cadena de transporte de electrones que conduce a una disminución de la adenosina-5' - producción de trifosfato (ATP) que a su vez causa una deficiencia en la fosforilación oxidativa y una función mitocondrial deteriorada^{12,20}, con resultado de una producción de energía aeróbica reducida.

La etiología mitocondrial para EM/SFC es una característica destacada del pensamiento actual, y aún no se ha determinado si la desregulación inmune explica todos los aspectos^{20,96-99}. Y como se comentó anteriormente, un estudio publicado recientemente basado en una revisión sistemática sobre las anomalías mitocondriales en la EM/SFC concluye que es difícil establecer el papel de las mitocondrias en los mecanismos patológicos de la EM/SFC, debido a inconsistencias entre los estudios y que se requieren más estudios para determinar la posible participación mitocondrial en los mecanismos fisiopatológicos de esta enfermedad²¹.

La HIT ha demostrado que favorece angiogénesis, la biogénesis mitocondrial y preserva su función^{25,31,36,61}, como lo demuestra la elevación de la UCP3, proteína desacoplante que protege a las mitocondrias del ROS como los radicales libres, etc, y del PGC1 considerado como el maestro regulador de la biogénesis mitocondrial^{25,100,101}. Quizá estas acciones jueguen también un papel en la evolución de la EM/SFC.

Preguntas mas frecuentes

Para finalizar se va a comentar las dos preguntas más habituales que hacen los participantes en videoconferencias, mesas redondas, cursos de formación ,etc. relacionadas con la terapia mediante la HIT.

¿La HIT puede desencadenar mal agudo de altura (MAM)?

Indudablemente no. El MAM suele aparecer habitualmente a partir de los 2.500 m de altitud, aunque excepcionalmente se han descrito casos a partir de los 1.800 m. Pero la aparición del MAM necesita un periodo de permanencia continua en la altitud entre 8 y 36 horas^{102,103}. Superado este periodo es cuando comienza la sintomatología del MAM y en la terapia con HIT los ciclos de exposición son muy cortos y se intercambian con ciclos similares de normoxia o hiperoxia para facilitar la recuperación²². La HIT produce los beneficios de la estancia corta en la altitud, muy diferentes a los cam-

mero de ciclos, patón de la presentación (días consecutivos vs alternos) y de la duración total del protocolo^{22,107}.

La metodología de precondicionamiento hipóxico en el SFC: principios generales de seguridad y eficacia

Los principios fundamentales del precondicionamiento se justifican en la compleja capacidad del organismo de activar sus defensas y ajustes biológicos para enfrentarse a las consecuencias adversas de la privación de oxígeno. En estos ajustes y modulaciones el papel de HIF1 y HIF 2, y la diversidad de zonas específicas HRE son fundamentales²⁹. Nos movemos y oscilamos por tanto entre daños hipóxicos no compensables y daños hipóxicos compensables que logran el fortalecimiento del sistema (figura 1).

En el ámbito de la rehabilitación cardíaca se conoce sobradamente como el tejido miocárdico se hace más resistente y fuerte ante futuros procesos infartantes si es sometido a un proceso de isquemias repetidas y controladas previamente. Bajo el lema popular, lo que no mata fortalece, se ha creado un interesante campo de rehabilitación en el ámbito de la insuficiencia cardíaca a explorar en el futuro.

Preacondicionar lleva realizándose en el ámbito deportivo décadas bajo el concepto entrenamiento deportivo. El entrenamiento consiste precisamente en aplicar cargas físicas que alteran el equilibrio homeostático del organismo como cualquier estrés, y bajo unas leyes fundamentales denominadas principios de entrenamiento, se espera compensar y superar esa ruptura de la normalidad en búsqueda del ansiado principio de supercompensación o mejora del rendimiento deportivo. En el caso específico de la altitud, la vinculación al ámbito deportivo nace hace más de 50 años, tras la celebración de los JJOO de México en 1968. En unos comienzos donde no existía personalización alguna de la carga de altura, se manejaron y aplicaron conceptos de permanencia en altitud para estimular la serie roja de los deportistas (por cada incremento de 1 gr de hemoglobina (Hb) mejora aproximadamente 4 ml/kg/min el VO₂max), y se construyeron Centros de Entrenamiento en Altura en una horquilla de altitudes entre 2000-2800 m/h, donde los deportistas permanecían para lograr dichas mejoras hematológicas, que luego se transferirían o no a un incremento al rendimiento deportivo a nivel del mar. Tras más de dos décadas de debate científico sobre la eficacia de estas concentraciones o estancias de altura, es a partir de la década de los 90, con el descubri-



Figura 1. Las zonas de HIT varían desde zonas ineficaces, permisivas y seguras y patológicas.

bios que se producen en la permanencia de hipoxia de altitud sostenida²⁵.

¿La HIT es una terapia segura?

Indudablemente si y está muy estudiada como lo demuestra su aplicación en numerosas enfermedades y patología (ver tabla 3)^{22,37-39,53-55,65,71,75,104,105}. La HIT es una hormesis porque tiene una la relación bifásica dosis-efecto o tiempo-efecto¹⁰⁷. Lo importante es tener un conocimiento amplio en su manejo. Es decir, sus beneficios dependerán del grado o severidad de la hipoxemia, duración del tiempo de hipoxia, nú-

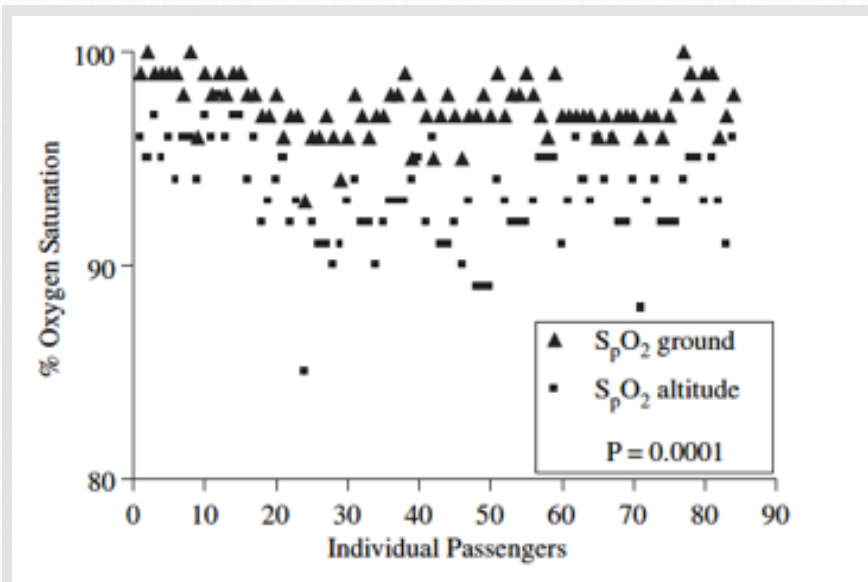


Figura 2. Diagrama de dispersión que ilustra el porcentaje de saturación de oxígeno a nivel del mar y en altitud durante todos los vuelos (n = 84)¹⁰⁸.

miento de los genes precursores de la EPO y su síntesis farmacológica en laboratorio, junto al descubrimiento de los efectos y estimulación genética de HIF1-HIF2-HRE cuando

podemos profundizar en la respuesta específica de cada individuo ante un estímulo hipóxico²⁸⁻³⁰.

Conocemos que existe una estrecha relación entre la desaturación de la Hb monitorizada con pulsioximetría y la activación de HIF1. Todo parece indicar que es a partir de un 10% de desaturación cuando se activan los procesos moleculares y genéticos de ajuste celular hipóxico.

La dificultad y paradoja es que la caída de oxigenación en el ser humano ante un contexto hipóxico es genuina y personal. Un estudio que se realizó en vuelos de corta y larga distancia en aviación comercial, monitorizando a todos los pasajeros de la aeronave, mostró datos muy heterogéneos de hipoxemia durante el vuelo, aunque en todos los pasajeros hubo reducción de la saturación de oxígeno (SpO₂) medida por pulsioximetría tanto en los vuelos de corta distancia como de larga distancia (figura 2)¹⁰⁸.

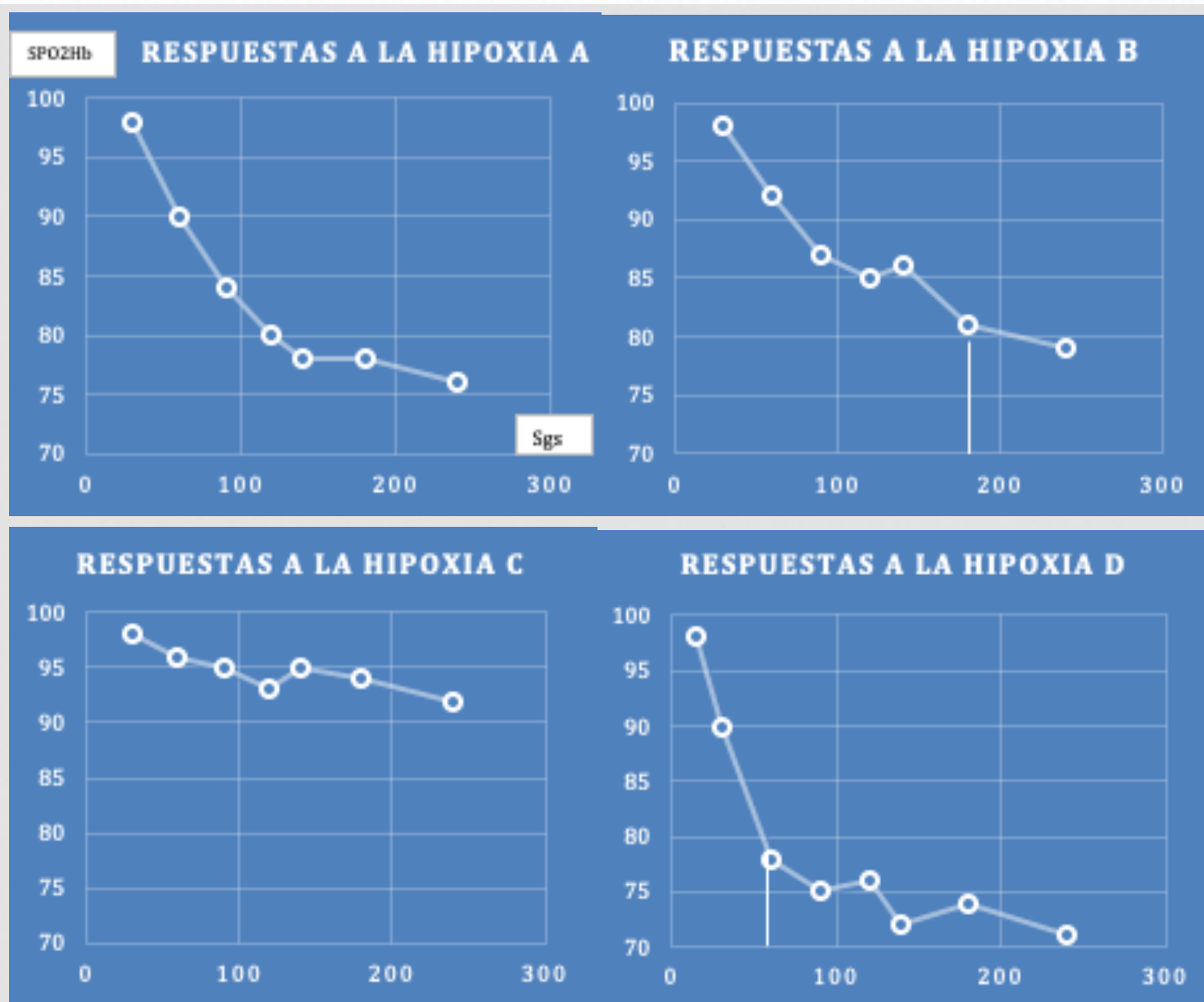


Figura 3. Respuestas fisiológicas a la hipoxia¹⁰⁹.

CLASE A: Aquí falta esta frase, ver texto entre figura 2 y CLASE A: "En este sentido, conocemos 4 respuestas fisiológicas a la hipoxia (figura 3)¹⁰⁹". Desaturación muy acusada y rápida, menor a los 3', con recuperaciones muy rápidas tras el cese del estímulo hipóxico. Corresponde a un 20% de la población.

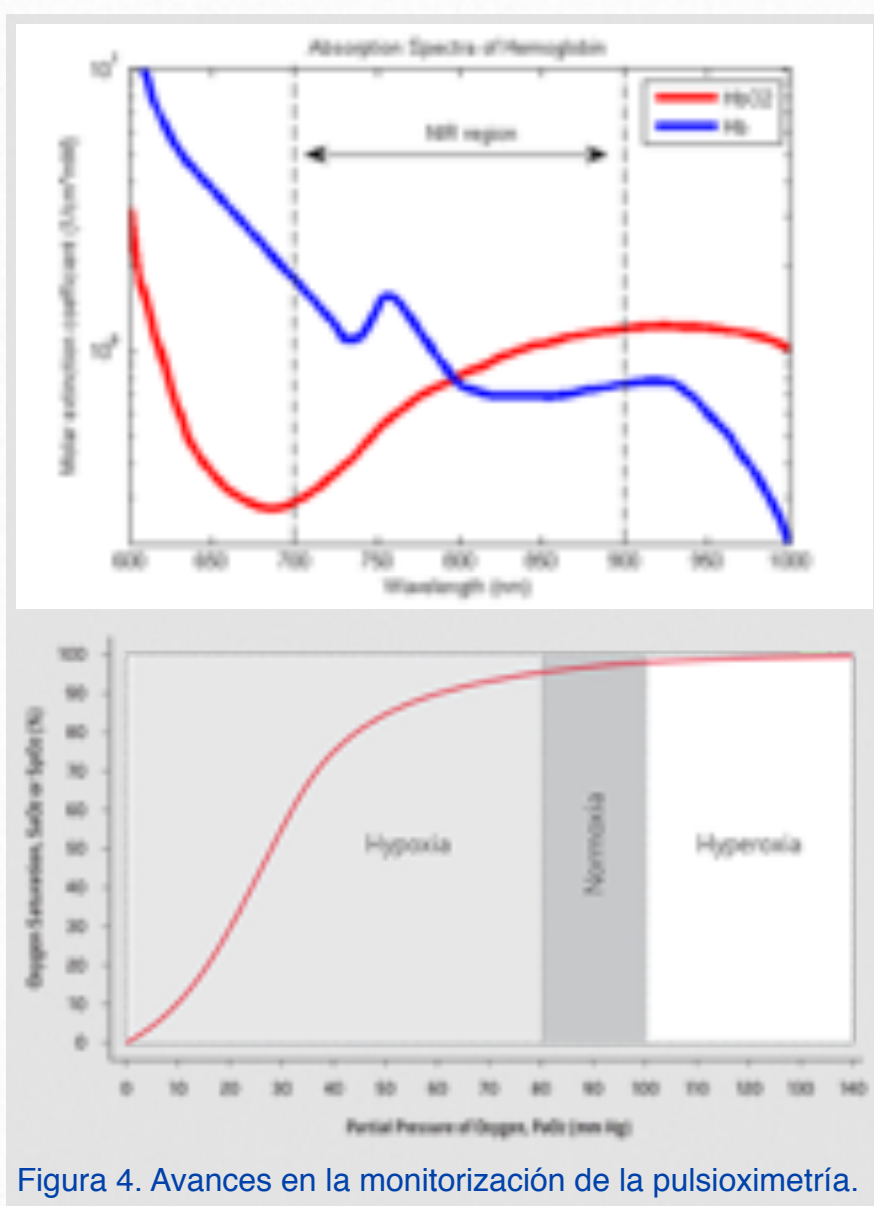
CLASE B: desaturación más amortiguada, entre los 3' y 5', con recuperaciones rápidas menores a 90". Es la respuesta más habitual, más o menos corresponde al

60% de la población.

CLASE C: desaturación menos acusada, muy amortiguada y extendida en el tiempo. Recuperaciones menos claras, ya que durante el proceso de hipoxemia compensa a través de la ventilación la caída de oxígeno arterial modificando el patrón ventilatorio. Corresponde al 15% de la población.

CLASE D: sujetos que no desencadenan ninguna respuesta de aclimatación, desaturan en menos de 1'. Son personas que tienen muy mala respuesta a la hipoxemia. Son únicamente un 5% de la población.

Un sujeto clase A percibirá y ocasionará un estrés hipóxico



Esta útil herramienta utiliza los oxímetros globales y/o regionales como sensores que determinan el nivel y grado de hipoxemia del organismo. Son sensores LEDS que están en contacto con la piel clara y fina, como puede ser la yema de los dedos o el lóbulo de la oreja. Las distintas afinidades por la luz roja entre hemoglobina oxigenada y hemoglobina desoxigenada nos dan un valor ponderado de la saturación de oxígeno arterial que será más o menos preciso en función de la calidad de electrónica y la actualización de los algoritmos.

Con estos equipos y sus software correspondientes en los que se aplican algoritmos de predictibilidad, podemos conocer el nivel de hipoxemia a los que se encuentra un sujeto.

De este modo, si sometemos a una situación de hipoxia a un sujeto podemos conocer qué nivel de hipoxemia medio ponderado alcanza. Esto va a depender de su nivel de aclimatación ventilatoria inicial por un lado, a la sensibilidad de sus sensores barométricos estacionados en el cayado aórtico y en el seno carotídeo y de su respuesta cardiovascular²⁸.

Las casas punteras a nivel mundial de electrónica en pulsioximetría avanzan a velocidades crucero muy intensas, y a día de hoy podemos ya encontrarnos con tecnología de medir hemoglobinas metaoxiladas e incluso el nivel de oxígeno disuelto en plasma, esto es, el que no va fijado a la hemoglobina. Estos nuevos parámetros pueden abrir un interesante campo de conocimiento en el contexto de oxigenación orgánica (figura 4).

Como se dijo en apartados anteriores, la característica esencial de la HIT son los episodios repetidos o recurrentes de bajo nivel de oxígeno (hipoxia), intercalados con períodos de normoxia o hiperoxia. La HIT ha sido objeto de una considerable investigación en los últimos años, y desencadena una desconcertante variedad de efectos perjudiciales y beneficiosos en múltiples sistemas fisiológicos como el respiratorio, cardiovascular, inmune, metabólico, óseo y nervioso. Es crucial entender la necesidad de intercalar episodios hipóxicos con episodios de oxigenación, combinando e integrando las distintas funciones y genes tanto de HIF 1 como de HIF2 (figura 5)¹¹⁰.

Desde hace al menos una década se van dilucidando los límites permisivos y por contra patológicos de esta metodología. La hipoxia intermitente nace hace al menos 40 años en el ámbito militar del ejército ruso como entrenamiento de

mayor que un sujeto C, lo que le llevará a ajustes y modificaciones distintas entre un sujeto y otro. La cuantificación del estrés hipóxico hoy puede realizarse a través de la pulsioximetría.

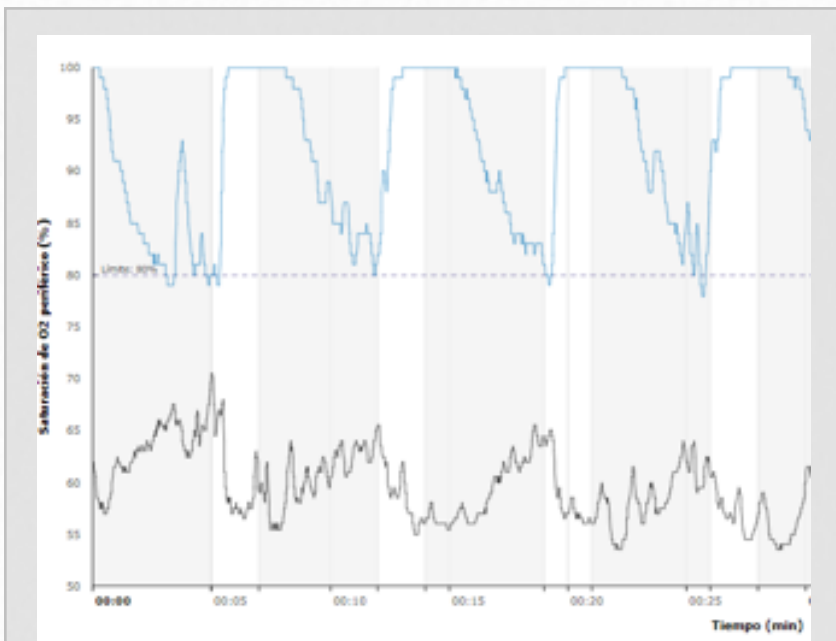


Figura 5. Lo importante es conseguir una desaturación de oxígeno que active el HIF sin efectos perjudiciales. Las zonas en gris corresponden a los ciclos hipóxicos conseguidos mediante HIT y las zonas blancas a los ciclos de recuperación mediante la oxigenación.

adaptación al estrés en pilotos de combate, y se aplica y adapta al ámbito hospitalario en multitud de hospitales de la

antigua Unión Soviética. Es necesario reseñar de nuevo el metaanálisis de autores como Angela Navarrete Opazo y Gordon S. Mitchell en 2014, desde la Universidad de Wiconsin, donde reflejan como exposiciones moderadas en unos márgenes de desaturación que podemos llamar permisivos provocan efectos beneficiosos en distintos niveles y sistemas, mientras que desaturaciones y elevados volúmenes de ciclos de hipoxia ocasionan efectos perjudiciales a la salud²².

Por ejemplo, un posible efecto beneficioso muy estudiado en el ámbito del precondicionamiento hipóxico que es el de la neovascularización y la vasodilatación si la dosis es óptima, que se puede revertir a consecuencias perjudiciales si la exposición y terapia se vuelve crónica, produciendo un efecto contrario como sucede en la apnea obstructiva del sueño¹¹¹.

En resumen, controlar la carga hipóxica es vital para conseguir efectos positivos. Si partimos de esa base, hablar de la posibilidad de una herramienta que pueda mejorar la calidad

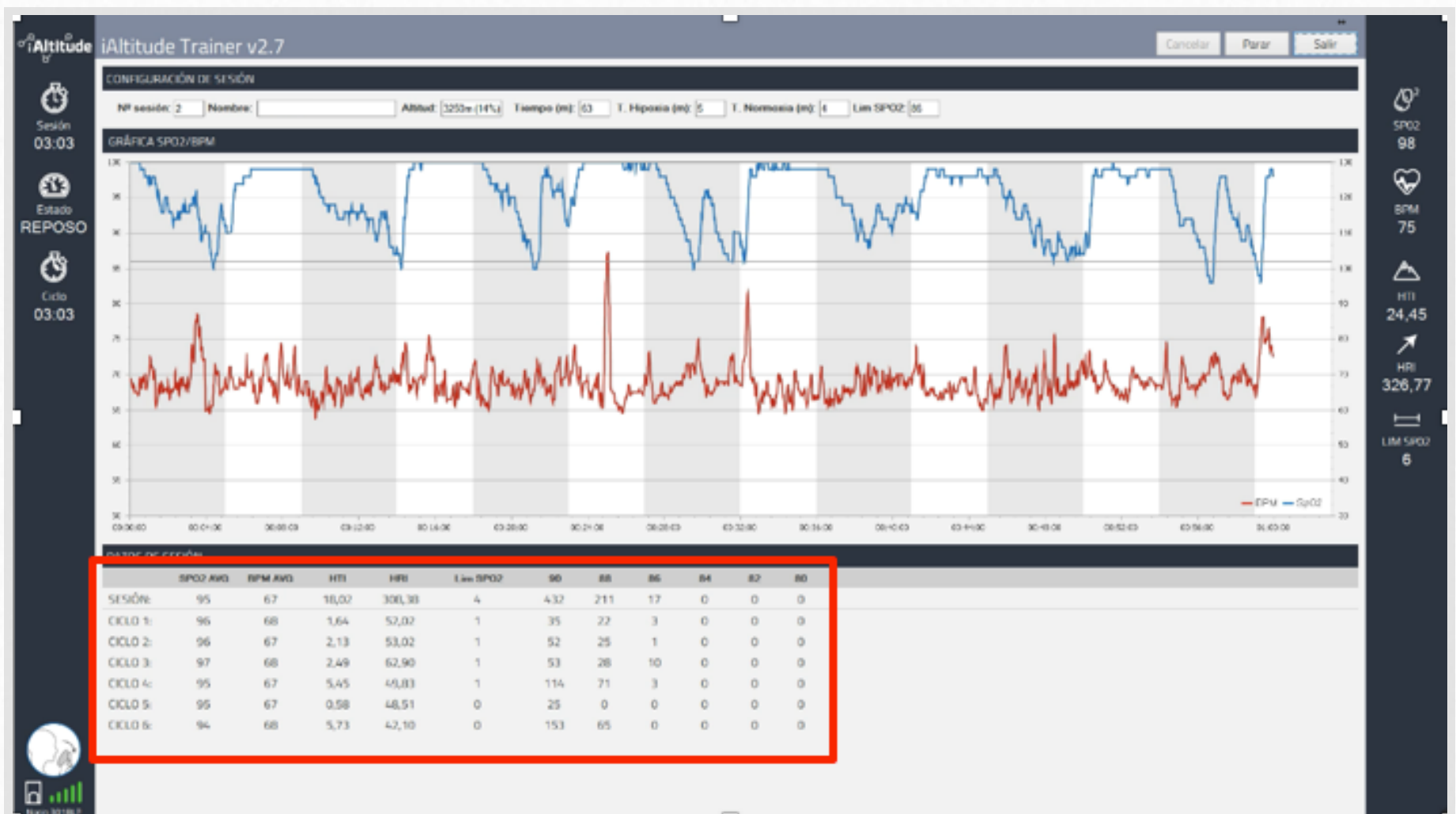


Figura 6. ciclos de desaturación por carga hipóxica y ciclos de recuperación. Zonas grises ciclos de desaturación. Zonas blancas ciclos de recuperación. Línea azul: monitorización de la saturación de oxígeno mediante pulsioximetría. Línea roja: monitorización de la frecuencia cardíaca mediante pulsioximetría. Cuadro inferior: información de las distintas mediciones.

de vida en pacientes con el SFC empieza a ser una realidad. La buena noticia es que la tecnología actualmente ya nos lo permite. Ya es posible calcular de forma inmediata tiempos en zona de desaturación específica, ciclos de desaturación y ciclos de recuperación, carga hipóxica por sesión y por protocolo de sesiones, márgenes de mejora en base a tests de tolerancia específicos. Disponemos actualmente de la posibilidad para analizar los Kpi de estimulación (Figura 6):

Una buena herramienta cuantificadora la ofrecieron hace

$$HTi = \frac{1}{60} \int_0^t [90 - SpO_2(t)] dt$$

más de una década Oleg Bassovich y E. Sebrovskaya¹⁰⁹ conceptualizando un índice de estrés hipoxémico al que han denominado HTi (Hipoxic Training index) mediante el cual conocemos el área de desaturación que origina cada una de las situaciones hipoxémicas generadas. Viene apoyado en la siguiente fórmula de predicción:

Concibe como desaturación eficaz todo descenso inferior al 90% de SPO₂, hasta un límite del 75% de SPO₂. De esa forma, evitamos conceptualizar la carga por valores absolutos como puede ser la altitud, pasando a generar un estrés de desaturación provocado por la hipoxia. Ellos no apoyan la idea de “responders o non responders” que acuñó en 1998 Chapman RF et al¹¹², sino que para provocar estímulo eritropoyético debemos activar el HIF1, solo posible con caídas significativas de la SPO₂.

Valores bajos por sesión de HTi se sitúan entre 0 y 30, valores moderados ente 30 y 70, valores altos entre 70 y 100, valores muy altos entre 100 y 140, y valores máximos entre 140 y 200.

El ajuste de la carga debe ir modificándose según el tipo de respuesta va alterándose conforme el nivel de aclimatación progresa. Podemos encontrarnos con patrones B que evolucionan a C, o incluso al revés, patrones C que evolucionan a B. Si no somos capaces de “estar alerta” a estos cambios de forma periódica, el nivel de carga se nos escapa perdiendo el control sobre el proceso.

Metodología aplicada a la EM/SFC

Debido a la reducida capacidad de respuesta compensatoria en pacientes con EM/SFC, es necesario reajustar las dosis hacia la prudencia y utilizar pautas que ayuden a tolerar mejor este tipo de terapia. Como guía directriz protocolaria, podemos señalar y destacar:

- * La necesidad de realizar un sencillo test de tolerancia hipóxica en reposo con FiO₂ al 12%, por un lado, para descartar respuestas anómalas aclimatorias, y por otro, encuadrar en un subtipo al paciente.

- * Utilizar en los intervalos de recuperación, dosis hiperóxicas moderadas al 35%-40% de FiO₂. Nos garantizamos por un lado una mejor recuperación de la SPO₂ tras el estímulo, re-



Figura 7. Sesión de hipoxia intermitente mediante tecnología iAltitude.

ducimos sensiblemente el volumen e cada sesión e indirectamente el del protocolo, y finalmente, una activación más eficaz de HIF1/HIF2¹¹⁰.

* Descartar para el tratamiento por incompatibilidad otras patologías o co-morbilidades asociadas a este trastorno, como pueden ser patologías graves cardiovasculares, pulmonares, oncológicas, metabólicas, infecciosas y/o psiquiátricas.

* Usar como dosis/respuesta eficaz y permisiva hasta cargas catalogadas como moderadas (hasta un HTI de 100 máximo por sesión).

* Llegar a ese nivel tras haber pasado previamente por valores de estimulación inferiores, suaves o ligeras.

* Aplicar en concepto de protocolo un volumen máximo de sesiones de 15 cargas. Cada una de las sesiones albergará un máximo de 8 ciclos de hipoxia.

* No sobrepasar en fases iniciales desaturaciones inferiores a 85% en fase hipóxica, hasta un máximo de 82% si la tolerancia es buena.

* Valorar médicamente la necesidad o posibilidad de apoyo ergogénico suplementario como puede ser vitaminas complejo B, D, C o hierro.

* Es aconsejable valorar en paralelo con test subjetivos de fatiga y calidad de vida la tolerancia al tratamiento.

* En un futuro, se deberían contemplar los posibles beneficios añadidos de dosis hipóxicas en ejercicio suave moderado.

Reflexiones finales

El preacondicionamiento hipóxico permisivo con intervalos hipóxicos/hiperóxicos se va posicionando como una interesante alternativa de tratamiento en pacientes con el SFC. Su bajo coste, tanto económico como logístico, su portabilidad y los avances científicos en continua expansión la posicionan como una alternativa más que interesante para mejorar la calidad de vida en estos pacientes. En el reciente futuro se necesitan más estudios e investigación sobre el impacto que acontece en distintos factores presentes en la enfermedad: mejora del consumo de oxígeno, mejora en la calidad

de sueño y recuperación, mejora en la tolerancia al esfuerzo, potencial anti-oxidante, biogénesis mitocondrial, acción del NO a nivel celular, neovascularización y otro largo etcétera que presentan un futuro más que prometedor.

Sólo será así si la tecnología y metodología aplicada cumple con rigurosos criterios de aplicación, midiendo la carga hipóxica, personalizándola a la respuesta de cada uno de los pacientes, controlando todos los factores de riesgo y midiendo el impacto que tiene en esta patología.

Bibliografía

1. Carruthers BM, Jain AK, De Meirleir KL, Peterson DL, Klimas NG, Lerner AM, et al. Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome. *Journal of Chronic Fatigue Syndrome*, 11:1, 7-115 *J. Chronic Fatigue Syndr.* 2003, 11, 7-36. doi: 10.1300 /J092v11n01_02.
- 2.- 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(2):e003973. doi:10.1136/bmjopen-2013-003973.
- 3.- Cortes Rivera M, Mastronardi C, Silva-Aldana CT, Arcos-Burgos M, Lidbury BA. Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: A Comprehensive Review. *Diagnostics (Basel)*. 2019;9(3):91. doi:10.3390/diagnostics9030091.
- 4.- Cockshell SJ, Mathias JL. Cognitive functioning in chronic fatigue syndrome: a meta-analysis. *Psychol Med*. 2010;40(8):1253-1267. doi:10.1017/S0033291709992054.
- 5.- Ferré A. Síndrome de fatiga crónica y los trastornos del sueño: relaciones clínicas y dificultades diagnósticas. *Neurología*. 2018;33(6):385-394. doi:10.1016/j.nrl.2015.11.019.
- 6.- Rowe PC, Underhill RA, Friedman KJ, Gurwitt A, Medow M.S, Schwartz MS, et al. Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome Diagnosis and Management in Young People: A Primer. *Front Pediatr*. 2017;5:121. doi:10.3389/fped.2017.00121.
- 7.- Keller BA, Pryor JL, Giloteaux L. Inability of myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome patients to reproduce VO2 peak indicates functional impairment. *J Translat Med*. 2014;12(1):104.

- 8.- van Campen CLM, Rowe PC, Visser FC. *Two-Day Cardio-pulmonary Exercise Testing in Females with a Severe Grade of Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: Comparison with Patients with Mild and Moderate Disease. Healthcare (Basel).* 2020;8(3):E192. doi:10.3390/healthcare8030192.
- 9.- Lande A, Fluge Ø, Strand EB, Flåm ST, Sosa DD, Mella O, et al. *Human Leukocyte Antigen alleles associated with Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS).* *Sci Rep.* 2020;10(1) :5267. doi:10.1038/s41598-020-62157-x.
- 10.- Cliff JM, King EC, Lee JS, Sepúlveda N, Wolf AS, Kingdon C, et al. *Cellular Immune Function in Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS).* *Front Immunol.* 2019;10:796. doi:10.3389/fimmu.2019.00796.
- 11.- Maes M, Mihaylova I, Kubera M, Leunis JC, Twisk FN, Geffard M. *IgM-mediated autoimmune responses directed against anchorage epitopes are greater in Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS) than in major depression.* *Metab Brain Dis.* 2012;27(4):415-423. doi:10.1007/s11011-012-9316-8.
- 12.- Kennedy G, Spence VA, McLaren M, Hill A, Underwood C, Belch JJ. *Oxidative stress levels are raised in chronic fatigue syndrome and are associated with clinical symptoms.* *Free Radic Biol Med.* 2005;39(5):584-589. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2005.04.020.
- 13.- Kennedy G, Khan F, Hill A, Underwood C, Belch JJ. *Biochemical and vascular aspects of pediatric chronic fatigue syndrome.* *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2010;164(9):817-823. doi:10.1001/archpediatrics.2010.157.
- 14.- Maes M, Mihaylova I, Kubera M, Leunis JC, Twisk FN, Geffard M. *IgM-mediated autoimmune responses directed against anchorage epitopes are greater in Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS) than in major depression.* *Metab Brain Dis.* 2012;27(4):415-423. doi:10.1007/s11011-012-9316-8.
- 15.- Narita M, Nishigami N, Narita N, Yamaguti K, Okado N, Watanabe Y, et al. *Association between serotonin transporter gene polymorphism and chronic fatigue syndrome.* *Biochem Biophys Res Commun.* 2003;311(2):264-266. doi:10.1016/j.bbrc.2003.09.207.
- 16.- Narita M, Narita N. *Nihon Rinsho.* 2007;65(6):997-1002.
- 17.- Friedberg F, Bateman L, Bested A, Davenport T, Friedman K, Gurwitt A, et al. *ME/CFS: A Primer for Clinical Practitioners.* Chicago, IL: IACFS/ME (2014). Disponible en: https://www.iacfsme.org/assets/docs/Primer_Post_2014_conference.pdf. Comprobado: Agosto 2020.
- 18.- Bested AC, Marshall LM. *Review of Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: an evidence-based approach to diagnosis and management by clinicians.* *Rev Environ Health.* 2015;30(4): 223-249. doi:10.1515/reveh-2015-0026.
- 19.- Myhill S, Booth NE, McLaren-Howard J. *Chronic fatigue syndrome and mitochondrial dysfunction.* *Int J Clin Exp Med.* 2009;2(1):1-16.
- 20.- Morris G, Maes M. *Mitochondrial dysfunctions in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome explained by activated immuno-inflammatory, oxidative and nitrosative stress pathways.* *Metab Brain Dis.* 2014;29(1):19-36. doi:10.1007/s11011-013-9435-x.
- 21.- Holden S, Maksoud R, Eaton-Fitch N, Cabanas H, Staines D, Marshall-Gradisnik S. *A systematic review of mitochondrial abnormalities in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome/systemic exertion intolerance disease.* *J Transl Med.* 2020;18(1):290. doi:10.1186/s12967-020-02452-3.
- 22.- Navarrete-Opazo A, Mitchell GS. *Therapeutic potential of intermittent hypoxia: a matter of dose.* *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2014;307(10):R1181-R1197. doi:10.1152/ajpregu.00208.2014.
- 23.- Dale EA, Ben Mabrouk F, Mitchell GS. *Unexpected benefits of intermittent hypoxia: enhanced respiratory and nonrespiratory motor function.* *Physiology (Bethesda).* 2014;29(1): 39-48. doi:10.1152/physiol.00012.2013.
- 24.- Almendros I, Wang Y, Gozal D. *The polymorphic and contradictory aspects of intermittent hypoxia.* *Am J Physiol Lung*

Cell Mol Physiol. 2014; 307(2):L129-L140. doi:10.1152/ajplung.00089.2014.

25.- Avellanas Chavala ML. Un viaje entre la hipoxia de la gran altitud y la hipoxia del enfermo crítico: ¿qué puede enseñarnos en la comprensión y manejo de las enfermedades críticas?. *Med Intensiva.* 2018 ;42(6):380-390. doi:10.1016/j.medin.2017.08.00625.

26.- Semenza GL. HIF-1: mediator of physiological and pathophysiological responses to hypoxia. *J Appl Physiol* (1985). 2000;88(4):1474-1480. doi:10.1152/jappl.2000.88.4.1474.

27.- Schäfer ST, Frede S, Winning S, Bick A, Roshangar P, Fandrey J, et al. Hypoxia-inducible factor and target gene expression are decreased in patients with sepsis: prospective observational clinical and cellular studies. *Anesthesiology.* 2013;118(6) :1426-1436. doi:10.1097/ALN .0b013e31828baa67.

28.- Semenza GL, Prabhakar NR. The role of hypoxia-inducible factors in oxygen sensing by the carotid body. *Adv Exp Med Biol.* 2012;758:1-5. doi:10.1007/978-94-007-4584-1_1.

29.- Loboda A, Jozkowicz A, Dulak J. HIF-1 and HIF-2 transcription factors--similar but not identical. *Mol Cells.* 2010;29(5):435-442. doi:10.1007/s10059-010-0067-2.

30.- Semenza GL, Neufelt MK, Chi SM, Antonarakis SE. Hypoxia-inducible nuclear factors bind to an enhancer element located 3' to the human erythropoietin gene. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1991;88(13) :5680-5684. doi:10.1073/pnas.88.13.5680.

31.- Avellanas Chavala ML. Hipertensión arterial pulmonar y COVID-19. *Med Intensiva.* 2020;S0210-5691(20)30171-6. doi:10.1016/j.medin.2020.05.005.

32.- Moncada S, Palmer RM, Higgs EA. Nitric oxide: physiology, pathophysiology, and pharmacology. *Pharmacol Rev.* 1991;43(2):109-142.

33.- Genís L, Gonzalo P, Tutor AS, Gálvez BG, Martínez-Ruiz A, Zaragoza C, et al. Functional interplay between endothelial nitric oxide synthase and membrane type 1 matrix metallopro-

teinase in migrating endothelial cells. *Blood.* 2007;110(8):2916-2923. doi:10.1182/blood-2007-01-068080.

34.- Pugin J. Adrenomedullin: a vasodilator to treat sepsis?. *Crit Care.* 2014;18(3):152. doi:10.1186/cc13924.

35.- Müller-Redetzky HC, Will D, Hellwig K, Kummer W, Tschernig T, Pfeil U, et al. Mechanical ventilation drives pneumococcal pneumonia into lung injury and sepsis in mice: protection by adrenomedullin. *Crit Care.* 2014;18(2):R73. doi:10.1186/cc13830.

36.- Borea PA, Gessi S, Merighi S, Varani K. Adenosine as a Multi-Signalling Guardian Angel in Human Diseases: When, Where and How Does it Exert its Protective Effects?. *Trends Pharmacol Sci.* 2016;37(6):419-434. doi:10.1016/j.tips.2016.02.006.

37.- Viscor G, Torrella JR, Corral L, Ricart A, Javierre C, Pages t, et al. Physiological and Biological Responses to Short-Term Intermittent Hypobaric Hypoxia Exposure: From Sports and Mountain Medicine to New Biomedical Applications. *Front Physiol.* 2018;9:814. doi:10.3389/fphys.2018.00814.

38.- Bao X, Tan JW, Long Y, Liu H, Liu HY. Effect of Intermittent Hypoxia Training for Dizziness: A Randomized Controlled Trial. *J Sport Rehabil.* 2019;28(6):540-543. doi:10.1123/jsr.2017-0341.

39.- Bao X, Liu H, Liu HY, Long Y, Tan JW, Zhu ZM. The effect of intermittent hypoxia training on migraine: a randomized controlled trial. *Am J Transl Res.* 2020;12(7):4059-4065.

40.- Zambrano P, Cáceres O, Blanco M. Tratamiento oxigenoterapia de hipoxia e hiperoxia en pacientes con Síndrome de Fatiga Crónica. II Simposio Internacional de Síndrome de Sensibilidad Central, Sevilla 2018. Disponible en: <https://www.shcmedical.es/shc-medical-presenta-5-posters-ii-simposio-internacional-ssc/>. Comprobado: Agosto 2020.

41.- Carod-Artal FJ. Complicaciones neurológicas por coronavirus y COVID-19. *Rev Neurol.* 2020; 70(9):311-322. doi:10.33588/rn.7009.2020179.

- 42.- Bouslama M, Adla-Biassette H, Ramanantsoa N, Bourgeois T, Bollen B, Brissaud O, et al. Protective effects of intermittent hypoxia on brain and memory in a mouse model of apnea of prematurity [published correction appears in *Front Physiol*. 2016;7 :105]. *Front Physiol*. 2015;6:313. doi:10.3389/fphys.2015.00313.
- 43.- Zhang H, Rzechorzek W, Aghajanian A, Faber JE. Hypoxia induces de novo formation of cerebral collaterals and lessens the severity of ischemic stroke. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2020;40(9) :1806-1822. doi:10.1177/0271678X20924107.
- 44.- Guerra Narbona R. Estudio neurofisiológico y comportamental del efecto de la hipoxia hipobárica sobre el rendimiento cognitivo submáximo en ratones y su implicación en el balance del sistema colinérgico. Tesis doctoral. Universidad de Sevilla. Facultad de Ciencias Experimentales. Sevilla 2013.
- 45.- Costa Pinto DC. Mecanismos implicados en la respuesta cerebral frente a la exposición a la hipoxia respiratoria: efecto neuroprotector de la hipoxia intermitente. Tesis doctoral. Universitat de Barcelona. Facultat de Biologia. Departamento de Fisiologia e Immunologia. Barcelona, 2015.
- 46.- Kushwah N, Jain V, Deep S, Prasad D, Singh SB, Khan N. Neuroprotective Role of Intermittent Hypobaric Hypoxia in Unpredictable Chronic Mild Stress Induced Depression in Rats. *PLoS One*. 2016;11(2):e0149309. doi:10.1371/journal.pone.0149309.
- 47.- Wang H, Shi X, Schenck H, Hall JR, Ros SE, Kline GP, et al. Intermittent Hypoxia Training for Treating Mild Cognitive Impairment: A Pilot Study. *Am J Alzheimers Dis Other Demen*. 2020;35: 1533317519896725. doi:10.1177/1533317519896725.
- 48.- Manukhina EB, Downey HF, Shi X, Mallet RT. Intermittent hypoxia training protects cerebrovascular function in Alzheimer's disease. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2016;241(12):1351-1363. doi:10.1177/1535370216649060.
- 49.- Serebrovska ZO, Serebrovska TV, Kholin VA, Tumanovska LV, Shysh AM, Pashevin DA, et al. Intermittent Hypoxia-Hyperoxia Training Improves Cognitive Function and Decreases Circulating Biomarkers of Alzheimer's Disease in Patients with Mild Cognitive Impairment: A Pilot Study. *Int J Mol Sci*. 2019;20(21):5405. doi:10.3390/ijms20215405.
- 50.- Ursin R. Serotonin and sleep. *Sleep Med Rev*. 2002;6(1):55-69. doi:10.1053/smr.2001.0174.
- 51.- Peuhkuri K, Sihvola N, Korpela R. Diet promotes sleep duration and quality. *Nutr Res*. 2012;32(5):309-319. doi:10.1016/j.nutres.2012.03.009.
- 52.- Melancon MO, Lorrain D, Dionne IJ. Exercise and sleep in aging: emphasis on serotonin. *Pathol Biol (Paris)*. 2014;62(5):276-283. doi:10.1016/j.patbio.2014.07.004.
- 53.- Dale EA, Ben Mabrouk F, Mitchell GS. Unexpected benefits of intermittent hypoxia: enhanced respiratory and nonrespiratory motor function. *Physiology (Bethesda)*. 2014;29(1):39-48. doi:10.1152/physiol.00012.2013.
- 54.- Mitchell GS, Johnson SM. Neuroplasticity in respiratory motor control. *J Appl Physiol* (1985). 2003;94(1):358-374. doi:10.1152/jappphysiol.00523.2002.
- 55.- Nichols NL, Gowing G, Satriotomo I, Nashol LJ, Dale EA, Suzuki M, et al. Intermittent hypoxia and stem cell implants preserve breathing capacity in a rodent model of amyotrophic lateral sclerosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187(5):535-542. doi:10.1164/rccm.201206-1072OC.
- 56.- Kaur C, Srinivasan KN, Singh J, Peng CM, Ling EA. Plasma melatonin, pinealocyte morphology, and surface receptors/antigen expression on macrophages/microglia in the pineal gland following a high-altitude exposure. *J Neurosci Res*. 2002;67(4):533-543. doi:10.1002/jnr.10136.
- 57.- Vermeulen RC, Vermeulen van Eck IW. Decreased oxygen extraction during cardiopulmonary exercise test in patients with chronic fatigue syndrome. *J Transl Med*. 2014;12:20. doi:10.1186/1479-5876-12-20.
- 58.- Davenport TE, Stevens SR, Baroni K, Van Ness M, Snell CR. Diagnostic accuracy of symptoms characterising chronic fatigue syndrome. *Disabil Rehabil*. 2011;33(19-20): 1768-1775. doi:10.3109/09638288.2010.546936.
- 59.- Stevens S, Snell C, Stevens J, Keller B, VanNess JM. Cardiopulmonary Exercise Test Methodology for Assessing

Exertion Intolerance in Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome. Front Pediatr. 2018;6:242. doi:10.3389/fped.2018.00242.

60.- Nisenbaum R, Jones A, Jones J, Reeves W. Longitudinal analysis of symptoms reported by patients with chronic fatigue syndrome. *Ann Epidemiol.* 2000;10(7):458. doi:10.1016/s1047-2797(00)00119-8.

61.- Rizo-Roca D, Ríos-Kristjánsson JG, Núñez-Espinosa C, Santos-Alves E, Magalhães J, Ascensão A, et al. Modulation of mitochondrial biomarkers by intermittent hypobaric hypoxia and aerobic exercise after eccentric exercise in trained rats. *Appl Physiol Nutr Metab.* 2017;42(7):683-693. doi:10.1139/apnm-2016-0526.

62. Burtscher M, Pachinger O, Ehrenbourg I, Günther M, Faulhaber M, Reinhard P, et al. Intermittent hypoxia increases exercise tolerance in elderly men with and without coronary artery disease. *Int J Cardiol.* 2004;96(2):247-254. doi:10.1016/j.ijcard. 2003.07.021.

63.- Zembron-Lacny A, Gramacki A, Wawrzyniak-Gramacka E, Tylutka A, Hertmanowska N, Kasperska A, et al. Intermittent Hypoxic Exposure with High Dose of Arginine Impact on Circulating Mediators of Tissue Regeneration. *Nutrients.* 2020;12(7):1933. doi:10.3390/nu12071933.

64.- Rollnik JD. Das chronische Müdigkeitssyndrom – ein kritischer Diskurs [Chronic Fatigue Syndrome: A Critical Review]. *Fortschr Neurol Psychiatr.* 2017;85(2):79-85. doi:10.1055/s-0042-121259.

65.- Serebrovskaya TV, Nikolsky IS, Nikolska VV, Mallet RT, Ishchuk VA. Intermittent hypoxia mobilizes hematopoietic progenitors and augments cellular and humoral elements of innate immunity in adult men. *High Alt Med Biol.* 2011;12(3):243-252. doi:10.1089/ham.2010.1086.

66.- Thompson AA, Dickinson RS, Murphy F, Thomson JP, Marriott HM, Tavares A, et al. Hypoxia determines survival outcomes of bacterial infection through HIF-1 α dependent re-programming of leukocyte metabolism. *Sci Immunol.* 2017;2(8): eaal2861. doi:10.1126/sciimmunol. aal2861.

67.- Vgontzas AN, Papanicolaou DA, Bixler EO, Kales A, Tyson K, Chrousos GP. Elevation of plasma cytokines in disor-

ders of excessive daytime sleepiness: role of sleep disturbance and obesity. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82(5):1313-1316. doi:10.1210/jcem.82.5.3950.

68.- Lavie L. Obstructive sleep apnoea syndrome--an oxidative stress disorder. *Sleep Med Rev.* 2003;7(1):35-51. doi:10.1053/smr.2002.0261.

69.- Neubauer JA. Invited review: Physiological and pathophysiological responses to intermittent hypoxia. *J Appl Physiol* (1985). 2001;90(4) :1593-1599. doi:10.1152/jappl.2001.90.4.1593.

70.- Morton JP, Cable NT. Effects of intermittent hypoxic training on aerobic and anaerobic performance. *Ergonomics.* 2005;48(11-14) :1535-1546. doi:10.1080/00140130500100959.

71.- Serebrovskaya TV, Swanson RJ, Kolesnikova EE. Intermittent hypoxia: mechanisms of action and some applications to bronchial asthma treatment. *J Physiol Pharmacol.* 2003;54 Suppl 1:35-41.

72.- Ohta A, Diwanji R, Kini R, Subramanian M, Ohta A, Sitkovsky M. In vivo T cell activation in lymphoid tissues is inhibited in the oxygen-poor microenvironment. *Front Immunol.* 2011;2:27. doi:10.3389/fimmu.2011.00027.

73.- Oliver SJ, Macdonald JH, Harper Smith AD, Lawley JS, Gallagher CA, Di Felice U, et al. High altitude impairs in vivo immunity in humans. *High Alt Med Biol.* 2013;14(2):144-149. doi:10.1089/ham.2012.1070.

74.- Morton JP, Cable NT. Effects of intermittent hypoxic training on aerobic and anaerobic performance. *Ergonomics.* 2005;48(11-14) :1535-1546. doi:10.1080/00140130500100959.

75.- Serebrovskaya TV, Manukhina EB, Smith ML, Downey HF, Mallet RT. Intermittent hypoxia: cause of or therapy for systemic hypertension?. *Exp Biol Med* (Maywood). 2008;233(6):627-650. doi:10.3181/0710-MR-267.

76.- Zhang YD, Zhao JJ. TFEB Participates in the A β -Induced Pathogenesis of Alzheimer's Disease by Regulating the Autophagy-Lysosome Pathway. *DNA Cell Biol.* 2015;34(11):661-668. doi:10.1089/dna.2014.2738.

- 77.- Fernández-Moriano C, González-Burgos E, Gómez-Serranillos MP. Mitochondria-Targeted Protective Compounds in Parkinson's and Alzheimer's Diseases. *Oxid Med Cell Longev.* 2015;2015: 408927. doi:10.1155/2015/408927.
- 78.- Ganie SA, Dar TA, Bhat AH, et al. Melatonin: A Potential Anti-Oxidant Therapeutic Agent for Mitochondrial Dysfunctions and Related Disorders. *Rejuvenation Res.* 2016;19(1):21-40. doi:10.1089/ rej.2015.1704.
- 79.- Vlasova MA, Smirin BV, Pokidyshev DA, Mashina SY, Vainin AF, Malyshev IY, et al. Mechanism of adaptation of the vascular system to chronic changes in nitric oxide level in the organism. *Bull Exp Biol Med.* 2006;142(6):670-674. doi:10.1007/ s10517-006-0447-y.
- 80.- Asha Devi S, Subramanyam MV, Vani R, Jeevaratnam K. Adaptations of the antioxidant system in erythrocytes of trained adult rats: impact of intermittent hypobaric-hypoxia at two altitudes. *Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol.* 2005;140(1):59-67. doi:10.1016/j.cca.2005.01.003.
- 81.- Almendros I, Wang Y, Gozal D. The polymorphic and contradictory aspects of intermittent hypoxia. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2014; 307(2):L129-L140. doi:10.1152/ajplung. 00089. 2014.
- 82.- Prabhakar NR, Semenza GL. Adaptive and maladaptive cardiorespiratory responses to continuous and intermittent hypoxia mediated by hypoxia-inducible factors 1 and 2. *Physiol Rev.* 2012;92(3) :967-1003. doi:10.1152/physrev. 00030.2011.
- 83.- Yuan G, Peng YJ, Reddy VD, Makarenko VV, Nanduri J, Khan SA, et al. Mutual antagonism between hypoxia-inducible factors 1 and 2 regulates oxygen sensing and cardio-respiratory homeostasis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2013;110(19) :E1788-E1796. doi:10.1073/pnas.1305961110.
- 84.- Fantuzzi G, Faggioni R. Leptin in the regulation of immunity, inflammation, and hematopoiesis. *J Leukoc Biol.* 2000;68(4):437-446.
- 85.- Stringer EA, Baker KS, Carroll IR, Montoya JG, Chu L, Maecker HT, et al. Daily cytokine fluctuations, driven by leptin, are associated with fatigue severity in chronic fatigue syndrome: evidence of inflammatory pathology. *J Transl Med.* 2013;11:93. doi:10.1186/1479-5876-11-93.
- 86.- Philpott CC. Molecular aspects of iron absorption: Insights into the role of HFE in hemochromatosis. *Hepatology.* 2002;35(5): 993-1001. doi:10.1053/jhep.2002.33466.
- 87.- Nemeth E, Valore EV, Territo M, Schiller G, Lichtenstein A, Ganz T. Heparin, a putative mediator of anemia of inflammation, is a type II acute-phase protein. *Blood.* 2003;101(7):2461-2463. doi:10.1182/blood-2002-10-3235.
- 88.- Nemeth E, Rivera S, Gabayan V, Keller C, Taudorf S, Pedersen B, et al. IL-6 mediates hypoferrremia of inflammation by inducing the synthesis of the iron regulatory hormone hepcidin. *J Clin Invest.* 2004;113(9):1271-1276. doi:10.1172/ JCI20945.
- 89.- Kulaksiz H, Gehrke SG, Janetzko A, Rost D, Bruckner T, Kallinowski B, et al. Pro-hepcidin: expression and cell specific localisation in the liver and its regulation in hereditary haemochromatosis, chronic renal insufficiency, and renal anaemia. *Gut.* 2004;53(5):735-743. doi:10.1136/gut. 2003.022863.
- 90.- Domínguez R, Garnacho-Castaño MV, Maté-Muñoz JL. Efecto de la hepcidina en el metabolismo del hierro en deportistas. *Nutr Hosp.* 2014;30(6): 1218-1231.doi:10.3305/ nh.2014.30.6.7440.
- 91.- Ganz T. Heparin and iron regulation, 10 years later. *Blood.* 2011;117(17):4425-4433. doi:10. 1182/blood-2011-01-258467.
- 92.- Barrios Y, Espinoza M, Barón MA. Pro-hepcidina, su relación con indicadores del metabolismo del hierro y de inflamación en pacientes hemodializados tratados o no con eritropoyetina recombinante. *Nutr Hosp.* 2010;25(4):555-560.
- 93.- Badenhorst CE, Dawson B, Goodman C, et al. Influence of post-exercise hypoxic exposure on hepcidin response in athletes. *Eur J Appl Physiol.* 2014;114(5):951-959. doi:10.1007/s00421 -014-2829-6.
- 94.- Maes M. Inflammatory and oxidative and nitrosative stress pathways underpinning chronic fatigue, somatization

and psychosomatic symptoms. *Curr Opin Psychiatry*. 2009;22(1):75-83. doi:10.1097/ycp.0b013e32831a4728.

95.- Billing-Ross P, Germain A, Ye K, Keinan A, Gu Z, Hanson MR. Mitochondrial DNA variants correlate with symptoms in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. *J Transl Med*. 2016;14:19. doi:10.1186/s12967-016-0771-6.

96.- Finsterer J, Zarrouk-Mahjoub S. Is chronic fatigue syndrome truly associated with haplogroups or mtDNA single nucleotide polymorphisms?. *J Transl Med*. 2016;14(1):182. doi:10.1186/s12967-016-0939-0.

97.- Schoeman EM, Van Der Westhuizen FH, Erasmus E, van Dyk E, Knowles CVY, Al-Ali S, et al. Clinically proven mtDNA mutations are not common in those with chronic fatigue syndrome. *BMC Med Genet*. 2017;18(1):29. doi:10.1186/s12881-017-0387-6.

98.- Vermeulen RC, Kurk RM, Visser FC, Sluiter W, Scholte HR. Patients with chronic fatigue syndrome performed worse than controls in a controlled repeated exercise study despite a normal oxidative phosphorylation capacity. *J Transl Med*. 2010;8:93. doi:10.1186/1479-5876-8-93.

99.- Booth NE, Myhill S, McLaren-Howard J. Mitochondrial dysfunction and the pathophysiology of Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS). *Int J Clin Exp Med*. 2012;5 (3):208-220.

100.- Austin S, St-Pierre J. PGC1 α and mitochondrial metabolism--emerging concepts and relevance in ageing and neurodegenerative disorders. *J Cell Sci*. 2012;125(Pt 21):4963-4971. doi:10.1242/jcs.113662.

101.- Valero T. Mitochondrial biogenesis: pharmacological approaches. *Curr Pharm Des*. 2014;20(35) :5507-5509. doi:10.2174/138161282035140911142118.

102.- Avellanas ML, Bernabé M, Rubio MP, Moreda E. Mal agudo de montaña. En: Avellanas ML, Coord. Atención al accidentado en el medio natural. Guía de urgencias. Barcelona: EdikaMed; 2009. p. 131-140.

103.- Botella de Maglia J, Garrido E. Patología de la hipoxia de la altitud. En: Avellanas ML, Coord. Medicina crítica en

medios hostiles y de asilamiento. Colección Medicina Crítica Práctica. Barcelona: EdikaMed; 2005. p. 39-57.

104.- Navarrete-Opazo A, Dougherty BJ, Mitchell GS. Enhanced recovery of breathing capacity from combined adenosine 2A receptor inhibition and daily acute intermittent hypoxia after chronic cervical spinal injury. *Exp Neurol*. 2017;287(Pt 2):93-101. doi:10.1016/j.expneurol.2016.03.026.

105.- Muangritdech N, Hamlin MJ, Sawanyawisuth K, Prajumwongs P, Saengjan W, Wonnabussapawich P, et al. Hypoxic training improves blood pressure, nitric oxide and hypoxia-inducible factor-1 α in hypertensive patients. *Eur J Appl Physiol*. 2020;120(8):1815-1826. doi:10.1007/s00421-020-04410-9.

106.- Li X, Yang T, Sun Z. Hormesis in Health and Chronic Diseases. *Trends Endocrinol Metab*. 2019;30(12):944-958. doi:10.1016/j.tem.2019.08.007.

107. Navarrete-Opazo A. Potencial terapéutico de la hipoxia intermitente. *Rehabil. integral* 2015; 10 (1): 32-41.

108. Humphreys S, Deyermond R, Bali I, Stevenson M, Fee JP. The effect of high altitude commercial air travel on oxygen saturation. *Anaesthesia*. 2005; 60(5):458-460. doi:10.1111/j.1365-2044.2005.04124.x.

109.- Bassovitch O. and Serebrovskaya T. Equipment and Regimes for Intermittent Hypoxia Therapy. En: Xi L, Serebrovskaya TV, Eds. Intermittent Hypoxia: From Molecular Mechanisms to Clinical Applications. New York: Nova Science Publishers; 2009. p. 539-601

110.- Bassovitch O, Westerman 2013: Uses of oxygen for recovery in hipoxya awareness training: what is optimal?. *J. Aust Soc Aerospace Med*. 2013;8:20-21.

111.- Prabhakar NR, Semenza GL. Adaptive and maladaptive cardiorespiratory responses to continuous and intermittent hypoxia mediated by hypoxia-inducible factors 1 and 2. *Physiol Rev*. 2012;92(3):967 -1003. doi:10.1152/physrev.00030.201.

112.- Chapman RF, Stray-Gundersen J, Levine BD. Individual variation in response to altitude training. *J Appl Physiol*

(1985). 1998;85(4):1448-1456. doi: 10.1152/jappl.1998.
85.4.1448.

AFBI

Actividad física basica individualizada.

Términos del glosario relacionados

Arrastrar términos relacionados aquí

Índice

Buscar término

CCM

Corneal confocal microscopy, para el estudio de la neuropatía de la f
ña

Términos del glosario relacionados

Arrastrar términos relacionados aquí

CDC

Centro de Control y Prevención de Enfermedades de los Estados Unidos
sus sigas en inglés

Términos del glosario relacionados

Arrastrar términos relacionados aquí

CIE

Clasificación Internacional de Enfermedades

Términos del glosario relacionados

Arrastrar términos relacionados aquí

CMV

Citomegalovirus

Términos del glosario relacionados

Arrastrar términos relacionados aquí

CPK

Creatina fosfoquinasa

Términos del glosario relacionados

Arrastrar términos relacionados aquí

CPT

The Conners Continuous Performance

Términos del glosario relacionados

Arrastrar términos relacionados aquí

EIE

Enfermedad por intolerancia al esfuerzo.

Términos del glosario relacionados

Arrastrar términos relacionados aquí

eLORETA

tomografía electromagnética de baja resolución (eLORETA, por sus siglas)

Términos del glosario relacionados

Arrastrar términos relacionados aquí

EM

Encefalomiелitis miálgica.

Enfermedad Royal Free

debido al nombre del hospital inglés donde 55 trabajadores de la salud entre enfermeras, doctores y otros fueron hospitalizados por presentar una serie de síntomas inusuales para la época

FDA

Food Drug Administration.

HHV-6

Herpes-virus 6

NICE

National Institute for Health and Care Excellence

OMS

Organización Mundial de la Salud

PET

Tomografía por emisión de positrones

Poliomielitis atípica

John Wilson and Pierre Walker describieron esos casos de EM/SFC, en 1935

qEEG

Electroencefalograma cuantitativo

RNM funcional cerebral

Resonancia Nuclear Magnética

RSC

Respuesta simpático-cutánea. Técnica neurofisiológicas no invasivas
ten valorar las fibras nerviosas simpáticas y función sudomotora

SEID

Enfermedad Sistémica de Intolerancia al Esfuerzo

SEPE

Síndrome o enfermedad post-esfuerzo

SFC

Síndrome de fatiga crónica.

SNC

Sistema Nervioso Central

SNPS

Sistema Nervioso Parasimpático

SNS

Sistema Nervioso Simpático

SPECT cerebral

El término SPECT es un acrónimo de “Single Photon Emission Computed Tgraphy” , traducido: tomografía de emisión por fotónnes único. Es una técnica compleja que permite obtener imágenes sobre el funcionamiento de diferentes r cerebrales.

SQM

Sensibilidad química múltiple

SUDOSCAN®

Conductancia cutánea electroquímica. Técnica neurofisiológicas no invasivas que permiten valorar las fibras nerviosas simpáticas y función sudomotora

TEG

Terapia con ejercicio gradual

Termotest

Tests sensitivos cuantitativos que evalúan la función de otras fibras nerviosas de pequeño tamaño

UCJC

Universidad Camilo José Cela

VEB

Virus de Epstein-Barr

VHC

Virus de la hepatitis C
