



FACULTAD DE MEDICINA Y ENFERMERÍA

DEPARTAMENTO DE NEUROCIENCIAS

Identificación y caracterización de subgrupos clínicos en el Síndrome de Fatiga Crónica/Encefalomiелitis Miálgica. Propuesta de un protocolo para su estudio.

Iñigo Murga Gandasegui

Dirección

Dr. José-Vicente Lafuente Sánchez
Dr. Juan Carlos Gómez-Esteban

2022

DEDICATORIA

“A la familia, en especial a mi abuela Tere,
y padres: Roberto y Teresa”.

“En reconocimiento a las personas que sufren
Síndrome de Fatiga Crónica(SFC)/Encefalomiелitis Miálgica(EM)”.

“El científico no es aquella persona que da las respuestas correctas, sino que hace las preguntas correctas”.

Claude Lévi-Strauss

Antropólogo y Filósofo

“El Síndrome de Fatiga Crónica(SFC)/Encefalomiелitis Miálgica(EM), me roba la vida, mis ilusiones, mis esperanzas. Se trata de una enfermedad muy desconocida y grave. Una pesadez constante de cansancio, no puedes con el cuerpo, la mente se nubla, y el alma se parte al contemplar a diario que la vida se escapa”.

Anónimo

AGRADECIMIENTOS

Cuando lo imposible se hace realidad tras una década en mi vida con enormes dificultades para leer y escribir, tengo que agradecer al **“DESTINO”** que me permitiera llevar a cabo esta tesis doctoral, todo ¡un milagro!, y reto de superación personal.

Destacar como parte fundamental de este largo trabajo a mi tutor y director de estudios, el Prof. José- Vicente Lafuente (Catedrático de Anatomía y Embriología Humana en el Departamento de Neurociencias, Universidad del País Vasco/Euskal Herriko Unibertsitatea, UPV/EHU). También al codirector, el Prof. Juan Carlos Gómez-Esteban (Médico neurólogo-Hospital Universitario de Cruces). Asimismo a la Prof. Larraitz Aranburu (Departamento de Matemática Aplicada y Estadística e Investigación Operativa, UPV/EHU) por su inestimable ayuda en el manejo estadístico de los resultados. A la universidad, a Neurotek (Unidad de disautonomía), y al Hospital San Juan de Dios (Santurce - Bizkaia).

De especial agradecimiento, a la Fundación Jesús de Gangoiti Barrera (Bilbao), junto a diversas asociaciones como Síndrome de Fatiga Crónica-Sensibilidad Química Múltiple (Madrid), Síndrome de Fatiga Crónica (Valencia) y EMAN ESKUA (asociación Bizkaína de Fibromialgia y Síndrome de Fatiga Crónica). Finalmente a todas las personas que contribuyeron con su esfuerzo y generosidad.

FUENTE DE FINANCIACIÓN

La Fundación Jesús de Gangoiti Barrera concedió a Iñigo Murga Gandasegui en el periodo 2017 a 2019 una beca para sufragar parte de los gastos de esta investigación.

CONFLICTO DE INTERESES

El autor declara que el estudio se realizó en ausencia de relaciones comerciales o financieras que pudieran interpretarse como un posible conflicto de intereses. Cumpliendo todos los requisitos legales y éticos para el desarrollo del mismo.

ÍNDICE GENERAL

ABREVIATURAS	11
RESUMEN	17
SUMMARY	19
I. INTRODUCCIÓN	21
1.1. Antecedentes del problema	23
1.2. Evolución histórica del síndrome	26
1.3. Epidemiología	29
1.4. Manifestaciones clínicas	32
1.4.1. Fatiga	33
1.4.2. Enfermedad posesfuerzo	37
1.4.3. Trastornos neurocognitivos	39
1.4.4. Dolor	40
1.4.5. Sistema inmune.....	42
1.4.6. Trastornos del sueño	43
1.4.7. Sistema Nervioso Autónomo.....	44
1.4.8. Neuroendocrino	46
1.4.9. Otras manifestaciones	47
1.5. Criterios diagnósticos.....	48
1.5.1. Síndrome de Fatiga Crónica (Fukuda- 1994).....	48
1.5.2. Encefalomiélitis Miálgica (Carruthers- 2011).....	49
1.5.3. Enfermedad de Intolerancia al Esfuerzo (Clayton- 2015)	52
1.5.4. Algoritmo diagnóstico.....	53
1.6. Diagnóstico diferencial	54
1.7. Enfermedades de solapamiento	55
1.8. Tratamiento y evolución	58
1.9. Escalas y cuestionarios de valoración	59

1.10. Evaluación del Sistema Nervioso Autónomo	62
1.11. Teorías patogénicas	68
1.11.1. El papel del cortisol	69
1.11.2. La autoinmunidad	71
1.11.3. El Sistema Nervioso Autónomo	78
1.12. Sinopsis del estado del arte	80
II. HIPÓTESIS	81
2.1. General	83
2.2. Operativas	83
III. OBJETIVOS	85
3.1. Generales	87
3.2. Específicos	87
IV. MATERIALES y MÉTODOS	89
4.1. La muestra de estudio	91
4.2. Instrumentos empleados	92
4.2.1. Cuestionario de historia clínica	92
4.2.2. Cuestionario DePaul	92
4.2.3. Escala de evaluación perceptiva de dolor y fatiga (EVA)	93
4.2.4. Cuestionario de calidad de sueño (Pittsburgh)	94
4.2.5. Cuestionario del Sistema Nervioso Autónomo (COMPASS-31)	94
4.2.6. Cuestionario de evaluación cognitiva (MoCA)	94
4.2.7. Test perceptivo y de atención Toulouse-Piéron	95
4.2.8. Escala modificada de percepción del esfuerzo (Borg)	95
4.2.9. Cuestionario de Ansiedad y Depresión Hospitalaria (HAD)	95
4.2.10. Escala de funcionalidad (Karnofsky)	95
4.2.11. Otros instrumentos	96
4.3. Desarrollo	97
4.3.1. Aspectos clínicos... ..	97
4.3.2. Aspectos biológicos.....	101

4.3.2.1. Cortisol en saliva y prueba de estrés...	103
4.3.2.2. Determinación de autoanticuerpos.....	103
4.3.2.3. Exploración del Sistema Nervioso Autónomo.....	104
4.4. Estadística	105
V. RESULTADOS.....	109
5.1. Estudio clínico.....	111
5.1.1. Perfil sociodemográfico.....	111
5.1.2. Perfil epidemiológico.....	113
5.1.3. Criterio diagnóstico	115
5.1.3.1. Síndrome de Fatiga Crónica (SFC)	115
5.1.3.2. Encefalomiелitis Miálgica (EM).....	118
5.1.3.3. Enfermedad de Intolerancia al Esfuerzo (SEID)	120
5.1.3.4. Comparativa de los criterios diagnósticos	124
5.1.4. Similitudes y disimilitudes de género.....	125
5.1.5. Subgrupos	133
5.2. Estudio de parámetros biológicos.....	135
5.2.1. Concentración de cortisol en saliva.....	135
5.2.2. Prueba de estrés.....	136
5.2.3. Concentración de autoanticuerpos.....	139
5.2.4. Relación percepción de fatiga vs. concentración de autoanticuerpos	142
5.2.5. Evaluación del Sistema Nervioso Autónomo.....	143
VI. DISCUSIÓN	147
6.1. Clínica.....	149
6.1.1. Aspectos sociodemográficos y epidemiológicos	149
6.1.2. Criterio diagnóstico.....	152
6.1.3. Las similitudes y disimilitudes de género.	158
6.1.4. Los diferentes subgrupos.....	159
6.1.5. Dificultades y limitaciones.....	162
6.1.6. Futuras investigaciones... ..	163

6.2. Biomarcadores	163
6.2.1. Cortisol.....	163
6.2.2. En relación al estrés.....	166
6.2.3. Autoanticuerpos	167
6.2.4. Sistema Nervioso Autónomo.....	170
6.2.5. Dificultades y limitaciones	171
6.2.6. Futuras investigaciones.....	172
6.3. Aportación	174
VII. CONCLUSIONES	175
VIII. BIBLIOGRAFÍA.....	179
IX. ANEXOS	215
Anexo 1.	
Propuesta de un protocolo de identificación y estudio para SFC/EM.....	217
Anexo 2.	
Autorización del Comité de Ética (CEISH-UPV/EHU)	221
Anexo 3.	
Consentimiento informado.....	223
Anexo 4.	
Cuestionario de historia clínica	227
1. Perfil sociodemográfico y epidemiológico.....	227
2. Cuestionario para Síndrome de Fatiga Crónica (Fukuda-1994).....	230
3. Cuestionario para Encefalomielitis Miálgica (Carruthers-2011)	232
4. Cuestionario para Enfermedad de Intolerancia al Esfuerzo (Clayton- 2015)	234

Anexo 5.	
Cuestionario DePaul.....	235
Anexo 6.	
Diagrama anatómico de dolor	237
Anexo 7.	
Cuestionario de calidad de sueño (Pittsburgh).....	238
Anexo 8.	
Cuestionario del Sistema Nervioso Autónomo (COMPASS-31).....	243
Anexo 9.	
Cuestionario de Ansiedad y Depresión Hospitalaria (HAD).....	251
Anexo 10.	
Cuestionario de evaluación cognitiva (MoCA).....	253
Anexo 11.	
Test perceptivo y de atención Toulouse-Piéron.....	254
Anexo 12.	
Analítica de sangre y orina	256
Anexo 13.	
Diagramas anatómicos de pacientes con SFC/EM sin dolor	257
Anexo 14.	
Cuestionario MoCA de pacientes con SFC/EM y deterioro cognitivo leve.....	258
Anexo 15.	
Autores que investigan el SFC/EM con neuroimagen (2006 - 2018)	259
Anexo 16.	
Tablas con los resultados en bruto de cada una de las manifestaciones clínicas.	261
• Tabla 1. Edad	261
• Tabla 2. Índice de Masa Corporal.....	263
• Tabla 3. Forma de aparición de fatiga.....	265
• Tabla 4. Edad del diagnóstico (SFC/EM).....	267
• Tabla 5. Tiempo entre reducción sustancial de actividades y diagnóstico.....	269
• Tabla 6. Tiempo de evolución desde diagnóstico hasta investigación.....	271
• Tabla 7. Percepción de fatiga.....	273

- **Tabla 8.** Enfermedad posesfuerzo...275
- **Tabla 9.** Percepción de dolor...277
- **Tabla 10.** Calidad de sueño...279
- **Tabla 11.** Función cognitiva...281
- **Tabla 12.** Prueba perceptiva y de atención283
- **Tabla 13.** Percepción del esfuerzo cognitivo...285
- **Tabla 14.** Comparativa IGAP entre SFC/EM sin patología psiquiátrica
vs. patología psiquiátrica.....287
- **Tabla 15.** Manifestaciones del SNA...289
- **Tabla 16.** Dominios del COMPASS-31 en SFC/EM.....291
- **Tabla 17.** Manifestaciones neuroendocrino...293
- **Tabla 18.** Manifestaciones inmunes.....295
- **Tabla 19.** Ansiedad y Depresión297
- **Tabla 20.** Funcionalidad 299
- **Tabla 21.** Comorbilidades..... 301
- **Tabla 22.** Nº de fármacos diarios304

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Prevalencia para SFC/EM.....	31
Tabla 2. Diagnóstico diferencial del SFC/EM con otras enfermedades	54
Tabla 3. Enfermedades que habitualmente se solapan al SFC/EM	55
Tabla 4. Pruebas de función autonómica.....	63
Tabla 5. Localización y respuesta a la activación de receptores adrenérgicos (α_1 , α_2 , β_1 , β_2)	77
Tabla 6. Perfil sociodemográfico.....	112
Tabla 7. Perfil epidemiológico	114
Tabla 8. Distribución de síntomas para criterio diagnóstico SFC Fukuda-1994.....	115
Tabla 9. Distribución de síntomas para criterio diagnóstico EM Carruthers-2011	118
Tabla 10. Distribución de síntomas para criterio diagnóstico SEID Clayton-2015.....	120
Tabla 11. Comparativa del cumplimiento vs. no cumplimiento, de los criterios diagnósticos: Fukuda-1994, Carruthers-2011, Clayton-2015.....	124
Tabla 12. Datos de las pruebas utilizadas en la evaluación clínica	125
Tabla 13. Escala de severidad clínica para determinar el dendograma	134
Tabla 14. Concentración de cortisol en saliva a las 8:00 am (ayunas)	135
Tabla 15. Prueba de estrés.....	136
Tabla 16. Concentración de autoanticuerpos (Ig-G) en suero frente a receptores: angiotensina II-tipo1, endotelina tipo-A, α_1 , α_2 , β_1 , β_2 , M ₁ , M ₂ , M ₃ , M ₄ , M ₅	139
Tabla 17. Datos de autoanticuerpos (Ig-G).....	141
Tabla 18. Datos sobre exploración del Sistema Nervioso Autónomo.....	143
Tabla 19. Comparativa de los criterios diagnósticos (SFC, EM, SEID).....	154

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Manifestaciones orgánicas del SFC/EM	32
Figura 2. Regiones cerebrales implicadas en fatiga para SFC/EM.....	36
Figura 3. Regiones cerebrales implicadas en enfermedad posesfuerzo	38
Figura 4. Modelo de atención.....	39
Figura 5. Vías de dolor y analgesia endógena	41
Figura 6. Interacción del sistema nervioso con el sistema inmune periférico.....	42
Figura 7. Regiones del Sistema Nervioso Central que participan en el sueño.....	43
Figura 8. Neuroanatomía del Sistema Nervioso Autónomo	45
Figura 9. Neuroanatomía del Sistema Límbico	47
Figura 10. Algoritmo diagnóstico en SFC/EM	53
Figura 11. Superposición diagnóstica.....	56
Figura 12. Monitorización de variables hemodinámicas	65
Figura 13. Fases de la maniobra de Valsalva	65
Figura 14. Test con inclinación pasiva	66
Figura 15. Equipo SUDOSCAN	67
Figura 16. Resultados con el equipo SUDOSCAN.....	68
Figura 17. Mecanismos de regulación del estrés.....	70
Figura 18. Modelo infeccioso autoinmune.....	72
Figura 19. Proyecciones principales del sistema colinérgico en el cerebro	75
Figura 20. Papel de la amígdala cerebral en SFC/EM	79
Figura 21. Dinamómetro hidráulico de mano	96
Figura 22. Flujo muestral sobre el estudio de manifestaciones clínicas.....	100
Figura 23. Flujo muestral del estudio biológico	102
Figura 24. Distribución de síntomas que ocasionan una mayor limitación funcional, social y de actividades diarias en los últimos seis meses en pacientes con SFC/EM	113

Figura 25. Frecuencia de fatiga y tipos de dolor presentes la mayor parte del tiempo/todo el tiempo en los últimos seis meses en pacientes con SFC/EM	116
Figura 26. Severidad de fatiga en los últimos seis meses en pacientes con SFC/EM	117
Figura 27. Frecuencia de trastornos del sueño presentes la mayor parte del tiempo/todo el tiempo en los últimos seis meses en pacientes con SFC/EM.....	121
Figura 28. Severidad del síntoma sensación de “agotamiento al despertarse” en los últimos seis meses en pacientes con SFC/EM	121
Figura 29. Distribución de la severidad de las manifestaciones del SNA con el cuestionario COMPASS-31 en SFC/EM	122
Figura 30. Frecuencia de trastornos cognitivos presentes la mayor parte del tiempo/todo el tiempo en los últimos seis meses en pacientes con SFC/EM	123
Figura 31. Prueba de atención y percepción Toulouse-Piéron.....	128
Figura 32. Relación de pacientes con SFC/EM, con comorbilidad asociada vs. comorbilidad no asociada	131
Figura 33. Comorbilidad distribuida por sistemas orgánicos en SFC/EM	131
Figura 34. Grupos de fármacos tomados diariamente en pacientes con SFC/EM en los últimos seis meses	132
Figura 35. Dendograma	133
Figura 36. Percepción de fatiga en la prueba de estrés para SFC/EM.....	137
Figura 37. Percepción del esfuerzo tras prueba de estrés	138
Figura 38. Criterios diagnósticos empleados en cuarenta investigaciones sobre neuroimagen para SFC/EM (2006 - 2018).....	155
Figura 39. Sistema glinfático cerebral	166
Figura 40. ActiGraph wGT3X-BT.....	173

ABREVIATURAS

5-HT: 5- hidroxitriptamina, serotonina.

5-HTT: Transportador de serotonina.

5-HT1A: Subtipo de receptor para serotonina, acoplado a proteínas Gi/Go, inhibitorio.

α 1: Receptor adrenérgico alpha 1.

α 2: Receptor adrenérgico alpha 2.

β 1: Receptor adrenérgico beta 1.

β 2: Receptor adrenérgico beta 2.

β 3: Receptor adrenérgico beta 3.

ACC: Corteza cingular anterior.

ACTH: Hormona adrenocorticotropa.

AF: Actividad física.

Ang II: Receptor de angiotensina II.

AQP4: Canal de acuaporina-4.

ASIA: Síndrome autoinmune inflamatorio inducido por adyuvantes.

ASIC: Canal iónico.

ATP: Adenosina trifosfato.

AT1R: Receptor de angiotensina II, tipo 1.

AT2R: Receptor de angiotensina II, tipo 2.

AVP: Vasopresina.

BDNF: Factor neurotrófico derivado del cerebro.

BOLD: Imágenes de contraste para resonancia magnética dependiente del nivel de oxígeno en sangre.

C4: Factor del complemento.

CCC: Criterios de consenso canadienses para Síndrome de Fatiga Crónica/ Encefalomiелitis Miálgica.

CDC: Centro para el control y prevención de enfermedades de los Estados Unidos de América.

CEN: Red ejecutiva central.

CEISH: Comité de Ética para las Investigaciones con Seres Humanos, sus muestras y sus datos.

CIE: Clasificación internacional de enfermedades.

CK: Creatina-quinasa.

COMPASS-31: Cuestionario para síntomas del sistema nervioso autónomo.

COVID-19: Enfermedad por coronavirus.

Cr: Creatina.

CRF: Factor liberador de corticotropina.

DCL: Deterioro cognitivo leve.

DB: Banda diagonal de Broca.

DLPFC: Corteza prefrontal dorsolateral.

DMN: Red en modo defecto.

DN-4: Cuestionario para dolor neuropático.

DS: Desviación estándar.

DSM-IV: Manual de diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales.

EC: Escala categórica.

ECLIA: Electroquimioluminiscencia.

EE.UU: Estados Unidos de América.

ELISA: Enzimoimmunoensayo.

EM: Encefalomiелitis Miálgica.

EN: Escala numérica.

EUROMENE: Grupo europeo de investigación en Síndrome de Fatiga Crónica/Encefalomiелitis Miálgica.

ET: Endotelina.

ET-1: Isoforma de endotelina tipo 1.

ET-2: Isoforma de endotelina tipo 2.

ET-3: Isoforma de endotelina tipo 3.

ET-A: Receptor de endotelina tipo A.

ET-B: Receptor de endotelina tipo B.

EVA: Escala visual analógica.

FDA: Administración de alimentos y medicamentos de los Estados Unidos de América.

FM: Fibromialgia.

FSH: Hormona folículo estimulante.

GABA: Ácido γ -aminobutírico.

GnRH1: Hormona liberadora de gonadotropina.

GPCRs: Receptores acoplados a proteínas G.

GR: Receptor de glucocorticoide.

H⁺: Hidrogenión.

HADS: Cuestionario de ansiedad y depresión hospitalario.

HPA: Eje hipotálamo-hipófisis-adrenal.

HPG: Eje hipotálamo-hipófisis-gónada.

HPV: Virus del papiloma humano.

IC: Corteza insular.

IDO: Enzima indoleamina 2,3 dioxigenasa.

Ig: Inmunoglobulina.

IGAP: Índice global de atención y percepción.

IL: Interleukina.

IMC: Índice de masa corporal.

INSS: Instituto español de la seguridad social.

LCR: Líquido cefalorraquídeo.

LH: Hormona luteinizante.

LI: Líquido intersticial.

LT: Linfocitos.

LT CD4: Linfocitos cooperadores.

LT CD8: Linfocitos citotóxicos.

LDT: Núcleo tegmentopontino laterodorsal.

LRP4: Lipoproteína de baja densidad relacionada con el receptor de proteína 4.

LTP: Potenciación a largo plazo.

M (1-5): Receptor muscarínico tipo 1, 2, 3, 4, 5.

ME: Media aritmética.

MFTQ: Cuestionario de múltiples tipos de fatiga.

MMSE: Prueba mental para medir el deterioro cognitivo.

MoCA: Cuestionario cognitivo Montreal.

MR: Receptor de mineralcorticoide.

MuSK: Anticuerpo contra la kinasa específica del músculo.

MS: Núcleo del septum medial.

nBM: Núcleo basal magnocelular.

NAA: N-acetil-L-aspartato.

NK: Linfocito citotóxico con marcador específico CD16⁺ CD56⁺.

NMDA: Receptor N-metil-D-aspartato.

NIH: Instituto nacional de salud.

NINDS: Instituto de trastornos neurológicos y accidentes cerebrovasculares de los Estados Unidos de América.

OMS: Organización Mundial de la Salud.

OXPHOS: Fosforilación oxidativa.

P2X: Receptor purinérgico.

PBMCs: Células mononucleares en sangre periférica.

PCC: Corteza cingular posterior.

PCR: Proteína C reactiva, reactante inflamatorio de fase aguda.

PET: Tomografía con emisión de positrones.

PHQ-9: Cuestionario sobre la salud del paciente.

PIFS: Síndrome de fatiga posinfeccioso.

POTS: Síndrome de taquicardia ortostático postural.

PPT: Núcleo tegmental pedúnculo pontino.

PVN: Núcleo paraventricular.

RM: Resonancia magnética.

RMf: Resonancia magnética funcional.

ROS: Metabolitos del estrés oxidativo.

SARS-CoV-2: Coronavirus tipo 2 causante de COVID-19.

SC: Sensibilización central.

SEID: Enfermedad de intolerancia al esfuerzo.

SFM: Síndrome de Fibromialgia.

SF-36: Cuestionario calidad de vida relacionada con la salud.

SHA: Síndrome de hiperlaxitud articular.

SN: Red de salida.

SNA: Sistema nervioso autónomo.

SNC: Sistema nervioso central.

SNP: Sistema nervioso periférico.

SII: Síndrome del intestino irritable.

SIP: Sistema inmune periférico.

SQM: Sensibilidad química múltiple.

SS-score: Escala de severidad sintomática para Fibromialgia.

SSC: Síndrome de sensibilidad central.

Th1: Subgrupo de linfocitos T cooperadores frente a bacterias intracelulares.

Th2: Subgrupo de linfocitos T cooperadores en respuesta a antígenos de helmintos y alérgenos.

Th17: Subgrupo de linfocitos T cooperadores frente a bacterias extracelulares y hongos.

TLR3: Receptores tipo toll.

TNF- α : Factor de necrosis tumoral alpha.

TP-R: Test Toulouse-Piéron revisado.

TPRV1: Receptor de potencial transitorio.

TSO: Triptófano 2,3 dioxigenasa.

UPV-EHU: Universidad del País Vasco/Euskal Herriko Unibertsitatea.

USA: Estados Unidos de América.

VIH: Virus de inmunodeficiencia humana.

VMPFC: Corteza prefrontal ventromedial.

WPI: Índice de dolor generalizado para Fibromialgia.

XMRV: Virus xenotrópico relacionado con la leucemia murina.

RESUMEN

El Síndrome de Fatiga Crónica(SFC)/Encefalomiелitis Miálgica(EM) es un síndrome neurológico (Clasificación Internacional de Enfermedades, CIE-11: 8E49) con repercusión en diversos sistemas orgánicos y datos epidemiológicos poco claros. Compromete mayoritariamente a la mujer respecto al hombre, en edad productiva, aunque puede aparecer también en la infancia. Plantea múltiples desafíos científicos, ya que arrastra problemas desde su enunciado (1956), como el concepto de neuroinflamación (encefalomiелitis), aún no clarificado, o mialgia, que no la sufren todos los pacientes, o fatiga, que se percibe como vaguedad, o el agotamiento posesfuerzo, concepto inespecífico. Tampoco contribuyen los cambios de nomenclatura, criterios diagnósticos, o terminología dual (SFC/EM). En España se elaboró en 2008 un documento de consenso sobre la enfermedad auspiciado por el Instituto de Salud Carlos III, y diversas sociedades científicas (Sociedad Española de Neurología, Reumatología, etc).

El estudio sobre manifestaciones clínicas se llevó a cabo con ochenta y cuatro personas que aportaron un diagnóstico médico colegiado de SFC/EM (44.41±9.37 años, 66 mujeres y 18 hombres) que no indicaba en el informe el criterio empleado, de los múltiples existentes, junto a veintidós controles (45±13.5 años, 14 mujeres y 8 hombres). Se aplicaron a la muestra los de “consenso internacional” (SFC: Fukuda-1994 y EM: Carruthers-2011), y la propuesta de Enfermedad de Intolerancia al Esfuerzo (SEID: Clayton-2015). Los resultados obtenidos pusieron de manifiesto que son muy similares entre los llamados criterios de “consenso internacional”, y no existen diferencias entre EM y SEID. Por tanto, Carruthers-2011 constituye un criterio diagnóstico óptimo, ya que excluye pacientes con enfermedad psiquiátrica primaria, trastornos somatomorfos y contempla aquellos subgrupos sin dolor, estableciendo una categorización clínica de la sintomatología. En cambio, los criterios de Fukuda-1994, a pesar de ser los más empleados por los autores, presentan grandes ambigüedades y dificultades, al excluir determinada enfermedad psiquiátrica (ej: depresión psicótica, melancólica, bipolar) y aceptar otra (ej: neurastenia, trastornos de somatización, etc) y no hacer referencia a los trastornos de personalidad, asimismo descarta enfermos que no tengan ningún tipo de dolor a pesar de sufrir fatiga severa idiopática junto a otros síntomas, todos estos aspectos generan confusión médica. La propuesta para SEID se hizo en 2015 y apenas se utiliza.

Los datos no reflejaron un patrón de enfermedad ligado al sexo. Mediante la técnica matemática (clúster jerárquico) se determinaron cinco subgrupos donde la variable Fibromialgia fue relevante, al constituirse como la comorbilidad más frecuente. Esta enfermedad, manejada por la reumatología, se considera de solapamiento con el síndrome de estudio, y también plantea problemas diagnósticos por sus múltiples cambios. Al aplicar diferentes escalas y cuestionarios validados, de conocimiento internacional, se observaron otros subgrupos: dolor (sin dolor y con dolor), cognición (deterioro cognitivo leve y normal), atención (muy baja, baja y media), sueño (buena calidad y mala calidad), manifestaciones del Sistema Nervioso Autónomo-SNA (leve,

moderada y severa), inmune (severa), inmune y neuroendocrino (ausente, leve, moderada), ansiedad y depresión (con repercusión y sin repercusión), comorbilidad (ausente y presente), funcionalidad (actividad laboral habitual y sin actividad laboral), fármacos diarios (sin toma y con toma). Se necesita una base de datos junto a estudios longitudinales para obtener subgrupos robustos y determinar futuros endofenotipos.

El grupo de enfermos presentó puntuaciones normales con el cuestionario cognitivo (MoCA), tan solo el 6% reflejó datos que orientan hacia un deterioro cognitivo leve, pero la utilización del test perceptivo y de atención Toulouse-Piéron en 10 minutos, evidenció mediante el registro del Índice Global de Atención y Percepción (IGAP) un claro déficit cognitivo en el 76% (N=64), atención muy baja, baja, junto a pacientes que en un breve espacio de tiempo tuvieron que abandonar la prueba por severa fatiga mental. Este planteamiento abre una línea de trabajo futura para determinar la alteración metabólica cerebral (biomarcador) que apoye este hallazgo relevante. El test tiene una dimensión clínica en la consulta, ya que es sencillo, cómodo y de fácil aplicación médica para apoyar un diagnóstico, huyendo de planteamientos fisiológicos más agresivos como la prueba de esfuerzo cardiopulmonar en dos días.

Respecto a la investigación biológica, se realizó con diecinueve sujetos enfermos que participaron previamente (46.26 ± 9.59 años, 15 mujeres y 4 hombres) vs. cinco controles (43.8 ± 12.57 años, 2 mujeres y 3 hombres), reducida respecto a la fase anterior debido a las dificultades funcionales de desplazamiento al centro de investigación (Hospital San Juan de Dios, Santurce - Bizkaia) por parte de los afectados. Se puso el foco en el estudio de cortisol en saliva, a las 8:00 am (ayunas) y en una prueba de estrés física y mental (breve, intensa y sostenida). Esta prueba consistió en tres ciclos de 3 sg de máxima fuerza con dinamómetro de mano y 30 sg de descanso entre cada esfuerzo, para a continuación realizar el test de Toulouse-Piéron, en todo el procedimiento los pacientes se encontraron sentados en una silla. No hubo diferencias en la concentración de cortisol con los controles, ni en ayunas, ni en la prueba de estrés, pero se evidenció respecto a la percepción de fatiga y posesfuerzo en esta prueba. Otro aspecto fue la autoinmunidad, cuantificando la concentración de autoanticuerpos (Ig-G) en suero contra receptores que intervienen en la homeostasis: angiotensina II- tipo 1, endotelina-tipo A, colinérgicos muscarínicos (M_1 , M_2 , M_3 , M_4 , M_5), adrenérgicos (α_1 , α_2 , β_1 , β_2). No existieron diferencias con los controles, salvo para el receptor muscarínico M_1 (más elevado en los mismos), tampoco se pudo relacionar la percepción de fatiga, síntoma cardinal del síndrome, con estos autoanticuerpos positivos. La pandemia por coronavirus SARS-CoV-2 impidió terminar el estudio en la evaluación del SNA, con diversas pruebas (inspiración/expiration, maniobra de Valsalva, test ortostático o mesa basculante, función sudomotora). Se evaluaron únicamente enfermos (9 mujeres y 2 hombres), destacar la presencia como comorbilidad del S. de Taquicardia Ortostático Postural (POTS) en el 27.27% de la muestra, todas ellas mujeres, se trata de otro síndrome de solapamiento con SFC/EM. Finalmente, se propone un protocolo evaluativo fundamentado en una interrelación entre la medicina clínica y la investigación, con el objetivo de disminuir la variabilidad en una enfermedad sin un sustrato anatómico y funcional definido.

SUMMARY

Chronic Fatigue Syndrome (CFS)/Myalgic Encephalomyelitis (ME) is a neurological syndrome (International Classification of Diseases, ICD-11: 8E49) with repercussions on various organ systems and unclear epidemiological data. It mostly compromises women compared to men, in productive age, although it can also appear in childhood. It has multiple scientific challenges, since it has brought problems since its statement (1956), such as the concept of neuroinflammation (encephalomyelitis), not yet clarified, or myalgia, which not all patients suffer from, or fatigue, which is perceived as vagueness, or post-exertion exhaustion, nonspecific concept. Nor do changes in nomenclature, diagnostic criteria, or dual terminology (CFS/ME) contribute. In Spain, a consensus document on the disease was drawn up in 2008 promoted by the Carlos III Health Institute, and various scientific societies (Spanish Society of Neurology, Rheumatology, etc.).

The study about clinical manifestations was carried out with eighty-four people who provided a collegiate medical diagnosis of CFS/ME (44.41 ± 9.37 years, 66 women and 18 men) who did not indicate in the report the criteria used, of the multiple existing, along with twenty-two controls (45 ± 13.5 years, 14 women and 8 men). The international consensus criteria (SFC: Fukuda-1994 and EM: Carruthers-2011) and the proposal for Systemic Exercise Intolerance Disease (SEID: Clayton-2015) were applied to the sample. The results obtained showed that they are very similar between the so-called international consensus criteria, and there are no differences between EM and SEID. Therefore, Carruthers-2011 constitutes an optimal diagnostic criterion, since it excludes patients with primary psychiatric illness, somatoform disorders and contemplates those subgroups without pain, establishing a clinical categorization of the symptomatology. On the other hand, the Fukuda-1994 criteria, despite being the most used by the authors, present great ambiguities and difficulties, by excluding certain psychiatric illnesses (eg, psychotic, melancholic, bipolar depression) and accepting another (eg, neurasthenia, somatization disorders, etc) and not referring to personality disorders, likewise it also rules out patients who do not have any type of pain, despite suffering severe idiopathic fatigue along with other symptoms, all these aspects generate medical confusion. The proposal for SEID was made in 2015 and is not used.

The data did not reflect a sex-linked disease pattern. Using the mathematical technique (hierarchical cluster), five subgroups were determined where the Fibromyalgia variable was relevant, as it became the most frequent comorbidity. This disease, managed by rheumatology, is considered to overlap with the study syndrome, and also has diagnostic problems due to its multiple changes. When applying different validated scales and questionnaires, of international knowledge, other subgroups were observed: pain (without pain and with pain), cognition (mild and normal cognitive impairment), attention (very low, low and medium), sleep (good quality and poor quality), manifestations of the Autonomic Nervous System-ANS (mild, moderate and severe), immune (severe), immune and neuroendocrine (absent and mild, moderate), anxiety and depression (with repercussion and without repercussion), comorbidity

(absent and present), functionality (usual work activity and without work activity), daily drugs (without taking and with taking). A database together with longitudinal studies is needed to obtain robust subgroups and determine future endophenotypes.

The group of patients presented normal scores with the cognitive questionnaire (MoCA), only 6% reflected data that point towards mild cognitive impairment, but the use of the Toulouse-Piéron perceptual and attention test in just 10 minutes, evidenced by the registry of the Global Index of Attention and Perception (GIAP) a clear cognitive deficit in 76% (N=64), very low attention, low, along with patients who in a short space of time had to abandon the test due to severe fatigue mental. This approach opens a future line of work to determine the cerebral metabolic alteration (biomarker) that supports this relevant finding. The test has a clinical dimension, since it is simple, comfortable and easy to apply medically to support a diagnosis, avoiding more aggressive physiological approaches such as the cardiopulmonary stress test in two days.

Regarding the biological research, it was carried out with nineteen subjects sick who had previously participated (46.26 ± 9.59 years, 15 women and 4 men) vs. five controls (43.8 ± 12.57 years, 2 women and 3 men), reduced compared to the previous phase due to the functional difficulties of traveling to the research center (Hospital San Juan de Dios, Santurce - Bizkaia) by the patients. The focus was on the study of cortisol in spit, at 8:00 am (fasting) and on a physical and mental stress test (brief, intense and sustained). This test consisted of three cycles of 3 seconds of maximum force with a hand dynamometer and 30 seconds of rest between each effort, to then perform the Toulouse-Piéron test. Throughout the procedure, the patients were seated in a chair. There were no differences in cortisol concentration with the controls, neither fasting nor in the stress test, but it was evident regarding the perception of fatigue and post-exertion in this test. Another aspect was autoimmunity, quantifying the concentration of autoantibodies (IgG) in serum against receptors involved in homeostasis: angiotensin II-type 1, endothelin-type A, muscarinic cholinergics (M_1 , M_2 , M_3 , M_4 , M_5), adrenergic (α_1 , α_2 , β_1 , β_2). There were no differences with the controls, except for the M_1 muscarinic receptor (higher in them), nor could the perception of fatigue, a cardinal symptom of the syndrome, be related to these positive autoantibodies. The SARS-CoV-2 coronavirus pandemic prevented the completion of the study in the evaluation of the ANS, with various tests (inspiration/expiration, Valsalva maneuver, orthostatic test or tilt table, sudomotor function). Only patients (9 women and 2 men) were evaluated, highlighting the comorbid presence of Postural Orthostatic Tachycardia Syndrome (POTS) in 27.27% of the sample, all of them women, it is another overlapping syndrome with CFS/ME. Finally, an evaluation protocol based on an interrelation between clinical medicine and research is proposed, with the aim of reducing variability in a disease without a defined anatomical and functional substrate.

I. INTRODUCCIÓN

1.1. Antecedentes del problema

El Síndrome de Fatiga Crónica/Encefalomiелitis Miálgica (SFC/EM) es una patología compleja de etiología desconocida, en la que se reduce drásticamente las actividades profesionales, sociales y domésticas del paciente (Arruti *et al.*, 2008). Existe un acuerdo general de que el SFC y EM se tratan de una misma dolencia, pero no está del todo claro, aún es un aspecto controvertido (Brurberg *et al.*, 2014). El síndrome se encuadra en la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-11) dentro del epígrafe de enfermedades del sistema nervioso (8E49).

La comunidad científica continúa sin esclarecer las numerosas cuestiones y desafíos que presenta (Friedman., 2019), barajando conceptos como disfunción neuroinmunendocrina o agotamiento posesfuerzo. Este aspecto, la heterogeneidad del síndrome y la coexistencia con comorbilidades similares constituyen una gran dificultad para el desarrollo de ensayos clínicos, herramienta fundamental para esclarecer los mecanismos patofisiológicos y alternativas terapéuticas. Dichos problemas se presentan como probables causas de los fracasos de estos ensayos hasta la fecha (Rowe., 2019). Este síndrome es aún, a día de hoy, una clasificación clínica “operativa” hasta que se aclare su etiopatogenia (Twisk., 2018).

En el año 2015 la Academia de Ciencias de EE.UU (Instituto de Medicina) propuso una nueva nomenclatura (Enfermedad de Intolerancia al Esfuerzo – SEID) para este síndrome y también un nuevo criterio diagnóstico. Durante el proceso de elaboración de la propuesta, la comunidad científica les remitió multitud de peticiones para cambiar su denominación (Clayton *et al.*, 2015), evidenciando con ello la disparidad de criterios y la complejidad del mismo. Algunas de estas propuestas de denominación fueron: Myalgic Encephalomyelitis, Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS), Chronic fatigue and immune dysfunction syndrome (CFIDS), Activity-induced neuroimmune morbidity, Autonomic nervous system dysfunction, Autonomic nervous system immune mitochondrial dysfunction, Body breakdown syndrome, Brain dysfunction induced ME/CFS, Brain stem infection, Catastrophic multisystem dysfunction, Chronic fatigue, Chronic fatigue syndrome, Chronic immune abnormality, Chronic immune deficiency, Chronic influenza syndrome, Chronic myalgic encephalopathy syndrome, etc. Esta disparidad de enfoques es un exponente de la dificultad de la enfermedad que se aborda en este trabajo.

Las cuestiones objeto del estudio se refieren a los siguientes aspectos que se describen a continuación.

A. Criterio diagnóstico empleado de los diversos existentes. Los criterios diagnósticos se han modificado a lo largo de la historia. Brurberg *et al.* en una revisión sistemática en 2014 reflejaron hasta veinte definiciones. Cada una de las mismas requiere un número, tipo, frecuencia y duración de varios síntomas. Se describen criterios para EM, SFC, SFC/EM, y una nueva propuesta (SEID). Ninguna de estas clasificaciones presentan criterios diagnósticos que cumplan con parámetros estadísticos de validación, y se basan en consensos (Morris&Maes., 2013a). Los criterios para diagnóstico generan dudas en su empleo, que junto a las múltiples enfermedades

con fatiga crónica dificultan el diagnóstico del síndrome. También hay que tener presente que existe una gran variabilidad en utilizar cada criterio (McManimen *et al.*, 2015). Por tanto, el diagnóstico puede cambiar según la visión del médico, aspecto a considerar, muchos profesionales informan incertidumbre sobre la definición de caso (Knight *et al.*, 2014). Nos centramos en los criterios llamados de “consenso internacional” para SFC (Fukuda-1994) y EM (Carruthers-2011), asimismo la propuesta de Enfermedad de Intolerancia al Esfuerzo (Clayton-2015).

B. Similitudes y disimilitudes de género. Los datos aportados en la literatura se centran principalmente en el sexo femenino. El síndrome afecta mayoritariamente a la mujer, puede considerarse en este sentido una “*enfermedad de la mujer*”. Por tanto, debo ahondar en rasgos comunes o bien distintos entre sexos, para conocer si existe un patrón clínico ligado al género.

C. Subgrupos. La falta de claridad diagnóstica ha llevado a debates entre los investigadores, acerca de si el síndrome representa varias enfermedades con cierta superposición de síntomas, o si bien, existen subgrupos específicos (Jason *et al.*, 2005 ; Kerr *et al.*, 2008 ; Maes *et al.*, 2012). Este hecho crucial obliga a una intensa evaluación, y a tener una depurada técnica de selección muestral. A este respecto no existe un “*patrón de oro*” en investigación, con recomendaciones dispersas en múltiples aspectos (Clayton *et al.*, 2015 ; Sullivan *et al.*, 2017 ; Scheibenbogen *et al.*, 2017). A modo de ejemplo: ¿qué escala se utiliza para valorar la fatiga?, ¿qué escala se emplea para categorizar la funcionalidad?, de las múltiples existentes. Dependiendo de la utilización de unas u otras los perfiles de pacientes cambian. En consecuencia, es necesario emplear para una enfermedad, y síntomas universalmente comunes, una sola métrica evaluativa (“*un mismo idioma científico*”), para que los estudios puedan replicarse, problema que tiene el síndrome; la falta de coincidencia de resultados por parte de múltiples autores.

D. Cortisol. La interacción entre el hipotálamo, hipófisis y suprarrenales (eje HPA) constituye un mecanismo biológico esencial para el mantenimiento homeostático del organismo, especialmente en la respuesta al estrés. El estrés se define como la percepción de una dificultad o incapacidad para manejar situaciones que comportan una activación fisiológica y conductual características, que desbordan los recursos del sujeto, ejemplo: ansiedad, preocupaciones, irritabilidades, frustraciones (Pérez-Lancho *et al.*, 2013). La demanda de esfuerzo ante situaciones estresantes libera glucocorticoides al torrente sanguíneo a través del citado eje HPA, especialmente cortisol. Esta liberación de cortisol es pulsátil y circadiana, se incrementa entre el 50 y el 75% durante los treinta minutos siguientes al despertar, seguido de un descenso abrupto inmediato, que se hace luego gradual a lo largo del resto del día, hasta alcanzar un mínimo por la noche (Targum., 1992).

Los pacientes con este síndrome habitualmente se despiertan por la mañana con sensación de agotamiento, sueño “no reparador”, pesadez mental (“niebla mental”) y corporal, e incapacidad para realizar sus tareas habituales e incorporarse al puesto de trabajo. También la capacidad de respuesta fisiológica frente al estrés de la vida diaria

se encuentra considerablemente disminuido, de tal forma, que pequeños esfuerzos o cambios en el ritmo vital ocasionan agotamiento (enfermedad o malestar posesfuerzo), con una recuperación muy lenta, superior a 24 horas (Fukuda *et al.*, 1994 ; Carruthers *et al.*, 2003 ; Carruthers *et al.*, 2011). Al respecto, Cleare publicó concentraciones normales, disminuidas y elevadas de cortisol en 2003. Posteriores comunicaciones indican una disminución (Tak *et al.*, 2011 ; Nijhof *et al.*, 2014 ; Roerink *et al.*, 2018), en cambio otras, encuentran el cortisol dentro de la normalidad (Tomic *et al.*, 2017 ; Lynn *et al.*, 2018). Se necesita ahondar en estos aspectos para tratar de comprender mejor el papel de esta hormona.

E. Autoinmunidad. El sistema inmune tiene un complejo mecanismo de presentación y reconocimiento antigénico. Así como un sistema de control y regulación que permite discriminar y aceptar lo “propio”, y al mismo tiempo, reconocer y atacar a lo “extraño” condición que se conoce como tolerancia inmunológica (Matzinger., 1994). Cuando la tolerancia falla tiene lugar la aparición de múltiples enfermedades inmunes, con la presencia de autoanticuerpos: artritis reumatoide, dermatomiositis, miastenia gravis, etc. Varios autores aportan evidencias sobre la presencia en suero de anticuerpos en SFC/EM frente a receptores de neurotransmisores como la acetilcolina (Tanaka *et al.*, 2003 ; Yamamoto *et al.*, 2012), serotonina (Maes *et al.*, 2013) y noradrenalina (Löbel *et al.*, 2016), al menos en un subgrupo de afectados. Estos datos orientan hacia una posible enfermedad autoinmune, sino en todos los enfermos en algún subgrupo a identificar, o bien, la existencia de un mecanismo inmunopatogénico todavía desconocido (Soztny *et al.*, 2018). Si bien, no existen lesiones histopatológicas como las que aparecen en otras enfermedades autoinmunes (ej: nefritis del Lupus Eritematoso Sistémico). Por contra, recientes publicaciones, no reflejan un aumento de anticuerpos frente a los receptores: NMDA (relacionados con algunas encefalitis autoinmunes), LRP4, ACHR, MuSK vinculados con miastenia gravis (Giannoccaro *et al.*, 2019). Tampoco se comunican frente a la membrana mitocondrial interna y externa (Nilsson *et al.*, 2020). Otra línea de trabajo de enorme interés la constituye los receptores ligados a proteínas G; se ha puesto el acento en anticuerpos frente al sistema adrenérgico, colinérgico (muscarínico), angiotensina, endotelina, serotonina y dopamina. Los resultados muestran en suero valores de anticuerpos (Ig-G) significativamente más altos frente a receptores: β_2 , M_3 y M_4 , en enfermos respecto a controles (Löbel *et al.*, 2016). Continuando esta línea de Löbel *et al.* incorporé al estudio la determinación de anticuerpos (Ig-G) en suero: angiotensina II- tipo 1, endotelina- tipo A, colinérgicos muscarínicos (M_1 , M_2 , M_3 , M_4 , M_5), adrenérgicos (α_1 , α_2 , β_1 , β_2).

F. Sistema Nervioso Autónomo. El Sistema Nervioso Autónomo (SNA) constituye una extensa red neuronal que desempeña un papel crucial en el control de la homeostasis y de las funciones viscerales. La mayoría de las funciones reguladas por el SNA son inconscientes, pero las emociones y los estímulos somatosensoriales tienen una enorme influencia sobre su actividad.

Los pacientes con SFC/EM presentan síntomas que sugieren disfunción autonómica: fatiga, dolor de cabeza, deterioro cognitivo, falta de aire, mareos,

palpitaciones, intolerancia a cambios de temperatura, manifestaciones gastrointestinales (ej: dolor abdominal, diarrea, estreñimiento), etc (Carruthers *et al.*, 2011). En este sentido, diversos autores comunican en sus resultados alteraciones del SNA en evaluaciones con el cuestionario Composite Autonomic Symptom Scale (Newton *et al.*, 2007), en los mecanismos de regulación de la presión arterial con una hiperactividad simpática (Miwa *et al.*, 2016), y también un tono parasimpático bajo durante el sueño (Orjatsalo *et al.*, 2018).

Ahondar en la respuesta del SNA mediante la exploración del sistema simpático/parasimpático en una unidad especializada de disautonomía, mediante pruebas fisiológicas cardiovasculares, de función sudomotora, etc, constituye una vertiente del síndrome de enorme relevancia y que también se abordó.

En definitiva, tratar de dar respuesta a todos estos aspectos expuestos con anterioridad, motivaron y justificaron este trabajo en el marco del programa de doctorado en neurociencias, y que paso a exponer.

1.2. Evolución histórica del síndrome

Cuando la fatiga es crónica y de origen desconocido asociada a otros síntomas ha recibido a lo largo de la historia múltiples nombres, por ejemplo: neurastenia, neuromiastenia epidémica, poliomielitis atípica, enfermedad de Akureyri, enfermedad de Islandia, síndrome de Da Costa o del corazón irritable, enfermedad del Royal Free, neuritis vegetativa, síndrome de agotamiento de combate, encefalomielitis miálgica benigna, síndrome de fatiga posviral, encefalopatía miálgica, encefalopatía de los núcleos del rafe, síndrome de mononucleosis crónica, síndrome de fatiga crónica, síndrome de disfunción neuroinmunendocrino, síndrome de la Guerra del Golfo y enfermedad de intolerancia al esfuerzo, entre otros. Si todos estos síndromes, referidos con anterioridad, o algunos de ellos, son el mismo o se superponen en parte, es algo que queda por aclarar (Murga&Lafuente., 2019).

Los médicos estadounidenses George Beard (1839-1883) y Edwin Van Deusen (1828-1910) describieron el concepto de neurastenia en sus publicaciones de 1869. Para Beard se trataba de una enfermedad funcional del cerebro, que consistía en un agotamiento ocasionado por un excesivo trabajo o tensión de tipo preferentemente mental (alta exigencia al sistema nervioso). Esta se presentaba principalmente en el hombre norteamericano de profesión liberal. Como causas predisponentes para este cuadro postuló: la dispepsia, las enfermedades cardiovasculares por conllevar una mala nutrición del cerebro, o los excesos sexuales, además de una cierta predisposición hereditaria y la influencia del clima. De acuerdo con los síntomas dominantes, diferenció diversas formas clínicas, por ejemplo: cerebral, espinal, gastrointestinal, cardíaca y genital o sexual. Ambos autores coincidieron en las causas, pero en cuanto a los síntomas Van Deusen incluyó: malestar, irritabilidad, depresión y melancolía. Posteriormente esta nomenclatura fue recogida por la psiquiatría como neurosis.

Resaltar que en el contexto de brotes epidémicos de naturaleza desconocida desde 1934 (Angeles City y California State - USA) que presentaron características de

poliomielitis, se acuñó el término de neuromiastenia epidémica. Se aludió a un conjunto de síntomas que incluían: fatiga, depresión, dolor, debilidad muscular, cefalea, parestesias, etc, y la anormal fatigabilidad muscular se presentó como la característica esencial (Parish., 1978, 1980). Durante la década (1945-1955), tuvieron lugar las epidemias: Akureyri Islandia (1948), Adelaide (Australia - 1949), New York State (1950), Middlesex Hospital (Londres - 1952), Coventry (Inglaterra - 1953), Durban (Sudáfrica - 1955), Royal Free Group of Hospitals (Londres - 1955).

Pues bien, la revista *The Lancet* (1956) publicó bajo el título; “*A New Clinical Entity?*”, un análisis de las características de estos brotes epidémicos de encefalitis de origen desconocido, diferenciándolos de otros procesos como la poliomielitis, la mialgia epidémica, la fiebre glandular, otras formas de encefalitis epidémicas y también con la histeria. Este artículo editorial sin autor conocido (será atribuido posteriormente a Donald Acheson), argumentó y propuso para todas estas enfermedades el término de *Encefalomiелitis Miálgica Benigna*. Estas epidemias o casos esporádicos presentaron las siguientes características comunes: síntomas y signos de daño cerebro y espinal (en mayor o menor grado), dolor muscular con paresia y calambres, trastornos emocionales durante la convalecencia, líquido cefalorraquídeo normal, compromiso (en algunas variantes) del sistema reticuloendotelial, curso crónico con deterioro en los casos severos y evolución relativamente benigna.

El término de Encefalomiелitis Miálgica Benigna, se refiere a un proceso de naturaleza inflamatoria cerebroespinal con dolor muscular, que no conduce a la muerte del sujeto (benigna). Esta nomenclatura fue bien acogida y sustituyó a otros con características similares como neuromiastenia epidémica, la enfermedad del Royal Free Hospital, la enfermedad de Akureyri o la poliomielitis atípica. La Royal Society of Medicine en su symposium de 1978 abordó algunos de los problemas que presentaba esta denominación. El primero, un 50% de los casos cursa sin dolor muscular, y el segundo, se refiere al término “benigna”, este es correcto en cuanto que no conduce al deceso de los enfermos, pero no refleja la severa incapacidad que la enfermedad ocasiona en los afectados. La alusión como “benigna” fue cayendo en desuso en la comunicación médica, si bien las clasificaciones continuaron incluyéndolo. En el referido symposium se concluyó que es una enfermedad con múltiples causas. En este sentido se apuntó a que una infección viral persistente (por coxsackie, varicela, influenza, Epstein-Barr, etc) y el daño al sistema inmune se postularon como las causas principales. También se aludió a otras etiologías como alteraciones en el metabolismo del sistema nervioso y muscular, asimismo una afectación de los núcleos del rafe y otras, quedando descartada la naturaleza psicósomática.

La Organización Mundial de la Salud (OMS), en 1969, clasificó la Encefalomiелitis Miálgica (EM) dentro del epígrafe del sistema nervioso central, Encephalomyelitis (chronic) (myalgic, benign) con el código 323 (CIE-8). Posteriormente, en 1978, apareció como Encefalomiелitis (CIE-9), unos años después en (CIE-10) se incluyó en otras enfermedades del sistema nervioso como Síndrome de Fatiga Posviral/Encefalomiелitis Miálgica Benigna (G93.3). En esta misma línea apareció en la última revisión del CIE-11

con el código 8E49. La fatiga como tal, se encuadra en el Capítulo XVIII (R00-R99) de la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-10): “Síntomas, signos y hallazgos anormales clínicos y de laboratorio, no clasificados en otra parte”, código R53 (astenia, debilidad) (World Health Organization, International Classification Disease- ICD).

Por su parte, un autor relevante como Melvin Ramsay (1901-1990) del Departamento de enfermedades infecciosas del Royal Free Hospital de Londres, describió los rasgos de la Encefalomiелitis Miálgica (EM), en los siguientes términos: “*un síndrome desconcertante con consecuencias trágicas*” (Ramsay., 1988). En 2011 se publicaron los criterios de “consenso internacional”, que establecieron como síntoma cardinal, el concepto inespecífico de “agotamiento neuroinmune posesfuerzo”. Junto a otros síntomas neurológicos, gastrointestinales, genitourinarios, inmunológicos y en los mecanismos de producción energéticos (Carruthers *et al.*, 2011).

El término Síndrome de Fatiga Crónica (SFC) apareció por primera vez en la literatura médica en 1988, fue propuesto por la División de Enfermedades Virales (The Centers for Disease Control and Prevention - CDC - USA). Se hizo referencia a un proceso de enfermedad con fatiga crónica (más de seis meses de evolución), de fácil fatigabilidad física y mental, y naturaleza desconocida. Asociada a otros síntomas como febrícula, adenopatías, dolor de garganta, etc, que reemplazó al término de Síndrome crónico de Epstein-Barr (Holmes *et al.*, 1988). Esta nomenclatura de Síndrome de Fatiga Crónica (SFC) no sustituyó a Encefalomiелitis Miálgica (EM), sino que ambos términos se equipararon en el primer symposium mundial celebrado en 1990 en la Universidad de Cambridge. Allí se sancionó la terminología actual de Síndrome de Fatiga Crónica/Encefalomiелitis Miálgica (SFC/EM).

Por otro lado, respecto a la naturaleza del síndrome, una de las conclusiones de la reunión fue clara, estableciendo que se trata de una enfermedad orgánica de origen desconocido (Hyde *et al.*, 1992). En este tiempo también se publicaron otros criterios diagnósticos, como los de Oxford que establecieron un subtipo de SFC, el Síndrome de Fatiga Posinfeccioso (Post-Infectious Fatigue Syndrome-PIFS) (Sharpe *et al.*, 1991). Poco después, en 1994, el CDC estableció los criterios diagnósticos llamados de “consenso internacional”, específicamente para el SFC (Fukuda *et al.*, 1994). Modificando los previamente descritos en 1988 por Holmes *et al.* En 2003, el Grupo Internacional para el estudio del Síndrome de Fatiga Crónica evidenció las ambigüedades de los criterios diagnósticos de 1994 estableciendo unas recomendaciones (Reeves *et al.*, 2003). En este mismo año un conjunto de expertos encabezados por el canadiense Carruthers (1933-2017) publicaron los Criterios de Consenso Canadienses (CCC), en este caso, bajo la nomenclatura dual de SFC/EM (Carruthers *et al.*, 2003). Hay que destacar que el grupo liderado por Carruthers, unos años más tarde, en 2011, aludió a la necesidad de separar claramente Encefalomiелitis Miálgica (EM) del Síndrome de Fatiga Crónica (SFC), proponiendo los criterios de “consenso internacional” para EM (aludidos con anterioridad). También indicó que los pacientes evaluados con los criterios de “consenso internacional” para SFC de Fukuda (1994) debieran ser reevaluados con estos nuevos criterios. La polémica sobre nomenclatura y criterios diagnósticos no acabará, de tal

forma, que en 2015 la Academia de Ciencias de EE.UU (Instituto de Medicina), propuso para estos estados de fatiga crónica idiopática el nombre de Enfermedad de Intolerancia al Esfuerzo (Systemic Exertion Intolerance Disease- SEID) (Clayton *et al.*, 2015).

En este contexto de nomenclaturas y propuestas de criterios diagnósticos, existen autores que han postulado englobar SFC/EM, junto a otras enfermedades (S. Fibromialgia, S. Intestino irritable, migraña, etc), bajo el concepto de síndromes de sensibilidad central (SSC). Se ha aludido como hipótesis a la sensibilización central como mecanismo fisiopatológico común a todos ellos (Meeus *et al.*, 2007a ; Yunus., 2008 ; Nijls *et al.*, 2012a ; Fleming *et al.*, 2015). La nomenclatura de SSC es claramente inespecífica e induce a confusión, pudiéndose dar otra visión según la percepción del investigador, como “*condiciones de dolor que se superponen*” como aludió Veasley *et al.* en 2015.

1.3. Epidemiología

La prevalencia de fatiga en nuestro entorno evaluada en atención primaria oscila entre el 6 al 32%, y para fatiga crónica (> 6 meses) es del 5-15% (Álvarez Villalba., 2015). En el SFC/EM los rangos son muy dispersos dependiendo de la autoría y metodología empleada (entre el 0.0052- 6.40%) (Johnston *et al.*, 2013). Asimismo, la prevalencia para el síndrome: en EE.UU es de 836.000 - 2.500.000 personas (Jason *et al.*, 1999, 2006), Reino Unido: 0.2% (Nacul *et al.*, 2011), Canadá: 407.869 sujetos, el 1.4% de la población mayor de 12 años (Statistics Canada., 2014), Japón: 1% (Hamaguchi *et al.*, 2011), Korea: 1.4% (Son., 2012). Valdez *et al.* indicaron en 2019 una cifra de 857/100.000 habitantes (0.85%), lo que apunta hacia una enfermedad relativamente común, y un metaanálisis realizado por Lim *et al.* en 2020 reflejó una prevalencia del 0.89%. En niños y adolescentes oscila en un rango del 0.1 - 0.5% (Rimes *et al.*, 2007; Nijhof *et al.*, 2011), en China (ciudad de Suzhou) en una edad de 10 a 18 años lo sufren el 0.9% (Shi *et al.*, 2018). Respecto a la incidencia anual, un estudio realizado en el Reino Unido comunica el 0.015% (Nacul *et al.*, 2011).

El síndrome afecta mayoritariamente adultos jóvenes con edades comprendidas entre los 20 y 40 años, en una relación para algunas series; mujer vs. hombre (4:1) (Afari *et al.*, 2003 ; Prins *et al.*, 2006). En cambio, otros autores, hayan una relación mujer vs. hombre (2:1) (Lim *et al.*, 2020). Se describen casos a cualquier edad (en un rango entre los 11 y 69 años), aparece con mayor frecuencia en etnia blanca (Jason *et al.*, 1999 ; Bierl *et al.*, 2004). La mayoría están asociados a mujeres caucásicas, con buena educación y nivel económico potencialmente alto (Jason *et al.*, 2009a). En un estudio sobre mil trescientas nueve personas enfermas, la Unidad de Fatiga Crónica del Hospital Vall d’Hebron (Cataluña) indica que el 91% son mujeres y 9% hombres (Faro *et al.*, 2016).

Los costes económicos directos e indirectos son muy elevados, cifrándose en los EE.UU entre 18 a 24 mil millones de dólares anuales (Jason *et al.*, 2008). El costo médico anual promedio por sujeto diagnosticado con SFC/EM en este país aludido (periodo 2012 – 2016) fue de 30.860\$, mientras en la población general corresponde a 7.760\$. Por encima del Lupus Eritematoso Sistémico (20.160\$) y la Esclerosis Múltiple (21.660\$) (Valdez *et al.*, 2019). El Centro para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC)

pone el acento en que SFC/EM ocasiona un evidente deterioro funcional (Unger *et al.*, 2016). Mirin *et al.* en su investigación del 2020 encontró que la carga socioeconómica para SFC/EM en EE.UU fue el doble que la del VIH/SIDA.

Los expertos de diecinueve países europeos en SFC/EM (European ME/CFS Research Network - EUROMENE) informan que los médicos de familia no conocen ni comprenden el síndrome, ocasionando retraso diagnóstico e infradiagnóstico, esto hace que sea muy difícil determinar la prevalencia e incidencia de la enfermedad y medir su impacto económico (Cullinan *et al.*, 2021). Todos estos datos analizados indican que el costo sociosanitario es elevado, pues conlleva cronicidad, discapacidad para desarrollar tareas con normalidad e imposibilidad para mantener una actividad laboral. También se acompaña de numerosas comorbilidades (Síndrome de Fibromialgia, Sensibilidad Química Múltiple, etc). En España no se han realizado estudios epidemiológicos al respecto, pero según el criterio mínimo de 1 caso por cada 1.000 habitantes, aludido en el Documento de Consenso Español, supone al menos 40.000 personas afectadas para el censo de la época, sospechándose además que exista infradiagnóstico (Arruti *et al.*, 2008).

Destacar que en el SFC/EM se comunican por parte de múltiples autores casos tanto de forma aislada como en brotes epidémicos (ej: posvirales) (Parish., 1980 ; Hyde., 1992 ; Monro&Puri., 2018). Este aspecto epidemiológico cobra especial relevancia en la actual pandemia por el virus SARS-CoV-2, donde entre el 10 - 30% de las personas infectadas no van a volver a la normalidad, teniendo una gran similitud la situación de COVID-19 prolongado (Long COVID) con este síndrome (Phillips&Williams., 2021).

La Tabla 1 refleja la disparidad de criterios y metodología empleada por diferentes autores para establecer la prevalencia del síndrome.

Año	Autor	País	Edad	Muestra	Método	Prevalencia(%)	Criterio
1990	Lloyd	Australia	todas	P	Pr	0.037	Australiano
1991	Ho-yen	UK	todas	P	Pr	0.13	1990 Ho-Yen
1992	Price	USA	18≤	P	R	0.0074 0.3	1988 CDC 1988 CDC
1993	Bates	USA	18≤	P	Pr	0.4 1.0	1991Oxford Australiano
1993	Gunn	USA	18≤	P	Pr	0.003	1988 CDC
1995	Jason	USA	18≤	C	Pr	0.20	1988 CDC
1995	Lawrie	UK	18≤	P	Pr	0.56	1991Oxford
1997	Dobbins	US	12-17	P	Pr	2.7	1988 CDC
1997	Reyes	USA	18≤	P	Pr	0.0052	1988 CDC
1997	Versluis	Netherlands	18≤	P	Pr	0.11 1.50	1988 CDC 1991Oxford
1998	Kawakami	Japan	18≤	C	Pr	0 1.50	1988 CDC 1994 CDC
1998	Steele	USA	18≤	C	Pr	0.23	1994 CDC
1999	Jason	USA	18≤	C	Pr	0.42	1994 CDC
2000	Jordan	US	5-17	C	Pr	2.05	1994 CDC
2002	Lindal	Iceland	19-75	C	Pr	0 4.80 2.40 1.40	1988 CDC Australiano 1991Oxford 1994 CDC
2003	Reyes	USA	18-69	C	Pr	0.235	1994 CDC
2003	Chalder	UK	5-15	C	Pr	0.19	1994 CDC
2004	Jones	US	12-17	C	Pr	0.338	1994 CDC
2004	Bierl	USA	18-69	C	Pr	1.197	1994 CDC
2005	Kim	Korea	18≤	P	Pr	0.60	1994 CDC
2005	Yiu	Hong Kong	20-50	C	Pr	6.40	1994 CDC
2006	Jordan	US	5-17	C	Pr	0.06	1994 CDC
2007	Rimes	UK	11-15	C	Pr	0.1 0.5	1994 CDC
2007	Njoku	Nigeria	18≤	C	Pr	0.678	1994 CDC
2007	Reeves	USA Brazil	18-59	C	Pr	2.54 1.60	2005 CDC
2009	Cho	UK	18-45	P	Pr	2.10	1994 CDC
2010	van't Leven	Netherlands	18≤	C	Pr	1.0	1994 CDC
2011	Bhui	UK	16-74	C	R	2.30	1994 CDC
2011	Hamaguchi	Japan	20-78	C	Pr	1.00	1994 CDC
2011	Nijhof	Netherlands	10-18	C	Pr	0.111	1994 CDC
2011	Nacul	UK	18-64	P	Pr	0.11 0.03	2003 CCC ECD

Tabla 1. Prevalencia para SFC/EM. Fuente: Johnston *et al.*, 2013.

a) Muestra: P (atención primaria) ; C (comunidad). **b) Método:** Pr (prospectivo) ; R (retrospectivo) **c) Criterio:** Centers for Disease Control and Prevention(CDC): Holmes *et al.*, 1988 ; Fukuda *et al.*, 1994 ; Reeves *et al.*, 2005. Canadian Consensus Criteria (CCC): Carruthers *et al.*, 2003. Criterios Oxford: Sharpe *et al.*, 1991. Criterios Australianos: Lloyd *et al.*, 1990. Epidemiological Case Definition (ECD): Osoba *et al.*, 2007. Ho-Yen *et al.*, 1990.

1.4. Manifestaciones clínicas

El caso típico del síndrome aparece habitualmente de forma aguda, e incluso súbita, en una persona previamente sana. A menudo comienza tras la convalecencia de un proceso generalmente de enfermedad aguda, en algunos casos, tras mononucleosis infecciosa o estrés agudo, que dará paso al agotamiento intenso junto a un conjunto de síntomas (Arruti *et al.*, 2008), pero puede presentarse de forma gradual durante meses o incluso años (Fukuda *et al.*, 1994).

La esfera de la sintomatología, se observa en la Figura 1, reflejada por múltiples autores a lo largo de los años en sus comunicaciones (Fukuda *et al.*, 1994 ; Carruthers *et al.*, 2003 ; Carruthers *et al.*, 2011 ; Clayton *et al.*, 2015 ; Jason *et al.*, 2015a ; Morris *et al.*, 2017 ; Monro&Puri., 2018 ; Tomas *et al.*, 2018 ; Rivera *et al.*, 2019 ; Jeffrey *et al.*, 2019 ; Bjørklund *et al.*, 2019), es la siguiente: fatiga, enfermedad posesfuerzo, disfunción neurocognitiva, del sistema inmune y neuroendocrino, manifestaciones del SNA, dolor, alteraciones del sueño, otras manifestaciones (cardíacas, gastrointestinales, oculares, emocionales, etc).

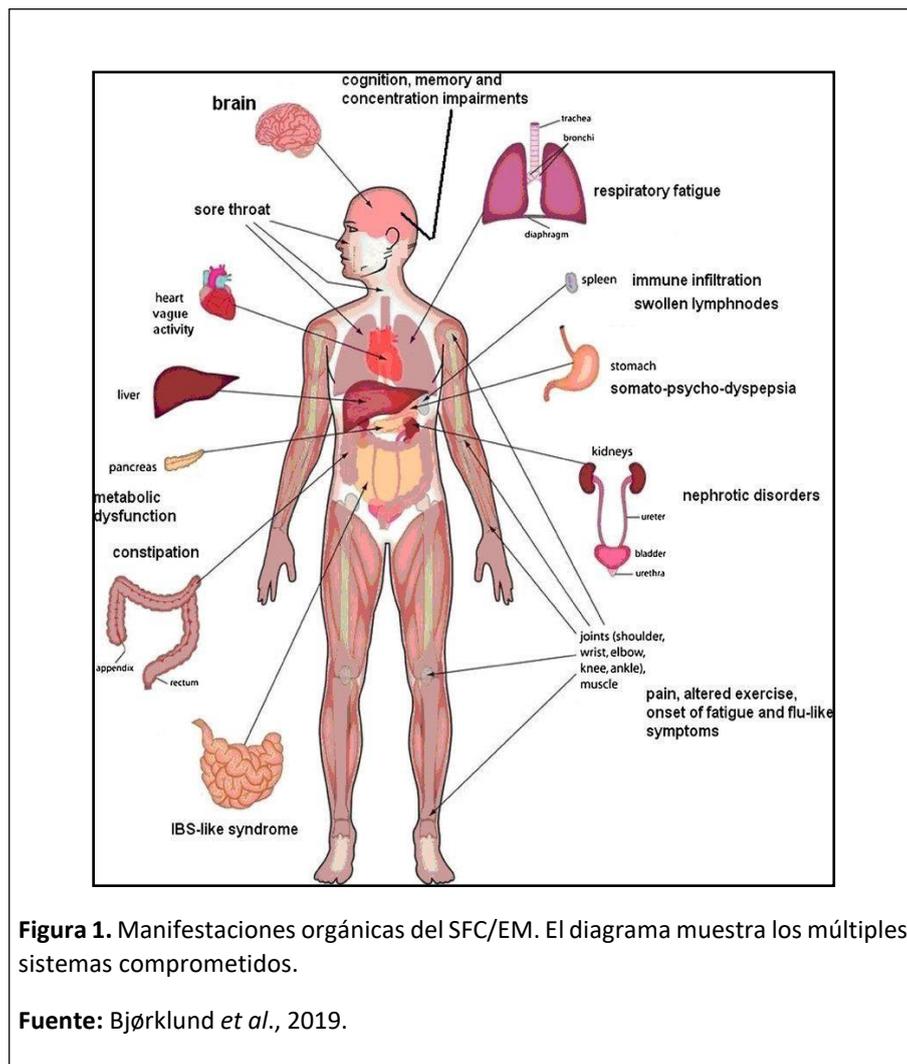


Figura 1. Manifestaciones orgánicas del SFC/EM. El diagrama muestra los múltiples sistemas comprometidos.

Fuente: Bjørklund *et al.*, 2019.

1.4.1. Fatiga

Los términos fatiga, astenia o cansancio son sinónimos desde el punto de vista clínico. La palabra “fatiga” proviene etimológicamente del latín y significa: “cansarse” (lat. *fatigare*) o “estar saciado o extenuado” (lat. *ad fatim, affatum*). El término astenia procede del griego α [a]: “carecer”, y σθένος [sthénos]: “fuerza”, “poder” (Oxford University Press., 2017).

Se trata de un síntoma subjetivo, polisémico y de compleja objetivación, que implica a menudo sensaciones vagas. Losilla&Sobrino. (2011) han definido la fatiga como *“la sensación subjetiva de falta de energía o agotamiento físico y/o mental, debilidad, durante o después de las tareas habituales. No necesariamente asociado a actividad física, conlleva la disminución de la capacidad para hacer vida normal o tener que esforzarse para realizar actividades habituales”*. La fatiga (física y mental), ha sido denominada por la Japanese Society of Fatigue Science como *“una disminución en la capacidad y eficiencia, de la actividad física y mental, ocasionada por actividad excesiva, o bien, alguna enfermedad. Se acompaña a menudo de una sensación de incomodidad, necesidad de descanso, y disminución en la motivación”* (Kitani., 2011). Tiene un componente multidimensional, afecta tanto aspectos emocionales, como de cognición (concentración, motivación), sensoriales (percepción) y motores (actividad física). Aparece asociada tanto a enfermedad física como mental, y constituye un mecanismo de protección homeostática cuando se instaura de forma aguda. En relación al tiempo de evolución, la fatiga puede encuadrarse en categorías: fatiga aguda (< 1 mes), fatiga prolongada (> 1 mes), fatiga crónica (> 6 meses) (Mears *et al.*, 2004).

Dentro de este concepto de fatiga, se puede diferenciar (aunque están estrechamente relacionados) una fatiga “periférica” y otra “central”. La fatiga “periférica o muscular” ha sido enunciada tal que *“una disminución de la fuerza máxima o producción de energía en respuesta a la actividad contráctil. Se ven implicadas aquellas estructuras que participan en la fisiología muscular, y clínicamente referido por una sensación de debilidad”* (Gandevia., 2001). Respecto a la fatiga “central”, se trata de una *“sensación sostenida de cansancio, que no se relaciona de forma directa con la realización de actividad física aunque la empeora desproporcionadamente y no mejora con el reposo. Los pacientes se sienten cansados a primera hora de la mañana, se acompaña de una incapacidad para realizar cualquier actividad, cursa tanto con quejas de debilidad física como cognitiva, y aparece como la integración de emociones, volición, cognición y motilidad”* (Sáez Francás., 2012). Otro aspecto a resaltar dentro de esta fatiga “central” es la fatiga “mental”, es decir, *“un estado psicobiológico causado por periodos prolongados de actividad cognitiva exigente”* (Desmond *et al.*, 2001 ; Job *et al.*, 2001).

La fatiga en SFC/EM habitualmente es de debut definido, idiopática, de carácter crónico (> 6 meses de duración), severa (reduce al menos un 50% las actividades generales del sujeto tanto físicas como mentales) (Fukuda *et al.*, 1994). La percepción de cansancio no se relaciona con la actividad física o mental, aunque la misma agrava la fatiga y no desaparece totalmente con el descanso o sueño. Se trata de un estado

permanente de enfermedad, de malestar general continuo. Habitualmente con fluctuación en su intensidad: intradía, interdía y por temporadas (estacional). El sujeto indica que “*quiere pero no puede*” realizar actividades con normalidad. Esta fatiga se acompaña de un conjunto de síntomas como dolor (mialgias, poliartralgias no inflamatorias, cefaleas, algias faciales, etc), problemas de atención y memoria, mareos, intolerancia a cambios de temperatura, entre otros.

Investigaciones mediante Resonancia Magnética funcional (RMf) analizando la señal Blood-oxygen-level-dependent (BOLD), relacionan áreas cerebrales implicadas en esta fatiga con la corteza prefrontal (de Lange *et al.*, 2008). Posteriores comunicaciones apuntan hacia a un compromiso del sistema nervioso, neurotransmisores, sus receptores y transportadores, así como diversos circuitos neurales como el cortico-tálamo- estriado, entre otros (Maksoud *et al.*, 2020). Asimismo se relacionan también con el síndrome factores neuroinmunes (citoquinas proinflamatorias, factores del complemento C4) (Jason *et al.*, 2015a), e implicación de receptores Toll-like y activación de microglía (Morris *et al.*, 2015).

Landi *et al.* (2016) pusieron en evidencia una reducción en sangre periférica de la concentración circulante de citoquinas; IL-16, IL-7, VEGF-A, manifestando su importancia fisiológica en el síndrome, pero otros autores resaltan las enormes variaciones en la metodología de su medición, esto hace improbable que se pueda determinar su papel, y establecer un perfil diagnóstico de citoquinas así como terapéutico (VanElzakker *et al.*, 2019 ; Yang *et al.*, 2019).

La biología de los neurotransmisores tiene gran relevancia. Vassallo *et al.* (2001) encuentran una actividad elevada de serotonina presináptica y alteraciones en el metabolismo cerebral del neurotransmisor. En este sentido y empleando Tomografía de positrones (PET), Yamamoto *et al.* (2004) hay una disminución en la densidad de sus transportadores cerebrales (5-HTTs) en corteza cingular anterior rostral y disminución de los receptores 5-HT1A acentuadamente en hipocampo (Cleare *et al.*, 2005). Estos hallazgos ponen en relieve la importancia de este neurotransmisor. En contraste con la depresión, Bakheit *et al.* en 1992 reflejaron que los pacientes con SFC/EM tienen un nivel anormalmente alto de serotonina en el cerebro que pudiera contribuir a la fatiga “central” persistente. Un estudio en el año 2000 comunicó que con la administración de antagonistas de la serotonina frente al receptor 5-HT3 (receptor excitador ionotrópico) un tercio de los pacientes mejoraron (Spath *et al.*, 2000). La vía de la kinurenina se ha visto implicada en esta fatiga “central”, lo que puede ser un link entre fatiga, dolor y depresión al verse comprometido el metabolismo de la serotonina (Yamashita *et al.*, 2014 ; Yamashita *et al.*, 2017). El triptófano es un aminoácido esencial que actúa como precursor de la síntesis de serotonina (5-HT) y de la principal ruta metabólica que regula su concentración, la vía de kinurenina. Este aminoácido es degradado mediante las enzimas triptófano 2,3-dioxigenasa (TSO) e indolamina 2,3-dioxigenasa (IDO) a kinurenina, compuesto central de esta ruta metabólica. De tal forma, que pacientes con otras enfermedades como el Lupus Eritematoso Sistémico que también se asocia a fatiga (90% de las mujeres) para (Pettersen *et al.*, 2010), se observa un aumento de la actividad

metabólica de la enzima IDO que promueve citoquinas proinflamatorias responsables del agotamiento (Åkesson *et al.*, 2018).

Por otra parte, diversos neurotransmisores también se han visto implicados, como la dopamina. Miller *et al.* en 2014 reflejaron una activación significativamente menor del núcleo caudado y núcleo pálido ambos derechos mediante RMf, correlacionándose con aumento de fatiga mental y general en dieciocho sujetos enfermos con el síndrome. Destacar el estudio que realizó Chen en 2017 con RM 7 Tesla (espectroscopía), poniendo de manifiesto un estado metabólico hiperactivo con disminución del neurotransmisor GABA (en corteza cingular anterior) y elevación del glutamato, glutamato+glutamina (en el núcleo putamen).

Se ha tratado de conocer el papel del sistema nervioso en esta fatiga mediante un modelo animal (rata), inducido inmunológicamente con inyección del ácido poliinosínico: policitidílico. En este modelo se ocasiona un aumento de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica con activación de las células gliales a través de la señalización del receptor Toll-like (TLR3). Esta activación provoca la expresión del transportador de serotonina (5-HTT) en los astrocitos, reduciendo los niveles extracelulares de este neurotransmisor (5-HT) con menor activación de su receptor 5-HT1A (receptor inhibitorio acoplado a proteínas G), siendo responsable de la fatiga (Noda *et al.*, 2018). Una reciente investigación empleando ratas destaca la relevancia de los metabolitos neuroactivos del triptófano (vía kinurenina), aludido con anterioridad, como una de las principales causas de fatiga “central” (Yamashita., 2020).

En la Figura 2 se analiza la neuroanatomía de aquellas regiones cerebrales obtenidas mediante RMf utilizando la señal BOLD. A los sujetos se les estimuló mediante videoclips que mostraban situaciones de fatiga, ansiedad y relajación (Caseras *et al.*, 2008). Obteniendo los resultados que se describen a continuación.

Aumento de la actividad metabólica en:

- **Circunvolución parahipocampal.** Incluye el uncus (parte anterior del giro parahipocampal) y el subículo. Esta circunvolución presenta un trayecto posteromedial al lóbulo temporal para convertirse en el istmo del giro cingulado. Forma parte del Sistema Límbico que presenta anatómicamente tres regiones: una exterior constituida por la circunvolución parahipocampal y cingulada, otra media correspondería al hipocampo y al indusium griseum, y por último, una interna compuesta por la fimbria y el fórnix. Este sistema participa en el aprendizaje, la memoria y en el comportamiento emocional, con influencia en los sistemas neuroendocrino y autónomo.
- **Corteza occipital.** Corresponde al área visual primaria y de asociación visual.
- **Corteza parietal.** Ubicada tras la cisura de Rolando, percibe estímulos somatosensoriales, contribuye en la atención y la conciencia.

- **Circunvolución cingulada posterior.** La corteza del cíngulo, es una estructura ubicada por encima del cuerpo caloso a lo largo de las paredes mediales de los hemisferios cerebrales, delimitada en su porción superior por la cisura cingulada o marginal, y próxima a la circunvolución parahipocampal en el istmo detrás del esplenio del cuerpo caloso. Se divide en dos porciones, una más anterior, conocida como corteza del cíngulo anterior, y otra posterior, denominada corteza del cíngulo posterior. Las regiones rostrales y ventrales de la corteza cingular anterior desempeñan funciones en el procesamiento emocional y la regulación del estado de ánimo, mientras que las dorsales se encuentran más involucradas en el control cognitivo y motor. La corteza cingulada posterior, desempeña un papel clave en el mantenimiento de la atención.

Disminución de la actividad metabólica en:

- **Corteza prefrontal** (dorsolateral y dorsomedial). El lóbulo frontal está constituido por una corteza motora, premotora y prefrontal. La corteza prefrontal, se localiza en la parte más rostral de este lóbulo. Puede dividirse en dos regiones principales: orbitomedial y dorsolateral. La región orbitomedial está implicada en el comportamiento emocional/motivacional, mientras que la dorsolateral participa en la organización del comportamiento, el lenguaje y el razonamiento. La integración temporal y la memoria de trabajo son funciones controladas por la región dorsolateral. Además, la corteza prefrontal participa en funciones sensorimotoras y viscerales.

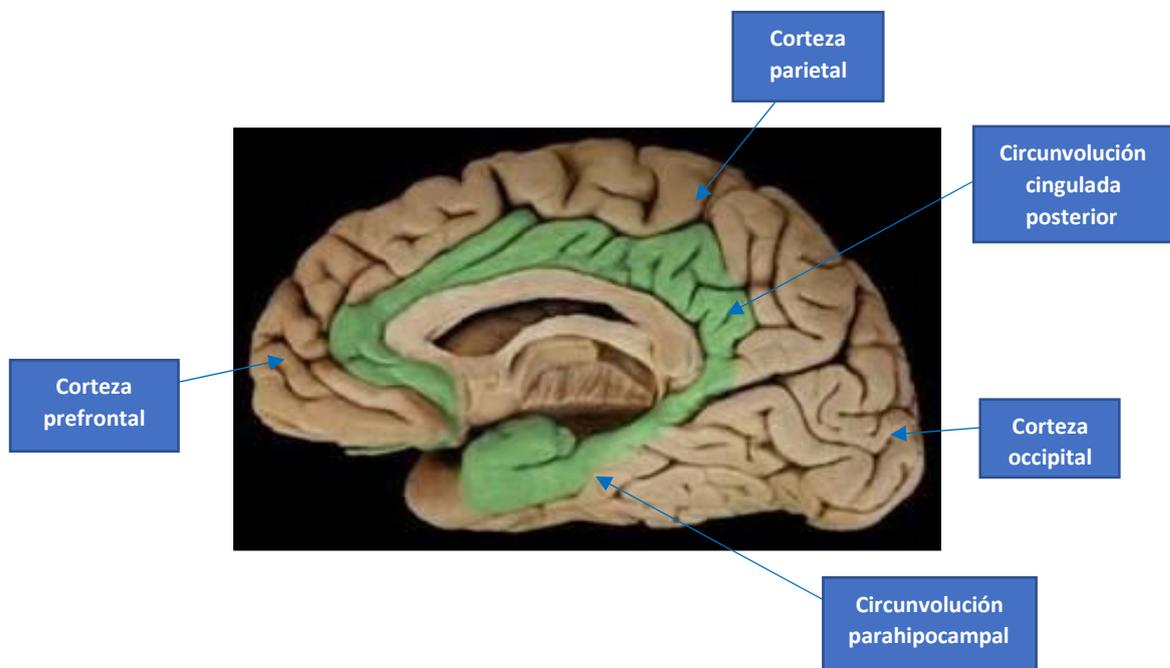


Figura 2. Regiones cerebrales implicadas en fatiga para SFC/EM. Visión sagital del encéfalo, cara interna. Imagen recuperada de <https://www.google.es/search?q>.

1.4.2. Enfermedad posesfuerzo

El malestar posesfuerzo es una característica esencial, el agotamiento severo físico y mental tras esfuerzo. Brown&Jason (2020) indicaron en su metaanálisis que se considera un criterio cardinal del síndrome. Se puede acompañar de dolor, déficits cognitivos y otros síntomas tras esfuerzo. Junto a una lenta recuperación. Este fenómeno no se explica por desacondicionamiento físico, sedentarismo o simulación. El retorno a la línea base (“estado habitual de enfermedad”) tras esfuerzo, puede durar días, semanas, meses, o bien suponer un empeoramiento persistente de la enfermedad. Un aspecto a considerar es que el inicio del agravamiento posterior al esfuerzo en ocasiones no sucede al instante, sino aproximadamente a las 24 horas del mismo (Nijs *et al.*, 2010 ; VanNess *et al.*, 2010 ; Holtzman *et al.*, 2019).

Se ponen de manifiesto respuestas cardiopulmonares anormales presentes en este síndrome para explicar el fenómeno (Snell *et al.*, 2013 ; Vermeulen *et al.*, 2014). También se ha comunicado un aumento de metabolitos del estrés oxidativo (Jammes *et al.*, 2005 ; Gerwyn *et al.*, 2017 ; Germain *et al.*, 2018), dificultad en la capacidad de generar ATP (Lengert *et al.*, 2015), deterioro funcional del complejo enzimático piruvato deshidrogenasa con un aumento del lactato tras esfuerzo (Fluge *et al.*, 2016), y disminución de creatinquinasa (CK) (Nacul *et al.*, 2019). Estos hallazgos no aparecen en todos los enfermos.

Existen parámetros fisiológicos para evaluar un esfuerzo máximo (fatiga posesfuerzo), los más utilizados son: el consumo de oxígeno, la frecuencia cardiaca, el cociente respiratorio, la concentración de lactato, y en menor proporción la escala subjetiva de percepción del esfuerzo realizado o escala de Borg. Todos estos datos son útiles para establecer el grado de compromiso funcional en estos enfermos (Jiménez Herranz., 2014).

En la Figura 3 se recogen las regiones cerebrales implicadas en este síntoma, las mismas fueron registradas con RMf, donde existe una mayor actividad metabólica a una tarea auditiva tras esfuerzo físico en la corteza frontal inferior derecha, corteza cingulada antero-medial (bilateral), corteza temporal superior y corteza parietal superior e inferior (bilateral) (Cook *et al.*, 2017).

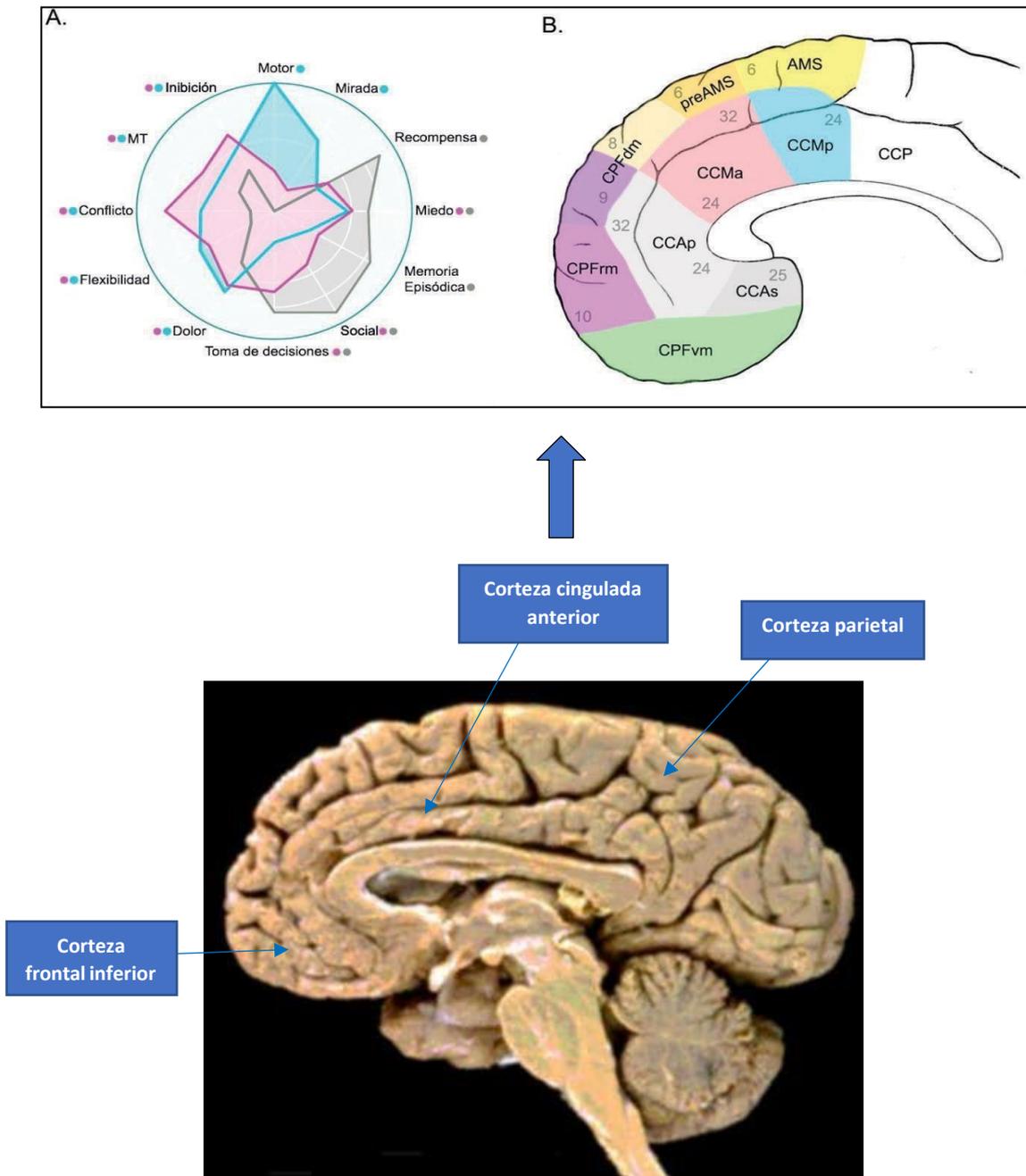


Figura 3. Regiones cerebrales implicadas en enfermedad posesfuerzo. Visión sagital del encéfalo, troncoencéfalo y cerebelo, en su cara interna.

Imagen recuperada de http://biologismos.blogspot.com/2007/06/blog-post_8936.html.

En la imagen superior, en detalle las divisiones anatomofuncionales de la Corteza cingulada anterior:

- **A.** Funciones emocionales, cognitivas y motoras, en su porción ventral (gris), medial (rosa), y posterior (azul) respectivamente.
- **B.** CCAs: Corteza del cíngulo anterior subcallosa (gris oscuro); CCAp: Corteza del cíngulo anterior pregenual (gris claro); CCMa: Corteza del cíngulo medial anterior (rosa oscuro); CCMp: Corteza del cíngulo posterior (azul); CCP: Corteza del cíngulo posterior; AMS: Área motora suplementaria; preAMS: Área motora presuplementaria; CPFDM: Corteza prefrontal dorsomedial; CPFrm: Corteza prefrontal rostromedial; CPFVM: Corteza prefrontal ventromedial.

Fuente figura superior: Guzmán-Ramírez *et al.*, 2018.

1.4.3. Trastornos neurocognitivos

Dentro de las manifestaciones neurológicas que acompañan al síndrome, los trastornos cognitivos son preponderantes y se reflejan en el metaanálisis que hizo Cockshell *et al.* (2010) concluyendo que el déficit cognitivo es un hallazgo primario independientemente del estado afectivo emocional del enfermo, comprometiendo la atención, memoria y tiempo de reacción, no apareciendo déficit motor, de vocabulario, razonamiento y funcionamiento global. Comunicaciones y análisis posteriores encuentran también un déficit en la atención (Natelson., 2013 ; Sulheim *et al.*, 2015 ; Cockshell *et al.*, 2015 ; Santamarina Pérez., 2015 ; Cvejic *et al.*, 2016 ; Sebaiti *et al.*, 2022). Un marcador de viabilidad neuronal lo constituye el N.acetilaspártato (NAA), que en la corteza prefrontal empleando RM (espectroscopía) está disminuido (\downarrow NAA/Cr) en estos pacientes. Esta región corresponde anatómicamente a un área de control cognitivo, pudiendo ser un metabolito (NAA) a valorar (biomarcador) para entender la disfunción cognitiva subyacente (van der Schaaf *et al.*, 2017). Hoy en día existe consenso que el trastorno cognitivo presente en el SFC/EM se manifiesta esencialmente en la atención y concentración. La depresión como comorbilidad asociada al síndrome no es responsable de estas alteraciones en el rendimiento cognitivo relacionándose con la disautonomía. La variabilidad de la frecuencia cardiaca es una medida del control autonómico cardiovascular, los pacientes con esta variabilidad más baja mostraron un déficit en varias tareas neurocognitivas (Robinson *et al.*, 2019).

La Figura 4 muestra el modelo de atención propuesto por Posner&Rothbart. (2007). Consiste en un conjunto de regiones cerebrales y neurotransmisores:

- **Alerta:** área frontal, área posterior, tálamo (noradrenalina). **Orientación:** campo óculofrontal, lóbulo parietal superior, cisura temporoparietal, pulvinar, colículo superior (acetilcolina). **Ejecutiva:** córtex prefrontal, circunvolución cingulada anterior (dopamina).

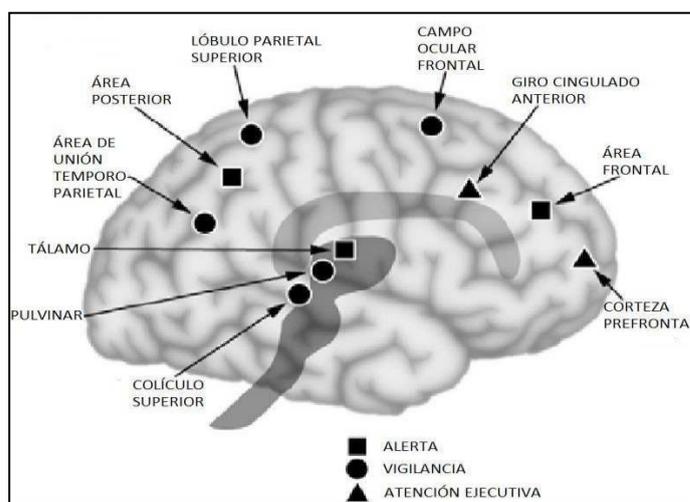


Figura 4. Modelo de atención. Visión lateral externa del encéfalo. Imagen recuperada de <https://www.researchgate.net>. **Fuente:** Posner&Rothbart., 2007.

1.4.4. Dolor

El dolor es altamente prevalente en la población con SFC/EM. Hasta el 94% presenta dolor muscular, y el 84% dolor en las articulaciones (Jason *et al.*, 1999). El dolor muscular es el síntoma más referido (68%) de entre los síntomas dolorosos en una muestra de pacientes con SFC/EM (N=50). La intensidad del dolor con la Escala EVA es de (43.2±20.8 mm) (Marshall *et al.*, 2010). También es relevante el dolor de cabeza, por encima del 80% sufren de este dolor (Ravindran *et al.*, 2011). Pueden aparecer dolores de cabeza crónicos, a menudo implican dolor de los ojos, detrás de los ojos o en la región occipital, puede estar asociado con tensión muscular cervical (cefalea tensional). Son frecuentes las algias faciales y el dolor de garganta sin encontrar causa aparente que lo justifiquen. Se puede experimentar dolor de tipo no inflamatorio en los músculos, uniones músculotendinosas, articulaciones, abdomen o en el pecho, y tener un carácter fijo o migratorio. Existen pacientes que no tienen dolor o bien este es muy leve (Carruthers *et al.*, 2011). El dolor ocasiona altos niveles de discapacidad en estos sujetos (Nijs *et al.*, 2003, 2004).

Los factores musculoesqueléticos periféricos son poco probables que sean responsables del dolor, más bien, pudieran estar relacionados con la sensibilización central, esta hipótesis está respaldada por los hallazgos de hiperalgesia generalizada y analgesia endógena disfuncional en reposo frente a estímulos térmicos nocivos (Nijs *et al.*, 2012b). La condición de dolor en SFC/EM se solapa a menudo con el S. Fibromialgia (SFM), un síndrome que cursa con dolor generalizado de naturaleza desconocida, entre otros síntomas. En este sentido, los pacientes con SFC/EM muestran una disminución en la perfusión del troncoencéfalo, mientras en SFM se relaciona con en el tálamo y el núcleo caudado, además, la sustancia P está elevada en muestras de líquido cefalorraquídeo de pacientes con SFM y no en SFC/EM, aspectos reflejados en una revisión sistemática (Meeus *et al.*, 2007b).

Para una mejor comprensión del fenómeno doloroso la Figura 5 describe las vías neuroanatómicas del dolor y analgesia endógena.

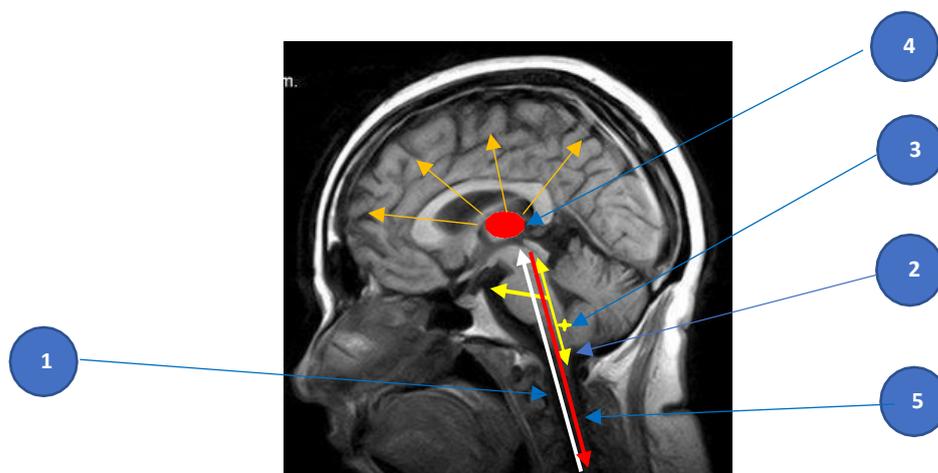


Figura 5. Vías de dolor y analgesia endógena. Visión sagital del cerebro con RM. Imagen recuperada de <https://radiologia2cero.com>. **Fuente:** Gould., 2015 ; Serra Catafau., 2007.

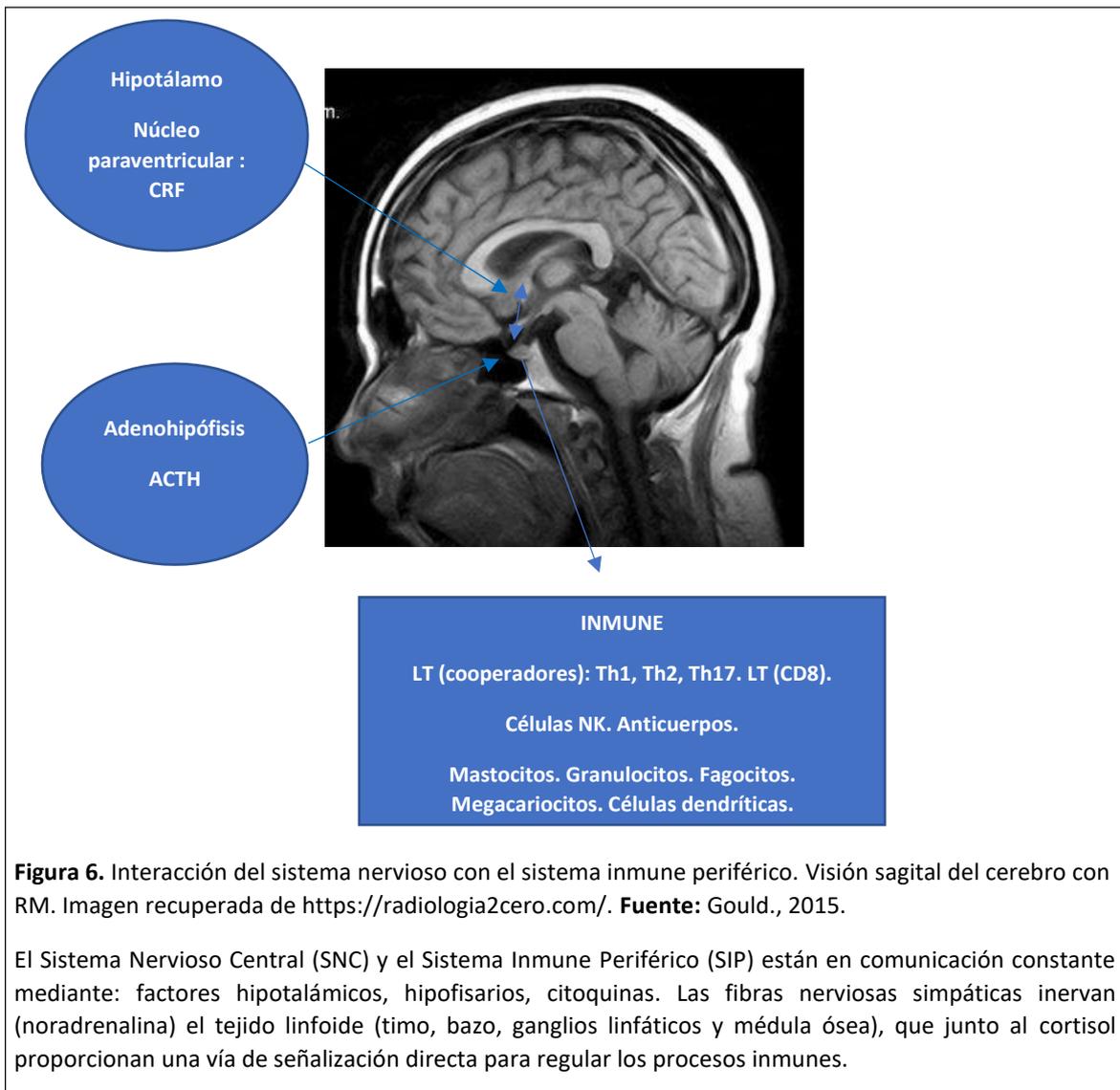
Este sistema presenta la siguiente estructura:

1. Tracto anterolateral (blanco): No constituyen un grupo homogéneo de fibras, proceden (50%- lámina I, 25%-láminas IV, V, 25%- láminas VII, VII). **Sistema medial** (paleoespinalámico), se encarga de aspectos afectivo-motivacionales del dolor, está mediado por fibras tipo C, es un dolor urente, quemante (2º dolor). Se proyecta al núcleo dorsomedial y núcleos intralaminares del tálamo. **Sistema lateral** (neoespinalámico), procesa aspectos sensitivo-discriminativos, intervienen fibras tipo Adelta (1º dolor). Proyecta sus axones al núcleo ventral posterolateral talámico. Otros tractos, como el espinoreticular y espinomesencefálico se originan en neuronas del asta dorsal de la médula espinal, se decusan y acompañan al tracto espinalámico de forma ascendente, terminan en la formación reticular bulboprotuberencial. En ésta se localizan centros vitales de regulación cardiovascular, entérico y respiratorio, reflejos somatoviscerales, entre otros, destacando el núcleo solitario y los núcleos parabraquiales, que alcanzan también la sustancia gris periacueductal y el colículo superior. A través de vías indirectas establecen sinápsis con el hipotálamo (fibras retículo hipotalámicas) o directamente (fibras espinohipotálamicas). **2. Núcleos troncoencefálicos del Nervio trigémino (V par craneal) (amarillo).** Se encargan de la masticación, transmisión de tacto, propiocepción y sensación termoalgésica de la cabeza al sistema nervioso. Tiene los siguientes núcleos; Núcleo motor. Núcleos sensitivos; N. sensitivo principal, N.espinal (n.caudal, n.oral, n.interpolar), N. mesencefálico. **3. Núcleo caudal (cruz amarilla).** Es crucial en la integración de estímulos nociceptivos, asciende por el tracto ventral del trigémino (cruzado) y hace sinápsis en el núcleo ventral postero-medial talámico. **4. Tálamo (Rojo).** Centro de integración somato-sensorial (3ª neurona), se proyecta a través de la cápsula interna, a la corteza cerebral (somatosensorial; S1, S2, ínsula, corteza prefrontal, corteza cingulada anterior) encargadas de los diversos aspectos del dolor (sensorial, emocional, evaluativo). **5. Sistema de analgesia endógena (rojo).** Proyecciones desde la corteza cerebral, sistema límbico e hipotálamo hacia el mesencéfalo; sustancia gris periacueductal, núcleos dorsales del rafe y formación reticular, bulbo; núcleo magno del rafe con proyecciones al asta dorsal de la médula (lámina I- V). Este sistema descendente tiene tres componentes mayores interrelacionados funcionalmente; sistema opioide, serotoninérgico y noradrenérgico (locus coeruleus).

Neurotransmisores: Son múltiples los neurotransmisores que intervienen en la modulación nociceptiva; aminoácidos excitadores (glutamato, aspartato), purinas (ATP) y neuropéptidos (VIP, sustancia P, neuropéptido Y...etc), monoaminas (noradrenalina, dopamina, serotonina), histamina, vasopresina-oxitocina, opioides endógenos, cannabinoides, etc.

1.4.5. Sistema inmune

Los pacientes presentan síntomas similares a la gripe (malestar general, sensación de fiebre/febrícula, etc), que pueden ser recurrentes o crónicos, y empeorar con el esfuerzo, por ejemplo: dolor de garganta. Puede aparecer también una mayor susceptibilidad a infecciones virales, con periodos de recuperación prolongados, asimismo, reactivaciones infecciosas, intolerancias alimenticias y a tóxicos (ej: fármacos) (Carruthers *et al.*, 2011). En 2012 un estudio longitudinal de doce meses encontró una disminución de la función inmune, lo que sugiere una mayor susceptibilidad a infecciones virales u otras, relacionándose con una menor actividad de las células NK (Brenu *et al.*, 2012), pero revisiones sistemáticas realizadas por diversos autores no determinan biomarcadores inmunes reproducibles de la enfermedad (Lorusso *et al.*, 2009 ; Nijs *et al.*, 2014 ; Clark *et al.*, 2017). En la Figura 6 se observa la estrecha relación entre el sistema nervioso e inmune, definiéndose el síndrome como una disfunción neuroinmunendocrina, con especial relevancia del Sistema Nervioso Autónomo(SNA).



1.4.6. Trastornos del sueño

Los patrones de sueño alterados constituyen un aspecto clave. El insomnio, sueño prolongado, dormir la mayor parte del día y estar despierto por la noche, frecuentes despertares, pesadillas, siestas a medio día, así como, sueño “no reparador” (estar fatigado independientemente de la duración del sueño) son habituales. Somnolencia diurna, despertarse con sensación de agotamiento e incapacidad para realizar tareas cotidianas, son síntomas característicos y fueron reflejados en 2018 con una muestra de (N=1455) (Castro Marrero *et al.*, 2018). Ferré en la revisión sistemática que hizo sobre el sueño, los múltiples autores analizados encuentran que los hallazgos polisomnográficos se refieren a baja eficiencia de sueño, latencia prolongada de sueño, descenso del sueño lento superficial (N1, N2), reducción del sueño REM, aumento del sueño REM, despertares intrasueño, aumento del sueño lento profundo (N3) (Ferré., 2018). La Figura 7 analiza las diversas regiones cerebrales que intervienen en el sueño.

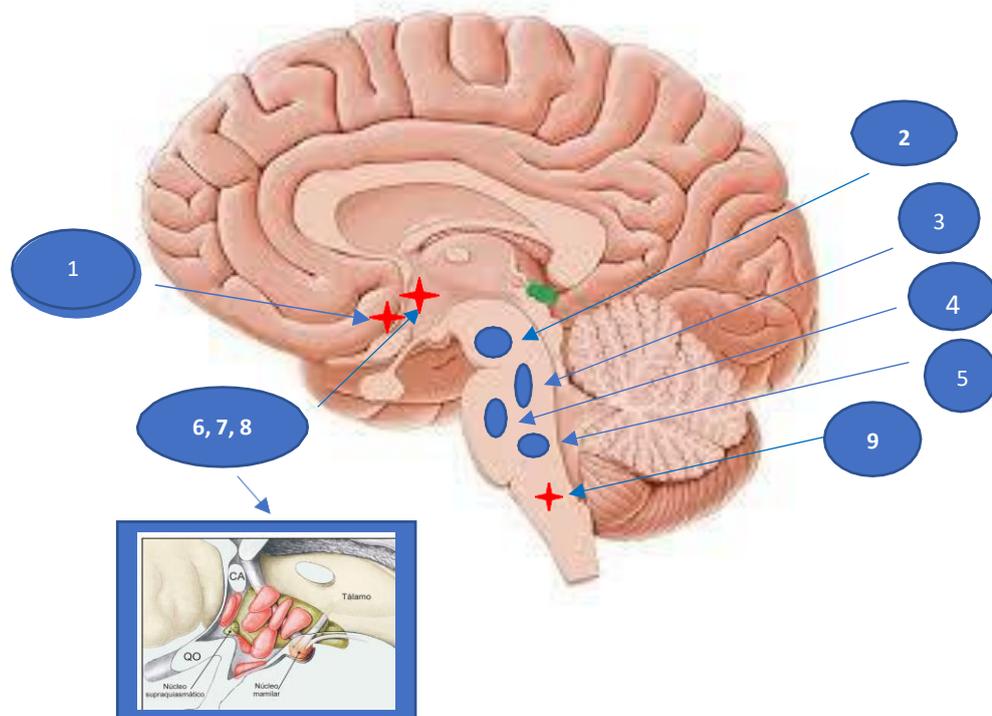


Figura 7. Regiones del Sistema Nervioso Central que participan en el sueño. Visión sagital del encéfalo, troncoencéfalo y cerebelo, cara interna. Imagen recuperada de <https://www.lapsicologaonline.com>, <http://www.ugr.es/~mazafratema7.htm> (recuadro).

Regiones del estado de alerta: 1. Núcleo basal de Meynert- colinérgico. 2. Área tegmental ventral, neuronas dopaminérgicas. 3. Locus coeruleus, neuronas noradrenérgicas. 4. Núcleo tegmental laterodorsal y pedúnculo pontino, neuronas colinérgicas. 5. Núcleo dorsal y medial del rafe, neuronas serotoninérgicas. 6. Hipotálamo posterolateral, neuronas hipocretinérgicas/orexinas. 7. Núcleo tuberomamilar hipotalámico, neuronas histaminérgicas. **Regiones inductoras del sueño:** 8. Región preóptica del hipotálamo. 9. Zona reticular bulbar. **Regulador circadiano:** Núcleo supraquiasmático (hipotálamo). En verde la glándula pineal, implicada en los ritmos sueño vigilia. Dentro del recuadro: Núcleo supraquiasmático, Núcleo mamilar, tálamo, CA- comisura anterior, QO- quiasma óptico. **Fuente:** Torterolo *et al.*, 2010.

1.4.7. Sistema Nervioso Autónomo

Son múltiples las manifestaciones reflejadas: mareos (intolerancia ortostática, taquicardia ortostática postural), palpitaciones, vasomotores (cambios de color en las extremidades), secretomotores (sequedad de mucosas), problemas digestivos (estreñimiento/diarrea), vejiga (incontinencia urinaria y urgencia miccional), pupilares (problemas de enfoque, molestias de la luz, etc), náuseas, zumbidos en los oídos, etc, están estrechamente relacionados con una disfunción del Sistema Nervioso Autónomo (SNA) (Carruthers *et al.*, 2011 ; Ahmed., 2017, 2018 ; Bozzini *et al.*, 2018). Un desbalance simpático/ parasimpático, con predominio simpático apunta hacia un claro compromiso del SNA reflejado en una revisión sistemática (Van Cauwenbergh *et al.*, 2014). El metaanálisis que realizaron Nelson *et al.* en 2019 también va en esa misma dirección.

El SNA es el responsable junto al sistema endocrino del mantenimiento de la homeostasis, destacar también el papel del sistema nervioso entérico. Este sistema presenta fibras aferentes (sensitivas), eferentes (motoras o secretoras), fibras mielínicas y amielínicas, y ganglios, asimismo una división simpática (toracolumbar) y otra parasimpática (craneosacra). A continuación se exponen síntomas que aparecen en sujetos con SFC/EM y que indican un predominio simpático (Stephens., 2018):

- Fatiga excesiva. Intolerancia al ejercicio.
- Náuseas/falta de apetito. Estreñimiento.
- Mala digestión/indigestión. Ansiedad/nerviosismo.
- Respiración superficial. Frecuencia cardíaca rápida, lenta, irregular.
- Presión arterial baja. Aturdimiento/mareos en pie.
- Debilidad.
- Insomnio/sueño de mala calidad. Mayor agitación/irritabilidad.
- Problemas de concentración/memoria. Aumento de la tensión muscular.
- Sudores nocturnos. Disminución de la libido. Aumento de la inflamación.
- Mayor susceptibilidad a las infecciones.
- Problemas de regulación de temperatura. Manos/pies fríos.
- Hipersensibilidad (a la luz/ruido). Dolores de cabeza. Temblores.
- Micción frecuente. Dolor crónico. Dolor en las articulaciones.

Para una mejor comprensión del síndrome, la Figura 8 expone aspectos de la neuroanatomía del SNA, claves para entender el mismo, donde el hipotálamo desempeña un papel nuclear en la homeostasis energética, modulación del estado de alerta, el control del ritmo sueño/vigilia, la actividad locomotriz, las respuestas al estrés, a la sed, al hambre, y el comportamiento sexual, implicación en la analgesia y la regulación de la presión arterial y temperatura corporal.

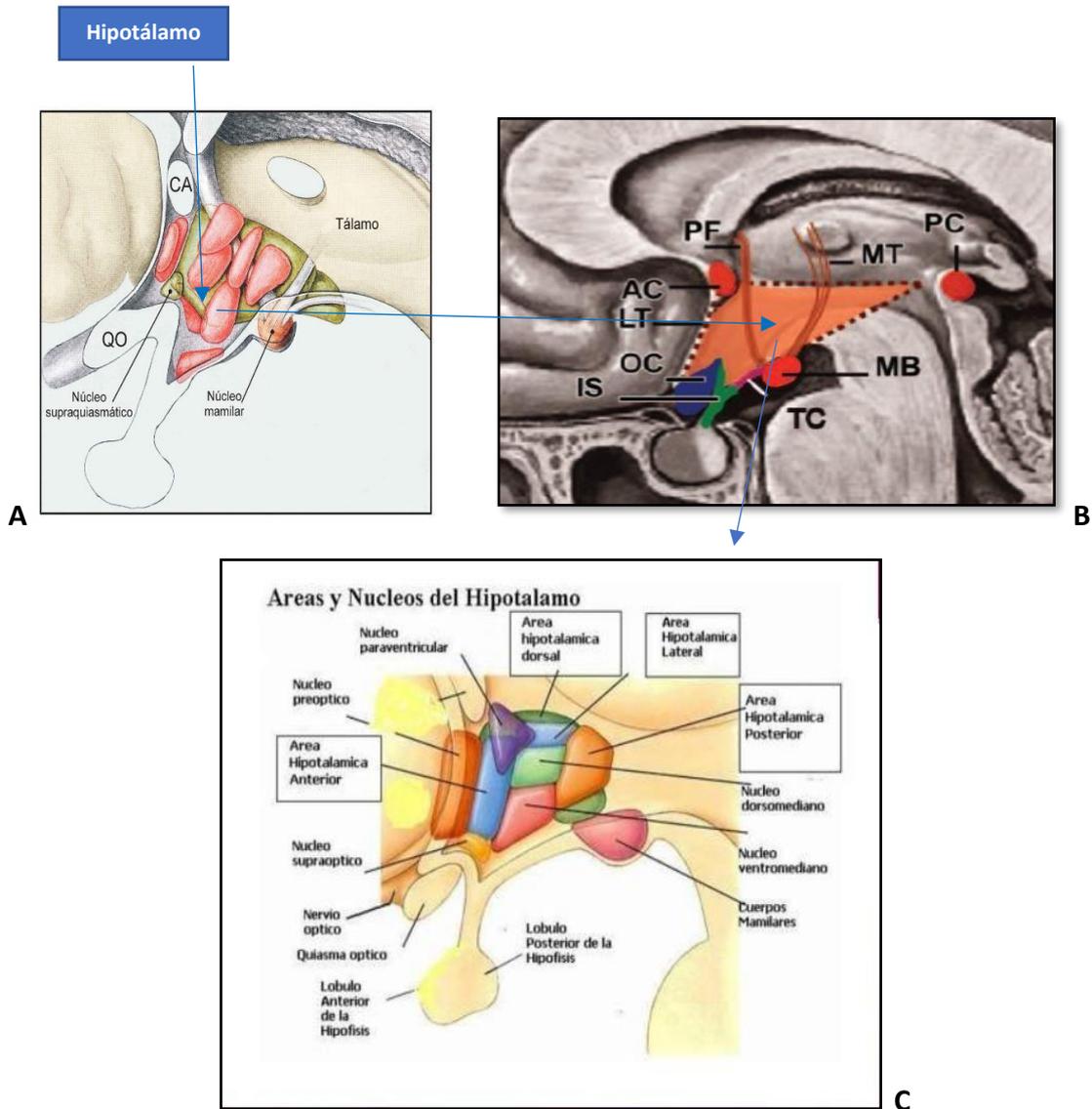


Figura 8. Neuroanatomía del Sistema Nervioso Autónomo.

A. Visión sagital del diencefalo. Puede observarse el hipotálamo, situado en el suelo y en la parte anterior de las paredes del tercer ventrículo. Asimismo, el Núcleo supraquiasmático, Núcleo mamilar, tálamo, CA- comisura anterior, QO- quiasma óptico.

B. Visión sagital de los límites anatómicos del hipotálamo, cara interna. Límite superior: surco hipotalámico que lo separa del tálamo, inferior: quiasma óptico, tuber cinerum, cuerpos mamilares, anterior: lámina terminal, posterior: tegmento mesencefálico, medial: tercer ventrículo, lateral: cápsula interna. AC- comisura anterior, LT- lámina terminal, OC- quiasma óptico. IS- infundíbulo, TC- tuber cinerum, destacar en esta región el complejo infundíbulo tuberal (N.arcuato o infundibular, N. ventromedial o de Cajal, N. tubero lateral, Complejo tubero mamilar, N. dorsomedial). MB- cuerpos mamilares, PC- comisura posterior, MT: fascículo mamilotalámico, PF; fibras hacia el tálamo.

C. Áreas y núcleos del hipotálamo. Resaltar el hipotálamo anterior (área parasimpática) e hipotálamo posterior (área simpática). Siguiendo un eje antero-posterior, se subdivide en 3 regiones: preóptica o quiasmática, tuberal o infundibular y mamilar.

Imagen A recuperada de <http://www.ugr.es/~mazafra/tema7.htm>. Imagen B y C recuperada de <https://www.google.es/url?hipotálamo>.

1.4.8. Neuroendocrino

En relación a este aspecto los pacientes presentan alteraciones de peso (pérdidas o ganancias sin causa aparente), pérdida de apetito, manos sudorosas, sudores nocturnos, extremidades frías, escalofríos o temblores, sensación de frío y/o calor sin una causa justificada, sensación de temperatura corporal alta o baja, intolerancia al alcohol (Jason *et al.*, 2015a ; Zdunek *et al.*, 2015).

Diversos estudios sugieren una disfunción de varios ejes neuroendocrinos: Hipotálamo-Hipófisis-Suprarrenal (HPA), y también, Hipotálamo-Hipófisis-Tiroides, aunque no se encuentra determinado con claridad su papel (Fuite *et al.*, 2008 ; Wyller *et al.*, 2010 ; Edwards *et al.*, 2016). Niveles bajos de hormona tiroidea (T3) se encuentran en 16 enfermos sobre 98 respecto a 7/99 (control) (Ruíz- Nuñez *et al.*, 2018). Otros ejes neuroendocrinos también se han estudiado como el Hipotálamo-Hipófisis-Gónadas. No existen diferencias en las concentraciones de FSH, LH, estradiol y progesterona en ambas fases del ciclo menstrual en mujeres premenopáusicas (N=43) con SFC/EM (Cevik *et al.*, 2004). En este sentido, el hipotálamo, aludido anteriormente como regulador del balance energético, en enfermedades neurodegenerativas (ej: Esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Huntington o Alzheimer) se evidencia que la homeostasis está alterada e influye en la progresión de las mismas (Vercruysse *et al.*, 2018). La identificación de las vías energéticas y su integración hipotalámica serían de gran valor para comprender mejor el síndrome.

Una reciente publicación indica que pacientes críticos en unidades de cuidados intensivos en respuesta al estrés de una infección grave o lesión, los ejes endocrinos experimentan cambios:

(a) supresión de la secreción de hormonas hipofisarias, y

(b) un “círculo vicioso” entre inflamación, estrés oxidativo (O&NS) y niveles bajos de hormona tiroidea, estos aspectos pueden constituir un modelo para comprender la disfunción endocrina en SFC/EM (Stanculescu *et al.*, 2021).

Siguiendo esta misma línea de exposición al lector sobre el sustrato neurofuncional, el hipotálamo junto a la hipófisis controlan la función de las glándulas endocrinas como el tiroides, las suprarrenales, y las gónadas.

- **Funciones del hipotálamo:** Control del Sistema Nervioso Autónomo (SNA). Regulación: del sistema endocrino, de la Tª corporal, del comportamiento emocional, del sueño y vigilia, de la ingesta de alimentos, de la ingesta de agua y diuresis. Generación y regulación del ciclo circadiano.
- **Funciones Hipofisarias:** Control hormonal de otras glándulas (tiroides, adrenal, gónadas) y células endocrinas, asimismo, mantener la homeostasis del organismo: balance hidroelectrolítico, temperatura y funciones metabólicas.

1.4.9. Otras manifestaciones

Las alteraciones emocionales son relevantes, la ansiedad y depresión aparecen habitualmente en los enfermos, con unas tasas de prevalencia del 42.2% y 33.3% respectivamente (Daniels *et al.*, 2017).

El conjunto de núcleos cerebrales que regulan las emociones forman el Sistema Límbico (Figura 9). Se encuentra constituido por estructuras cerebrales ubicadas en la línea media rodeando al cuerpo calloso e interconectadas entre sí por conexiones aferentes y eferentes. Está relacionado con las emociones, la conducta, el pensamiento y la interpretación del mundo que nos rodea. Se encarga de las respuestas viscerales ante estímulos externos: lucha, ira, huida, respuestas sexuales, sentimientos y memoria (Sánchez Martín., 2015).

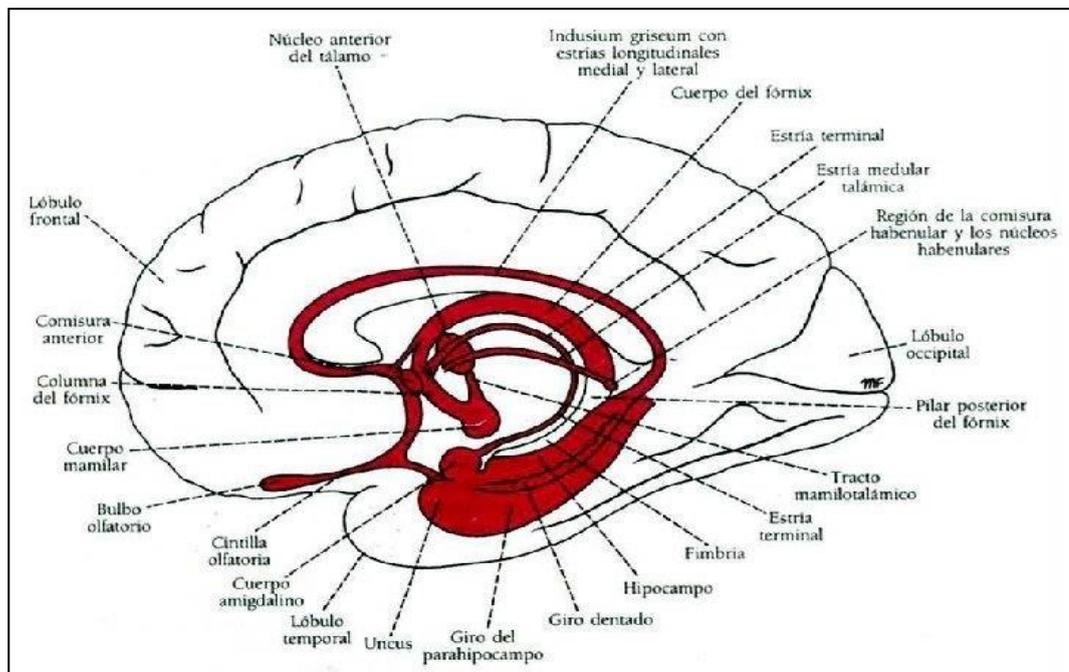


Figura 9. Neuroanatomía del Sistema Límbico. Visión sagital del cerebro, cara interna.

Imagen recuperada de <https://slidetodoc.com/funciones-nerviosas-superiores-fisiologia-de-la-corteza-cerebral/>.

1.5. Criterios diagnósticos

Hay que destacar los numerosos cambios que se han producido a lo largo de los años. Se exponen en este trabajo los criterios diagnósticos más relevantes, establecidos bajo la denominación de “consenso internacional”: SFC, Fukuda-1994 y EM, Carruthers-2011. Asimismo la nueva propuesta de Enfermedad de Intolerancia al Esfuerzo (SEID, Clayton-2015).

1.5.1. Síndrome de Fatiga Crónica (Fukuda- 1994)

Estos criterios se han enunciado de la siguiente manera:

A. Criterio mayor. Fatiga idiopática persistente o recurrente (al menos seis meses). Debuta con un inicio definido (“no es la fatiga de toda la vida”), no desaparece totalmente con el descanso, no es el resultado de esfuerzos recientes y origina una reducción sustancial de la actividad previa habitual del sujeto, tanto en las actividades profesionales como sociales o personales.

B. Criterio menor. Estos síntomas deben haber persistido o recurrido durante seis meses consecutivos o más, y no deben haber estado presentes antes de la aparición de la fatiga.

1. Alteración de la concentración, de la memoria reciente, lo suficientemente severa como para causar reducción sustancial de los niveles previos de actividades (profesionales, sociales o personales).
2. Odinofagia.
3. Adenopatías cervicales o axilares dolorosas.
4. Mialgias.
5. Poliartralgias, sin signos de hinchazón o enrojecimiento.
6. Cefalea de nuevo tipo, patrón, o severidad (características diferentes a la habitual, si el paciente sufría de cefalea).
7. Sueño no reparador.
8. Malestar posesfuerzo de duración superior a 24 horas.

Diagnóstico. El paciente debe cumplir con la presencia del criterio mayor y criterios menores (cuatro de ocho síntomas).

Condiciones clínicas que excluyen SFC

1. Cualquier condición médica activa que pueda explicar la presencia de fatiga crónica, ejemplo: hipotiroidismo no tratado, apnea del sueño, narcolepsia y efectos secundarios de medicación.

2. Existen enfermedades que pueden recidivar o no haberse resuelto completamente tras tratamiento. Si la persistencia de tal condición pudiera explicar la presencia de fatiga crónica y si la condición original no se ha resuelto completamente tras tratamiento, entonces estos pacientes no deben ser clasificados como SFC, ejemplo: cáncer, hepatitis B o C.
3. Diagnóstico pasado o presente de un trastorno depresivo mayor con características psicóticas o melancólicas, ejemplo: trastornos afectivos bipolares, trastornos psicóticos (esquizofrenia, delirios), demencias, anorexia y bulimia.
4. Antecedentes de alcoholismo y abuso de otras sustancias (dentro de los dos años previos a la aparición de fatiga).
5. Índice de Masa Corporal de 45 o superior.

Cualquier alteración inexplicada detectada en el examen clínico o prueba de laboratorio que indique una condición de exclusión debe ser tratada y resuelta antes de llegar a un diagnóstico de SFC.

Condiciones clínicas que no excluyen SFC

1. Cualquier entidad clínica definida por sus síntomas principales y que no puede ser confirmada por test de laboratorio, ejemplo: fibromialgia, trastornos de ansiedad, trastornos somatomorfos, depresión no psicótica, neurastenia y sensibilidad química múltiple.
2. Condiciones bajo tratamiento para aliviar los síntomas, ejemplo: hipotiroidismo, asma.
3. Enfermedad de Lyme o Sífilis tratadas adecuadamente, antes de la aparición de fatiga crónica.
4. Hallazgos en el examen físico, pruebas de laboratorio o imagen que son insuficientes para indicar la exclusión de SFC, ejemplo: títulos elevados de anticuerpos antinucleares sin evidencia clínica para apoyar el diagnóstico de conectivopatía.

1.5.2. Encefalomiелitis Miálgica (Carruthers- 2011)

Los criterios se han organizado en los epígrafes:

A. Criterio mayor. “Agotamiento neuroinmune posesfuerzo”.

1. Marcada y rápida fatigabilidad, física y cognitiva, en respuesta al esfuerzo, que puede ser mínimo, como actividades de la vida diaria o simples tareas mentales, originando debilidad y pudiendo ser causa de recaídas.
2. Exacerbación de síntomas posesfuerzo: síntomas gripales, dolor y empeoramiento de otros síntomas.
3. Agotamiento posesfuerzo, puede ocurrir inmediatamente después de la actividad o aparecer horas o días después.

4. Periodo de recuperación prolongado, habitualmente necesita 24 horas o más. Un empeoramiento de la sintomatología puede permanecer días, semanas o más tiempo.
5. Un umbral bajo de fatigabilidad física y mental (falta de aguante, de resistencia) resultando en una reducción sustancial en los niveles de actividad previos a la aparición de la enfermedad.

B. Otros criterios.

1 . Neurológicos (4 categorías)

- **Trastornos neurocognitivos.** **A.** Dificultad para procesar información: pensamiento lento, dificultades en la concentración, ejemplo: confusión, desorientación, sobrecarga cognitiva, dificultad para tomar decisiones, habla lenta, dislexia adquirida o de esfuerzo. **B.** Pérdida de memoria a corto plazo: dificultad para recordar lo que uno quería decir o lo que estaba diciendo, dificultad para recordar palabras o información, mala memoria de trabajo.
- **Dolor.** **A.** Dolores de cabeza crónicos, que a menudo implican dolor de los ojos, detrás de los ojos o en la región occipital, puede estar asociado con tensión muscular cervical (cefalea tensional). **B.** Se puede experimentar dolor de tipo no inflamatorio en los músculos, uniones del músculo-tendón, articulaciones, abdomen o en el pecho. El dolor puede tener un carácter migratorio.
- **Alteraciones del sueño.** **A.** Patrones de sueño alterados: insomnio, sueño prolongado, dormir la mayor parte del día y estar despierto por la noche, frecuentes despertares, pesadillas. **B.** Sueño no reparador: estar fatigado independientemente de la duración del sueño, somnolencia diurna.
- **Alteraciones neurosensoriales (perceptuales y motoras).** **A.** Neurosensorial y perceptual: incapacidad para enfocar la visión, sensibilidad a la luz, ruido, vibración, olor, gusto y tacto, alteraciones en la percepción de profundidad. **B.** Motor: debilidad muscular, espasmos, mala coordinación, etc.

2. Inmune, gastrointestinal, genitourinario (5 categorías)

- **Síntomas similares a la gripe**, que pueden ser recurrentes o crónicos y empeorar con el esfuerzo, ejemplo: dolor de garganta, sinusitis, adenopatías cervicales y/o axilares sensibles a la palpación.
- **Susceptibilidad a infecciones virales**, con periodos de recuperación prolongados.
- **Gastrointestinal:** náusea, dolor abdominal, hinchazón, síndrome del colon irritable.
- **Genitourinario:** urgencia o frecuencia urinaria, nicturia.
- **Sensibilidad alimenticia, medicamentos, olores o productos químicos.**

3. Metabolismo energético (4 categorías)

- **Cardiovascular:** intolerancia ortostática, hipotensión neural, taquicardia postural ortostática, palpitaciones sin arritmias cardiacas, mareos, aturdimiento.

- **Respiratorio:** ahogo, dificultades respiratorias, fatiga de los músculos respiratorios.
- **Pérdida de la estabilidad termostática:** temperatura corporal alterada, fluctuaciones de temperatura a lo largo del día, episodios de sudoración recurrentes, febrícula/fiebre, extremidades frías.
- **Intolerancia a cambios de temperatura.**

Diagnóstico. No es necesario esperar seis meses para realizar un diagnóstico.

- **Encefalomiелitis Miálgica clásica o típica:** cumple el criterio mayor y la presencia de los siguientes criterios: neurológicos; un síntoma en al menos tres de las cuatro categorías, inmune, gastrointestinal y genitourinario; un síntoma en al menos tres de las cinco categorías, metabolismo energético; un síntoma en al menos una de las cuatro categorías. Criterio mayor + otros criterios (3 + 3 + 1).
- **Encefalomiелitis Miálgica atípica:** cumple el criterio mayor pero es irregular en el resto de criterios.

Como en cualquier diagnóstico médico, la exclusión de otras enfermedades se logra por la historia del paciente, el examen físico y pruebas de laboratorio o biomarcadores. Es posible tener más de una enfermedad, pero es importante que cada proceso sea identificado y tratado. Se excluyen los trastornos psiquiátricos primarios, trastornos somatomorfos y abuso de sustancias, en la edad pediátrica la fobia escolar “primaria”.

Comorbilidades. Síndrome de fibromialgia, Síndrome de dolor miofascial, Síndrome de disfunción temporomandibular, Síndrome del colon irritable, cistitis intersticial, fenómeno de Raynaud, prolapso de válvula mitral, migrañas, alergias, sensibilidad química múltiple, tiroiditis de Hashimoto, Síndrome Sicca, depresión reactiva. Migraña y el Síndrome del colon irritable pueden preceder a Encefalomiелitis miálgica pero también asociarse. Fibromialgia puede considerarse como un síndrome de solapamiento.

Hay que realizar algunas consideraciones respecto a EM pediátrica. Los síntomas pueden progresar más lentamente en los niños respecto a los adolescentes o adultos. Además del agotamiento neuroinmune posesfuerzo, los síntomas más prominentes tienden a ser neurológicos, dolores de cabeza, alteraciones cognitivas y del sueño.

1. Dolores de cabeza: los dolores de cabeza graves o crónicos son a menudo debilitantes. La migraña puede ir acompañada de una rápida caída de la temperatura, temblores, vómitos, diarrea y severidad. **2.** Trastornos neurocognitivos: dificultad para concentrarse y de lectura, dislexia especialmente cuando está fatigado, procesamiento de información lento que dificulta seguir instrucciones o tomar decisiones. Grandes dificultades para seguir un programa escolar. **3.** El dolor puede parecer errático y migrar rápidamente. La hipermovilidad articular es común.

1.5.3. Enfermedad de Intolerancia al Esfuerzo (Clayton- 2015)

Se han propuesto las características con las siguientes categorías:

A. Criterio mayor

- 1.** Reducción sustancial de la actividad laboral y social que persiste más de seis meses, se acompaña de fatiga, con frecuencia intensa, de inicio definido que no aparece tras un ejercicio excesivo y no se alivia sustancialmente con el reposo.
- 2.** Enfermedad posesfuerzo.
- 3.** Sueño no reparador.

B. Otros criterios

- 1.** Alteraciones neurocognitivas.
- 2.** Intolerancia ortostática.

Diagnóstico. El paciente debe cumplir con el criterio mayor y al menos uno de los dos otros criterios. La presencia de comorbilidades no descarta la enfermedad salvo que los síntomas pudieran explicarse por la presencia de los mismos.

1.5.4. Algoritmo diagnóstico

Cuando una persona presenta fatiga crónica (> 6 meses), bien de forma continua o intermitente, es necesario un análisis de las circunstancias que rodearon el inicio de la fatiga (si existe como precedente un factor infeccioso, tóxico, estrés, traumatismo, etc). El médico debe solicitar un conjunto de pruebas analíticas y de imagen, entre otras, al objeto de encontrar la naturaleza de la misma (Figura 10). Hay que decir que no se encuentra disponible en la actualidad una prueba específica que permita establecer un diagnóstico ni un biomarcador del síndrome. Los cuestionarios y escalas para evaluar al sujeto son de gran ayuda, se describirán posteriormente. Concluidas las exploraciones si no existe una justificación para tal estado de debilidad hay que pensar en la presencia de fatiga crónica idiopática, y entonces se debe verificar el criterio diagnóstico de SFC/EM para determinar la presencia o ausencia del mismo.

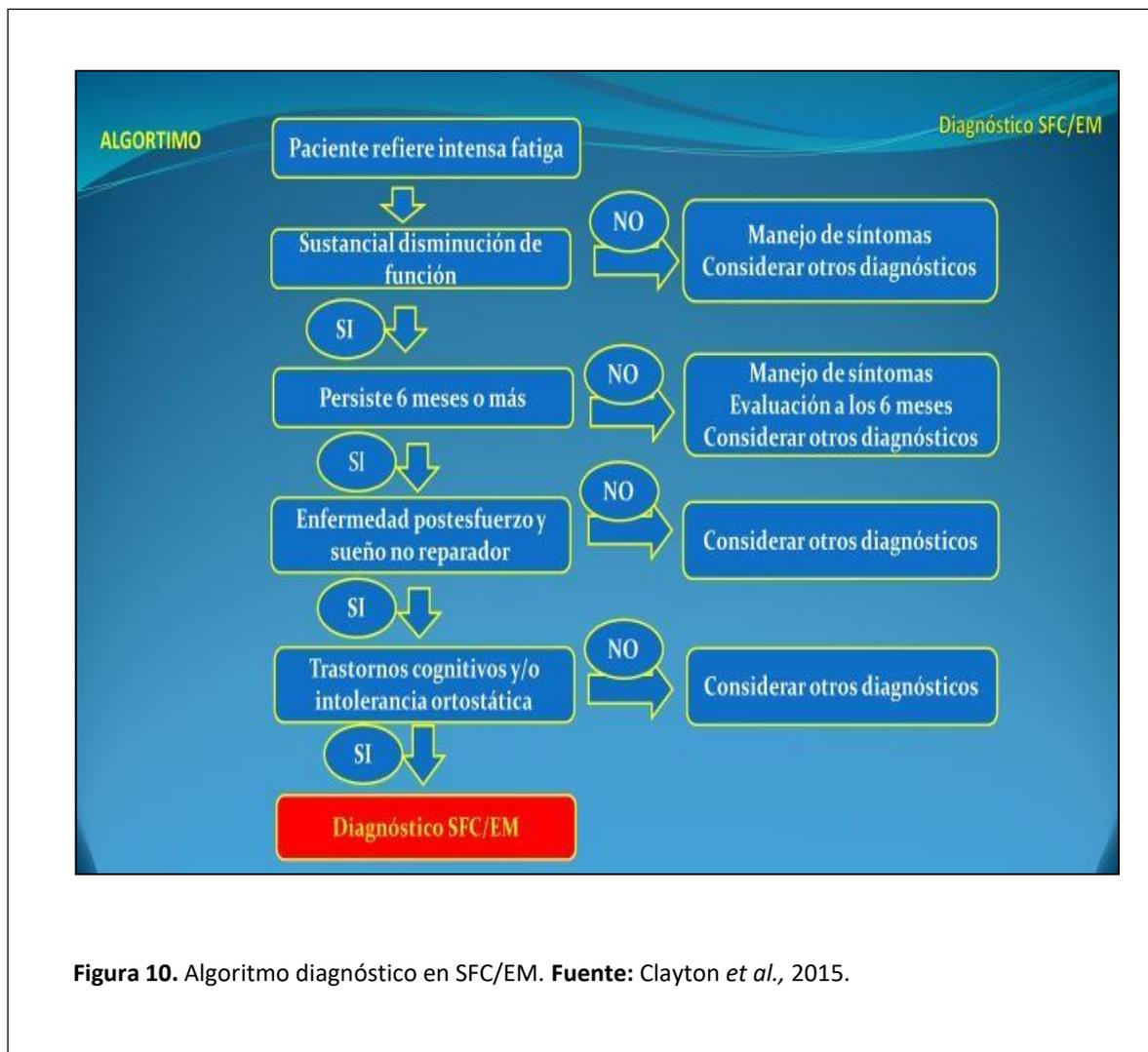


Figura 10. Algoritmo diagnóstico en SFC/EM. Fuente: Clayton *et al.*, 2015.

1.6. Diagnóstico diferencial

Múltiples enfermedades cursan con fatiga crónica. Es necesario tenerlas presentes, de tal forma, que cualquier condición médica o psiquiátrica que explique los síntomas como las que se citan a continuación descarta SFC/EM, pero si tras tratamiento la sintomatología persiste pudiera llegarse al diagnóstico del mismo (Friedberg *et al.*, 2012).

Endocrino. Insuficiencia primaria adrenal, Hiperkortisolismo, Hiper/hipotiroidismo, Diabetes, Hipercalcemia.

Reumatología. Lupus Eritematoso Sistémico, Artritis reumatoide, Polimiositis, Polimialgia Reumática.

Neurología. Esclerosis múltiple, Enfermedad de Parkinson, Miastenia grave, Deficiencia de vitamina B12, Fístula de líquido cefalorraquídeo, Malformación de Arnold-Chiari, Lesión cerebral traumática, Estenosis espinal, Inestabilidad craneocervical, Epilepsia.

Infección. VIH, Enfermedades por garrapatas, Hepatitis B/C, Tuberculosis, Giardia lamblia, Virus del Nilo, Fiebre-Q, Fiebre del Valle, Sífilis, Virus Epstein-Barr, Parvovirus.

Sueño. Apnea, Narcolepsia, Movimiento periódico de las extremidades.

Psiquiatría. Ansiedad, Depresión, Trastorno bipolar.

Gastrointestinal. Enfermedad celiaca, Alergias o intolerancia alimenticia, Enfermedad inflamatoria intestinal, Sobrecrecimiento bacteriano.

Cardiovascular. Cardiomiopatía, Enfermedad coronaria, Hipertensión pulmonar, Enfermedad de las válvulas cardiacas, Arritmias.

Hematología. Anemia (deficiencia de hierro, otras formas tratables), sobrecarga de hierro.

Sustancias tóxicas. Abuso de sustancias, Tóxicos ambientales (ej; mercurio), Micotoxinas, Efectos adversos de medicaciones, S. Guerra del Golfo.

Procesos malignos. Cáncer.

Otras condiciones. Obesidad mórbida (IMC > 40 kg/m²), Sobrecarga de trabajo, Síndrome de sobreentrenamiento atlético, Asma, Enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Tabla 2. Diagnóstico diferencial del SFC/EM con otras enfermedades.

Fuente: Bateman *et al.*, 2019.

1.7. Enfermedades de solapamiento

The National Academy of Medicine (USA) contempla un conjunto de enfermedades que habitualmente se solapan, es decir, con un alto grado de semejanza con el SFC/EM (Clayton *et al.*, 2015).

Disfunción SNA. Síndrome de taquicardia postural ortostática (POTS), hipotensión mediada neuralmente, hipotensión ortostática.

Reumatológicos. Fibromialgia, Síndrome de Ehlers-Danlos, disfunción de la articulación temporomandibular, Síndrome Sicca/Síndrome de Sjögren.

Neurológicos. Hipersensibilidad (luz, sonido, tacto, olores o productos químicos), equilibrio deficiente, dolores de cabeza por migraña, neuropatía periférica, neuropatía de fibra fina.

Inmune. Alergias nuevas o agravadas, Síndrome de activación mastocitaria idiopática, Sensibilidad Química Múltiple, infecciones crónicas e inmunodeficiencias.

Gastrointestinales. Alergia e intolerancias alimentarias, incluidas las proteínas de la leche, problemas de motilidad intestinal, enfermedad celiaca, Síndrome del intestino irritable, sobrecrecimiento bacteriano del intestino delgado.

Endocrino-metabólicos. Hipotiroidismo, desregulación del eje HPA (curva de cortisol baja o aplanada), Síndrome metabólico.

Sueño. Apnea del sueño, Síndrome de piernas inquietas, Trastorno del movimiento periódico de las extremidades.

Psiquiátricos. Ansiedad, Depresión.

Ginecológicos. Endometriosis, Síndrome Premenstrual, Vulvodinia.

Otros. Cistitis intersticial, vejiga hiperactiva, deficiencias nutricionales, deficiencias de vitamina B12 y D, obesidad.

Tabla 3. Enfermedades que habitualmente se solapan al SFC/EM.

Fuente: Bateman *et al.*, 2019.

Puede observarse en la Figura 11 como diversas enfermedades convergen en el síntoma fatiga. Este solapamiento tiene relevancia para determinar fenotipos, pues habitualmente los pacientes con SFC/EM sufren las mismas.

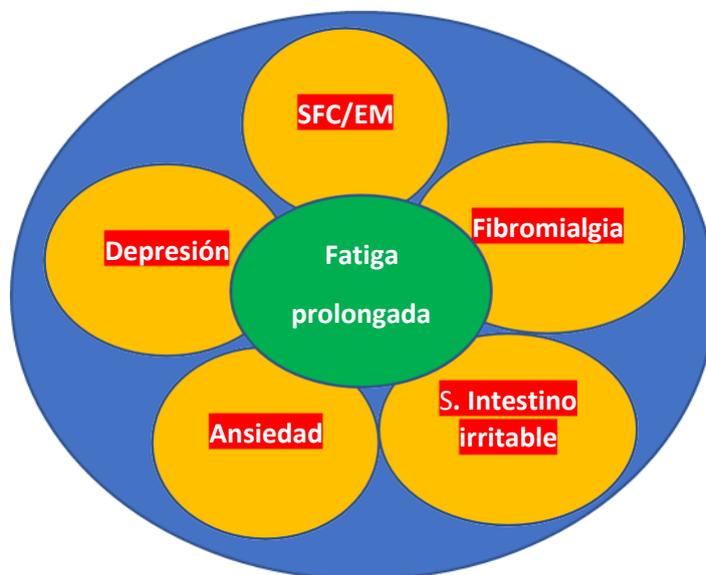


Figura 11. Superposición diagnóstica.

Fuente: Adaptado de Chronic Fatigue Syndrome. Clinical practice guidelines. Working Group of the Royal Australasian College of Physicians. 2002.

A continuación se exponen las características de algunas enfermedades habituales de solapamiento:

- **Síndrome de Fibromialgia:** se encuentra dentro del capítulo de enfermedades del sistema osteomuscular y del tejido conjuntivo (código CIE-10: M79.7) y en CIE-11: MG30.01, epígrafe; Dolor generalizado crónico. Se centra para diagnóstico en la presencia de una historia de dolor con más de tres meses de evolución, de etiología desconocida, reflejado en el índice de dolor generalizado (Widespread Pain Index- WPI), y la presencia de severidad de síntomas como (fatiga, sueño y cognitivos) junto a otros somáticos recogidos en la escala (Symptom Severity Score - SS Score) (Wolfe *et al.*, 2011).

Las alteraciones documentadas mediante RM cerebral, son poco sensibles y nada específicas, pudiéndose encontrar en otras enfermedades asociadas a dolor crónico (Murga *et al.*, 2017).

En cambio, el SFC/EM se encuadra dentro de las enfermedades neurológicas, el dolor no es un criterio cardinal o mayor, no todos los pacientes lo padecen (Natelson., 2019).

- **Síndrome Depresivo Mayor:** la fatiga se asocia a una falta de motivación, junto a síntomas de tristeza y alteraciones alimenticias, entre otros, el ejercicio ocasiona mejoría.

La fatiga genera frustración en el paciente con SFC/EM (“*quiere pero no puede*”) y el ejercicio en ocasiones mínimo empeora los síntomas (malestar o enfermedad posesfuerzo) (Griffith *et al.*, 2008).

- **Trastornos de somatización:** DSM-IV establece criterios diagnósticos para el trastorno por somatización en base a síntomas o quejas físicas de años de duración (antes de los treinta años), asociado a trastornos de personalidad (Guzmán Guzmán., 2011).

La presencia de esta fatiga vital (“*la de toda la vida*”) descarta SFC/EM, que tiene un comienzo habitualmente definido.

- **Sensibilidad Química Múltiple/Intolerancia Ambiental Idiopática:** tiene a los agentes químicos y ambientales como factores desencadenantes. Presenta las siguientes características: los síntomas son reproducibles con la exposición a los mismos, la condición es crónica, concentraciones bajas del agente ocasionan manifestaciones del síndrome (dichos niveles son más bajos que lo usual o previamente tolerados). Los mismos mejoran o se resuelven cuando los desencadenantes son eliminados (Bartha *et al.*, 1999).

EL SFC/EM no se centra exclusivamente en estas características a pesar de aparecer alergias e intolerancias (alimenticias, fármacos, etc). Los resultados de un estudio aluden, que en general, tanto el SFC/EM como Fibromialgia (FM) y Sensibilidad Química Múltiple (SQM) los pacientes son similares en la presencia de síntomas (Buchwald *et al.*, 1994a).

- **Síndrome de Taquicardia Ortostático Postural (POTS):** el POTS es una enfermedad debida a una disfunción del SNA, siendo una de las causas habituales de intolerancia ortostática. El diagnóstico se establece en base a los siguientes criterios: antecedentes de síntomas ortostáticos diarios durante al menos seis meses, aumento de la frecuencia cardiaca de al menos 30 latidos/minuto en adultos o 40 latidos/minuto en adolescentes o bien supere 120 latidos/minuto, dentro de los primeros 10 minutos al pasar del decúbito supino al ortostatismo en una prueba de bipedestación activa o con mesa basculante. Ausencia de hipotensión ortostática definida como una caída en la presión arterial (sistólica/diastólica: > 20/10 mmHg), ausencia de condiciones

que puedan explicar la taquicardia ortostática postural (deshidratación aguda, descanso en cama prolongado o medicación) (Brignole *et al.*, 2018).

La fatiga y los síntomas definidos para SFC/EM son comunes en los pacientes con POTS. Los afectados con SFC-POTS tienen marcadores elevados de activación simpática respecto a POTS sin SFC (Okamoto *et al.*, 2012). La prevalencia de POTS en pacientes adultos con SFC/EM varía según los autores, para Roerink *et al.*, 2017 con una (N=419) es del 5.7% y para van Campen *et al.*, 2018 con (N=627) del 25%.

- **Síndrome del Intestino Irritable (SII):** se caracteriza por la presencia de dolor abdominal recurrente asociado con alteraciones del ritmo deposicional (estreñimiento, diarrea, o ambas), hinchazón y distensión abdominal son habituales. De acuerdo con los criterios de Roma IV, se diagnostica por la presencia de dolor abdominal recurrente que debe estar presente al menos un día a la semana, con dos o más de las siguientes características: a) se asocia a la defecación, b) está relacionado con un cambio en la frecuencia de las deposiciones, c) cambio en la consistencia de las deposiciones (Lacy *et al.*, 2016).

La fatiga está presente en el 54.2% de los pacientes con SII pero en cuanto a su severidad es más baja que en SFC/EM (Han&Yan., 2016). Existe un mayor riesgo de desarrollar SFC/EM en pacientes varones mayores de treinta y cinco años con diagnóstico de enfermedad inflamatoria intestinal, especialmente enfermedad de Crohn (Tsai *et al.*, 2019).

- **Síndrome de Hiperlaxitud Articular o Síndrome de Ehlers-Danlos tipo III (SHA):** existe un aumento exagerado de la movilidad principalmente en articulaciones, músculos, tendones, cartílagos y ligamentos más allá de los límites normales del sujeto en relación a su edad, sexo y etnia. Afecta además de los tejidos articulares otras estructuras orgánicas, tiene por tanto, una repercusión multisistémica (venas varicosas, prolapso mitral, piel frágil, disautonomía, etc). Se emplea la escala de Beighton para la valoración de hipermovilidad articular y los Criterios de Brighton para el diagnóstico del síndrome.

El SFC/EM es tres veces más frecuente en adolescentes hiperlaxos comparados con controles (Barron *et al.*, 2002). En una muestra de (N=68) con SFC/EM, el 20.6% cumplen criterios de hiperlaxitud articular y el 58.8% requisitos para el Síndrome de hiperlaxitud articular tipo III (SHA) (Nijs *et al.*, 2006).

1.8. Tratamiento y evolución

No existe un tratamiento específico para el síndrome. En la actualidad no hay ningún fármaco aprobado por agencia reguladora (Food and Drug Administration- FDA, European Medicines Agency- EMA), ensayándose diversas terapias pero se necesita un mayor nivel de evidencia como indica la revisión sistemática realizada por (Smith *et al.*,

2015). Respecto a la terapia cognitivo conductual y de ejercicio gradual se ha visto que no son óptimas (Twisk *et al.*, 2009), aspecto recientemente apoyado por (Guide NICE, National Institute for Health and Care Excellence, 2021), rectificando postulados de 2007. Respecto a los complementos nutracéuticos tampoco mejoran la actividad energética (Maksoud *et al.*, 2021).

Recientes líneas de trabajo, con tamaños muestrales muy reducidos, realizan ensayos clínicos con inmunoadsorción en estos enfermos (Scheibenbogen *et al.*, 2018 ; Tölle *et al.*, 2020 ; Scherbakov *et al.*, 2020). También con inmunosupresores (Rituximab) pero un estudio multicéntrico controlado aleatorizado con placebo no demuestra en Fase III una clara utilidad (Fluge *et al.*, 2019). Otros estudios en Fase II emplean ciclofosfamida intravenosa, pero con una metodología sin grupo placebo ni aleatorizado (Rekeland *et al.*, 2020).

La evolución del síndrome hay que enmarcarla dentro del concepto de cronicidad, aunque se comunica una recuperación de los pacientes en una horquilla muy variable del 0 al 37% y una mejoría del 6 al 63% (Joyce *et al.*, 1997). La fluctuación de la sintomatología es habitual, pueden aparecer nuevos síntomas, desaparecer, o bien mejorar, o empeorar los existentes a lo largo del curso evolutivo de la enfermedad. Stoothoff *et al.* en 2017 con una (N= 541) estableció la siguiente evolución: fluctuante (59.7%), empeora constantemente (15.9%), persistente (14.1%), recaída y remisión (8.5%), y mejora (1.9%). El síndrome no se asocia con mayores tasas de mortalidad, pero existe un considerable incremento de suicidio (Roberts *et al.*, 2016), cuestión a valorar sociosanitariamente.

1.9. Escalas y cuestionarios de valoración

Los dominios para evaluar la sintomatología en SFC/EM, referidos previamente, incluyen entre otros: fatiga, enfermedad posesfuerzo, dolor, sueño, trastornos neurocognitivos, disautonomía, neuroendocrinos e inmunes. De enorme importancia para el investigador es considerar también otras variables de estudio, especialmente la funcionalidad y comorbilidad.

Destacar en este sentido el cuestionario DePaul que está diseñado para SFC/EM, evalúa entre otros aspectos, tanto la frecuencia como severidad de síntomas durante los últimos seis meses. En su apartado de síntomas consta de cincuenta y cuatro ítems que se agrupan en categorías: fatiga, enfermedad posesfuerzo, sueño, dolor, neurocognición, disautonomía, neuroendocrino e inmunología (Jason *et al.*, 2015b). No se encuentra validado al español. También existen cuestionarios y escalas específicas, para registrar cada síntoma concreto, ej: fatiga, dolor, sueño, neurocognición, etc.

La fatiga es una característica habitual de múltiples enfermedades crónicas, incluidos los trastornos psiquiátricos. Se desarrollan múltiples escalas intentando establecer la naturaleza, gravedad e impacto de la misma en diversas esferas: a nivel físico, cognitivo y social, pero no existe ninguna óptima. Dittner *et al.* en 2004 hizo una revisión de estas escalas registrando hasta treinta diferentes. A la hora de elegir una hay que tener en cuenta: ¿qué aspectos de la fatiga tienen que evaluarse y por qué?,

¿unidimensional o multidimensional?, ¿es adecuada para la población de estudio (validez)?, ¿tiene punto de corte?, ¿autoadministrada o heteroadministrada?, ¿extensión (número de ítems)?. Dada la dificultad multidimensional y cultural del síntoma, y los diversos mecanismos metabólicos que subyacen en la fatiga, así como las diferentes manifestaciones o expresiones psíquicas al respecto, el cuestionario Multiple Fatigue Types Questionnaire (MFTQ) ahonda en estos aspectos estableciendo fenotipos en base a la percepción del síntoma (Jason *et al.*, 2009b). A tenor de estos datos parece poco probable que alguna escala de fatiga sea apropiada para medir el fenómeno en todos los grupos de enfermedades que cursan con este síntoma. De tal forma, que un autor relevante en el síndrome como Leonard A. Jason profesor de psicología en la Universidad DePaul en Chicago, ya puso de manifiesto que la mayoría de las escalas presentan problemas significativos de especificidad y/o sensibilidad (Jason *et al.*, 2011a).

La enfermedad o malestar posesfuerzo es un síntoma clave en el síndrome, actualmente del cuestionario de síntomas DePaul (esfera de enfermedad posesfuerzo), presenta una buena fiabilidad en el test retest, con una consistencia interna de $\alpha=0.84$ (Jason *et al.*, 2015c), son recomendados por diversos institutos de los EE.UU como NINDS, NIH o CDC, como un primer paso para evaluar este fenómeno. Los cinco ítems del cuestionario, complementados con otros cinco en una segunda fase evaluativa clasifican correctamente a los pacientes con SFC/EM en el 81.7% de las veces, mientras que clasifica incorrectamente a sujetos con Esclerosis Múltiple y el S. pospolio como SFC/EM solo en el 16.6% (Cotler *et al.*, 2018).

Respecto a la evaluación del SNA, el perfil de “Síntomas Autonómicos” es un cuestionario bien establecido, diseñado para evaluar la gravedad y distribución de los síntomas, y capacidad funcional de los pacientes, comprende ciento sesenta y nueve preguntas y evalúa once dominios del SNA (Suarez *et al.*, 1999). Para el registro de esta sintomatología se desarrolló posteriormente el cuestionario COMPASS-31, que presenta seis esferas: intolerancia ortostática, vasomotor, secretomor, gastrointestinal, vejiga y pupilomotor. No presenta punto de corte, asimismo no se encuentra validado al español (Sletten *et al.*, 2012). La ausencia de este punto no permite determinar o descartar la presencia de un síndrome disautonómico, pero es muy orientativa su puntuación en términos para derivar a un sujeto a una unidad de disautonomía.

Existen numerosas escalas que analizan la calidad del sueño, se trata de un fenómeno difícil de definir, con frecuencia las mismas indagan sobre las características en periodos muy distantes con relación al momento de la aplicación del cuestionario, de tal manera, que las respuestas pueden ser equivocadas por falsos recuerdos o por olvido, alterando los resultados que fundamentan los criterios y conocimientos sobre los diferentes aspectos del sueño, evidenciando también las dificultades en recoger todos los matices del fenómeno (Lomelí *et al.*, 2008). Las principales quejas de un paciente aluden a la incapacidad para obtener un sueño adecuado (insomnio), encontrarse dormido durante el día (somnolencia diurna), movimientos nocturnos o comportamientos alterados (roncar, movimiento de las piernas, bruxismo,

sonambulismo, etc). Una revisión que se hizo en 2021 evidencia que el Cuestionario Pittsburgh es el más utilizado; estándar de oro para calidad del sueño autopercebido (Fabbri *et al.*, 2021).

Para el registro del dolor, diversas escalas se vienen utilizando, todas son válidas, fiables y apropiadas para su uso clínico, como la Escala Visual Analógica (EVA), Escala Numérica (EN), Escala Categórica (EC), etc. Destacar la escala EVA, que consiste en una línea vertical u horizontal (10 cm o 100 mm), en cuyos extremos se encuentran las expresiones extremas del síntoma (0=no dolor, 10=máximo dolor imaginable) sin ninguna otra descripción a lo largo de la línea. El sujeto marca su intensidad en la línea y se mide con una regla milimetrada. También se puede evaluar mediante cuestionarios: el cuestionario de dolor McGill, cuestionario de afrontamiento ante el dolor crónico, cuestionario para dolor neuropático DN4, cuestionario breve del dolor (Vicente Herrero *et al.*, 2018).

Para conocer el estado cognitivo se disponen de diversos instrumentos, que pretenden medir de forma rápida y sencilla el rendimiento cognitivo, como la evaluación cognitiva Montreal (MoCA), se ha diseñado para la detección de trastorno cognitivo leve y fases tempranas de demencia, centrándose en los siguientes dominios: atención y concentración, funciones ejecutivas, memoria, lenguaje, habilidades visoespaciales, razonamiento conceptual, cálculo y orientación (Nasreddine *et al.*, 2005). Existen otros test de cribado como el Mini- Mental State Examination (MMSE), el Test del Reloj, Test de los 7 minutos, o el Foto Test (Facal *et al.*, 2014). La evaluación de la atención es un aspecto esencial del síndrome, múltiples test se han elaborado al respecto (Tirapu., 2007), destacar el test de colores y palabras STROOP (Golden., 2007), test Toulouse-Piéron (Yela *et al.*, 2013), test D2 (Brickenkamp., 2002), test de Wisconsin (Grant *et al.*, 1948), entre otros.

El componente afectivo y emocional (ansiedad/depresión) se puede analizar con el cuestionario de evaluación de trastornos mentales en atención primaria (Baca *et al.*, 1999), la Escala de Ansiedad y Depresión Hospitalaria- HADS (Zigmond *et al.*, 1983), el cuestionario sobre salud del paciente (PHQ-9) (Cameron *et al.*, 2008), la Escala de Ansiedad y Depresión de Goldberg (Goldberg *et al.*, 1987). Para la valoración funcional se dispone de la escala Karnofsky (Karnofsky *et al.*, 1948, 1949), el cuestionario de salud (SF-36) (Buchwald *et al.*, 1996), el perfil de impacto de enfermedad (Bergner *et al.*, 1976), y la escala de Bell para SFC/EM (Bell., 1995).

Los cuestionarios de evaluación son de enorme importancia, tanto en la clínica como en investigación, a pesar de tener grandes limitaciones. Los mismos permiten conocer el estado del sujeto en sus manifestaciones orientando hacia características específicas.

1.10. Evaluación del Sistema Nervioso Autónomo

El Sistema Nervioso Autónomo (SNA) continúa siendo uno de los grandes olvidados en la evaluación médica a pesar de tener un papel clave en múltiples enfermedades: endocrinas, cardiovasculares, neurológicas, etc. Algunos de los motivos pueden encontrarse en la dificultad para realizar las pruebas de valoración, asimismo la poca sensibilidad y especificidad de cada una de ellas en forma aislada, junto a la complejidad neurobiológica del sistema. La evaluación del SNA tiene varios fines, como conocer si la función autonómica se encuentra alterada, establecer su severidad, ubicar la lesión (además si esta es primaria o secundaria), y poner un posible tratamiento. Las pruebas principales, en general, son las encaminadas a estudiar la función cardiovascular y la respuesta sudomotora. Se trata de registros indirectos ya que las fibras posganglionares del SNA no son mielinizadas y por tanto no se pueden evaluar de manera directa con técnicas neurofisiológicas convencionales. Tan solo la microneurografía registra los potenciales de acción de las fibras nerviosas mediante la inserción de un electrodo de tungsteno, permitiendo una evaluación directa, pero tiene un carácter invasivo. Múltiples pruebas de valoración del SNA se han descrito como refleja la Tabla 4.

1. Cardiovasculares Fisiológicas

Estrés ortostático (mesa basculante)
Ortostatismo activo (índice 30:15)
Estímulo presor (ejercicio isométrico, frío en mano o cara y estrés mental)
Respiración profunda controlada
Maniobra de Valsalva
Masaje del seno carotídeo
Variabilidad de la frecuencia cardíaca
Sensibilidad barorrefleja
Microneurografía de nervio peroneo
Inervación autonómica cardíaca

Bioquímicas

Noradrenalina plasmática (en reposo y durante el estrés ortostático)
Catecolaminas en orina
Actividad de renina plasmática y aldosterona

Farmacológicas

Noradrenalina (respuesta vascular)
Isoproterenol (sensibilidad beta-adrenérgica)
Tiramina (respuesta presora y de noradrenalina)
Edrofonio (respuesta de noradrenalina)
Atropina (bloqueo parasimpático cardíaco)

2. Función sudomotora

Test cuantitativo del reflejo axónico sudomotor (QSART)
Test de sudoración termorreguladora

3. Gastrointestinal

Estudios de bario, video fluoroscopia, endoscopia, estudios de vaciamiento gástrico.

4. Función renal y del tracto urinario

Excreción de sodio y potasio en 24 horas, estudios urodinámicos, urografía intravenosa, ultrasonido, electromiografía del esfínter de la vejiga.

5. Función sexual

Pletismografía peneana y prueba de papaverina intracavernosa.

6. Respiratorio

Laringoscopia y estudios de sueño.

7. Pruebas oculares

Prueba de Schirmer
Función pupilar (farmacológica y fisiológica)

Tabla 4. Pruebas de función autonómica. **Fuente:** Morillo&Guzmán.

La respiración profunda en reposo “deep breathing”, a una frecuencia de seis ciclos por minuto (inspiración, espiración) es probablemente el test más utilizado y fiable para estudiar la arritmia sinusal, el mismo consiste en una aceleración de la frecuencia cardiaca durante la inspiración y una deceleración durante la espiración. Existen diversas medidas del intervalo R-R, las más frecuentes son: la diferencia entre el intervalo más largo espiratorio y el intervalo más corto inspiratorio (diferencia E-I), y el cociente entre el intervalo más largo espiratorio y el intervalo más corto inspiratorio (cociente E/I). Respecto a los valores de normalidad, se ven influidos por edad, sexo, posición corporal, peso, toma de fármacos y el esfuerzo respiratorio. Se acepta que una diferencia (E-I) de frecuencia cardiaca mayor de 15 latidos/minuto es normal, anormal por debajo de 10 latidos/minuto en personas menores de 40 años. El cociente (E/I) se considera normal en valores superiores a 1.2 para menores de 40 años (Iriarte&Artieda., 2013).

La maniobra de Valsalva consiste en la realización de un esfuerzo espiratorio durante 15 segundos contra resistencia a 40 mmHg (mediante boquilla). Esta maniobra provoca cambios parasimpáticos y simpáticos debido a la estimulación de los barorreceptores del seno carotídeo y arco aórtico, junto a otros receptores sensoriales intratorácicos. Durante la prueba se registra un electrocardiograma para estudiar el intervalo R-R. Los cambios ocasionados en la frecuencia cardiaca y presión arterial por esta maniobra constituyen una medida indirecta de la función simpática y parasimpática. Se describen en las Figuras 12 y 13 sus diferentes fases:

- **Fase I.** En los primeros 2 - 3 segundos de espiración forzada se produce aumento de la presión arterial con breve descenso de la frecuencia cardiaca debido a la compresión mecánica de la aorta y propulsión de la sangre a la circulación periférica.
- **Fase II.** Aparece una disminución de la presión arterial, debido a un descenso del latido cardiaco, que activa los barorreceptores (Fase IIa, inicial), originando un aumento de la actividad simpática con taquicardia y vasoconstricción (aumento de la resistencia periférica) provocando elevación de la presión arterial (Fase IIb, tardía).
- **Fase III.** Se manifiesta en los primeros 1 - 2 segundos tras finalizar el esfuerzo espiratorio. Al descomprimirse la aorta hay un descenso de la presión arterial con un aumento de la frecuencia cardiaca.
- **Fase IV.** Se observa un marcado ascenso de la presión arterial, debido a la persistencia del aumento de la resistencia periférica, acompañada de recuperación del retorno venoso y del volumen latido cardiaco, con una bradicardia refleja.

El índice de Valsalva, se calcula dividiendo la duración del intervalo R-R más largo registrado en los primeros 15 segundos tras el esfuerzo espiratorio entre la del intervalo R-R más corto registrado durante el esfuerzo. Los valores varían con la edad, en menores de 40 años el cociente debe ser mayor a 1.2.



Figura 12. Monitorización de variables hemodinámicas. Mediante maniobra de Valsalva (parámetros reflejados entre las dos líneas verticales) con un equipo de monitorización continua (Taskforce monitor) en una persona sana. **Fuente:** Tijero., 2016.

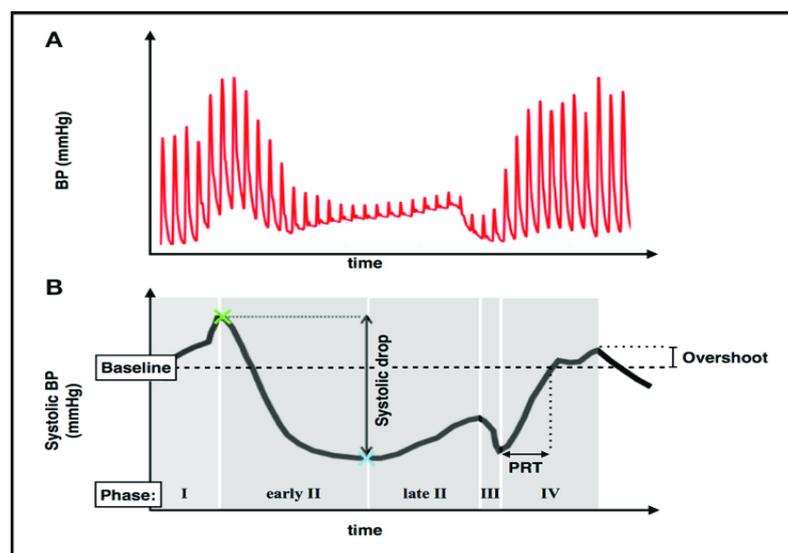


Figura 13. Fases de la maniobra de Valsalva. **A)** Respuesta típica de la presión arterial durante la maniobra de Valsalva. **B)** Trazo de la presión arterial sistólica poniendo de manifiesto las diferentes fases de la maniobra. La caída de la presión arterial entre las fases I y II, el tiempo de recuperación de la presión arterial (PRT) y el sobreimpulso (overshoot) sistólico de la fase IV. **Fuente:** Porter *et al.*, 2017.

Al ponernos de pie se redistribuyen entre 300 – 900 ml de sangre desde los vasos centrales hacia las extremidades inferiores, además la presión hidrostática hace que pase una transudación de fluidos desde el compartimento intravascular al extravascular, produciéndose una respuesta temprana a los 30 sg, posteriormente durante 1-2 minutos se ocasiona la estabilización circulatoria precoz, y finalmente hay una respuesta

prolongada al ortostatismo que dura más de 5 minutos. Los cambios que se producen en los dos primeros minutos están bajo control neurocardiovascular, pero a partir de los 5 minutos intervienen también mecanismos humorales para mantener la presión arterial. El test de inclinación pasiva (tilt test o mesa basculante) es más sensible para evaluar la fase de estabilización inicial (1-2 minutos) de la inclinación y la respuesta al ortostatismo prolongado (5-10 minutos). La ventaja respecto a la bipedestación activa es que no hay contracción muscular, la mesa se coloca habitualmente a 70º, de tal forma que se alcanza con estos grados el efecto hidrostático de la gravedad asegurándose la ausencia de contracción. Se colocan los electrodos para el electrocardiograma y un pletismógrafo, junto al manguito de presión arterial. Puede observarse en la figura inferior (mesa de inclinación junto al Taskforce monitor). Los cambios cardiovasculares producidos con esta prueba son más progresivos, que en el caso de la bipedestación activa (se pone al paciente en pie tras el decúbito supino durante al menos 10 minutos), provoca un aumento gradual de la frecuencia cardíaca y de la presión diastólica sin grandes cambios en la presión sistólica. Como resultado final aumenta la presión arterial media entre 5-10 mm Hg, manteniendo la perfusión cerebral (Iriarte&Artieda., 2013). Hay varios índices que pueden ser medidos: la variación de la tensión arterial, la frecuencia cardíaca, el cambio en la resistencia vascular periférica y la ganancia barorrefleja, entre otros (Tijero., 2016). La Figura 14 muestra todos los dispositivos empleados.

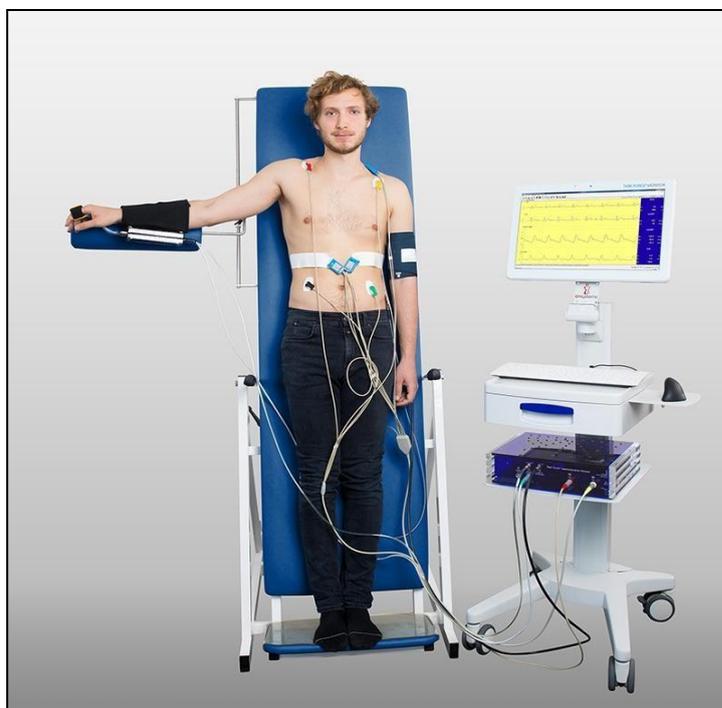


Figura 14. Test con inclinación pasiva. Puede observarse, el pletismógrafo en el antebrazo derecho junto a los electrodos para el electrocardiograma, y tensiómetro en el brazo izquierdo. **Fuente:** Monitor multiparamétrico PNI-Task Force Monitor- CNSystems, trends.medicaexpo.es.

La respuesta sudomotora registrada mediante SUDOSCAN (Figura 15 y 16). Se trata de un dispositivo aprobado por la FDA americana que permite una rápida y específica valoración de la función sudomotora a través de la respuesta galvánica. Smith *et al.* (2014) aludieron a que sus resultados se encuentran por encima del test axonal reflejo cuantitativo y tiene buena relación con la densidad de fibras nerviosas intraepidérmicas en biopsias cutáneas. El test proporciona una medida cuantitativa (en microsiemens) de la capacidad que tienen las glándulas sudoríparas de liberar iones clorhido (conductancia) en respuesta a la activación eléctrica en las palmas de las manos y plantas de los pies (Tijero., 2016). Constituye un método rápido y sencillo para medir la función del sudor (fibras C no mielinizadas).

Se aplica una baja tensión a los electrodos de níquel que están en contacto con las manos y los pies, zonas con una densidad de las glándulas sudoríparas mayor. De tal forma, que se produce así la extracción de los iones (Cl^- , H^+) que llegan a los electrodos, pasando solamente por los canales sudoríferos. El stratum corneum en baja tensión actúa como un condensador eléctrico y no permite el paso de los iones. Esto garantiza que las medidas realizadas corresponden al funcionamiento de las glándulas sudoríparas. El dispositivo registra las conductancias electroquímicas, relacionadas con el pH y la concentración de iones cloruros extraídos de las glándulas hasta los electrodos (manos, pies), donde existe una reacción electroquímica entre los iones cloruros y el ánodo por un lado, y los iones H^+ y el cátodo por otro.

La función sudomotora forma parte del sistema de termorregulación, cuyo centro de integración en el sistema nervioso se encuentra en el hipotálamo. La alteración de esta función puede manifestarse con un aumento o disminución de la producción del sudor, fundamentalmente influida por el sistema simpático con escasa participación del parasimpático (Iriarte&Artieda., 2013).



Figura 15. Equipo SUDOSCAN. **Fuente:** Zhu *et al.*, 2016.

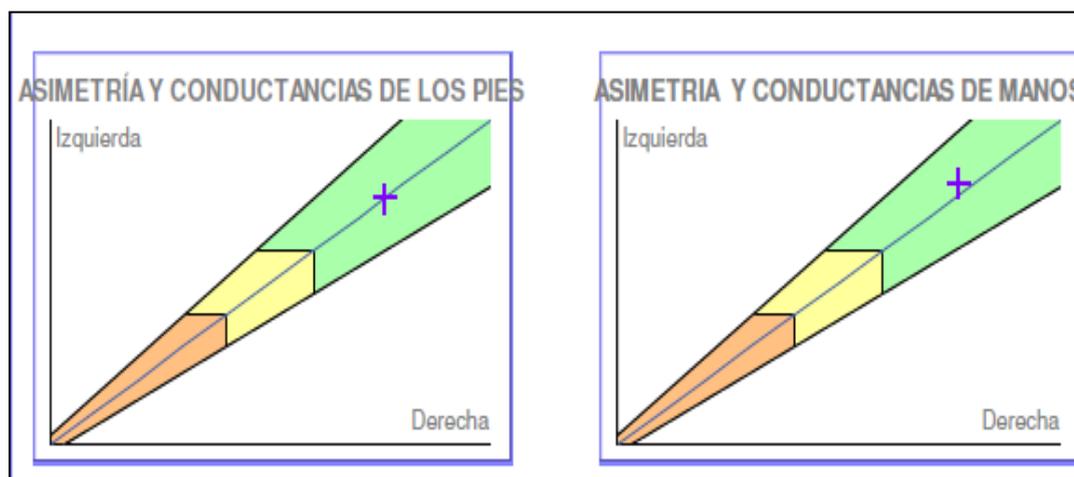


Figura 16. Resultado con el equipo SUDOSCAN. El diagrama muestra la electroconductancia en pies y manos así como el grado de asimetría en ambas. Se utiliza una escala de 0 - 100 microsiemens (μS) con punto de corte en $65\mu\text{S}$. Los valores de normalidad (en verde). **Fuente:** Tijero., 2016.

A modo de resumen las pruebas principales para el estudio del SNA (Iriarte&Artieda., 2013):

- **Función cardiovascular:** respiración profunda (el más importante valorado es el parasimpático, cociente E/I: > 1.2), maniobra de Valsalva (simpático y parasimpático, este último es el más relevante, cociente de Valsalva: > 1.2), bipedestación activa, es más adecuado para medir la respuesta inicial al ortostatismo y registra (simpático y parasimpático, el más valorado es el parasimpático), incorporación pasiva (tilt test) (simpático y parasimpático, el más valorado es el simpático), ejercicio isométrico (el más valorado es el simpático).
- **Prueba sudomotora:** evalúa el simpático.

1.11. Teorías patogénicas

Se desconocen los mecanismos etiopatogénicos y fisiopatológicos del síndrome. Algunas autopsias posmortem reflejan anomalías del sistema nervioso, incluyendo inflamación en los ganglios de la raíz dorsal (Cader *et al.*, 2009) y evidencia de encefalitis viral (Martin., 1996 ; Richardson., 2001), pero es difícil su interpretación debido a la ausencia de un protocolo, no habiéndose comunicado por otros autores.

Históricamente se han formulado diversas teorías centradas en la personalidad del sujeto, desde la psicósomática (somática funcional) hasta el modelo (bio)psicosocial (Harvey *et al.*, 2009). Estas teorías están actualmente superadas a consecuencia de los numerosos indicios neurobiológicos y metabólicos (Arnett *et al.*, 2011 ; Armstrong *et al.*, 2014, 2015 ; Naviaux *et al.*, 2016 ; Morris *et al.*, 2019).

Las hipótesis preponderantes aluden a la teoría infecciosa autoinmune, la neuroinflamatoria y neuroinmunendocrina, donde factores neuropsicológicos, infecciosos y tóxicos, entre otros, se presentan como condicionantes, aunque no está claro ni determinado su papel actuarían sobre factores genéticos y de respuesta del sujeto al agente estresor. Estos modelos, y otros propuestos no pueden considerarse definitivos, ya que existen datos suficientes para pensar que interaccionan un conjunto de factores en la aparición y desarrollo de la enfermedad (Solomons., 2016). Todos los enfoques patogénicos confluyen en el papel preponderante del sistema nervioso, inmune y endocrino. Refiriéndose la literatura al síndrome como una “*disfunción neuroinmunendocrina*”. Se exponen a continuación diversos aspectos relevantes y objeto de la posterior investigación relacionados con el cortisol, la autoinmunidad y el SNA.

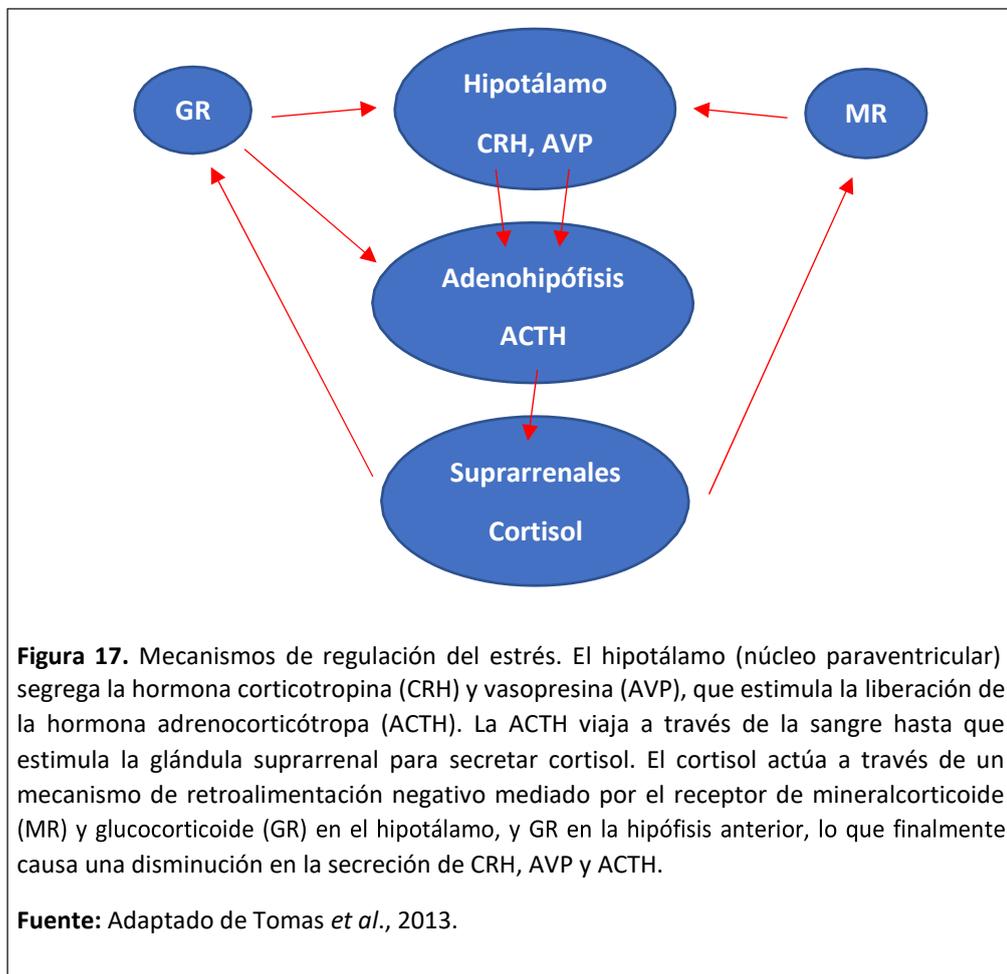
1.11.1. El papel del cortisol

Las glándulas suprarrenales, con un peso cerca de cuatro gramos, se encuentran sobre los polos superiores de ambos riñones. Cada una está compuesta por la médula suprarrenal, relacionada funcionalmente con el sistema nervioso simpático que secreta las hormonas adrenalina y noradrenalina como reacción a la estimulación simpática, y la corteza suprarrenal que secreta otras hormonas llamadas corticosteroides: mineralcorticoides y glucocorticoides, asimismo, pequeñas cantidades de andrógenos. Todas las hormonas corticosuprarrenales son esteroides que se sintetizan a partir de colesterol.

El cortisol se transporta en sangre mediante su transportador o globulina transportadora denominada transcortina, pero también por la albúmina (15% del cortisol total). En condiciones normales el 94% se transporta en forma fija y cerca del 6% en forma libre (Lin *et al.*, 2010). Se une a estas proteínas y funciona como un reservorio circulante que mantiene el nivel en los diferentes tejidos. Elevadas concentraciones de cortisol plasmático implican que los sitios de unión de la transcortina se encuentren saturados, aumentando la unión a la albúmina y la fracción libre. Cuando el complejo cortisol transportador alcanza su sitio de acción, la enzima elastasa, que se encuentra en los neutrófilos, libera el cortisol transportado, que por su carácter lipídico cruza libremente la membrana plasmática y accede al receptor presente en el citoplasma (Lewis *et al.*, 2014).

La mayoría de las acciones de cortisol requieren de la unión de este a su receptor, denominado receptor de glucocorticoides y de la translocación del binomio cortisol receptor al núcleo, donde cumple un importante rol en la regulación de genes. El receptor de glucocorticoide es una proteína que funciona como factor de transcripción activado por ligando, se trata de un receptor nuclear que permanece en el citoplasma formando un complejo con varias proteínas chaperonas (Guerrero., 2017). El cortisol tiene diversas funciones según el tejido sobre el que actúa: cambios en el estado de ánimo y cognitivo (sistema nervioso central), efecto inotrópico y cronotrópico positivo (corazón), estimula la gluconeogénesis (hígado), estimulación e inhibición de la secreción de insulina durante el estrés agudo y crónico respectivamente (páncreas),

liberación de ácidos grasos como fuente alternativa de energía (tejido adiposo) y disminución de la respuesta inmune (sistema inmunológico) (Cortés Romero *et al.*, 2018). Los niveles de cortisol siguen un ritmo circadiano, y no se mantienen constantes en un ciclo de 24 horas, fluctúan, el mayor nivel se alcanza a horas tempranas (6:00 – 8:00 am) y disminuye progresivamente a lo largo del día, alcanzando niveles mínimos a media noche. Todo este ciclo está regulado por el eje HPA (Figura 17), esencial en el equilibrio del organismo. Su papel en el estrés agudo es esencial para la activación metabólica del organismo pero en el estrés crónico, repetido, genera en su fase de agotamiento una hipercortisolemia de carácter neurotóxico, con la consiguiente modificación de la funcionalidad del sistema noradrenérgico y dopaminérgico, predisponiendo a estados de fatiga y trastornos emocionales (Duval *et al.*, 2010).



El planteamiento de una disfunción del eje hipotálamo hipófisis adrenal (HPA), para SFC/EM, resulta de la similitud que presentan los enfermos con aquellos que también sufren de fatiga crónica acompañada a un déficit de glucocorticoides (Cleare *et al.*, 2004 ; Papadopoulos *et al.*, 2012).

La activación del eje HPA, durante un proceso de infección o estrés, factores aludidos por los pacientes como relevantes en la aparición de su enfermedad, conduce a la liberación del factor CRH (núcleo paraventricular hipotalámico), ocasionando una respuesta autonómica y de regulación inmune. Este estado de hiperactividad crónica (predominio de la actividad simpática) con elevación del cortisol, sería el responsable de los síntomas de fatiga, dolor, etc, característicos del síndrome (Jones., 2008). Estos pulsos de cortisol altos, ocasionarían neuroinflamación. Se trata de un complejo mecanismo de protección del organismo para aislar el tejido afectado, eliminar las células dañadas y restaurar la integridad tisular (Correale&Villa, 2004). Los efectos de la neuroinflamación se consideran neuroprotectores cuando la actividad inflamatoria es breve, pero son dañinos si el estímulo es de alta intensidad o se prolonga (Shastri *et al.*, 2013). Hay que recordar que el fenómeno neuroinflamatorio puede suceder cuando un organismo es expuesto repetidamente a un estímulo por debajo del umbral de excitación, pero también de alta intensidad (estrés agudo elevado), apareciendo posterior hipersensibilidad y actividad espontánea frente al mismo (Jason *et al.*, 2011b). Para tratar de explicar todos estos hallazgos poniendo el foco en la neuroinflamación, en 2014 el grupo de Nakatomi *et al.* mediante PET comunicaron la presencia de una activación de la microglía y astrocitos (aumento en la captación del radiotrazador) en regiones anatómicas del Sistema Límbico (hipocampo, amígdala, corteza cingulada) asimismo en el tálamo y troncoencéfalo, pero la muestra de estudio fue muy reducida de N=9 (seis mujeres y tres hombres) con SFC/EM. Esta neuroinflamación ocasionaría modificaciones en un conjunto de circuitos neurales desde la médula espinal al troncoencéfalo, que afectan a la comunicación de las neuronas y su entorno (Baraniuk *et al.*, 2005). Maksoud *et al.* en su revisión sistemática sobre neuroimagen comunicaron en 2020 una disrupción generalizada del SNA, incluidos cambios morfológicos, anomalías de la sustancia blanca y en la conectividad funcional por parte de múltiples autores. Sin embargo, estos hallazgos no son consistentes entre las diferentes publicaciones. De tal forma, en 2022 Raijmakers *et al.* empleando PET y el mismo radiotrazador que Nakatomi ([¹¹C]-PK11195), estudiando nueve mujeres enfermas no encuentran la presencia de este fenómeno neuroinflamatorio.

1.11.2. La autoinmunidad

El virus de Epstein-Barr fue uno de los primeros relacionados con el SFC/EM, pero otros agentes también se han visto relacionados: víricos (parvovirus B19, herpes HH6, citomegalovirus, enterovirus, etc), bacterianos (borrelia, coixella, micoplasma, etc), *Cándida albicans*, entre otros. Se propone que estos agentes infecciosos ocasionan un conjunto de alteraciones neuroinmunes y metabólicas causantes de las manifestaciones del síndrome (Rasa *et al.*, 2018), pueden verse en la Figura 18. En este sentido

VanElzakker (2013) enunció una hipótesis: “la infección del nervio vago”, junto a una respuesta neuroinflamatoria alterada para explicar la aparición del síndrome.

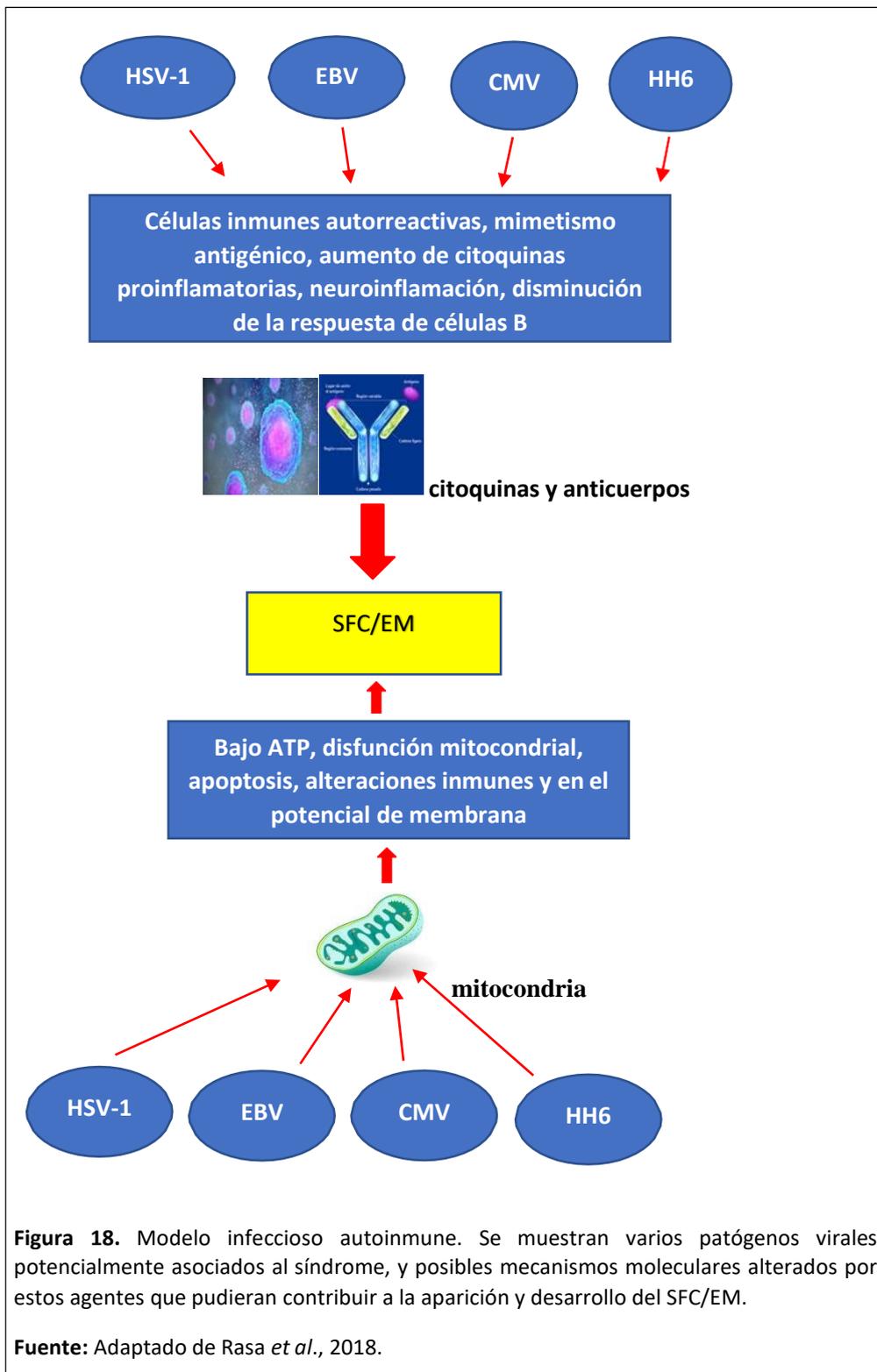


Figura 18. Modelo infeccioso autoinmune. Se muestran varios patógenos virales potencialmente asociados al síndrome, y posibles mecanismos moleculares alterados por estos agentes que pudieran contribuir a la aparición y desarrollo del SFC/EM.

Fuente: Adaptado de Rasa *et al.*, 2018.

Destacar las numerosas comunicaciones en la literatura médica sobre la presencia de autoanticuerpos en SFC/EM apuntando a una enfermedad de tipo autoinmune (Sotzny *et al.*, 2018). Se describen contra estructuras celulares como el núcleo (Op De Beeck *et al.*, 2012) y las membranas (Hokama *et al.*, 2009), sobre los receptores de neurotransmisores: acetilcolina (Tanaka *et al.*, 2003 ; Yamamoto *et al.*, 2012), adrenérgicos (Löbel *et al.*, 2016), serotonina (Ortega-Hernández *et al.*, 2009). La presencia de estos autoanticuerpos también se detecta en los sueros de controles, necesitándose un mayor número de estudios, especialmente longitudinales para establecer con claridad su papel.

Otro autor ahonda en estos aspectos, y establece una hipótesis: “un sujeto genéticamente predispuesto se expone a sucesivas infecciones, como por ejemplo gastrointestinales o de vías aéreas. Estos agentes llevan epitopos o determinantes antigénicos que imitan los epitopos del sujeto, activando células B (autorreactivas) que pueden ser eliminadas o persistir en un estado de anergia (bazo y ganglios linfáticos). Los mecanismos inmunes de esta autorreactividad se desconocen, de tal forma, que los autoanticuerpos atacan enzimas del metabolismo energético mitocondrial originando la fatiga” (Blomberg *et al.*, 2018).

Las enfermedades autoinmunes se caracterizan por una respuesta inmune sostenida contra los constituyentes propios del sujeto y la pérdida de la tolerancia. Presentan las siguientes características: síntesis de autoanticuerpos, aparición de linfocitos autorreactivos y presencia de inflamación que ocasiona daño tisular. Todas ellas tienen un común denominador; el desarrollo de respuestas de tipo inmune frente a tejidos propios, que conducen, por un lado, al daño y alteración funcional de un órgano o tejido, y por otro, a la formación de autoanticuerpos circulantes.

Actualmente en este síndrome no se puede decir que exista una alteración primaria del sistema inmune. Tampoco se encuentran relacionados los síntomas con la presencia de autoanticuerpos, ni evidenciado hallazgos histopatológicos de daño tisular, ni mayor frecuencia de infecciones, etc, todas estas características aparecen en los enfermos con problemas inmunitarios, pero estos hechos no descartan en los pacientes con el síndrome posibles mecanismos inmunopatogénicos aún por determinar.

Los autoanticuerpos analizados en suero en este trabajo son de tipo Ig-G y se dirigen contra receptores ligados a la familia de proteínas G (GPCRs): angiotensina II-tipo 1, endotelina- tipo A, colinérgicos muscarínicos (M₁, M₂, M₃, M₄, M₅), adrenérgicos (α_1 , α_2 , β_1 , β_2). Estos receptores presentan las características generales que se describen a continuación.

Receptor de angiotensina II- tipo1

El octapéptido Angiotensina II (Ang II) es el principal mediador del Sistema Renina-Angiotensina. En células de mamíferos ejerce sus efectos a través de la unión a dos tipos distintos de receptores de membrana: el AT1R y AT2R, ambos de gran afinidad con Ang II (Mehta *et al.*, 2007). Existe una interacción entre los mecanismos para mantener la homeostasis de la presión arterial, el sistema adrenérgico, el Sistema Renina-Angiotensina y vasopresina. Estos pueden actuar de forma sinérgica o bien pueden inhibirse el uno al otro (cross-talk). La Ang II no solo produce vasoconstricción a través de su unión a los receptores AT1R sino que también modula la función simpática, facilita la liberación de noradrenalina desde las terminales adrenérgicas, por tanto, existen importantes interacciones entre los AT1R y los receptores α_1 adrenérgicos (Jerez *et al.*, 2004). El receptor AT2 ejerce un efecto protector contra una sobreestimulación de los receptores AT1 al contrarrestar las acciones mediadas por el receptor AT1; por ejemplo, mientras que el receptor AT1 estimula la proliferación celular, el receptor AT2 tiene un efecto antiproliferativo y promueve la diferenciación celular. Además, la activación del receptor AT2 inhibe la actividad simpática y tiene un efecto antiinflamatorio (Kaschina *et al.*, 2018).

Receptor de endotelina ETA-tipo A

La familia de las endotelinas (ET), están constituidas por tres isoformas de veintiuno aminoácidos: endotelina-1 (ET-1), endotelina-2 (ET-2) y endotelina-3 (ET-3). Las ET son potentes agentes presores endógenos, secretadas por diferentes tejidos y células del organismo. De las tres isoformas, la ET-1 es sintetizada predominantemente por el endotelio vascular. La ET-1 induce vasoconstricción, es proinflamatoria, profibrosis y tiene acción potencialmente mitógena. Desempeña un importante factor en la regulación del tono vascular y participa también en su remodelación. Estos efectos son mediados a través de dos tipos de receptores: ET-A y ET-B. Los receptores ET-A están localizados principalmente en el músculo liso vascular y son responsables de inducir la proliferación celular y vasoconstricción. En cambio los receptores ET-B están presentes en las células endoteliales y son mediadores de la relajación vascular por activación de la producción de óxido nítrico y prostaciclina, además, intervienen en la depuración de la ET-1 (Baltazares Lipp *et al.*, 2005 ; Motte *et al.*, 2006). Estos receptores se describen también en miocitos cardiacos, en la vía aérea, células estrelladas hepáticas, hepatocitos, neuronas, osteoblastos, melanocitos, adipocitos y células del sistema reproductor (Flores., 2013).

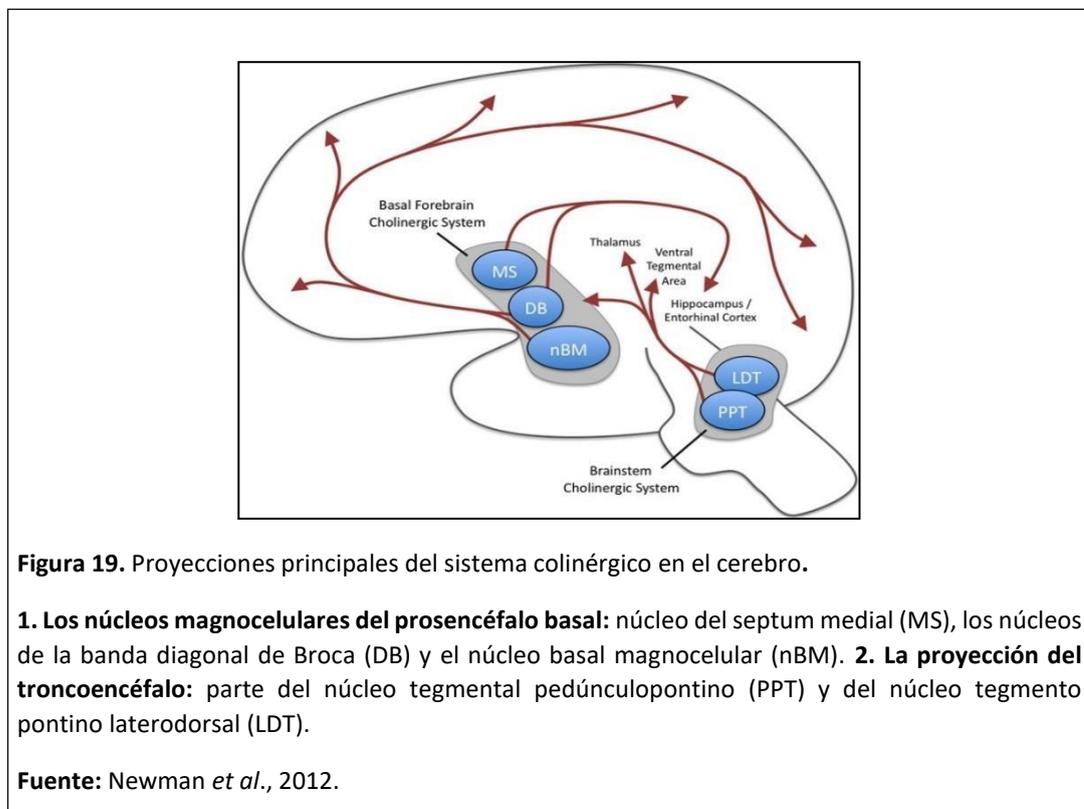
Receptores muscarínicos

Los receptores de acetilcolina se clasifican en receptores muscarínicos y nicotínicos. Desde el punto de vista estructural, los receptores muscarínicos (metabotrópicos) se encuentran acoplados a proteínas G, mientras que los nicotínicos son del tipo canal iónico. Para los receptores muscarínicos se describen cinco subtipos (M_1 a M_5), están presentes en diversos órganos y tejidos (tejido cardiaco, músculo liso y glándulas exocrinas, entre otros), así como en el sistema nervioso (Figura 19), siendo el

núcleo caudado y putamen los núcleos más ricos en receptores muscarínicos en el cerebro (Volpicelli *et al.*, 2004). La distribución según Volpicelli *et al.* de los receptores muscarínicos en el encéfalo es la siguiente:

- **M₁**: abundante en cerebro anterior (neocórtex, neostriado e hipocampo), neuronas piramidales y piramidales estriatales.
- **M₂**: presente en todo el cerebro. **M₃**: predominio en el hipocampo.
- **M₄**: abundante en neostriado. **M₅**: bajos niveles en todo el cerebro.

Las funciones de estos receptores muscarínicos son diversas, en el SNC: neurotransmisión, control motor, regulación de la temperatura, memoria, aprendizaje, atención, alerta/vigilia, sueño, y en SNP: miosis, broncoconstricción, aumento del peristaltismo, vasodilatación (si el endotelio está lesionado median vasoconstricción), cronotrope (-), secreción de las glándulas salivales y gástricas, micción (Abrams *et al.*, 2006). Sobre la función cardiovascular el receptor muscarínico (M₁) aumenta la frecuencia cardiaca y puede ocasionar vasodilatación/vasoconstricción, el receptor M₂ también contribuye a incrementar la frecuencia cardiaca, y actúa sobre el endotelio ocasionando vasodilatación. Los receptores M₃ participan en la regulación de la frecuencia cardiaca, y vascular, asimismo en el mantenimiento del tono intestinal, M₄ participa en la regulación de canales de potasio en el corazón. El receptor M₅ todavía no se encuentra bien caracterizado en el sistema cardiovascular (Saternos *et al.*, 2018).



Receptores adrenérgicos

Los adrenoceptores son glucoproteínas cuyas cadenas polipeptídicas (402-525 aminoácidos) poseen secuencias fuera de la célula (terminal – NH₂), en la membrana celular (siete hélices transmembrana) y en el citoplasma (terminal-COOH), reciben selectivamente la señal de la adrenalina y noradrenalina, transformándola en una respuesta celular específica. Los receptores forman complejos de señalización, lo que permite que la acción adrenérgica sea específica, rápida y eficiente. Estos complejos de señalización o signalosomas están integrados por cinasas, fosfatasa, proteínas adaptadoras y de andamio, que en conjunto modulan la función del receptor (Alcántara-Hernández *et al.*, 2018). Ahlquist en 1948, clasificó los receptores adrenérgicos en dos clases: α y β , posteriormente se realizó la clasificación de subtipos (α_{1A} , α_{1B} , α_{1D} , α_{2A} , α_{2B} , α_{2C} , β_1 , β_2 , β_3) poniendo de manifiesto la complejidad de los mismos y sus múltiples funciones en el organismo. En el SNC se encuentran todos los subtipos de receptores citados con anterioridad. El receptor α_1 tiene una función excitatoria, α_2 inhibitoria, y los β -receptores excitadora. La localización de α_1 y β_1 es postsináptica, presináptica y/o postsináptica para α_2 y β_2 . En la Tabla 5 se resume la localización y función de los receptores adrenérgicos.

Las neuronas del sistema noradrenérgico se localizan en el troncoencéfalo y se proyectan difusamente a gran parte del encéfalo, están implicadas en procesos como alerta, vigilancia, aprendizaje, estrés, atención, analgesia endógena y ansiedad, se dividen en siete núcleos distintos siendo el locus coeruleus el centro principal de aporte de noradrenalina en el cerebro. Por el contrario, el sistema adrenérgico tiene una distribución más limitada, con dos complejos C1 y C2: C1 es la prolongación rostral del noradrenérgico (porción ventrolateral del bulbo), y C2 se localiza en el complejo dorsal del vago y en el núcleo del tracto solitario (Flórez *et al.*, 2008).

Tejido	Receptores adrenérgicos			
	$\alpha 1$	$\alpha 2$	$\beta 1$	$\beta 2$
Músculo liso				
Arterial (piel, mucosas, esplácnico pulmonar, cerebral, salival)	Constricción	Constricción		
Arterial (muscular, coronarias)	Constricción	Constricción		Relajación
Venoso	Constricción	Constricción		Relajación
Bronquial	Contracción			Relajación
Gastrointestinal	Contracción	Relajación		Relajación
Músculo estriado			Aumento temblor	
Corazón Nodo SA			Aumento frecuencia	Aumento frecuencia
Células contráctiles	Aumento contractilidad		Aumento contractilidad	
Sistema nervioso periférico		Inhibición liberación acetilcolina		Estimulación liberación noradrenalina
Terminal colinérgico		Inhibición liberación noradrenalina		
Terminal noradrenérgico				
Sistema nervioso central		Inhibición liberación neurotransmisores Hipotensión arterial		
Hepatocito	Estimula glucógeno fosforilasa Inhibe glucógeno sintetasa			Estimula glucógeno fosforilasa Inhibe glucógeno sintetasa
Adipocito		Inhibición lipólisis	Estimulación lipólisis	
Plaquetas		Agregación		
Endotelio vascular		Liberación óxido nítrico		
Células β páncreas				Secreción insulina
Aparato yuxtglomerular		Inhibición renina	Secreción renina	
Secreción nasal	Inhibición secreción			
Secreción bronquial	Inhibición secreción			
Mastocitos				
Células ciliares				Estimulación movimiento ciliar
Glándula pineal			Secreción melatonina	
Neurohipófisis			Secreción ADH	

Tabla 5. Localización y respuesta a la activación de receptores adrenérgicos ($\alpha 1$, $\alpha 2$, $\beta 1$, $\beta 2$).

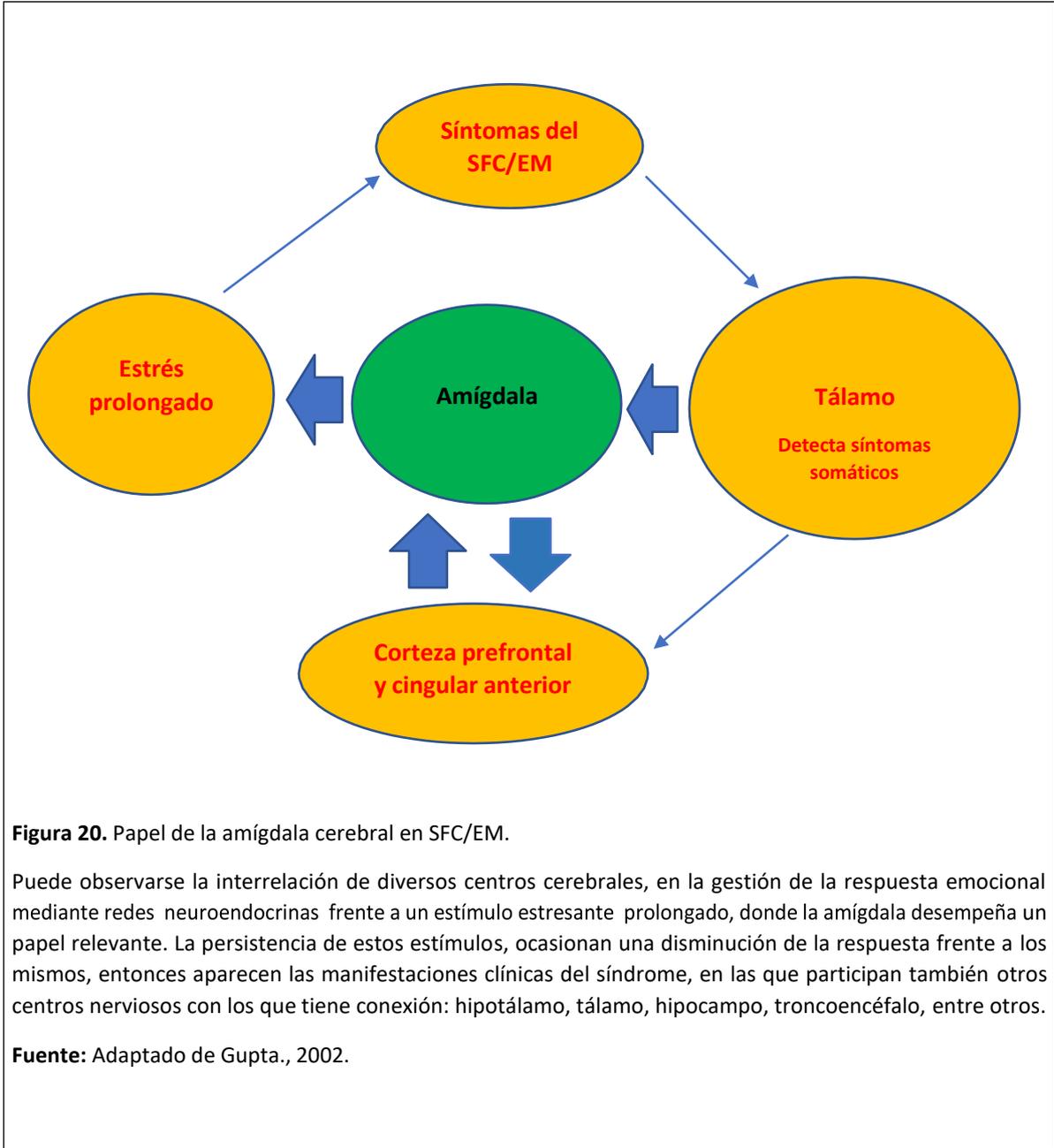
Fuente: Flórez *et al.*, 2008.

1.11.3. El Sistema Nervioso Autónomo

El SNA no tiene una localización claramente definida a nivel del SNC. La integración de su actividad ocurre a todos los niveles del eje cerebroespinal y la actividad eferente se puede iniciar en regiones de la médula espinal, troncoencéfalo e hipotálamo. Numerosas estructuras cerebrales se encuentran ligadas a la actividad del SNA: la corteza prefrontal medial, la ínsula, el hipotálamo, la amígdala, la zona periacueductal, el núcleo parabraquial, el núcleo del tracto solitario, los órganos paraventriculares y el asta intermediolateral de la médula. A nivel periférico, se puede identificar un sistema nervioso simpático y otro parasimpático con funciones antagónicas fundamentales para la homeostasis visceral.

La exposición repetida del sistema nervioso a un estímulo subumbral, o bien de forma puntual a uno de alta intensidad (ej: traumatismo cerebral, estrés), puede conducir a una hipersensibilidad frente al mismo. Este aspecto ya fue descrito por Goddard en 1967. Este grupo estimulando eléctricamente de forma intermitente la amígdala cerebral de la rata ocasionaba convulsiones a largo plazo incluso cuando no se producía la estimulación. Los investigadores replicaron los resultados empleando un agente químico. En 1970 Gellhorn comunicó que una estimulación prolongada del Sistema Límbico podía provocar una disminución del umbral de activación del eje hipotálamo hipofisario. Esto apunta a un fenómeno de “sensibilización central” (SC), es decir, un incremento en la excitabilidad del sistema nervioso, ante la entrada de una señal aparentemente inocua, que se amplifica debido a cambios en el propio SNC (Woolf., 1983). Unos años más tarde, siguiendo estos trabajos se enunció una hipótesis que explicaba la patogenia de la enfermedad poniendo el foco en el Sistema Límbico (Figura 20): “durante un evento neurológico (traumático) con estrés psicológico agudo combinado con una infección viral u otros factores estresantes, la amígdala desencadena una disfunción simpática responsable del agotamiento físico y mental junto a otra serie de síntomas que sufren los afectados” (Gupta., 2002). Otros autores también ahondan en este concepto de sensibilidad límbica para explicar la etiopatogenia del síndrome (Jason *et al.*, 2011b).

El papel del SNA en la patogénesis parece evidente en la literatura, aludiendo a una disfunción neuroinmunendocrina (Arnett *et al.*, 2011 ; Mackay *et al.*, 2018 ; Morris *et al.*, 2019 ; Clark *et al.*, 2019). En esta disfunción se ven comprometidas diversas vías biológicas: inmune, inflamación, citoquinas, ritmos circadianos, etc (Monro *et al.*, 2018 ; Sweetman *et al.*, 2019). Respecto a la perpetuación de la enfermedad una hipótesis alude a que “una actividad elevada del sistema de activación reticular ascendente troncoencéfálico sería responsable de los síntomas” (Wyller *et al.*, 2007, 2009). En este sentido se recogen en la revisión de Nelson *et al.* realizada en 2021 diversas alteraciones que afectan a la conectividad del troncoencéfalo, disminución del volumen y densidad de la sustancia blanca mediante estudio con RM.



1.12. Sinopsis del estado del arte

La revisión bibliográfica llevada a cabo para saber el estado del conocimiento, sin ser una revisión sistemática, ha sido exhaustiva, se recuperaron alrededor de cuatrocientas citas sobre el tema en bases de datos como Web of Science, Pubmed o Medline. Teniendo una visión desde la neurastenia (1869) hasta el momento actual, de los criterios diagnósticos, hallazgos biológicos y opciones terapéuticas. Todos estos aspectos permitieron conocer los problemas que presenta la enfermedad:

- 1.** Discrepancia médica acerca de su naturaleza. Una encuesta realizada a trescientos cincuenta y uno neurólogos del Reino Unido, cuna de la Encefalomiélitis Miálgica (EM), de la "Association of British Neurologists", el 84% indica que la enfermedad no puede considerarse en el sentido habitual del término "neurológico", a pesar de conocer su clasificación como tal (Wojcik *et al.*, 2011). Asimismo una reciente publicación comunica que el 91% de los pacientes en los EE.UU permanecen sin diagnosticar por desconocimiento médico (Bateman *et al.*, 2021).
- 2.** Datos epidemiológicos poco claros.
- 3.** Se desconoce el sustrato anatómico y funcional.
- 4.** Controversia entre la comunidad científica, con dos nomenclaturas: SFC/EM.
- 5.** Múltiples cambios en los criterios diagnósticos.
- 6.** No existe una metodología de investigación ni modelo animal consensuados.
- 7.** No hay antecedentes ni marco referente en el País Vasco.
- 8.** Multitud de pacientes a pesar de su diagnóstico se encuentran en visitas médicas continuas.
- 9.** Elevados niveles de limitaciones funcionales.
- 10.** Síndrome esquivo con un perfil sociosanitario de enfermedad rara o poco frecuente.

Este análisis documental permitió elaborar las diversas hipótesis y diseño del estudio. Se estructura en una primera parte sobre manifestaciones clínicas llevado a cabo durante los años (2017-2018), y la segunda centrada en aspectos biológicos (2019-2020); cortisol (medido en saliva), autoanticuerpos (en suero) y la exploración del SNA mediante diversas maniobras de función cardiovascular (respiración profunda, Valsalva, mesa basculante) y el test sudomotor (con SUDOSCAN).

II. HIPÓTESIS

Las hipótesis del estudio son las siguientes:

2.1. General

Una batería de pruebas consistente en cuestionarios específicos, estudio en una unidad de disautonomía, y diversos parámetros biológicos (cortisol en saliva y autoanticuerpos en suero), nos permite identificar subgrupos de afectados.

2.2. Operativas

Hipótesis nº1. La comunidad científica considera sinónimos SFC y EM, por lo tanto es de esperar que nuestra muestra cumpla con los criterios de “consenso internacional” (SFC, Fukuda-1994 ; EM, Carruthers-2011), y la propuesta de Enfermedad de Intolerancia al Esfuerzo-SEID (Clayton-2015).

Hipótesis nº2. Las características clínicas no permiten establecer un perfil ligado al sexo, sin bien la prevalencia es más elevada en la mujer respecto al hombre.

Hipótesis nº3. El empleo de una prueba de atención sostenida de 10 minutos como el test de Toulouse-Piéron es útil para evidenciar un déficit cognitivo.

Hipótesis nº4. Un análisis de la sintomatología mediante clúster jerárquico aglomerativo puede identificar subgrupos clínicos.

Hipótesis nº5. Diversas pruebas de exploración del Sistema Nervioso Autónomo; respiración profunda, maniobra de Valsalva, test de inclinación ortostático, prueba sudomotora, permiten discriminar subgrupos.

Hipótesis nº6. La concentración de cortisol en saliva en ayunas o en relación con una prueba de estrés no se corresponde con la fatigabilidad de los enfermos.

Hipótesis nº7. La fatiga se relaciona positivamente con una concentración elevada de autoanticuerpos en suero frente a determinados receptores de los sistemas adrenérgicos, colinérgicos (muscarínicos), angiotensina II- tipo 1 y endotelina-tipo A.

III. OBJETIVOS

Los objetivos que se persiguen con el trabajo son:

3.1. Generales

Proponer una batería de pruebas sencillas pero suficientes para identificar el Síndrome de Fatiga Crónica/Encefalomielitis Miálgica y sus subgrupos clínicos.

3.2. Específicos

1. Revisar la bibliografía considerando la evolución de la terminología utilizada en el diagnóstico del síndrome junto a la identificación y denominación de cuadros afines.

2. Analizar el perfil sociodemográfico y epidemiológico de la población a estudio.

3. Determinar para cada participante el grado de coincidencia entre los tres criterios diagnósticos analizados: SFC (Fukuda-1994), EM (Carruthers- 2011), SEID (Clayton-2015).

4. Establecer similitudes y disimilitudes clínicas relacionadas con el género de los enfermos.

5. Categorizar el grado de afectación de la atención sostenida empleando el Índice Global de Atención y Percepción (IGAP).

6. Realizar un estudio del Sistema Nervioso Autónomo determinando los siguientes parámetros: ratio espiración/inspiración, ratio de Valsalva, respuesta de la presión arterial y frecuencia cardiaca al pasar del decúbito supino al ortostatismo. Registrar en la prueba de sudor la electroconductancia en pies y manos.

7. Determinar las variaciones en la concentración de cortisol en saliva por la mañana en ayunas, al mediodía, y tras una prueba de estrés. Valorar la percepción de fatiga y esfuerzo tras la prueba de estrés realizada.

8. Medir la concentración de autoanticuerpos en suero frente a los receptores: angiotensina II- tipo 1, endotelina- tipo A, colinérgicos muscarínicos (M₁, M₂, M₃, M₄, M₅), adrenérgicos (α_1 , α_2 , β_1 , β_2). Llevar a cabo un análisis de casos control, y entre sexos. Establecer si la fatiga se relaciona positivamente con una concentración elevada de los autoanticuerpos referidos.

IV. MATERIALES y MÉTODOS

Al objeto de responder a las hipótesis planteadas los métodos empleados se describen a continuación.

4.1. La muestra de estudio

El cálculo del tamaño muestral a priori es complejo, ya que el síndrome necesita de estudios epidemiológicos y protocolos bien diseñados para conocer con precisión la prevalencia. Al respecto existe una enorme variabilidad, con rangos muy dispersos dependiendo de los autores y metodología empleada. Para este cálculo, en base a la bibliografía, se toma una cifra de prevalencia para el SFC/EM del 0.1% (aludido en el Documento de Consenso Español sobre SFC). El censo español existente durante el desarrollo de la investigación correspondió aproximadamente a cuarenta y seis millones quinientos mil habitantes (50% hombres y 50% mujeres). Aplicando este 0.1% debieran existir al menos cuarenta y seis mil quinientas personas enfermas en España. Aunque dada la dificultad diagnóstica, al menos cinco años (Arruti *et al.*, 2008), es muy probable que exista infradiagnóstico; personas que sufran el síndrome y no se les haya puesto tal etiqueta, y la cifra pudiera ser superior. Este aspecto es toda una incógnita ya que no se han realizado estudios epidemiológicos en España.

Se emplea la siguiente fórmula propuesta por Spiegel&Stephens para el cálculo muestral:

$$n = \frac{Z^2(P)(Q)(N)}{(N - 1) E^2 + Z^2 P.Q}$$

- n= tamaño de la muestra.
- Z= estadístico de prueba. $1-\alpha= 0.95$, $\alpha/2= 0.025$ y un $Z_{\alpha/2}= 1.96$.
- P y Q= es desconocido. Con el objeto de no infravalorar el tamaño muestral, se toma el valor máximo de P.Q que se alcanza cuando P= 0.5. P (proporción estimada para la enfermedad), Q (proporción de sujetos que no sufren la enfermedad).
- N= universo muestral (estimado en España).
- E= margen de error (determinado por el investigador).

Con los siguientes datos: Intervalo de Confianza-IC= 95%, $Z_{\alpha/2}= 1.96$, P= 0.5, Q= 0.5, N= 46.500, E= 0.10

Resultado: $n= 1.96^2 (0.5) (0.5) (46.500) / (46.500 - 1) (0.10)^2 + 1.96^2 (0.5) (0.5)= 44.640/ 465.95= 95.80$, se redondea a 96 personas enfermas a estudiar.

Respecto al cálculo muestral para determinar diferencias entre sexos (mujer vs. hombre) con el síndrome, hay que decir, que la situación es similar a los rangos de prevalencia para la enfermedad.

La muestra obtenida para el análisis de la sintomatología obedece a estas características generales: se trata de un conjunto de participantes españoles, de etnia caucásica. Noventa y una personas con SFC/EM, finalmente se estudiaron: ochenta y

cuatro afectados con una edad de (44.1±9.73 años), sesenta y seis mujeres (45.48±8.69 años) y dieciocho hombres (40.5±10.64 años). Los controles fueron veintidós (45±13.5 años), catorce mujeres con una edad de (44.07±13.02 años) y ocho hombres con (46.62±13.22 años).

Para el estudio biológico, resaltar los enormes problemas de los pacientes para desplazarse a Bilbao, junto a la escasez de controles a pesar de la incesante búsqueda. Fueron diecinueve afectados (46.26±9.59 años): quince mujeres con una edad de 46.8±9.31 años y cuatro hombres con 44.25±10.35 años, junto a cinco controles (43.8±12.57 años): dos mujeres con una edad de 29.5±5.5 años y tres hombres con 53.33±4.02 años. Debido a la dificultad de encontrar controles, dos mujeres (controles) tienen parentesco consanguíneo (madre enferma vs. su hija, mujer enferma vs. su hermana).

La muestra para evaluar el SNA, solo se estudiaron once enfermos sin registro de los controles, debido al confinamiento en España (Marzo de 2020) por la pandemia del virus SARS-CoV-2 (COVID-19). Presentaron una edad de (44.63±11.01 años), nueve mujeres (44.66±10.07 años), y dos hombres; uno con treinta y otro de cincuenta y nueve años.

4.2. Instrumentos empleados

Para la consecución de los objetivos planteados asimismo las hipótesis se emplearon los siguientes instrumentos.

4.2.1. Cuestionario de historia clínica

De gran importancia es disponer de un cuestionario que permita protocolizar la entrevista con el participante, se diseñó uno *ad hoc* (Anexo 4). Este recoge aspectos referentes al perfil sociodemográfico y epidemiológico, también preguntas para verificar el diagnóstico médico colegiado aportado por el enfermo.

Para la evaluación de manifestaciones clínicas se describen a continuación las escalas y cuestionarios, validados al idioma inglés o español, y de conocimiento internacional.

4.2.2. Cuestionario DePaul

No existe un cuestionario universalmente aceptado que registre los síntomas del SFC/EM. Las propiedades psicométricas del cuestionario DePaul (Anexo 5) han sido validadas por (Jason *et al.*, 2015b), no tiene traducción al español, se realizó la misma por médicos conocedores de la enfermedad. Este cuestionario, entre otros aspectos, hace referencia a síntomas, tanto en frecuencia como severidad durante los últimos 6 meses, consta de cincuenta y cuatro ítems agrupados en categorías.

- 1. Fatiga:** ítem (1).
- 2. Enfermedad posesfuerzo:** ítems (2 a 6).
- 3. Sueño:** ítems (7 a 12).
- 4. Dolor:** ítems (13 a 19).

- 5. Neurocognitivo:** ítems (20 a 32).
- 6. Manifestaciones del SNA:** ítems (33 a 39).
- 7. Neuroendocrino:** ítems (40 a 49).
- 8. Inmune:** ítems (50 a 54).

La frecuencia y severidad fueron medidos con una escala Likert de 0 a 4. La frecuencia: 0=no presente, 1=un poco de tiempo, 2=la mitad del tiempo, 3=la mayor parte del tiempo, 4=todo el tiempo. La severidad: 0=sin síntomas, 1=leve, 2=moderado, 3=severo, 4=muy severo. La frecuencia y severidad basada en esta descripción original se adaptaron para una mejor comprensión.

- **Frecuencia:** 0=no presente. 1=un poco de tiempo (raras veces - 1 mes). 2=la mitad del tiempo (algunas veces - 2, 3 meses). 3=la mayor parte del tiempo (4, 5 meses). 4=todo el tiempo (6 meses).
- **Severidad:** 0=sin síntomas. 1=leve (me deja realizar actividades). 2=moderado (me deja realizar actividades con limitaciones). 3=severo (grave - me deja en casa). 4=muy severo (muy grave - me lleva a urgencias).

4.2.3. Escala de evaluación perceptiva de dolor y fatiga (EVA)

La escala de evaluación del dolor (EVA) fue descrita por Huskisson (1974), (Scott&Huskisson.,1976). Constituye un método habitual para la evaluación del dolor. Consiste en una línea vertical u horizontal de 10 cm o 100 mm, con una buena correlación entre ambas posiciones ($r=0.99$), aunque con puntajes un poco más bajos en la línea horizontal (Scott&Huskisson., 1979). Esa línea termina en ángulo recto en sus extremos, donde aparecen descripciones, por ejemplo: “no dolor” en un extremo y “el peor dolor imaginable” en el otro, sin ninguna otra descripción a lo largo de la línea que representa el espectro continuo de la experiencia dolorosa.

La persona debe marcar el punto en la línea que mejor refleje su estado de dolor. La principal ventaja estriba en el hecho de que no contiene números o palabras descriptivas (Serrano-Atero *et al.*, 2002). Los valores cualitativos ordinales que realizan diversos autores son: sin dolor (0 - 4 mm), dolor leve (5 - 44 mm), dolor moderado (45 - 74 mm) y dolor severo (75 - 100 mm) (Aun *et al.*, 1986). Un valor inferior a 4 cm en la escala EVA significa dolor leve o leve-moderado, un valor entre 4 y 6 cm implica la presencia de dolor moderado-grave, y un valor superior a 6 cm implica la presencia de un dolor severo-muy intenso (Collins *et al.*, 1997). Para esta investigación basándose en la bibliografía de diversos autores al respecto se empleó la siguiente escala ordinal: ausente (0), leve (< 40 mm), moderado (≥ 40 - < 70 mm), severo (≥ 70 mm), máximo (100 mm) (Serlin *et al.*, 1995 ; Briggs *et al.*, 1999 ; Paul *et al.*, 2005). Se acompaña el estudio de un diagrama anatómico donde el sujeto indica las regiones dolorosas (Anexo 6).

La escala EVA también puede aplicarse para la valoración de la percepción de fatiga (EVA-fatiga) en pacientes afectados por diferentes enfermedades (Lee *et al.*, 1991). Se aplicó la misma puntuación cualitativa ordinal que para el dolor.

4.2.4. Cuestionario de calidad de sueño (Pittsburgh)

El índice de calidad de sueño Pittsburgh es considerado como un instrumento capaz de establecer la calidad de sueño (Buysse *et al.*, 1989). Validado al español por (Royuela *et al.*, 1997). Consta de diecinueve ítems, autoevaluados, referidos al último mes, que se combinan entre sí para formar siete componentes de evaluación del sueño: calidad subjetiva, latencia, duración, eficiencia, perturbaciones, empleo de medicación hipnótica, disfunción diurna (Anexo 7). Cada uno de estos componentes tiene un rango: 0= no existe dificultad a 3=severa dificultad, para una puntuación total: 0=no existencia de dificultades a 21=severas dificultades, con un corte en cinco puntos (≤ 5 corresponde a buena calidad de sueño, > 5 mala calidad).

4.2.5. Cuestionario del Sistema Nervioso Autónomo (COMPASS-31)

El perfil de Síntomas Autonómicos es un cuestionario bien establecido, diseñado para evaluar de forma exhaustiva la gravedad y distribución de los síntomas, y capacidad funcional de los pacientes con trastornos del SNA, comprende ciento sesenta y nueve preguntas y registra once dominios (Suárez *et al.*, 1999). En 2012 para la evaluación de esta sintomatología se desarrolló el cuestionario COMPASS-31 (Sletten *et al.*, 2012), cuyas propiedades psicométricas han sido corroboradas por diversos autores (Pavy-Le Traon *et al.*, 2011 ; Singer *et al.*, 2013 ; Treister *et al.*, 2015). No ha sido validado al español y para este estudio realiza su traducción un neurólogo especialista en disautonomía. Presenta seis esferas de síntomas, con una puntuación total de setenta y cinco, no existiendo punto de corte (Anexo 8).

- **Intolerancia ortostática:** ítems (1,2,3,4), puntuación total de 0 a 10.
- **Vasomotor:** ítems (5,6,7), puntuación total de 0 a 6.
- **Secretomotor:** ítems (8,9,10,11), puntuación total de 0 a 7.
- **Gastrointestinal:** ítems (12,13,14,15,16,17,18,19,20,21,22,23), puntuación total de 0 a 28.
- **Vejiga:** ítems (24,25 26), puntuación total de 0 a 9.
- **Pupilomotor:** ítems (27,28,29,30,31), puntuación total de 0 a 15.

4.2.6. Cuestionario de evaluación cognitiva (MoCA)

La Evaluación Cognitiva Montreal (Montreal cognitive assessment - MoCA) ha sido concebida para evaluar disfunciones cognitivas leves (Nasreddine *et al.*, 2005). Este instrumento examina las siguientes habilidades: atención, concentración, funciones ejecutivas (incluyendo la capacidad de abstracción), memoria, lenguaje, capacidades visuoconstructivas, cálculo y orientación (Anexo 10). El tiempo de administración requerido es de aproximadamente diez minutos y el puntaje máximo es de treinta. Se encuentra validado al español, considera una puntuación de corte en 13 puntos como demencia y 20 puntos para Deterioro Cognitivo Leve (Lozano *et al.*, 2009).

4.2.7. Test perceptivo y de atención Toulouse-Piéron

El cuestionario Toulouse-Piéron fue creado en el año 1904 por E. Toulouse y H. Piéron, el objetivo con el que se construyó el test fue contar con un instrumento que permitiera medir atención-concentración y resistencia a la monotonía, es decir, atención sostenida. A tenor de la bibliografía constituye un test de confiabilidad para tal propósito (Morales *et al.*, 2014). Se empleó la 8ª edición adaptada al español por (Yela *et al.*, 2013). La prueba contiene mil seiscientos elementos gráficos (cuadrados que tienen un guión en uno de sus lados o aristas) distribuidos en cuarenta filas. La tarea de evaluado consiste en detectar los que son iguales a los dos modelos presentados en la cabecera de la hoja, durante diez minutos, prestando atención a la posición que tiene el guión de cada cuadrado (Anexo 11). Según la puntuación obtenida se determina el Índice Global de Atención y Percepción (IGAP), estratificando los sujetos en eneatis: 1 (muy bajo), 2 y 3 (bajo), 4, 5 y 6 (medio), 7 y 8 (alto), 9 (muy alto).

4.2.8. Escala modificada de percepción del esfuerzo (Borg)

La escala Borg de esfuerzo percibido mide la gama entera del esfuerzo que la persona percibe al hacer ejercicio. Esta escala da criterios para hacer ajustes en la intensidad de ejercicio, o sea, a la carga de trabajo, y así pronosticar las diferentes intensidades del ejercicio en los deportes y en la rehabilitación médica (Borg., 1982). El concepto del esfuerzo percibido es una valoración subjetiva que indica la opinión del paciente respecto a la intensidad del trabajo realizado. El sujeto que hace el ejercicio debe asignar un número de 0 al 10, para representar la sensación subjetiva de la cantidad de trabajo desempeñado. La escala es una herramienta valiosa dentro del ámbito del desempeño humano, en que a menudo la consideración importante no es tanto "lo que haga la persona" "sino" "lo que cree que hace" (Morgan., 1973). Se estructura de la siguiente forma: 0= sin esfuerzo. 1= muy, muy suave. 2= muy suave. 3= moderado. 4= algo duro. 5, 6= duro. 7, 8, 9= muy duro. 10= muy, muy duro.

4.2.9. Cuestionario de Ansiedad y Depresión hospitalaria (HAD)

La escala de Ansiedad y Depresión Hospitalaria (*Hospital Anxiety and Depression Scale-HADS*) (Zigmond *et al.*, 1983), ha sido el instrumento de autoevaluación más usado para detectar malestar emocional (ansiedad y depresión) en poblaciones con enfermedad física. Adaptada al español (López-Roig *et al.*, 2000), se compone de dos subescalas (HAD-A: ansiedad y HAD-D: depresión) de siete ítems cada una, referido a la última semana, con puntuaciones de 0 a 3, y puntos de corte variables según las publicaciones en español (Terol-Cantero *et al.*, 2015). Como marco, puntuaciones inferiores a 8 no tiene repercusión, entre 8 y 10 en el límite (borderline), y más de 10 orienta hacia la presencia de comorbilidad (Anexo 9).

4.2.10. Escala de funcionalidad (Karnofsky)

El índice Karnofsky se utilizó por primera vez en 1948 para valorar el estado funcional de pacientes oncológicos tratados con quimioterapia (Karnofsky *et al.*, 1948, 1949). Este índice ha sido ampliamente utilizado en estudios clínicos mostrando buena

correlación con otras medidas funcionales y del bienestar (Spitzer., 1987). La escala muestra el valor asignado a cada paciente de acuerdo con su grado de enfermedad y estado funcional. Es una tabla descendente que va desde la normalidad (100) ptos a la muerte (0) ptos.

100= Actividad normal. Sin evidencia de enfermedad.

90= Actividad normal. Signos y síntomas leves de enfermedad.

80= Actividad normal con esfuerzo. Algunos signos y síntomas de enfermedad.

70= Cuida de sí mismo, incapaz de llevar a cabo una actividad o trabajo normal.

60= Necesita ayuda ocasional de otros pero es capaz de cuidar de sí mismo para la mayor parte de sus necesidades.

50= Requiere ayuda considerable de otros y cuidados especiales frecuentes.

40= Incapacitado. Requiere cuidados especiales.

30= Severamente incapacitado. Indicación de hospitalización aunque no hay indicios de muerte inminente.

20= Gravemente enfermo. Necesita asistencia activa de soporte.

10= Moribundo.

0= Fallecido.

4.2.11. Otros instrumentos

Los materiales utilizados en la prueba de estrés (físico y mental), para el estímulo físico fue un dinamómetro y en el mental el test Toulouse-Piéron. Para medir el esfuerzo tras la prueba de estrés se usó la escala de Borg modificada. Los registros de percepción de fatiga fueron tomados con la escala EVA. Ambas escalas y test descritos con anterioridad.

El dinamómetro hidráulico de mano (Figura 21) mide la fuerza de agarre isométrico. Se trata de la marca Jamar, consta de manija, poste y cuerpo de aluminio mecanizado, fuelle de bronce, tubos hidráulicos de acero inoxidable, casquillos de teflón, fluido de bomba hidráulica mecánica no tóxico, medidor-tubo Bourdon con movimiento de resorte suspendido. Tiene una capacidad de 90kg (200lb), con un rango del ajuste de agarre (1.35 a 3.35 pulgadas) y un peso de 638 gramos (22.6 oz). Se encontraba calibrado.



Figura 21. Dinamómetro hidráulico de mano. **Fuente:** jlwinstruments.com.

Para la toma de saliva, se recogió en un tubo estéril con tapón a presión y certificado por la Unión Europea. El material del tubo (polipropileno), y el del tapón (polietileno de baja densidad). Para la recogida de muestras de sangre venosa: guantes, gasas, torniquete (brazalete de presión), aguja, jeringas estériles y/o adaptadores para aguja (tipo vacutainer), soluciones antisépticas. Respecto a la evaluación del SNA: la función sudomotora mediante un equipo SUDOSCAN marca Impeto Medical, y un dispositivo Task Force monitor CNSystems para el estudio cardiovagal, detallados en la introducción. A la hora de realizar la maniobra de Valsalva se empleó una boquilla de plástico desechable conectada a un manómetro de presión.

4.3. Desarrollo

El estudio fue autorizado por el Comité de Ética para las Investigaciones con Seres Humanos, sus muestras y sus datos (CEISH, UPV/EHU). En informe aprobado el 27 de Octubre de 2016 (acta 80/2016), para un estudio con “RMN-funcional (morfometría, tractografía, espectroscopía y BOLD) en pacientes diagnosticados de Síndrome de Fatiga Crónica(SFC)/Encefalomiелitis Miálgica(EM)”. Finalmente no se pudo desarrollar este enfoque debido a las dificultades logísticas. Posterior modificación relevante del proyecto inicial para inclusión de nuevas pruebas en esta enfermedad, se resolvió favorablemente el 28 de Junio de 2019 (acta 114/2019) (Anexo 2). El mismo sigue los principios éticos de la Asociación Médica Mundial de la Declaración de Helsinki y el Código Internacional de Ética Médica. Se han respetado en este proceso el anonimato y confidencialidad, informado de forma escrita y verbal, así como resuelto las dudas de los participantes. Toda la información obtenida cumple con lo establecido en la Ley Orgánica 3/2018 de “Protección de Datos de Carácter Personal”. Ninguna persona recibió pago monetario por participar ni ayuda económica para desplazarse al estudio.

4.3.1. Aspectos clínicos

Para dar respuesta a los aspectos de manifestaciones clínicas se realizó un estudio observacional, transversal analítico de casos y controles, asimismo, entre sexos con la enfermedad, con carácter retrospectivo, con los siguientes criterios de selección muestral:

- **Criterios de inclusión**
 - **Casos:** informe médico colegiado acreditando padecer Síndrome de Fatiga Crónica (SFC)/Encefalomiелitis Miálgica (EM). Edad 18 a 68 años. Etnia caucásica. Analítica general de sangre y orina, junto a un electrocardiograma en reposo, ambos de antigüedad no superior a 6 meses. En general estos parámetros deben encontrarse dentro de la normalidad. No ser fumadores habituales.
 - **Controles:** no haber sufrido de enfermedades relevantes en el pasado. No tener enfermedad en el presente. Edad 18 a 68 años. Etnia caucásica. No tomar fármacos. No ser fumadores habituales.

- **Criterios de exclusión**

- **Casos:** no tener capacidad para realizar las sesiones clínicas, ni rellenar los cuestionarios de investigación. Participar en otro estudio, embarazo o planificación del mismo, lactancia, intervención quirúrgica mayor, tratamiento con quimioterapia, radioterapia, inmunoterapia y esteroides sistémicos durante el periodo de investigación. Abuso de consumo de drogas y alcohol, en el pasado o actualidad, antecedentes de cáncer, antecedentes de cirugía cráneo-cervical y columna vertebral, enfermedad mitocondrial. Alteraciones moderadas-severas de la tensión arterial. Obesidad mórbida ($\geq 40 \text{ kg/m}^2$).
- **Controles:** las mismas que para los casos.

El trabajo se **desarrolló** de la siguiente forma, el flujo muestral se presenta en la Figura 22:

1. Aprobación del estudio por parte del Comité de Ética de la UPV/EHU (Anexo 2).
2. Reclutamiento. Se enviaron a las diversas asociaciones de enfermos del territorio español la hoja informativa junto al formulario de consentimiento informado. Los controles procedieron del entorno asociativo y voluntarios concedores del estudio.
3. Firma del consentimiento informado (Anexo 3).
4. Desarrollo de las sesiones clínicas en días concertados tanto para afectados como controles. Los participantes que pudieron desplazarse a Bilbao (Bizkaia) se realizaron las mismas en la sede social de la asociación EMAN ESKUA (Asociación Bizkaína de Fibromialgia y Síndrome de Fatiga Crónica), que suscribió un convenio de colaboración con la universidad. Se encontraba ubicada en C/Príncipe 5- 701. La evaluación también se realizó por medio de videoconferencia en aquellos sujetos que no pudieron acudir a Bilbao. Las sesiones empleadas fueron:

- **1ª sesión:** explicación del desarrollo de la investigación y aportación de la siguiente documentación: informe médico colegiado indicando sufrir de SFC/EM, otros informes médicos reflejando la existencia de comorbilidades, pruebas realizadas en la evaluación del enfermo a lo largo de su evolución, analítica de sangre y orina (Anexo 12), asimismo electrocardiograma en reposo. Para los controles, confirmación en la entrevista que llevan una vida activa y comuniquen que no han padecido enfermedades relevantes en el pasado, ni presentan enfermedades actualmente, ni toman fármacos. No se solicitan analíticas ni electrocardiograma.

A continuación se enviaron los cuestionarios autoadministrados con las explicaciones de realización, que debe leer y rellenar el participante a su ritmo, sin colaboración alguna.

- **2ª sesión:** tras estudio y análisis de todo el historial médico se hizo una entrevista estructurada con una duración de veinte minutos. Se recogieron aspectos como antecedentes, evolución, funcionalidad (último año), comorbilidades, percepción de fatiga y dolor (últimos seis meses), entre otros.
- **3ª sesión:** centrada en test cognitivos (habilidades cognitivas y atención sostenida). Estas pruebas se desarrollaron en condiciones estándar: misma franja horaria (17:00 – 19:00 pm), sin malestar general por resfriado, gripe, fiebre/febrícula, traumatismo, etc, si es mujer ausencia de periodo menstrual.

Los test cognitivos se remitieron al e.mail del participante (sino pudieran desplazarse a Bilbao), debiendo imprimirlos y guardarlos en un sobre cerrado que se abrirá el día de la prueba delante del investigador. También se indicaron las instrucciones: no modificar la rutina diaria, paciente sentado en una sala en silencio, cómoda en temperatura y humedad, perfecta imagen y sonido si se desarrollan por videoconferencia. No se retiró la medicación que habitualmente toma la persona enferma.

El primer test empleado fue la Evaluación Cognitiva Montreal (Montreal Cognitive Assessment - MoCA) con un tiempo de duración alrededor de diez minutos. Posteriormente, se realizó la prueba perceptiva y de atención sostenida, el cuestionario Toulouse-Piéron en su versión revisada de 2013 (TP-R), tras diez minutos termina el mismo. Finalmente se calcula el Índice Global de Atención y Percepción (IGAP) (Anexo 11). También se registró mediante la escala de Borg modificada la percepción del esfuerzo referidos a los diez minutos de duración de este test. Todas las sesiones por videoconferencia son validadas si se producen en las condiciones preestablecidas para el desarrollo de las mismas.

5. Aquellos participantes que realizaron el estudio por videoconferencia finalmente remitieron toda la documentación por correo postal a Bilbao para su análisis.

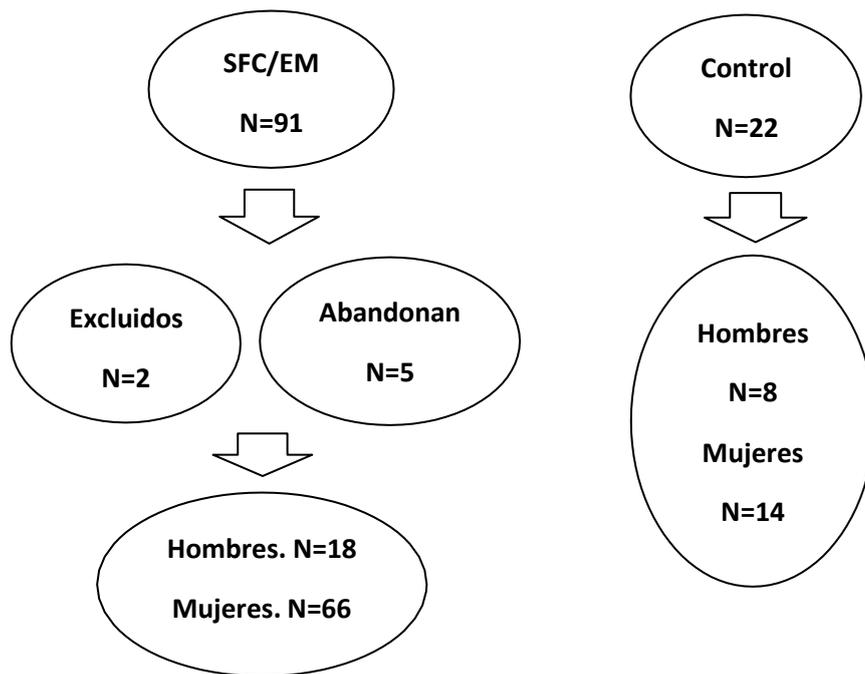


Figura 22. Flujo muestral sobre el estudio de manifestaciones clínicas. La causa de exclusión durante el estudio, hace referencia a que un hombre fue diagnosticado de Esclerosis Múltiple y una mujer inició tratamiento con Rituximab (anticuerpo monoclonal contra el antígeno CD20 de los linfocitos B). Respecto al abandono, dos sujetos empeoraron notablemente y tres no indicaron.

Las variables clínicas de estudio fueron:

- **Socio-demográficas:** edad (cuantitativa continua), sexo (cualitativa dicotómica), pareja (cualitativa dicotómica), hijos (cuantitativa discreta), estudios (cualitativa politómica), hábitos tóxicos (fumador) (cualitativa dicotómica), incapacidad laboral (cualitativa politómica), actividad diaria de 8 horas (cualitativa dicotómica), lugar de residencia (cualitativa politómica).
- **Antropométrica:** índice de masa corporal (IMC), cuantitativa continua.
- **Epidemiológicas:** antecedentes familiares de primer grado con SFC/EM (cualitativa dicotómica), causa principal (cualitativa politómica), forma de aparición de la fatiga (cualitativa dicotómica), edad del diagnóstico (cuantitativa continua), tiempo entre reducción sustancial de actividades y diagnóstico (cuantitativa continua), especialidad médica que hace el primer diagnóstico del síndrome (cualitativa politómica), tiempo de evolución desde diagnóstico hasta investigación (cuantitativa continua), evolución del síndrome (cualitativa politómica).

- **Criterio diagnóstico:** criterio de “consenso internacional”: Síndrome de Fatiga Crónica (SFC)- Fukuda (1994), Encefalomiелitis Miálgica (EM)- Carruthers (2011). Propuesta del Instituto de Medicina (USA), Enfermedad de Intolerancia al Esfuerzo (SEID) (Clayton- 2015). Cualitativa dicotómica (cumple, no cumple).
- **Psicométricas:** cognición general (cualitativa dicotómica: normal, Deterioro Cognitivo Leve-DCL), atención sostenida, ansiedad y depresión.
- **Sintomatología:** fatiga, enfermedad posesfuerzo, dolor, sueño, manifestaciones del SNA, neuroendocrino, inmune.
- **Funcionalidad:** actividad que el sujeto puede desarrollar.
- **Otras:** percepción del esfuerzo.

Las variables: atención sostenida, ansiedad, depresión, fatiga, enfermedad posesfuerzo, dolor, sueño, manifestaciones del SNA, neuroendocrino, inmune, funcionalidad y percepción del esfuerzo, se pueden manejar como cuantitativas y cualitativas ordinales.

- **Comorbilidad:** cualquier dolencia adicional coexistente que sufre el enfermo (Feinstein., 1970). Número de comorbilidades (cuantitativa discreta), tipo comorbilidad (cualitativa politómica).
- **Fármacos diarios:** número de fármacos (cuantitativa discreta) y grupo al que pertenecen (cualitativa politómica).

4.3.2. Aspectos biológicos

Una vez concluido el estudio de manifestaciones clínicas, se abordaron los aspectos biológicos con aquellos enfermos que participaron en la fase previa. Mediante un estudio observacional, transversal analítico entre casos y controles, así como entre sexos con la enfermedad, para la determinación de las concentraciones de cortisol en saliva, de autoanticuerpos en suero y evaluación del SNA. También se realizó otro estudio, cuasi-experimental en el que tanto los casos como los controles no se aleatorizan. Sirve para analizar las concentraciones de cortisol en saliva en una prueba de estrés (físico y mental) y su percepción de fatiga, asimismo de esfuerzo.

Al acabar la primera parte del trabajo y el inicio de la fase biológica transcurrieron varios meses, se hizo un seguimiento periódico de los afectados mediante entrevista estructurada de aquellos que manifestaron participar en la misma.

La muestra final fue de (N=19) vs. controles (N=5), con los siguientes criterios de inclusión, la Figura 23 refleja el flujo muestral:

- **Casos:** pacientes que participaron en la fase de estudio sobre manifestaciones clínicas con las características ya citadas. No toman inmunosupresores y pueden desplazarse al centro de investigación.
- **Controles:** no haber sufrido de enfermedades relevantes en el pasado. No tener enfermedad en el presente. Edad 18 a 68 años. Etnia caucásica. No tomar fármacos. No ser fumadores habituales.

Respecto a los criterios de exclusión para casos y controles son los referidos en la fase precedente.

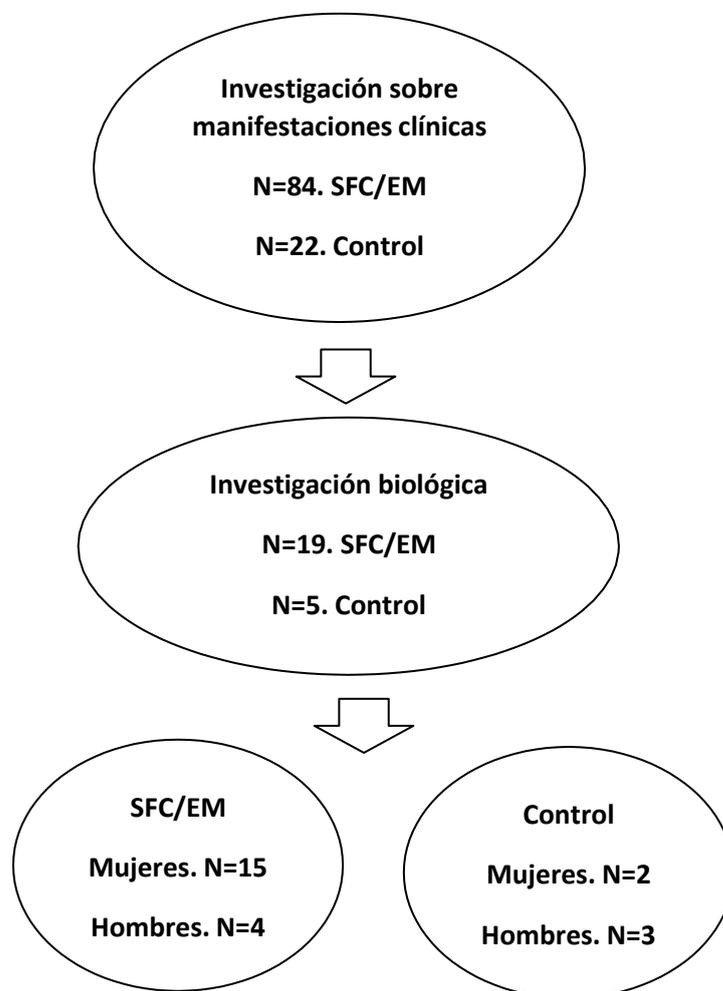


Figura 23. Flujo muestral del estudio biológico.

Se analizaron las siguientes variables biológicas, cuantitativas continuas: cortisol, y autoanticuerpos referidos. Asimismo, las variables cuantitativas con su correlato cualitativo ordinal, percepción de fatiga y del esfuerzo.

4.3.2.1. Cortisol en saliva y prueba de estrés

Respecto a la toma de saliva se realizó en dos momentos. El primero en el domicilio por parte del propio participante, al despertarse sobre las 8:00 am (en ayunas). Y el segundo en el Hospital San Juan de Dios, durante la prueba de estrés (físico y mental), una toma previa al test (pretest) y otra a los dos minutos de finalizado el test (postest). Las recolecciones de muestras de cortisol salival, mediante salivación pasiva, se realizaron tomando en cuenta los criterios establecidos por el Manual Guía de Colección de Saliva (Salimetrics). Se dieron a los pacientes las indicaciones oportunas, antes de la toma de muestras de saliva los sujetos no consumen alimentos 60 minutos previos a la recolección de la muestra, y no lavarse o cepillarse los dientes antes de la misma, ni tener pintalabios. Los participantes depositaron la saliva por expectoración directa dentro de un tubo estéril (1 a 2 ml) sin aditivos. Todas las muestras aparecieron claras sin color visible. A continuación, se almacenan las muestras a temperatura ambiente hasta ser entregadas al laboratorio del hospital, no transcurriendo más de tres horas desde la toma de las mismas hasta su entrega. Una vez allí se congelan a (-20 °C) hasta el día de su ensayo. Posteriormente se descongelan en las 3 horas previas a la realización de la determinación, atemperadas y se utilizan las mismas curvas de calibración, control, kit de reactivos, aparataje, y personal para el mismo ensayo en toda la serie: inmunoensayo de electroquimioluminiscencia "ECLIA".

Para la prueba de estrés se llevó a cabo entre las 10.00 am – 13.00 pm, con una duración total alrededor de unos 12 minutos, a resaltar la intensidad aguda de la misma, con la combinación de estrés físico (muscular) y mental (cognitivo). El test se realizó en una sala tranquila, comfortable en temperatura y humedad. Se registró en una escala EVA la percepción de fatiga previa al test, asimismo recogida de saliva. A continuación, el participante sentado en una silla, con la espalda erguida, y los pies juntos formando 90° con el suelo, realizó con la extremidad superior dominante estirada un máximo esfuerzo físico con el dinamómetro durante 3sg, seguido de un descanso de 30sg, para volver a realizar otro máximo esfuerzo de 3sg y descansar otros 30sg, finalizando con una última ronda, en total tres series. Al acabar, inmediatamente se procede con una prueba de atención sostenida de 10 minutos, mediante el test de Toulouse-Piéron. A los dos minutos de terminar el test se vuelve a registrar la percepción de fatiga y toma de saliva, así como la percepción del esfuerzo realizado con escala de Borg modificada, dando por finalizada la prueba.

4.3.2.2. Determinación de autoanticuerpos

Para el establecimiento de autoanticuerpos, se realizó una venopunción en sangre periférica (fosa cubital) por personal de enfermería del laboratorio del hospital, sobre las 9.00 – 10:00 am. Los participantes pudieron tomar un desayuno ligero tras la toma de saliva en ayunas en su domicilio y poder desplazarse hasta el Hospital San Juan de

Dios. Una vez la sangre en el laboratorio, tras la retracción del coágulo, se centrifugó para la obtención del suero y posterior envío al laboratorio Celltrend (Alemania) para su ensayo. La cuantificación de autoanticuerpos (Ig-G) se determinó mediante ELISA (Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay). La percepción de fatiga se recogió con la escala EVA, corresponde como referencia al periodo matutino (10:00 am – 13:00 pm) de ese día. Todas las muestras van con sus códigos correspondientes, y el personal tanto de enfermería como del laboratorio desconoce si se trata de enfermos o controles.

4.3.2.3. Exploración del Sistema Nervioso Autónomo

Una vez terminadas estas pruebas, se citaron a los participantes (19 SFC/EM vs. 5 controles) para otra sesión enfocada en la evaluación del SNA, pero el confinamiento debido a la pandemia por el virus SARS-CoV-2, como se ha aludido previamente, hizo que se tuviera que suspender el estudio, evaluando finalmente 11 enfermos (9 mujeres y 2 hombres). Las variables que se fueron a registrar son cuantitativas continuas.

- Conductancia cutánea electroquímica de manos y pies.
- Ratio E/I.
- Ratio de Valsalva.
- Presión arterial y frecuencia cardiaca en decúbito supino y al ortostatismo.

Las exploraciones se llevaron a cabo por la tarde en franja horaria 18:00 – 19:30 pm, en la unidad de disautonomía (Neurotek) del Hospital San Juan de Dios. Se contó con la colaboración de una auxiliar de enfermería, junto al Prof. Juan Carlos Gómez-Esteban que realizó las pruebas y validó los resultados. El mismo desconoce las características del participante (si es enfermo o control). Los resultados se recogen para su posterior análisis en hoja excel.

Todo el estudio se hizo en una habitación tranquila y silenciosa. El participante acudió sin ingesta de alimento cuatro horas antes del procedimiento, asimismo se retiró 48 horas antes de la prueba la medicación, si estuviera tomando, que afecte a la función cardiaca. Una vez en la sala, se explicó el desarrollo de los test que se van a realizar para disminuir su ansiedad. En primer lugar se realizó la prueba de función sudomotora, con el dispositivo SUDOSCAN. El paciente se quita los anillos de las manos, se descalza los pies, y sentado, coloca las palmas de las manos y plantas de los pies sobre las placas que dispone el equipo. La exploración no duró más de cinco minutos. A continuación la prueba de mesa basculante (tilt test), es una prueba propia del estudio y manejo del paciente con síncope. Se considera un test seguro, aunque la sala cuenta con un equipo de reanimación cardiopulmonar. Dispone de una camilla con un sistema eléctrico, que permite variar su inclinación desde -30º hasta 90º. Posee un soporte para los pies, para que el sujeto pueda permanecer de pie. Todo el procedimiento sigue las recomendaciones del Grupo de Trabajo para el Diagnóstico y Manejo del Síncope de la Sociedad Europea de Cardiología, en su Guía de práctica clínica para el diagnóstico y manejo del síncope (Moya *et al.*, 2009). Antes de la inclinación, se recomienda que el paciente permanezca en decúbito supino al menos 5 minutos, si no se ha colocado una vía venosa, y al menos 20 minutos desde la canalización de una vía venosa

(Recomendación: clase I, nivel C). En este caso no se procedió a la canalización venosa ni se empleó fármaco alguno. En la fase de bipedestación, se recomienda un ángulo de inclinación de la mesa entre 60° y 70° (Recomendación: clase I, nivel B) con un mínimo de 20 minutos y un máximo de 45 minutos (Recomendación: clase I, nivel B). Hay que decir, que los pacientes ya se encontraban muy debilitados, y la inclinación representa un enorme esfuerzo, valorándose este aspecto y con la intención de no agravar su estado se fijó una duración de la prueba entorno a los 10 minutos.

Una vez el paciente tumbado en decúbito supino en la camilla, se colocaron todos los dispositivos de monitorización; electrodos para electrocardiograma, manguito de presión arterial (brazo izquierdo), pletismógrafo en antebrazo derecho junto a los manguitos digitales. La primera maniobra fue el test de respiración profunda (inspire a continuación espire), a una frecuencia de seis ciclos por minuto. Posteriormente la maniobra de Valsalva, una espiración forzada (máxima) soplando por una boquilla, durante 15 segundos, debe alcanzar una presión observable en el manómetro de 40 mmHg. Puede repetirse hasta que el observador considere que las distintas fases se reflejan adecuadamente para el cálculo del índice correspondiente. Posteriormente se inclinó la camilla paulatinamente hasta alcanzar los 70°, se pusieron unas cinchas de amarre para asegurar la posición. Al finalizar la prueba se volvió progresivamente al decúbito supino.

4.4. Estadística

Una vez organizados todos los datos en las hojas excel se procedió al análisis de los mismos. Los análisis descriptivos de variables univariantes son los habituales: media, desviación típica, número de casos, se acompañan de las gráficas correspondientes. Para la comparativa entre muestras, se procedió recogiendo variables relevantes para la enfermedad. Variables recogidas del grupo “casos” y “controles” como muestras independientes. Para llevar a cabo el análisis adecuado de las variables cuantitativas se hizo inicialmente una prueba de normalidad. Dependiendo del tamaño muestral, el test de Kolmogorov-Smirnov (> 50), o bien, de Shapiro-Wilks (≤ 50). Una vez aplicados estos contrastes, se testó la igualdad de medias en los grupos muestrales. Si las variables a estudio pudieran considerarse normales se empleó un test paramétrico (t-Student), en caso contrario, el test U de Mann-Whitney. La significación estadística fue considerada con una probabilidad por debajo del 5% ($p < 0.05$). Para el estudio de correlación de variables se realizó la correlación de Pearson (r) y la correspondiente significancia. Todos los contrastes fueron bilaterales. Se empleó el programa RStudio Versión 0.99.489 y Excel en la elaboración de diversos gráficos.

Respecto al análisis de clúster, también conocido como análisis de conglomerados, se trata una técnica estadística multivariante que busca agrupar elementos (o variables) tratando de lograr la máxima homogeneidad en cada grupo y la mayor diferencia entre los mismos. Consiste en una técnica descriptiva y no inferencial, un método basado en criterios geométricos que se utiliza fundamentalmente con un carácter exploratorio, pero no explicativo, ya que los conglomerados son desconocidos.

El dendrograma, representación gráfica de una clasificación jerárquica, realizado en este trabajo permitió visualizar el proceso de agrupamiento de las variables de los clústers o conglomerados (clúster jerárquico aglomerativo). Se trata de una técnica muy valiosa visualmente, de tal forma, que la estructura de los datos obtenidos ayudó a decidir el número de subgrupos o bien "seguir la pista" de formación de los distintos clústers, para conocer la relevancia de las múltiples variables de estudio al objeto de comprender mejor la enfermedad.

Para la elaboración de este gráfico, el primer paso fue la estructuración de los datos. Se aplicaron los siguientes criterios:

1. No se consideró la cognición general (normal, deterioro cognitivo leve-DCL) y el sueño (buena calidad, mala calidad). Ambas variables toman casi siempre el mismo valor, al existir pocos casos con DCL (cinco) y pocos con buena calidad de sueño (seis).

2. Se tomó en cuenta la naturaleza cualitativa ordenada de las variables. Así, se entiende que pueden ser representados por números, pero las escalas deben homogeneizarse de modo que cuando se miden las distancias de las variables estas tengan el mismo peso. Las escalas utilizadas fueron: 0, 1, 2, 3 y 4 (ausente, leve, moderado, severo, máximo, respectivamente) en todas las variables de este tipo.

3. Para evitar duplicidad de información, y verificar que las variables "ansiedad" y "depresión" tenían una alta correlación, se decidió unificar ambas variables con la siguiente escala: 0, 1, 2 (ausencia, al menos una tiene valores altos, ambas están presentes en el paciente, respectivamente).

4. La edad se manejó como cuantitativa y la variable "Fibromialgia" como cualitativa dicotómica (binaria).

Todas las variables son cualitativas ordenadas, pero solo una de ellas es dicotómica (o binaria), por lo que se trataron como cuantitativas discretas. Una vez establecidas las variables y los objetos a clasificar, el siguiente paso con el programa RStudio correspondiente consistió en establecer una medida de proximidad o de distancia que cuantifique el grado de similaridad entre cada par de objetos, en este caso, se utilizó la distancia de Gower. Para el análisis de conglomerados jerárquico se empleó el método de Ward, de manera, que en cada paso se unen al menos dos conglomerados del paso anterior. A continuación se presenta la organización de los datos para la realización del dendrograma.

1. Dolor

- 0- ausente: 0 mm
- 1- leve: < 40 mm
- 2- moderado: ≥ 40 - < 70 mm
- 3- severo: ≥ 70 mm
- 4- máximo: 100 mm

2. Cognición

- 0- Deterioro cognitivo leve: ≤ 20 ptos
- 1- normal: > 20 ptos

3. Atención sostenida

- 0: no evaluable
- 1- muy bajo: eneatispo 1
- 2- bajo: eneatispo 2, 3
- 3- medio: eneatispo 4, 5, 6
- 4- alto: eneatispo 7, 8
- 5- muy alto: eneatispo 9

4. Manifestaciones del SNA

- 0- ausente: 0 ptos
- 1- leve: < 30 ptos
- 2- moderado: $\geq 30 - < 53$ ptos
- 3- severo: ≥ 53 ptos
- 4- máximo: 75 ptos

5. Ansiedad y Depresión

- 0- no repercusión: < 8 ptos
- 1- borderline: 8 - 10 ptos
- 2- repercusión: 11- 21 ptos

6. Inmune

- 0- ausente: 0 ptos
- 1- leve: < 8 ptos
- 2- moderado: $\geq 8 - < 14$ ptos
- 3- severo: ≥ 14 ptos
- 4- máximo: 20 ptos

7. Sueño

- 0- mala calidad: > 5 ptos
- 1- buena calidad: ≤ 5 ptos

8. Neuroendocrino

- 0 -ausente: 0 ptos
- 1 -leve: < 16 ptos
- 2- moderado: ≥ 16 - < 28 ptos
- 3- severo: ≥ 28 ptos
- 4- máximo: 40 ptos

9. Funcionalidad

- 0: 50 ptos
- 1: 60 ptos
- 2: 70 ptos
- 3: 80 ptos
- 4: 90 ptos

0, 1, 2: no puede trabajar, 3, 4: puede trabajar

10. Comorbilidad

- 0: sin Fibromialgia
- 1: con Fibromialgia

V. RESULTADOS

5.1. Estudio clínico

5.1.1. Perfil sociodemográfico

En esta muestra existió un mayor número de mujeres afectadas (N=66) respecto a hombres (N=18), casi en una relación (4:1). El grupo de enfermos correspondió mayoritariamente a la franja de edad 35-51 años (64.28%). El perfil de la mujer con SFC/EM, se encontró entre 35 y 51 años para el 65.15%, de peso normal (48.48%), aunque existió un 15.15% que presentó obesidad. Con estudios superiores un 43.93%, con pareja (69.69%) e hijos (59.09%), sin hábitos tóxicos (el 93.93% no fuman). Respecto al hombre, se encuadró también entre los 35-51 años (61.11%), presentaron normopeso un 72.22%, tan solo el 5.55% fueron obesos. Tienen estudios superiores el 33.33%, pareja un 50% e hijos el 72.22%, sin hábitos tóxicos (100% de la muestra no fuman).

Por su parte, los controles se ubicaron en el rango de 35-51 años (40.90%). Del total, catorce fueron mujeres con una edad de 44.07 ± 13.02 años (ME \pm SD) y ocho correspondieron a hombres con 46.62 ± 13.22 años. El 77.27% presentaron normopeso, con pareja un 77.27% e hijos el 54.54%, con estudios superiores el 40.90% y no fuman un 86.36%. Todos refirieron que realizan sus actividades cotidianas en total plenitud.

En la Tabla 6 pueden observarse tales características junto a la ubicación geográfica española de los participantes.

Variable	SFC/EM N=84 (%)	Control N=22 (%)	SFC/EM	
			Mujer N=66 (%)	Hombre N=18 (%)
Sexo				
Mujer	78.57%	63.63%	100%	100%
Hombre	21.42%	36.36%		
Edad (años)				
18 - 34	14.28%	22.72%	12.12%	22.22%
35 - 51	64.28%	40.90%	65.15%	61.11%
52 - 68	21.42%	36.36%	22.72%	16.66%
IMC (kg/m²)				
Bajo peso (< 18.5)	10.71%	-----	10.60%	11.11%
Normal (18.5 - 24.9)	53.57%	77.27%	48.48%	72.22%
Sobrepeso (25 - 29.9)	22.61%	18.18%	25.75%	11.11%
Obesidad (30 - 39.9)	13.09%	4.54%	15.15%	5.55%
Pareja				
SI	65.47%	77.27%	69.69%	50%
NO	34.52%	22.72%	30.30%	50%
Hijos				
SI	61.90%	54.54%	59.09%	72.22%
NO	38.09%	45.45%	40.90%	27.77%
Estudios				
Primaria	4.76%	13.63%	4.54%	5.55%
Secundaria	20.23%	9.09%	18.18%	27.77%
Técnico	14.28%	13.63%	12.12%	22.22%
Superior	41.66%	40.90%	43.93%	33.33%
Master	14.28%	9.09%	16.66%	5.55%
Doctorado	4.76%	13.63%	4.45%	5.55%
Lugar de residencia (Comunidad Autónoma)				
Madrid	23.80%	18.18%	27.27%	11.11%
País Vasco	16.66%	31.81%	15.15%	22.22%
Valencia	11.90%	18.18%	9.09%	22.22%
Cataluña	10.71%	-----	10.60%	11.11%
Fumador				
NO	95.23%	86.36%	93.93%	100%
SI	4.76%	13.63%	6.06%	-----
Incapacidad laboral por SFC/EM (Instituto Nacional Seguridad Social)				
No tienen reconocida	54.76%		60.60%	33.33%
Temporal	10.71%	-----	9.09%	16.66%
Permanente Total	14.28%		10.60%	27.77%
Permanente Absoluta	19.04%		18.18%	22.22%
Gran invalidez	1.19%		1.51%	-----
Actividad diaria de 8 horas				
NO	97.61%	-----	96.96%	100%
SI	2.38%	100%	3.03%	-----

Tabla 6. Perfil sociodemográfico. La procedencia geográfica de los participantes se nombran los más frecuentes.

Las personas enfermas indicaron mayoritariamente que la fatiga constituye el síntoma principal que les incapacita para desarrollar actividades en su vida diaria. La Figura 24 refleja la enorme repercusión de la misma, síntoma cardinal del síndrome, setenta y cuatro enfermos indicaron únicamente fatiga, nueve fatiga y dolor, y solo uno dolor.

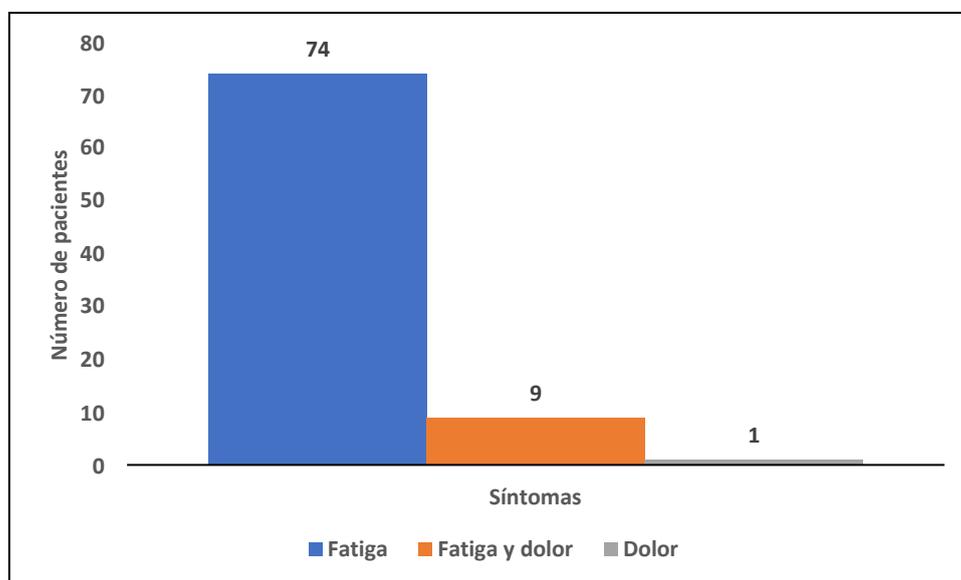


Figura 24. Distribución de síntomas que ocasionan una mayor limitación funcional, social y de actividades diarias en los últimos seis meses en pacientes con SFC/EM.

5.1.2. Perfil epidemiológico

La muestra de estudio arrojó un rango evolutivo desde diagnóstico del síndrome de 1 a 17 años, con 5.10 ± 4.17 años (ME \pm SD). No aparecieron antecedentes familiares para SFC/EM (salvo un hombre de diecinueve años que la madre también presentó la enfermedad). Los pacientes no tuvieron clara la causa de su estado en un (52.38%), pero el estrés crónico (28.57%) e infección (15.47%) se postularon como factores condicionantes relevantes. La fatiga se instauró progresivamente o larvadamente para el 75% a lo largo de meses o años y un 25% refirieron un debut agudo indicando una fecha de inicio. La edad media de diagnóstico del síndrome fue alrededor de los 40 años. Destacar una mujer que se hizo el diagnóstico a edades muy tempranas (con 12 años). El tiempo entre reducción sustancial de actividades (al menos un 50%) y diagnóstico presentó un rango amplio entre 1 a 32 años, con 4.84 ± 6.08 años. La especialidad médica que realizó mayoritariamente el diagnóstico fue Medicina interna (64.28%). Respecto a la evolución de la enfermedad desde diagnóstico, los pacientes refirieron un empeoramiento (67.85%). No existieron diferencias estadísticamente significativas entre sexos para la edad del diagnóstico, tiempo entre reducción sustancial de actividades y diagnóstico, y tiempo de evolución del síndrome. En la Tabla 7 se visualizan estos aspectos.

Variable	SFC/EM N=84	SFC/EM Mujer N=66	SFC/EM Hombre N=18
Antecedentes familiares de primer grado con SFC/EM (%)			
NO	98.80%	100%	94.44%
SI	1.19%	----	5.55%
Causa principal (%)			
Desconoce	52.38%	54.54%	44.44%
Estrés crónico	28.57%	27.27%	33.33%
Infección	15.47%	13.63%	22.22%
Tóxico	2.38%	3.03%	----
Cirugía	1.19%	1.51%	----
Forma de aparición de la fatiga (%)			
Progresivo	75%	80.30%	55.55%
Agudo	25%	19.69%	44.44%
Edad del diagnóstico (años)			
μ (σ)	39.30 (9.75)	40.09 (9.33)	36.44 (10.68)
Rango	12 - 59	12 - 59	14 - 54
Tiempo entre reducción sustancial de actividades y diagnóstico (años)			
μ (σ)	4.84 (6.08)	5.24 (6.49)	3.38 (3.94)
Rango	1 - 32	1 - 32	1 - 15
Especialidad diagnóstica (%)			
Medicina interna	64.28%	62.12%	72.22%
Reumatología	21.42%	25.75%	5.55%
Neurología	8.33%	6.06%	16.66%
Medicina de familia	4.76%	4.54%	5.55%
Endocrino	1.19%	1.51%	----
Tiempo de evolución desde diagnóstico hasta investigación (años)			
μ (σ)	5.10 (4.17)	5.39 (4.23)	4.05 (3.74)
Rango	1 - 17	1 - 17	1 - 13
Evolución (%)			
Empeorado	67.85%	74.24%	44.44%
Estable	16.66%	13.63%	33.33%
Mejorado	15.47%	12.12%	22.22%

Tabla 7. Perfil epidemiológico. No existieron diferencias significativas entre las variables presentadas.

$p < 0.05$. Test U de Mann-Whitney.

5.1.3. Criterio diagnóstico

5.1.3.1. Síndrome de Fatiga Crónica (SFC)

Se aplicaron a la muestra de enfermos los criterios diagnósticos conocidos como de “consenso internacional” referidos por Fukuda *et al.* (1994), con los resultados reflejados en la Tabla 8. Los criterios de Fukuda-1994, requieren el cumplimiento del criterio mayor, y cuatro de ocho criterios menores, junto a la ausencia de condiciones de exclusión. Cinco pacientes (cuatro hombres y una mujer) incumplen los criterios menores (4/8), debido a que no presentan dolor, no pudiéndose establecer el diagnóstico con estos criterios. Se facilita en el Anexo 13 los diagramas anatómicos donde se refleja tal situación.

Criterio Mayor	N=84 n (%)		N=66 Mujeres n (%)		N=18 Hombres n (%)	
	SI	NO	SI	NO	SI	NO
Fatiga idiopática crónica severa (>6meses)	84 (100%)	-----	66 (100%)	-----	18 (100%)	-----
Criterio Menor (4/8)	79 (94.04%)	5 (5.95%)	65 (98.48%)	1 (1.51%)	14 (77.77%)	4 (22.22%)
Odinofagia	48 (57.14%)	36 (42.85%)	40 (60.60%)	26 (39.39%)	8 (44.44%)	10 (55.55%)
Poliartralgias no inflamatorias	73 (86.90%)	11 (13.09%)	62 (93.93%)	4 (6.06%)	11 (61.11%)	7 (38.88%)
Cefaleas	75 (89.28%)	9 (10.71%)	62 (95.38%)	4 (6.06%)	13 (72.22%)	5 (27.77%)
Adenopatías dolorosas	45 (53.57%)	39 (46.42%)	37 (56.06%)	29 (43.93%)	8 (44.44%)	10 (55.55%)
Mialgias	76 (90.47%)	8 (9.52%)	63 (95.45%)	3 (4.54%)	13 (72.22%)	5 (27.77%)
Trastornos cognitivos	84 (100%)	-----	66 (100%)	-----	18 (100%)	-----
Malestar pos-esfuerzo con tiempo de recuperación (≥24horas)	84 (100%)	-----	66 (100%)	-----	18 (100%)	-----
Trastornos del sueño, Sueño “no reparador”	84 (100%)	-----	66 (100%)	-----	18 (100%)	-----
Condiciones que excluyen	-----	84 (100%)	-----	66 (100%)	-----	18 (100%)

Tabla 8. Distribución de síntomas para criterio diagnóstico de SFC Fukuda-1994.

Fuente: Datos obtenidos a partir del cuestionario de historia clínica que se elaboró para este trabajo.

Dada la relevancia del síntoma fatiga y dolor en el síndrome, se estudió en detalle su frecuencia, empleando el cuestionario DePaul. Puede verse en la Figura 25 que la fatiga y a continuación el dolor son relevantes; el dolor muscular, en articulaciones y de cabeza fueron los más frecuentes.

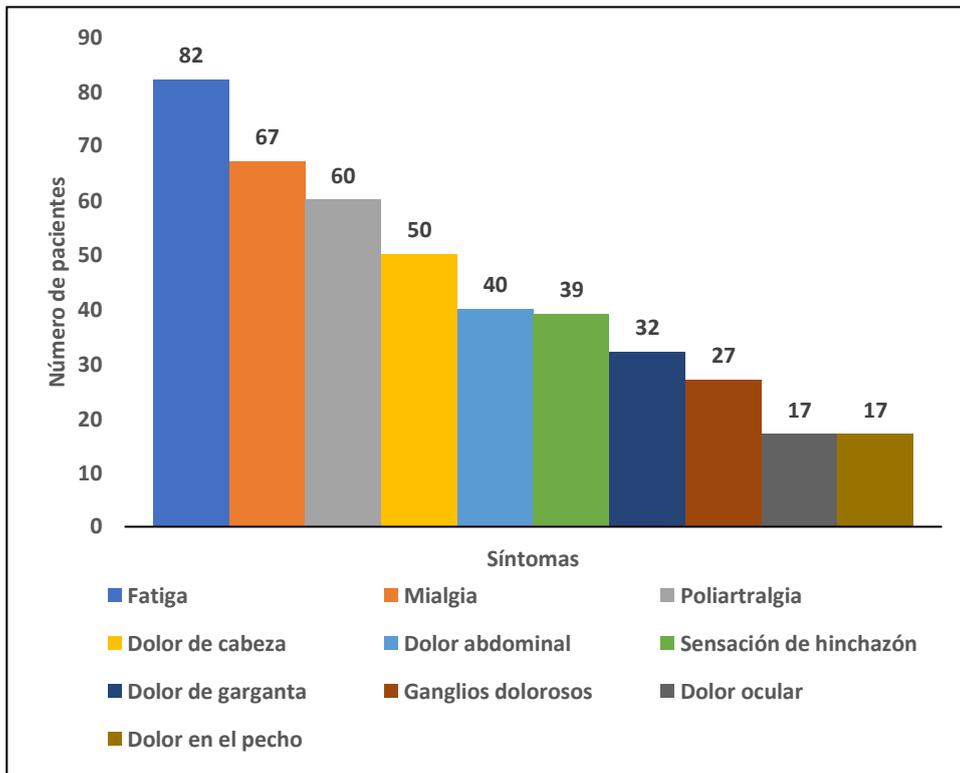


Figura 25. Frecuencia de fatiga y tipos de dolor presentes la mayor parte del tiempo/todo el tiempo en los últimos seis meses en pacientes con SFC/EM.

Los resultados previos indicaron que la fatiga constituye el síntoma nuclear que mayores limitaciones funcionales ocasiona, para conocer su severidad (Figura 26) la puntuación del cuestionario DePaul indicó que la misma puede considerarse severa/grave dejando al enfermo en casa. Un dato de gran relevancia médica, no se trata de una urgencia o emergencia que pudiera poner en riesgo la vida del sujeto, aspecto para diferenciarlo de otras fatigas ej: cardiopatía isquémica.

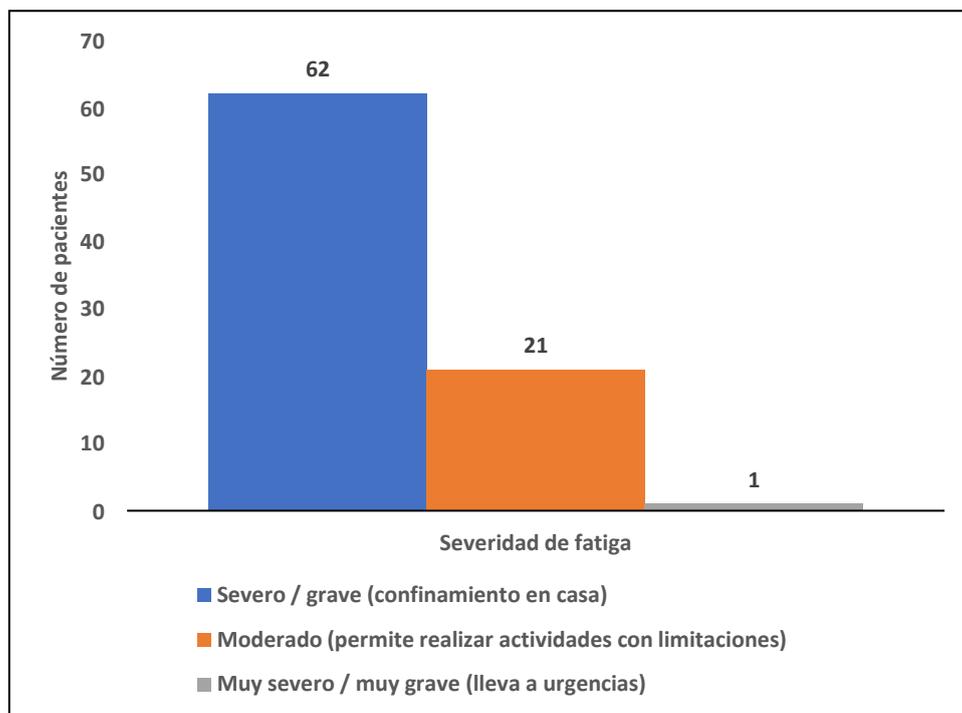


Figura 26. Severidad de fatiga en los últimos seis meses en pacientes con SFC/EM.

5.1.3.2. Encefalomiелitis Miálgica (EM)

Se utilizaron los criterios de “consenso internacional” enunciados por Carruthers *et al.* (2011) con los resultados reflejados en la Tabla 9. Destacar que un hombre y una mujer sufrían enfermedad mental primaria que excluye el diagnóstico con este criterio, como el S.Gilles de la Tourette (CIE-10: F95.2) y el Trastorno mixto de personalidad (CIE-10: F61.02) respectivamente.

Criterio mayor	N=84 n (%)		N=66 Mujeres n (%)		N=18 Hombres n (%)	
	SI	NO	SI	NO	SI	NO
Enfermedad posesfuerzo	84 (100%)	-----	66 (100%)	-----	18 (100%)	-----
Criterio menor (un síntoma en 3 de 4 categorías + un síntoma en 3 de 5 + un síntoma en 1 de 4)	75 (89.28%)	9 (10.71%)	61 (92.42%)	5 (7.57%)	14 (77.77%)	4 (22.22%)
Neurología						
• Dolor	79 (94.04%)	5 (5.95%)	65 (98.48%)	1 (1.51%)	14 (77.77%)	4 (22.22%)
• Trastornos del sueño	84 (100%)	-----	66 (100%)	-----	18 (100%)	-----
• Trastornos cognitivos	84 (100%)	-----	66 (100%)	-----	18 (100%)	-----
• Trastornos neurosensoriales, perceptuales y motores	83 (98.80%)	1 (1.19%)	66 (100%)	-----	17 (94.44%)	1 (5.55%)
Inmune, gastrointestinal y genitourinario						
• Síntomas similares a gripe	77 (91.66%)	7 (8.33%)	64 (96.96%)	2 (3.03%)	13 (72.22%)	5 (27.77%)
• Mayor susceptibilidad a infecciones virales con recuperación prolongada	75 (89.28%)	9 (10.71%)	66 (100%)	-----	9 (50%)	9 (50%)
• Gastrointestinal (estreñimiento/diarrea)	80 (95.23%)	4 (4.76%)	64 (96.96%)	2 (3.03%)	16 (88.88%)	2 (11.11%)
• Genitourinario (problemas de micción)	67 (79.76%)	17 (20.23%)	54 (81.81%)	12 (18.18%)	13 (72.22%)	5 (27.77%)
• Intolerancia alimenticia, fármacos, olores o químicos	69 (82.14%)	15 (17.85%)	57 (86.36%)	9 (13.63%)	12 (66.66%)	6 (33.33%)
Metabolismo energético						
• Cardiovascular (mareos, palpitaciones)	75 (89.28%)	9 (10.71%)	58 (87.87%)	8 (12.12%)	17 (94.44%)	1 (5.55%)
• Respiratorio (falta aire, ahogo)	61 (72.61%)	23 (27.38%)	49 (74.24%)	17 (25.75%)	12 (66.66%)	6 (33.33%)
• Pérdida de la estabilidad termostática (sensación frío calor)	78 (92.85%)	6 (7.14%)	62 (93.93%)	4 (6.06%)	16 (88.88%)	2 (11.11%)
• Intolerancia a temperaturas extremas (frío y calor)	80 (95.23%)	4 (4.76%)	64 (96.96%)	2 (3.03%)	16 (88.88%)	2 (11.11%)
Condiciones que excluyen	2 (2.38%)	82 (97.61%)	1 (1.51%)	65 (98.48%)	1 (5.55%)	17 (94.44%)

Tabla 9. Distribución de síntomas para criterio diagnóstico de EM Carruthers-2011. **Fuente:** Datos obtenidos a partir del cuestionario de historia clínica que se elaboró para este trabajo.

Con este criterio para presentar un diagnóstico de EM, el paciente tiene que sufrir un empeoramiento de la sintomatología tras esfuerzo físico y mental, con una lenta capacidad de recuperación habitualmente mayor a 24 horas (criterio mayor, Enfermedad posesfuerzo o malestar posesfuerzo). Pues bien, con el cuestionario de historia clínica diseñado para este trabajo los resultados obtenidos para conocer la presencia de esta situación fueron los siguientes:

- **Ítem 1.** ¿Tiene cansancio físico y mental en respuesta al esfuerzo, que puede aparecer inmediatamente o bien horas o días después, el cuál puede surgir con simples actividades de la vida diaria o pequeñas tareas mentales, originando debilidad?. **SI - n(%):** 84 (100%).
- **Ítem 2.** Tras esfuerzo físico y mental, ¿aumenta la intensidad de sus síntomas, experimentando una recaída en su enfermedad?. **SI - n(%):** 84 (100%).
- **Ítem 3.** Tras esfuerzo físico y mental, ¿necesita un periodo de recuperación prolongado, al menos 24 horas, o más?. **SI - n(%):** 81 (96.42%) , **NO - n(%):** 3 (3.57%) se trata de tres mujeres que indican necesitar menos de 24 horas.
- **Ítem 4.** ¿Tiene falta de aguante, de resistencia (“quiero pero no puedo”) de tal forma que sus actividades se han reducido al menos un 50% respecto antes de aparecer su enfermedad?. **SI - n(%):** 84 (100%).

Estos datos indicaron con claridad que los enfermos sufren de este fenómeno. Dada su relevancia también se aplicaron los cinco ítems al respecto del cuestionario DePaul. Se considera que para su presencia es necesario en algún ítem (1 a 5) una puntuación de frecuencia (2= la mitad del tiempo) y gravedad (2= moderado) (Cotler *et al.*, 2018), los ítems son:

- **Ítem 1.** ¿Tiene sensación de pesadez tras ejercicio?. Expresión “estoy muerto”.
- **Ítem 2.** ¿Tras actividades diarias aparece dolor y fatiga al día siguiente?.
- **Ítem 3.** ¿Aparece fatiga mental tras pequeños esfuerzos?.
- **Ítem 4.** ¿Un mínimo ejercicio le ocasiona fatiga?.
- **Ítem 5.** ¿Se encuentra físicamente agotado o enfermo tras actividad suave?.

Pues bien, todos los pacientes (N=84) presentaron algún ítem con esta puntuación requerida. Los resultados obtenidos finalmente pusieron de manifiesto la presencia de Enfermedad posesfuerzo tanto con el cuestionario ad hoc como con el validado para DePaul. Destacar que en esta muestra dos pacientes comunicaron enfermedad mental primaria arrastrando fatiga junto a otros síntomas desde su diagnóstico. Este aspecto constituye un motivo de exclusión, por tanto, ochenta y dos enfermos (97.61%) cumplen con el criterio para EM. Si además aparecen otras manifestaciones (criterios “menores”), con la siguiente distribución de síntomas en diversas esferas: (Neurología- un síntoma en 3 categorías de 4, Inmunología, gastrointestinal, genitourinario- un síntoma en 3 categorías de 5, Metabolismo energético- un síntoma en una categoría de 4), aquellos con esta distribución se encuadran como EM “clásica o típica” respecto a los que no la tienen aludiéndose a EM “atípica”. Pues bien, la EM “clásica o típica” apareció en setenta y tres (89.02%) y EM “atípica” en nueve enfermos (10.97%).

5.1.3.3. Enfermedad de Intolerancia al Esfuerzo (SEID)

También se analizaron (Tabla 10) los criterios de la propuesta de la Academia de Ciencias Estadounidense (Instituto de Medicina) encabezados por Clayton *et al.* (2015). Al igual que en la EM se descartan los trastornos mentales primarios.

Criterio Mayor	N=84 n (%)		N=66 Mujeres n (%)		N=18 Hombres n (%)	
	SI	NO	SI	NO	SI	NO
Fatiga idiopática crónica severa (>6meses)	84 (100%)	----	66 (100%)	----	18 (100%)	----
Malestar posesfuerzo con tiempo de recuperación (≥24horas)	84 (100%)	----	66 (100%)	----	18 (100%)	----
Trastornos del sueño	84 (100%)	----	66 (100%)	----	18 (100%)	----
Criterio Menor (1/2)	SI	NO	SI	NO	SI	NO
	84 (100%)	----	66 (100%)	----	18 (100%)	----
Trastornos cognitivos	84 (100%)	----	66 (100%)	----	18 (100%)	----
Intolerancia ortostática	75 (89.28%)	9 (10.71%)	60 (90.90%)	6 (9.09%)	15 (83.33%)	3 (16.66%)
Condiciones que excluyen	SI	NO	SI	NO	SI	NO
	2 (2.38%)	82 (97.61%)	1 (1.51%)	65 (98.48%)	1 (5.55%)	17 (94.44%)

Tabla 10. Distribución de síntomas para criterio diagnóstico de SEID Clayton- 2015.

Fuente: Datos obtenidos a partir del cuestionario de historia clínica que se elaboró para este trabajo.

Las alteraciones del sueño constituyen parte de los criterios mayores de SEID. Con el cuestionario DePaul se estudió la frecuencia y severidad de los mismos (Figura 27 y 28). Destacar como hecho relevante que en ninguna persona estuvo ausente la sensación de “agotamiento al despertarse”. En nueve enfermos (10.71%) apareció raras veces/algunas veces.

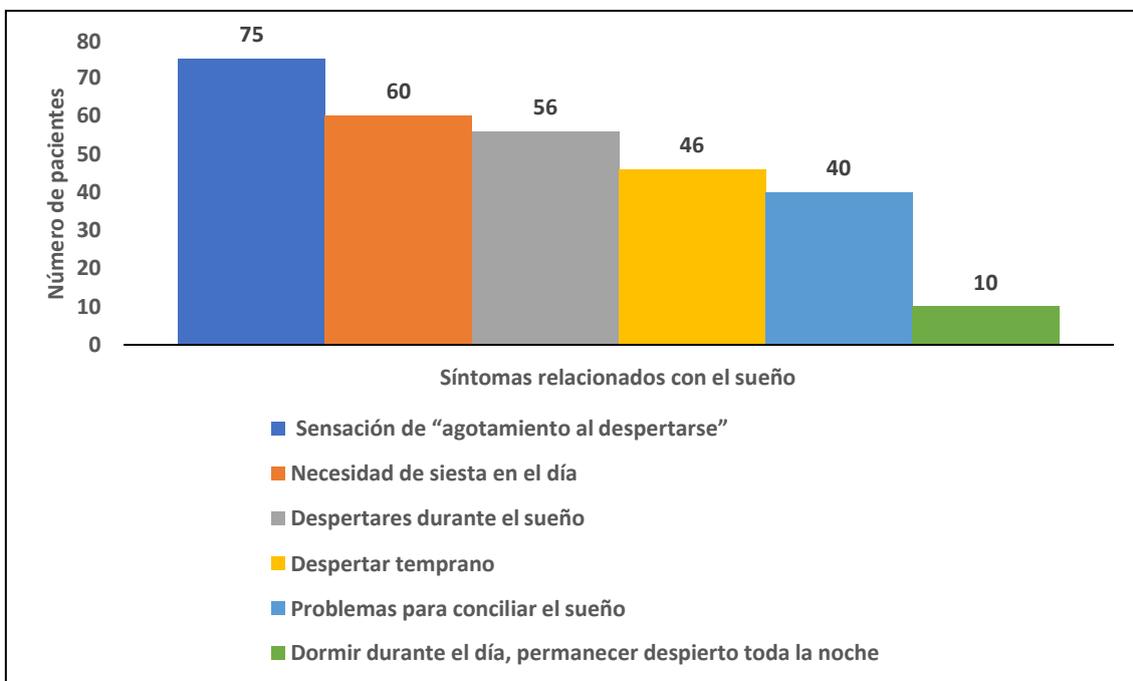


Figura 27. Frecuencia de trastornos del sueño presentes la mayor parte del tiempo/todo el tiempo en los últimos seis meses en pacientes con SFC/EM.

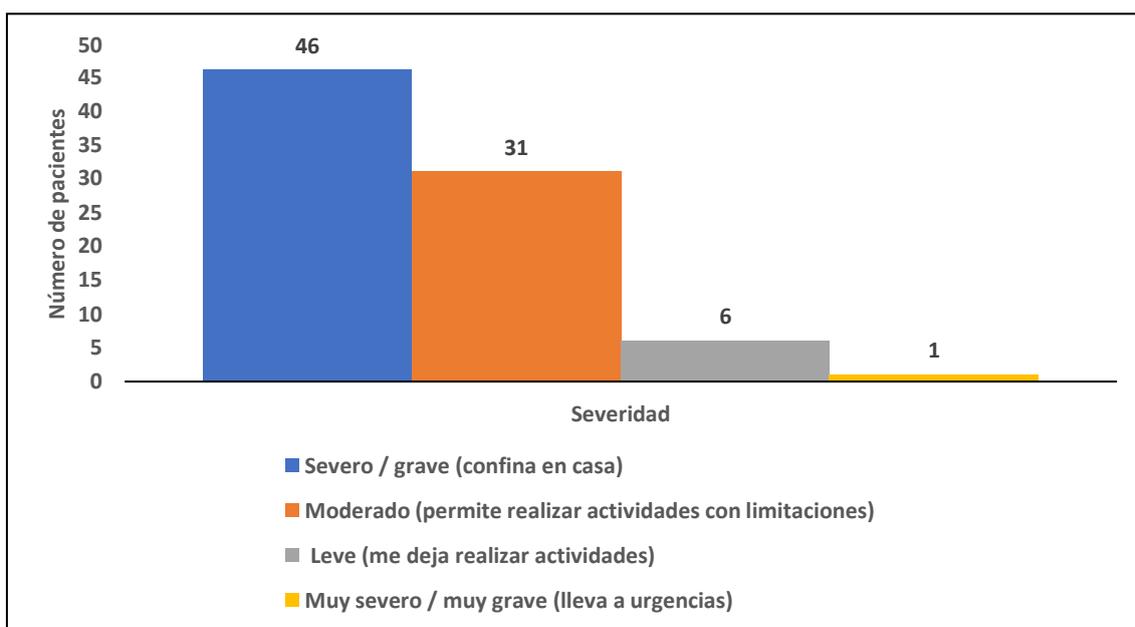


Figura 28. Severidad del síntoma sensación de “agotamiento al despertarse” en los últimos seis meses en pacientes con SFC/EM.

Por tanto, la sensación de “agotamiento al despertarse”, también referida por los pacientes como “sueño no reparador” o “niebla mental” o “pesadez corporal”, apareció en un 89.28%. Su severidad fue grave, dejó confinado en casa al 54.76% de los mismos.

Este criterio de SEID, contempla como criterio menor un síntoma como la intolerancia ortostática en la esfera del SNA (disautonomía). Puede contemplarse en la Figura 29 los resultados aplicando un cuestionario de sintomatología específico como el COMPASS-31, se puso de manifiesto que la intolerancia ortostática se encontró ausente en nueve enfermos (10.71%), leve en cinco (5.95%), moderada en treinta y seis pacientes (42.85%), severa en treinta y uno (36.90%), y en tres fue máxima (3.57%). Estos datos sugieren evaluar a los pacientes en una unidad de disautonomía.

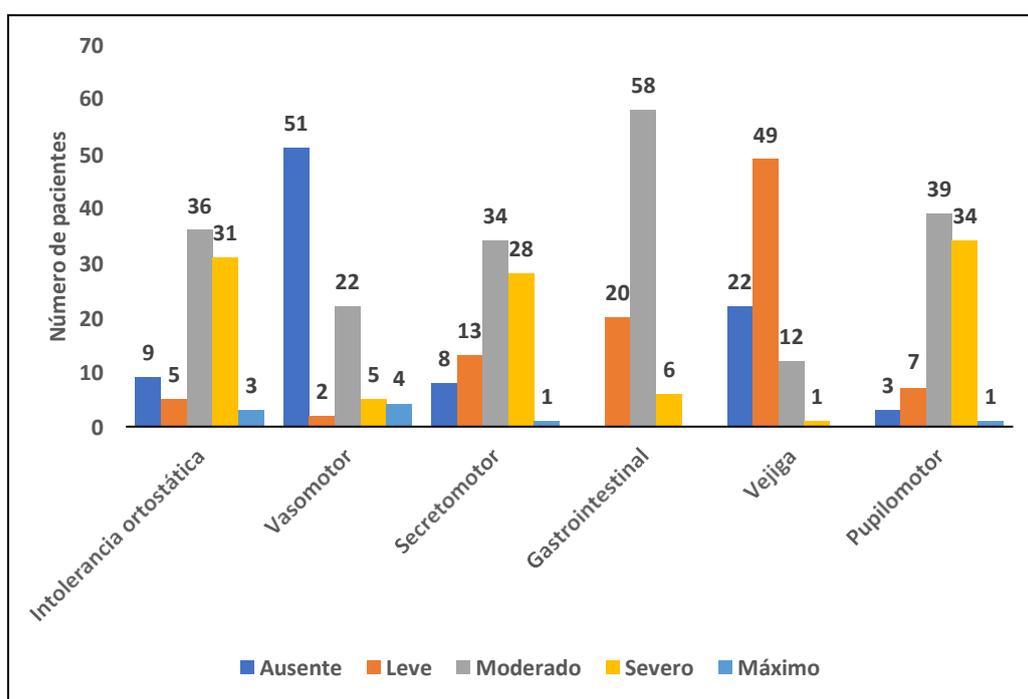


Figura 29. Distribución de la severidad de las manifestaciones del SNA con el cuestionario COMPASS-31 en SFC/EM. Se estableció la siguiente escala de puntuaciones:

- **Intolerancia ortostática:** Ausente (0). Leve (1,2,3). Moderado (4,5,6). Severo (7,8,9). Máximo (10).
- **Vasomotor:** Ausente (0). Leve (2). Moderado (3,4). Severo (5). Máximo (6).
- **Secretomotor:** Ausente (0). Leve (1,2). Moderado (3,4). Severo (5,6). Máximo (7).
- **Gastrointestinal:** Ausente (0). Leve (1 a 9). Moderado (10 a 18). Severo (19 a 27). Máximo (28).
- **Vejiga:** Ausente (0). Leve (1,2,3). Moderado (4,5,6). Severo (7,8). Máximo (9).
- **Pupílo motor:** Ausente (0). Leve (1 a 5). Moderado (6 a 10). Severo (11 a 14). Máximo (15).

Un aspecto a destacar son los trastornos cognitivos, de gran importancia en todos los criterios estudiados, colocados como menores en Fukuda-1994, Carruthers-2011 y Clayton-2015. Se indagó en los mismos con el cuestionario DePaul (Figura 30).

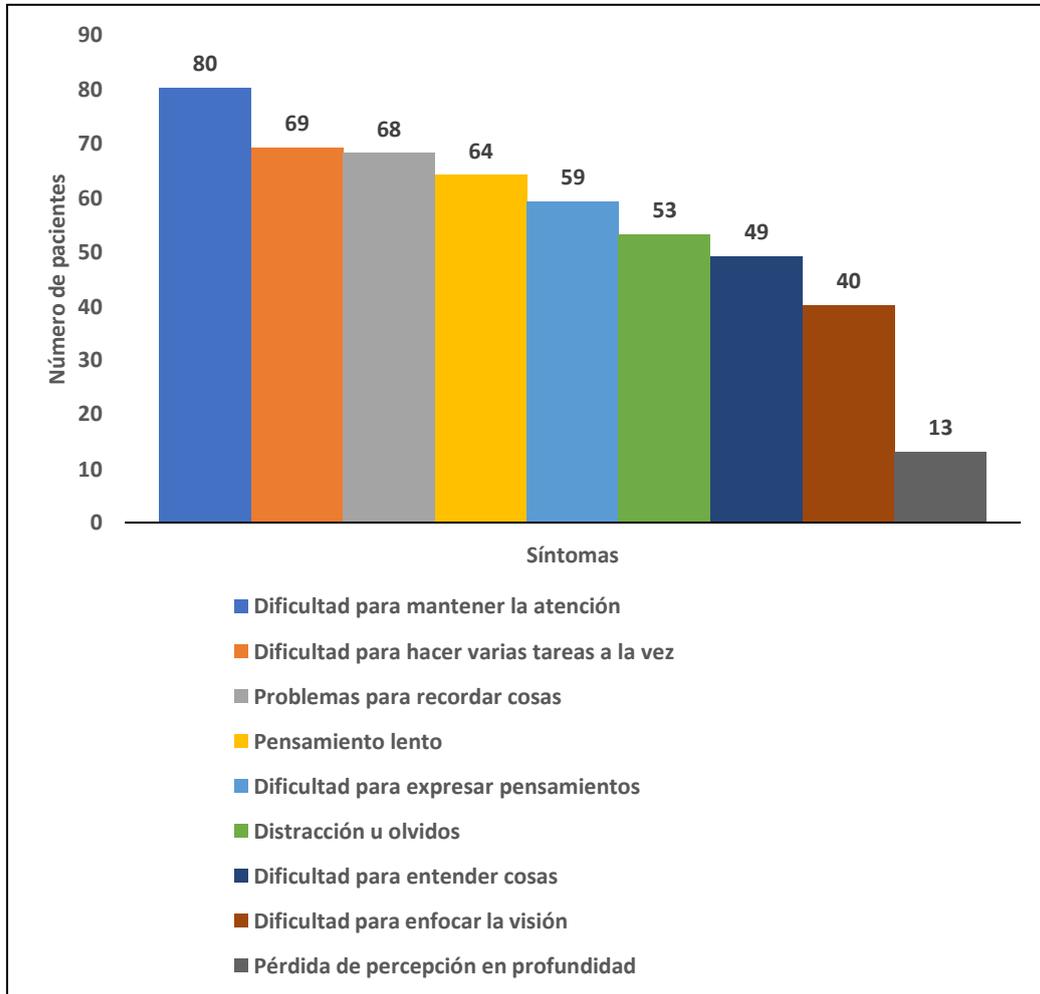


Figura 30. Frecuencia de trastornos cognitivos presentes la mayor parte del tiempo/todo el tiempo en los últimos seis meses en pacientes con SFC/EM.

5.1.3.4. Comparativa de los criterios diagnósticos

En la Tabla 11 se puede observar que el 94.04% de la muestra cumple el criterio para SFC (Fukuda-1994), el 97.61% en EM (Carruthers-2011), y el 97.61% para SEID (Clayton-2015).

CRITERIO DIAGNÓSTICO	SFC/EM N=84		Mujer N=66		Hombre N=18	
	SI	NO	SI	NO	SI	NO
Fukuda-1994 (SFC) (%)	94.04%	5.95%	98.48%	1.51%	77.77%	22.22%
Carruthers-2011 (EM) (%)	97.61%	2.38%	98.48%	1.51%	94.44%	5.55%
EM – “Clásica o típica” (%)	89.02%	10.97%	92.30%	7.69%	76.47%	23.52%
EM – “Atípica” (%)	10.97%	89.02%	7.69%	92.30%	23.52%	76.47%
Clayton- 2015 (SEID) (%)	97.61%	2.38%	98.48%	1.51%	94.44%	5.55%

Tabla 11. Comparativa del cumplimiento vs. no cumplimiento de los criterios diagnósticos: Fukuda-1994, Carruthers-2011, Clayton-2015.

Existe un grado de coincidencia diagnóstica entre las personas enfermas con los criterios de “consenso internacional” para SFC-Fukuda 1994, EM- Carruthers 2011 del 96%. Entre los afectados quien cumple para EM también lo hace para SEID (100%).

5.1.4. Similitudes y disimilitudes de género

Para el establecimiento de este aspecto del estudio se evaluaron las variables plasmadas en la Tabla 12.

VARIABLE	SFC/EM. N=84 μ (σ) Rango	Control. N=22 μ (σ) Rango	p	SFC/EM		p
				Mujer. N=66 μ (σ) Rango	Hombre. N=18 μ (σ) Rango	
Edad ^{años}	44.41 (9.37) 18 - 61	45 (13.5) 18 - 64		45.48 (8.69) 18 - 61	40.5 (10.64) 18 - 58	
Sexo	78.57% (Mujer) 21.42% (Hombre)	63.63% (Mujer) 36.36% (Hombre)		66	18	
Etnia	caucásica	caucásica		caucásica	caucásica	
IMC ^{kg/m2}	24.30 (5.32) 14.68 - 39.38	23.41 (3.03) 19.53 - 33.91		24.68 (5.59) 14.68 - 39.38	22.89 (3.84) 17.44 - 35.29	
Evolución ^{años}	5.14 (4.13) 1 - 17	-----		5.40 (4.20) 1 - 17	4.16 (3.68) 1 - 13	
Fatiga ^{EVA}	74.82 (9.61) 50 - 90	2.72 (18.44) 0 - 70	***	75.53 (8.53) 50 - 90	72.22 (12.49) 50 - 90	
Enfermedad posesfuerzo ^{DePaul}	12.01 (3.06) 4 - 20	0.68 (1.14) 0 - 5	***	12.25 (3.05) 4 - 20	11.11 (2.92) 7 - 16	
Dolor ^{EVA}	54.03 (24.57) 0 - 100	8.40 (14.64) 0 - 50	***	58.16 (21.40) 0 - 100	38.88 (29.08) 0 - 85	*
Sueño ^{Pittsburgh}	12.67 (4.67) 1 - 21	4.54 (3.15) 1 - 16	***	12.63 (4.62) 3 - 21	12.83 (4.84) 1 - 19	*
Manifestaciones SNA ^{COMPASS-31}	34.27 (9.89) 12 - 59	8.77 (4.66) 0 - 18	***	35.46 (9.43) 18 - 59	29.88 (10.30) 12 - 49	**
Cognición ^{MoCA}	25.76 (2.45) 18 - 30	27 (2.33) 21 - 30	*	26.06 (2.26) 18 - 30	24.66 (2.80) 18 - 29	*
Atención sostenida ^{Toulouse-Piéron}	1.94 (0.80) 0 - 3	3.04 (0.76) 1 - 5	***	1.98 (0.76) 0 - 3	1.77 (0.91) 0 - 3	
Inmune ^{DePaul}	6.97 (3.75) 0 - 18	0.68 (1.36) 0 - 6	***	7.15 (3.65) 0 - 17	6.33 (4.02) 0 - 18	**
Neuroendocrino ^{DePaul}	12.58 (5.65) 0 - 25	1.63 (2.53) 0 - 9	***	12.89 (5.55) 0 - 25	11.44 (5.88) 0 - 25	**
Ansiedad ^{HAD}	8.5 (4.25) 1 - 20	4.31 (2.05) 1 - 9	***	8.56 (4.29) 1 - 20	8.27 (4.06) 1 - 14	
Depresión ^{HAD}	9.30 (3.94) 2 - 20	1 (1.67) 0 - 7	***	9.22 (3.85) 3 - 20	9.61 (4.24) 2 - 16	
Funcionalidad ^{Karnofsky}	65.83 (9.15) 50 - 90	100 (0)	***	65.90 (9.37) 50 - 90	65.55 (8.31) 50 - 80	
n(%) Comorbilidad	50 (59.52%) Fibromialgia	-----		42 (63.63%) Fibromialgia	8 (44.44%) Fibromialgia	
Nº Fármacos diarios	2.38 (1.68) 0 - 6	-----		2.4 (1.58) 0 - 6	2.27 (2.02) 0 - 6	

* p < 0.05
** p < 0.01
*** p < 0.001

Prueba t-Student para: Ansiedad- SFC vs. Control. Edad, Manifestaciones SNA, Neuroendocrino, Ansiedad y Depresión- SFC mujer vs. hombre. El resto de contrastes se emplea: test U de Mann-Whitney.

Tabla 12. Datos de las pruebas utilizadas en la evaluación clínica. Para enfermedad posesfuerzo, inmune y neuroendocrino se evaluó la severidad. La percepción del esfuerzo cognitivo (se empleó la Escala modificada de Borg), tras la prueba de atención sostenida la mujer lo percibe más alto que el hombre (p < 0.05). La atención sostenida, reflejada con el Índice Global de Atención y Percepción (IGAP), es independiente del estado emocional del enfermo. No existen diferencias en IGAP entre SFC/EM (sin enfermedad mental, N=69) vs. SFC/EM (con enfermedad mental, N=15) (p= 0.116).

A continuación, se detalla la estratificación cualitativa ordinal en (%-N) de la Tabla 12 para establecer las similitudes y disimilitudes de género.

- **Fatiga:** últimos 6 meses.
ausente: 0 mm.
leve: < 40 mm.
moderado: ≥ 40 - < 70 mm. 17.85%- N=15.
severo: ≥ 70 mm. 82.14%- N=69.
máximo: 100 mm.

Mujer: moderado (13.63%- N=9), severo (86.36%- N=57).

Hombre: moderado (33.33%- N=6), severo (66.66%- N=12).

La fatiga no fue leve. La misma tuvo un carácter moderado/severo, con un claro predominio hacia la severidad para ambos sexos.

- **Enfermedad posesfuerzo:** últimos 6 meses.
ausente: 0 ptos.
leve: < 8 ptos. 10.71%- N=9.
moderado: ≥ 8 - < 14 ptos. 54.76%- N=46.
severo: ≥ 14 ptos. 33.33%- N=28.
máximo: 20 ptos. 1.19%- N=1.

Mujer: leve (9.09%- N=6), moderado (53.03%- N=35), severo (36.36%- N=24), máximo (1.51%- N=1).

Hombre: leve (16.66%- N=3), moderado (61.11%- N=11), severo (22.22%- N=4).

La enfermedad posesfuerzo no estuvo ausente, presentó un perfil moderado/severo, con tendencia a moderado tanto para la mujer como en el hombre.

- **Dolor:** últimos 6 meses.
ausente: 0 mm. 5.95%- N=5.
leve: < 40 mm. 15.47%- N=13.
moderado: ≥ 40 - < 70 mm. 38.09%- N=32.
severo: ≥ 70 mm. 39.28%- N=33.
máximo: 100 mm. 1.19%- N=1.

Mujer: ausencia (1.51%- N=1), leve (13.63%- N=9), moderado (40.90%- N=27), severo (42.42%- N=28), máximo (1.51%- N=1).

Hombre: ausencia (22.22%- N=4), leve (22.22%- N=4), moderado (27.77%- N=5), severo (27.77%- N=5).

El dolor no estuvo presente en cinco pacientes (Anexo 13), con una mayor ausencia en el hombre que en la mujer, de carácter moderado/severo para ambos.

- **Sueño:** último mes.
buena calidad de sueño: ≤ 5 ptos. 7.14%- N= 6.
mala calidad de sueño: > 5 ptos. 92.85%- N=78.

Mujer: buena calidad de sueño (6.06%- N= 4), mala calidad de sueño (93.93%- N=62).

Hombre: buena calidad de sueño (11.11%- N= 2), mala calidad de sueño (88.88%- N=16).

La calidad del sueño fue mala tanto en la mujer como para el hombre.

- **Manifestaciones del Sistema Nervioso Autónomo (SNA):**
ausente: 0 ptos.
leve: < 30 ptos. 32.14%- N=27.
moderado: $\geq 30 - < 53$ ptos. 65.47%- N=55.
severo: ≥ 53 ptos. 2.38%- N=2.
máximo: 75 ptos.

Mujer: leve (27.27%- N=18), moderado (69.69%- N=46), severo (3.03%- N=2).

Hombre: leve (50%- N=9), moderado (50%- N=9).

Las manifestaciones del SNA no estuvieron ausentes. En la mujer tienden a ser moderadas y para el hombre leves/moderadas.

- **Cognición:**
normal: ≥ 21 ptos. 94.04%- N=79.
deterioro cognitivo leve (DCL): < 21 ptos. 5.95%- N=5.

Mujer: normal (95.45%- N=63), deterioro cognitivo leve (4.54%- N=3).

Hombre: normal (88.88%- N=16), deterioro cognitivo leve (11.11%- N=2).

Las puntuaciones para la cognición estuvieron dentro de la normalidad, pero un reducido número de pacientes presentaron datos que orientan hacia Deterioro Cognitivo Leve (Anexo 14). La mujer obtuvo mejores puntuaciones que el hombre.

- **Atención sostenida:**

no evaluable: abandona el test por fatiga extrema, 5.95%- N=5.

muy bajo: eneatispo (1). 17.85%- N=15.

bajo: eneatispo (2, 3). 52.38%- N=44.

medio: eneatispo (4, 5, 6). 23.80%, N=20

alto: eneatispo (7, 8).

muy alto: eneatispo (9).

Mujer: no evaluable (4.54%- N=3), muy bajo (16.66%- N=11), bajo (54.54%- N=36), medio (24.24%, N=16).

Hombre: no evaluable (11.11%- N=2), muy bajo (22.22%- N=4), bajo (44.44%- N=8), medio (22.22%- N=4).

La prueba de atención sostenida (de 10 minutos), indicó un claro compromiso de la atención medida con el Índice Global de Atención y Percepción (IGAP) (ver Anexo 11 para conocer su cálculo), si se contabilizan: no evaluados (abandonan el test por fatiga extrema) + atención muy baja + atención baja, resultó un total de 76.19% (N=64). La mujer presentó unos resultados: no evaluados + atención muy baja + atención baja, del 75.75% (N=50), y para el hombre fueron del 77.77% (N=14). La atención se encuadró como eneatispo medio, para la mujer fue del (24.24%- N=16) y en el hombre un (22.22%- N=4). Ningún sexo registró puntuaciones de eneatispo altas, muy altas (Figura 31).

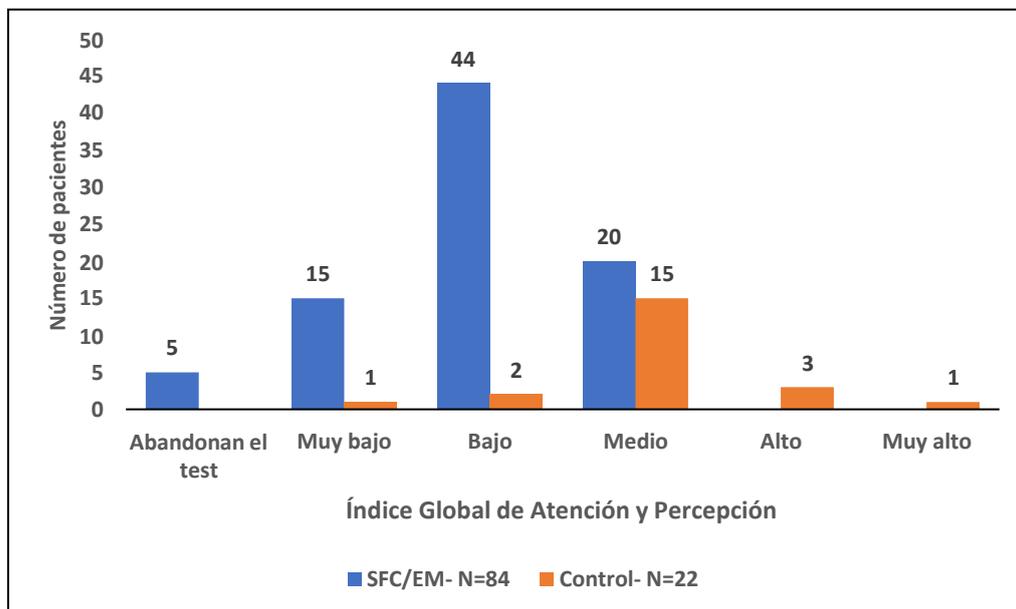


Figura 31. Prueba de atención y percepción Toulouse-Piéron.

- **Percepción del esfuerzo cognitivo:**

- 0= sin repercusión
- 1= muy, muy ligero
- 2= muy ligero
- 3= moderado
- 4= algo duro
- 5= duro
- 6= duro
- 7= muy duro
- 8= muy duro
- 9= muy duro
- 10= muy, muy duro

Para el total de enfermos (N=84) la (ME±SD) fue de 7.70±3.01 poniendo de manifiesto que un breve esfuerzo de diez minutos se percibió como exigente a diferencia del control que lo percibió suave: 1.77±0.99 (p < 0.001). La mujer presentó una mayor percepción con un valor de 8.12±2.81 respecto al hombre de 6.16±3.23 con una p< 0.05.

- **Inmune:** últimos 6 meses.

- ausente: 0 ptos. 5.95%- N=5.
- leve: < 8 ptos. 54.76%- N=46.
- moderado: ≥ 8 - < 14 ptos. 32.14%- N=27.
- severo: ≥ 14 ptos. 7.14%- N=6.
- máximo: 20 ptos.

Mujer: ausencia (4.54%- N=3), leve (56.06%- N=37), moderado (31.81%- N=21), severo (7.57%- N=5).

Hombre: ausencia (11.11%- N=2), leve (50%- N=9), moderado (33.33%- N=6), severo (5.55%- N=1).

Las manifestaciones inmunes tendieron a ser leves/moderadas para ambos sexos. En un pequeño número de pacientes (mujer y hombre) estuvieron ausentes y también pueden aparecer como severas.

- **Neuroendocrino:** últimos 6 meses.
ausente: 0 ptos. 4.76%- N=4.
leve: < 16 ptos. 65.47%- N=55.
moderado: ≥ 16 - < 28 ptos. 29.76%- N=25.
severo: ≥ 28 ptos.
máximo: 40 ptos.

Mujer: ausencia (4.54%- N=3), leve (63.63%- N=42), moderado (31.81%- N=21).

Hombre: ausencia (5.55%, N=1), leve (72.22%- N=13), moderado (22.22%, N=4).

La sintomatología neuroendocrina registró un perfil leve/moderado, tanto en la mujer como en el hombre, para un reducido número de pacientes (mujer y hombre) estuvieron ausentes.

- **Ansiedad (A) y Depresión (D):** última semana.
no repercusión: < 8 ptos. A: 40.47%- N=34. D: 32.14%- N=27.
borderline: 8 - 10 ptos. A: 27.38%- N=23. D: 30.95%- N=26.
repercusión: > 10 ptos. A: 32.14%- N=27. D: 36.9%- N=31.

Mujer: no repercusión (A: 40.90%- N=27. D: 33.33%- N=22), borderline (A: 28.78%- N=19. D: 31.81%- N=21), repercusión (A: 30.30%- N=20. D: 34.84%- N=23).

Hombre: no repercusión (A: 38.88%- N=7. D: 27.77%- N=5), borderline (A: 22.22%- N=4. D: 27.77%- N=5), repercusión (A: 32.14%- N=7. D: 36.9%- N=8).

Una tercera parte de la muestra de enfermos no tuvo repercusión la ansiedad y depresión, para otro tercio se encontró en el límite, y el resto presentó repercusión.

- **Funcionalidad:** último año.
90-80: actividad normal con esfuerzo, síntomas leves (11.90%- N=10).
70-50: incapaz de trabajar, capaz de autocuidarse con ayuda variable (88.09%- N=74).

Mujer: actividad normal con esfuerzo, síntomas leves (13.63%- N=9), incapaz de trabajar, capaz de autocuidarse con ayuda variable para el (86.36%- N=57).

Hombre: actividad normal con esfuerzo, síntomas leves (5.55%- N=1), incapaz de trabajar, capaz de autocuidarse con ayuda variable (94.44%- N=17).

La capacidad funcional evidenció una gran afectación, solo el 11.90% de los enfermos pudieron trabajar con esfuerzo a pesar de sufrir la enfermedad. Tanto en la mujer como en el hombre las limitaciones fueron similares; capaces de autocuidarse necesitando ayuda variable.

- **Comorbilidad**

Los pacientes con SFC/EM presentaron otras enfermedades, puede consultarse con detalle en (Anexo 16, Tabla 21). Fueron muy pocos los enfermos que no refirieron otras enfermedades, a estos sujetos se les pudiera denominar como sufrir de un síndrome “puro”, aspecto reflejado en la Figura 32.

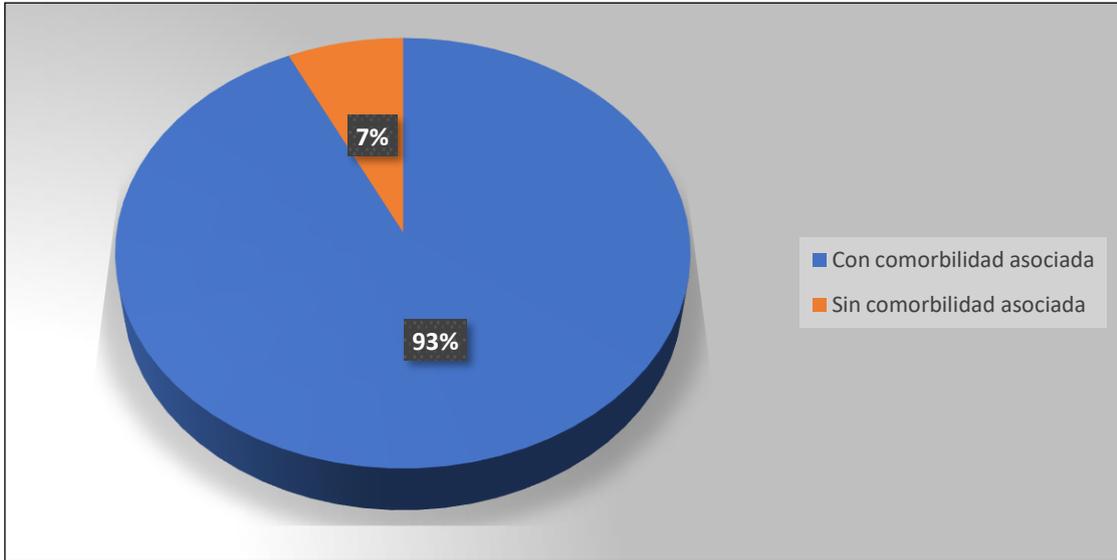


Figura 32. Relación de pacientes con SFC/EM, con comorbilidad asociada vs. comorbilidad no asociada. Media aritmética (ME) de comorbilidad (N=84): 3.71 (DS: 2.64). Mediana: 3. Para el hombre (N= 18): 3.22 (DS: 2.81). Mediana: 2.5 y en la mujer (N= 66): 3.84 (DS: 2.57). Mediana: 3.

Como comorbilidad, el sistema musculoesquelético fue el más afectado, seguido del nervioso (Figura 33). Dentro del sistema nervioso la enfermedad mental apareció en el 17.85% y en el sistema inmune la enfermedad autoinmune fue del 14.28%.

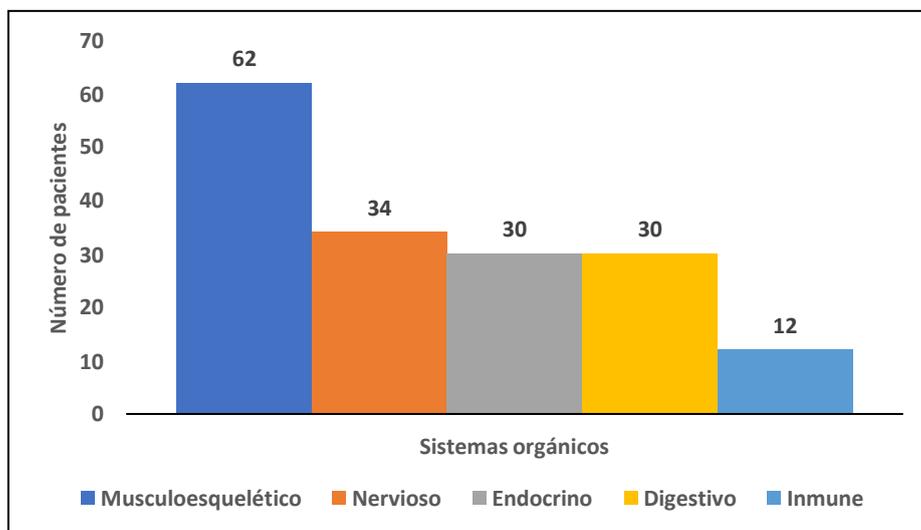


Figura 33. Comorbilidad distribuida por sistemas orgánicos en SFC/EM.

La distribución del tipo de comorbilidad para los afectados fue la siguiente: S. Fibromialgia (59.52%), Sensibilidad Química Múltiple (33.33%), S. Intestino Irritable (28.57%), Hernia discal (27.38%), S. Intolerancia Ortostática (19.04%), Artrosis de columna (19.04%), Hipotiroidismo primario (16.66%), S. Depresivo mayor no psicótico reactivo (14.28%).

En el caso de los hombres (N=18): S. Fibromialgia (44.44%), S. Intestino Irritable (33.33%), Sensibilidad Química Múltiple (33.33%), S. Intolerancia Ortostática (33.33%). Para la mujer (N=66): S. Fibromialgia (63.63%), Sensibilidad Química Múltiple (33.33%), Hernia discal (28.78%), S. Intestino Irritable (27.27%), Artrosis de Columna (22.72%), Hipotiroidismo primario (19.69%), S. Depresivo mayor no psicótico reactivo (16.66%), S. Intolerancia Ortostática (15.15%). Tanto en la mujer como en el hombre, la enfermedad asociada más frecuente comprometió al sistema músculoesquelético (locomotor): Síndrome de Fibromialgia (59.52%). Esta enfermedad se considera de superposición con el síndrome de estudio. Otros sistemas afectados: digestivo, endocrino, sistema nervioso (especialmente la disautonomía y emocional), inmune.

- **Número de fármacos diarios**

El número de fármacos diarios que tomaron estos enfermos fue de al menos dos, no existieron diferencias entre mujer y hombre en cuanto al número. Tan solo el 16.66% (N=14) no tomaron ningún tipo de medicación. En las mujeres predominan los AINES (51.51%), seguidos por antidepresivos (37.87%), ansiolíticos (33.33%), hormona tiroidea (28.78%), vitaminas (25.75%), opiáceo (16.66%), y en el hombre los ansiolíticos (50%), antidepresivos (38.88%), AINES (27.77%), opiáceo (16.66%), hormona tiroidea (11.11%), vitaminas (11.11%), puede contemplarse en la Figura 34.

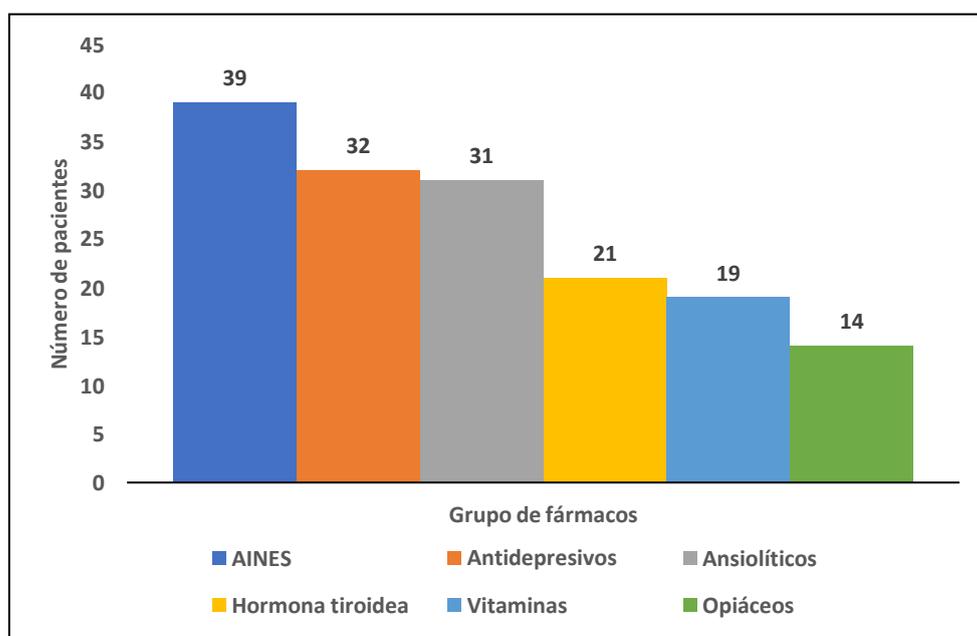


Figura 34. Grupos de fármacos tomados diariamente en pacientes con SFC/EM en los últimos seis meses.

5.1.5. Subgrupos

Con la base de datos construida, y las variables de análisis (ver epígrafe de estadística), se obtuvieron los siguientes cinco subgrupos mediante la técnica de clúster jerárquico (Figura 35). La variable Fibromialgia, como principal comorbilidad asociada tiene especial relevancia.

Grupo	SFC/EM N=84	Características
1	13	<ul style="list-style-type: none"> • Sin Fibromialgia • Niveles bajos de ansiedad y/o depresión (< 8 ptos) + Dolor (0)
2	20	<ul style="list-style-type: none"> • Sin Fibromialgia • Niveles elevados de ansiedad y/o depresión (> 10 ptos) + Dolor (2 - 3)
3	17	<ul style="list-style-type: none"> • Fibromialgia • Niveles moderados (2) en disautonomía, neuroendocrino e inmune
4	15	<ul style="list-style-type: none"> • Fibromialgia • Niveles moderados (2) en dos de los siguientes: disautonomía, neuroendocrino e inmune.
5	19	<ul style="list-style-type: none"> • Fibromialgia • Al menos niveles bajos (1) en uno de los siguientes: disautonomía, neuroendocrino, inmune.

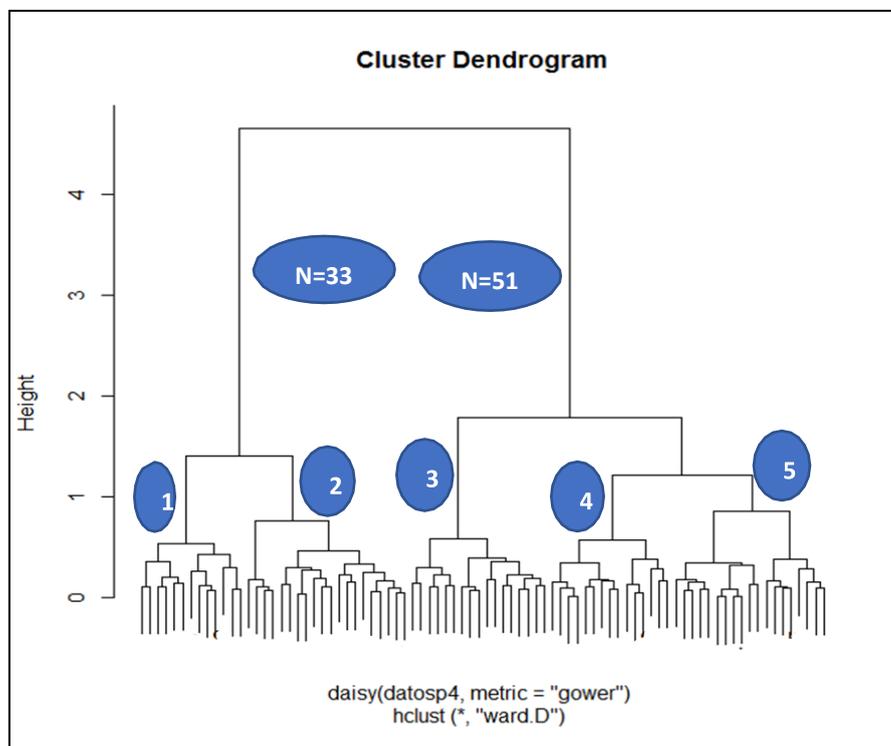


Figura 35. Dendograma.

Para la determinación de estos subgrupos se empleó la siguiente escala cualitativa ordinal de severidad, puede observarse en la Tabla 13.

Severidad clínica	COMPASS-31 Disautonomía	Cuestionario DePaul Inmune	Cuestionario DePaul Neuroendocrino	Escala EVA Dolor
0.- ausencia	0 ptos	0 ptos	0 ptos	0 mm
1.- leve	< 30 ptos	< 8 ptos	< 16 ptos	< 40 mm
2.- moderado	≥ 30 - < 53 ptos	≥ 8 - < 14 ptos	≥ 16 - < 28 ptos	≥ 40 - < 70 mm
3.- severo	≥ 53 ptos	≥ 14 ptos	≥ 28 ptos	≥ 70 mm
4.- máximo	75 ptos	20 ptos	40 ptos	100 mm

Tabla 13. Escala de severidad clínica para establecer el dendograma. Ansiedad y Depresión (con HAD): niveles bajos (< 8ptos – sin repercusión), niveles elevados (> 10 ptos – repercusión).

Hay que resaltar que no solo la técnica matemática indicó subgrupos, sino que los resultados analizados con anterioridad permitieron inferir también subgrupos de enfermos con características específicas en base a las variables estudiadas y de enorme relevancia clínica:

- Subgrupo: sin dolor (5.95%), con dolor (94.05%).
- Subgrupo: con deterioro cognitivo leve (5.95%), normal (94.05%).
- Subgrupo: atención sostenida muy baja y baja (76.20%), media (23.80%).
- Subgrupo: buena calidad de sueño (7.14%), mala calidad (92.86%).
- Subgrupo: manifestaciones del SNA leve y moderada (97.61%), severas (2.38%).
- Subgrupo: con sintomatología inmune severa (7.14%).
- Subgrupo: sin sintomatología: inmune (5.95%) y neuroendocrina (4.76%).
sintomatología leve y moderada: inmune (86.90%) y neuroendocrina (95.23%).
- Subgrupo: no repercusión: ansiedad (40.47%) y depresión (32.14%).
con repercusión: ansiedad (32.14%) y depresión (36.9%).
- Subgrupo: con actividad laboral (11.90%), sin actividad laboral (88.1%).
- Subgrupo: sin comorbilidad asociada (7%), comorbilidad asociada (93%).
- Subgrupo: sin toma de medicación diaria (16.66%), toma de medicación diaria (83.34%).

5.2. Estudio de parámetros biológicos

5.2.1. Concentración de cortisol en saliva

Se puede observar en la Tabla 14 la concentración de cortisol medido en saliva en ayunas (8:00 am). Los parámetros de cortisol fuera de rango en rojo. Los valores fueron aportados por el Laboratorio Medikosta.

- **SFC/EM (ME±SD):** 0.376±0.18 mcg/dl vs. **Control:** 0.485±0.11 mcg/dl. p=0.109.
- **SFC/EM mujer (ME±SD):** 0.369±0.20 mcg/dl vs. **SFC/EM hombre (ME±SD):** 0.400±0.04 mcg/dl. p=0.469.

Estos datos no indicaron diferencias estadísticas significativas, tampoco entre sexos con el síndrome empleando la prueba U de Mann-Whitney.

SFC/EM N=19			
Edad	Sexo	Cortisol 8:00 am	Comorbilidad
21	M	0.082	Depresión mayor reactiva
39	M	0.278	Tiroiditis Hashimoto
41	M	0.935	SFM, SQM, SII, Migraña crónica
42	M	0.524	SFM, POTS, Hernia discal, Migraña crónica
43	M	0.274	Hipotiroidismo secundario, Asma a ácaros, Trocanteritis
44	M	0.581	Hipotiroidismo primario, Depresión mayor reactiva, Hernia discal, POTS
46	M	0.500	SFM, SQM, Hipotiroidismo primario
47	M	0.269	SFM, SQM
49	M	0.321	SFM, SQM, S. piernas inquietas, Enf. Celiaca, Depresión mayor reactiva
50	M	0.443	SFM, Depresión mayor reactiva
51	M	0.244	Cistitis intersticial
53	M	0.211	SFM, SQM, SII
58	M	0.150	POTS, S. piernas inquietas
59	M	0.311	SFM, EPOC, Hipercolesterolemia
59	M	0.415	SQM, SII, Hernia discal
30	H	0.465	SFM, SQM, SII, Depresión mayor reactiva
42	H	0.388	SFM, SQM
46	H	0.348	Dermografismo, Trastorno ansiedad
59	H	0.412	Hipotiroidismo primario
Control N=5			
24	M	0.455	----
35	M	0.321	----
50	H	0.424	----
51	H	0.554	----
59	H	0.674	----

Tabla 14. Concentración de cortisol en saliva a las 8:00 am (ayunas). Valores de referencia: 0.1 - 0.87 mcg/dl. M (mujer), H (hombre).

5.2.2. Prueba de estrés

En la Tabla 15, de la muestra inicial (N=19 con SFC/EM) un participante no pudo ser evaluado al no poderse obtener suficiente cantidad de saliva. Tres pacientes (mujeres) abandonaron la prueba por fatiga extrema (de 44, 50 y 58 años).

SFC/EM N=19							
Edad	Sexo	Fatiga Pretest	Cortisol Pretest	Fatiga Posttest	Cortisol Posttest	Percepción del esfuerzo	Comorbilidad
21	M	60	0.309	65	0.229	2	Depresión mayor reactiva
39	M	40	0.263	50	0.212	1	Tiroiditis Hashimoto
41	M	0	0.232	10	0.244	3	SFM, SQM, SII, Migraña crónica
42	M	65	0.231	70	0.219	4	SFM, POTS, Hernia discal, Migraña crónica
43	M	70	0.140	90	0.154	6	Hipotiroidismo secundario, Asma a ácaros, Trocanteritis
44	M	90	0.849	90	0.933	1	Hipotiroidismo primario, Depresión mayor reactiva, Hernia discal, POTS
46	M	85	0.232	85	0.217	3	SFM, SQM, Hipotiroidismo primario
47	M	35	0.217	60	0.197	4	SFM, SQM
49	M	75	0.220	98	0.221	6	SFM, SQM, S. piernas inquietas, Enf. Celiaca, Depresión mayor reactiva
50	M	5	0.185	100	0.178	10	SFM, Depresión mayor reactiva
51	M	55	0.389	70	0.280	6	Cistitis intersticial
53	M		Muestra no válida				SFM, SQM, SII
58	M	70	0.152	100	0.21	10	POTS, S. piernas inquietas
59	M	85	0.404	90	0.436	8	SFM, EPOC, Hipercolesterolemia
59	M	75	0.210	80	0.21	3	SQM, SII, Hernia discal
30	H	65	0.190	80	0.231	5	SFM, SQM, SII, Depresión mayor reactiva
42	H	50	0.244	60	0.174	3	SFM, SQM
46	H	60	0.508	70	0.467	4	Dermografismo, Trastorno ansiedad
59	H	35	0.415	50	0.368	3	Hipotiroidismo primario
μ (σ)		56.66 (24.77)	0.299 (0.164)	73.22 (21.91)	0.287 (0.177)	4.55 (2.60)	
Control N=5							
24	M	0	0.101	0	0.126	0	----
35	M	0	0.445	0	0.383	2	----
50	H	10	0.485	10	0.356	0	----
51	H	0	0.162	0	0.198	2	----
59	H	20	0.285	20	0.232	2	----
μ (σ)		6 (8)	0.295 (0.151)	6 (8)	0.259 (0.09)	1.2 (0.97)	

Tabla 15. Prueba de estrés. M (mujer), H (hombre).

- **Valores de cortisol en saliva:** no existen valores estándar entre las 10:00am – 13:00pm (hora de la toma de muestras), unidades del cortisol en mcg/dl.
- **Percepción de fatiga:** escala EVA: ausente: 0 mm. leve: < 40 mm. moderado: \geq 40 - < 70 mm. severo: \geq 70 mm. máximo: 100 mm.
- **Percepción del esfuerzo.** Escala de Borg modificada: 0= sin esfuerzo. 1= muy, muy suave. 2= muy suave. 3= moderado. 4= algo duro. 5, 6= duro. 7, 8, 9= muy duro. 10= muy, muy duro.

En la prueba de estrés no hubo diferencias estadísticas significativas en el grupo de enfermos respecto al grupo control en las concentraciones de cortisol medidas en saliva entre pretest vs. postest, $p= 0.491$. Tampoco existieron diferencias en el grupo de enfermos pretest vs. postest, $p= 0.320$.

Respecto a la percepción de la fatiga, aparecieron diferencias medidas con la escala EVA en el grupo de enfermos entre fatiga pretest vs. postest, $p < 0.05$. Se puede observar en la Figura 36 una marcada y rápida fatigabilidad, pasando de una fatiga moderada (pretest) a severa (postest), en los controles no tuvo repercusión.

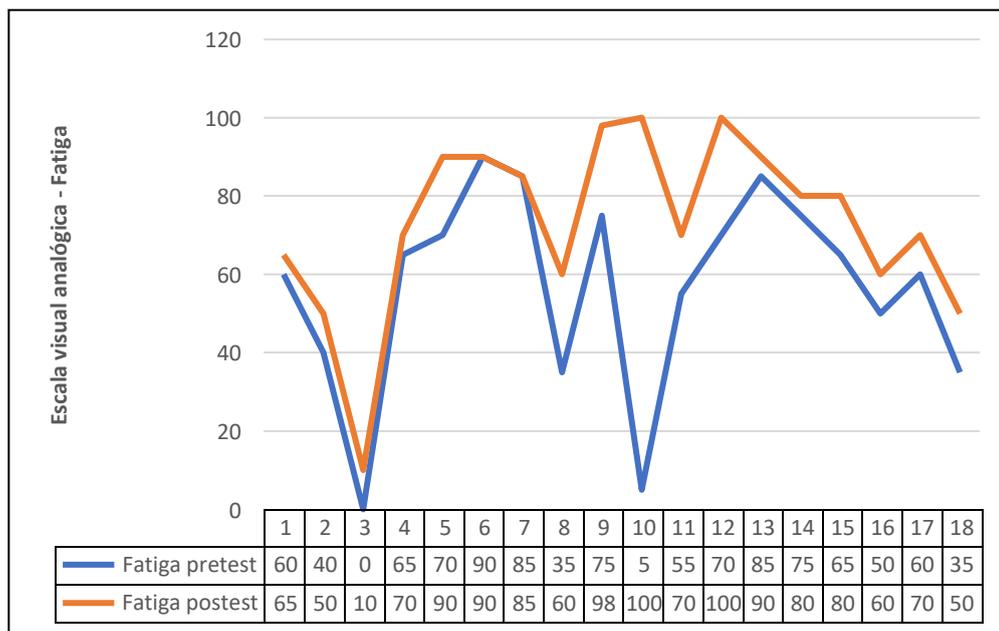


Figura 36. Percepción de fatiga en la prueba de estrés para SFC/EM.

- Escala EVA: ausente: 0 mm. leve: < 40 mm. moderado: ≥ 40 - < 70 mm. severo: ≥ 70 mm. máximo: 100 mm.

El análisis de la percepción del esfuerzo (Figura 37) tras la prueba de estrés, con la escala de Borg modificada, indicó que el grupo de enfermos percibieron el esfuerzo más alto (duro) que los controles (muy, muy suave), $p < 0.05$. No existieron diferencias de género en el grupo de enfermos, $p=0.684$, teniendo repercusión tanto en mujeres como en hombres. Para todos los contrastes se empleó la prueba U de Mann-Whitney.

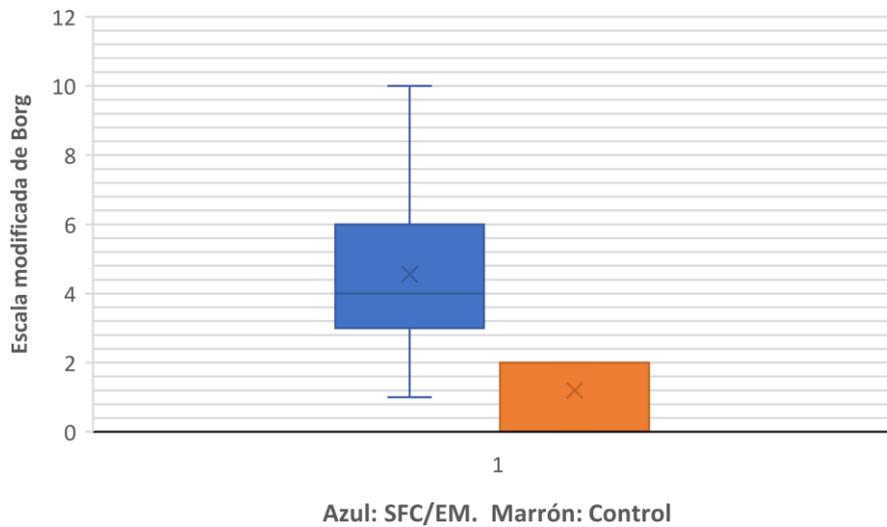


Figura 37. Percepción del esfuerzo tras prueba de estrés.

Tamaño muestral: N=18- SFC/EM vs. N=5- control.

- Escala de Borg modificada: 0= sin esfuerzo. 1= muy, muy suave. 2= muy suave. 3= moderado. 4= algo duro. 5, 6= duro. 7, 8, 9= muy duro. 10= muy, muy duro.

5.2.3. Concentración de autoanticuerpos

Los valores de autoanticuerpos (Ig- G) en suero obtenidos se expresan en la Tabla 16.

SFC/EM N=19														
Edad	Sexo	Fatiga	AT1R	ETAR	$\alpha 1$	$\alpha 2$	$\beta 1$	$\beta 2$	M1	M2	M3	M4	M5	Comorbilidad
21	M	60	9.3	7.3	11.6	14.6	6.8	6.1	2.2	2.8	7.6	6.0	6.9	Depresión mayor reactiva
39	M	40	7.2	3.3	7.1	6.8	3.7	3.4	1.2	1.2	3.5	3.4	4.1	Tiroiditis Hashimoto
41	M	0	7.5	4.1	10.7	11.1	5.0	6.0	2.4	2.0	5.2	2.9	6.5	SFM, SQM, SII, Migraña crónica
42	M	65	22.5	10.7	21.9	10.9	9.5	8.1	4.3	3.2	6.2	7.1	7.2	SFM, POTS, Hernia discal, Migraña crónica
43	M	70	11.2	2.7	13.1	9.5	7.6	6.1	2.8	2.8	5.0	5.6	8.2	Hipotiroidismo secundario, Asma a ácaros, Trocanteritis
44	M	90	7.8	2.9	8.9	12.0	6.2	5.8	3.0	2.3	5.8	6.3	6.9	Hipotiroidismo primario, Depresión mayor reactiva, Hernia discal, POTS
46	M	85	9.3	5.8	11.3	19.0	7.8	8.8	4.2	3.0	6.4	6.2	7.0	SFM, SQM, Hipotiroidismo primario
47	M	35	6.9	2.5	9.1	15.7	5.7	5.5	3.9	4.5	9.1	6.3	9.2	SFM, SQM
49	M	75	12.5	8.9	16.5	12.2	5.3	6.3	3.2	2.1	6.1	5.3	6.7	SFM, SQM, S. piernas inquietas, Enf. Celiaca, Depresión mayor reactiva
50	M	10	9.1	2.5	10.8	10.7	5.2	5.0	2.3	2.2	5.4	6.1	6.7	SFM, Depresión mayor reactiva
51	M	55	43.5	7.5	13	25.8	10.2	11.2	6.2	71.5	15.7	54.9	52.1	Cistitis intersticial
53	M	40	10.7	11.7	12.5	12.6	5.6	6.2	2.9	2.7	6.7	6.4	7.5	SFM, SQM, SII
58	M	70	6.4	2.5	6.2	6.6	4.3	3.6	2.0	1.6	3.6	3.7	4.0	POTS, S. piernas inquietas
59	M	85	6.5	2.5	9.8	8.3	3.9	4.3	2.0	1.3	4.0	3.6	4.8	SFM, EPOC, Hipercolesterolemia
59	M	75	8.2	5.1	11.5	18.1	6.4	10.1	4.0	3.4	7.5	7.5	8.0	SQM, SII, Hernia discal
30	H	65	15.3	15.5	19.7	14.0	3.7	3.7	1.7	1.5	6.1	5.1	6.5	SFM, SQM, SII, Depresión mayor reactiva
42	H	50	7.8	2.5	7.8	9.9	4.2	3.8	1.7	1.6	4.8	5.0	6.8	SFM, SQM
46	H	60	10.4	7.2	11.4	17.7	6.5	7.1	3.4	3.8	10.2	8.7	8.2	Dermografismo, Trastorno ansiedad
59	H	35	6.1	2.5	5.8	6.5	3.1	3.5	1.4	1.0	3.4	2.9	4.0	Hipotiroidismo primario
Control. N=5														
24	M	0	16.5	15.6	20	30.3	57.8	36.6	61.6	43.7	15.3	14.7	10.1	----
35	M	0	15.0	10.3	22.8	15.5	16.2	12.9	10.5	9.3	7.9	8.3	10.0	----
50	H	10	6.5	2.5	6.2	7.3	4.3	3.6	1.9	1.3	4.0	3.3	5.0	----
51	H	0	9.4	6.2	9.9	13.2	6.2	6.6	9.9	2.9	7.3	7.4	7.4	----
59	H	20	8.3	6.9	12.6	19.5	12.2	11.5	5.6	5.5	10.5	7.1	7.9	----

Tabla 16. Concentración de autoanticuerpos (Ig-G) en suero frente a receptores: angiotensina II-tipo1, endotelina tipo-A, $\alpha 1$, $\alpha 2$, $\beta 1$, $\beta 2$, M1, M2, M3, M4, M5. Unidades de autoanticuerpos: U/ml. En rojo autoanticuerpos (Ig-G) positivos. Obsérvese la positividad en controles. M (mujer), H (hombre). Percepción de fatiga, escala EVA: ausente: 0 mm. leve: < 40 mm. moderado: ≥ 40 - < 70 mm. severo: ≥ 70 mm. máximo: 100 mm.

Estos datos de referencia de autoanticuerpos (Ig- G) en suero contra receptores ligados a proteínas G son proporcionados por el Laboratorio Celltrend GmbH, Im Biotechnologiepark D-14943 (Luckenwalde - Brandeburgo - Alemania).

- **AT1R-Ab (angiotensina II-tipo1)**
Positivo >17U/ml.
Indeterminado 10-17U/ml.
Negativo <10U/ml.
- **ETAR-Ab (endotelina tipo A)**
Positivo >17U/ml.
Indeterminado 10-17U/ml.
Negativo <10U/ml.
- **α 1-adr-R-Ab (adrenérgico)**
Positivo >7 U/ml.
Indeterminado.
Negativo <7 U/ml.
- **α 2-adr-R-Ab (adrenérgico)**
Positivo >15U/ml.
Indeterminado.
Negativo <15U/ml.
- **β 1-adr-R-Ab (adrenérgico)**
Positivo >15U/ml.
Indeterminado.
Negativo <15U/ml.
- **β 2-adr-R-Ab (adrenérgico)**
Positivo >14 U/ml.
Indeterminado 8 - 14 U/ml.
Negativo < 8U/ml.
- **M1R-Ab (colinérgico muscarínico)**
Positivo > 9 U/ml.
Indeterminado.
Negativo < 9 /ml.
- **M2R-Ab (colinérgico muscarínico)**
Positivo > 9 U/ml. Indeterminado.
Negativo < 9 /ml.
- **M3R-Ab (colinérgico muscarínico)**
Positivo > 10 U/ml.
Indeterminado 6 - 10 U/ml.
Negativo < 6/ml.
- **M4R-Ab (colinérgico muscarínico)**
Positivo > 10.7 U/ml.
Indeterminado.
Negativo < 10.7 U/ml.
- **M5R-Ab (colinérgico muscarínico)**
Positivo > 14.2 U/ml.
Indeterminado.
Negativo < 14.2 U/ml.

A continuación, se detalla en la Tabla 17 un análisis de los datos para estos autoanticuerpos. La prueba de contraste empleada fue U de Mann-Whitney. No existieron diferencias estadísticas significativas frente a control, únicamente en el receptor colinérgico muscarínico M1 siendo la concentración más elevada en el mismo. Tampoco se encontraron diferencias entre SFC/EM mujer vs. hombre.

Autoanticuerpo	SFC/EM N=19 μ (σ) Rango	Control N=5 μ (σ) Rango	p	SFC/EM		
				Mujer N=15 μ (σ) Rango	Hombre N=4 μ (σ) Rango	p
AT1R	11.48 (8.43) 6.1 - 43.5	11.14 (3.90) 6.5 - 16.5		11.90 (9.27) 6.4 - 43.5	9.9 (3.47) 6.1 - 15.3	
ETAR	5.66 (3.71) 2.5 - 15.5	8.3 (4.41) 2.5 - 15.6		5.33 (3.07) 2.5 - 11.7	6.92 (5.30) 2.5 - 15.5	
α1	11.51 (4.08) 5.8 - 21.9	14.30 (6.20) 6.2 - 22.8		11.6 (3.67) 6.2 - 21.9	11.17(5.31) 5.8 - 19.7	
α2	12.73 (4.80) 6.5 - 25.8	17.16 (7.66) 7.3 - 30.3		12.92 (4.92) 6.6 - 25.8	12.02 (4.21) 6.5 - 17.7	
β1	5.82 (1.89) 3.1 - 10.2	19.34 (19.69) 4.3 - 57.8		6.21 (1.84) 3.7 - 10.2	4.37 (1.28) 3.1 - 6.5	
β2	6.03 (2.18) 3.4 - 11.2	14.24 (11.66) 3.6 - 36.6		6.43 (2.16) 3.4 - 11.2	4.52 (1.49) 3.5 - 7.1	
M1	2.88 (1.21) 1.2 - 6.2	17.9 (22.07) 1.9 - 61.6	*	3.10 (1.20) 1.2 - 6.2	2.05 (0.78) 1.4 - 3.4	
M2	6.02 (15.45) 1 - 71.5	12.54 (15.81) 1.3 - 43.7		7.10 (17.22) 1.2 - 71.5	1.97 (1.07) 1.0 - 3.8	
M3	6.43 (2.80) 3.4 - 15.7	9 (3.76) 4.0 - 15.3		6.52 (2.86) 3.5 - 15.7	6.12 (2.53) 3.4 - 10.2	
M4	8.05 (11.14) 2.9 - 54.9	8.16 (3.69) 3.3 - 14.7		8.75 (12.40) 2.9 - 54.9	5.42 (2.08) 2.9 - 8.7	
M5	9.01 (10.25) 4.0 - 52.1	8.08 (1.88) 5.0 - 10.1		9.72 (11.41) 4.0 - 52.1	6.37 (1.51) 4.0 - 8.2	

Tabla 17. Datos de autoanticuerpos (Ig- G). Unidades de autoanticuerpos: U/ml. * Diferencia estadística significativa.

5.2.4. Relación percepción de fatiga vs. concentración de autoanticuerpos

La determinación de algún probable mecanismo inmunopatogénico es un aspecto importante para tratar de explicar la persistencia de fatiga crónica, síntoma cardinal del síndrome y causa de las limitaciones funcionales que a diario sufren los enfermos. Para tratar de establecer algún indicio al respecto con los datos obtenidos se realizó una prueba de correlación de Pearson (r), y un análisis de regresión lineal simple ($p < 0.05$), cuyos resultados fueron los siguientes:

- Fatiga vs. AT1R: $r= 0.073$. $p= 0.764$
- Fatiga vs. ETAR: $r= 0.150$. $p= 0.537$
- Fatiga vs. α_1 : $r= 0.210$. $p= 0.387$
- Fatiga vs. α_2 : $r= 0.167$. $p= 0.492$
- Fatiga vs. β_1 : $r= 0.252$. $p= 0.296$
- Fatiga vs. β_2 : $r= 0.237$. $p= 0.328$
- Fatiga vs. M_1 : $r= 0.229$. $p= 0.345$
- Fatiga vs. M_2 : $r= -0.005$. $p= 0.981$
- Fatiga vs. M_3 : $r= 0.034$. $p= 0.890$
- Fatiga vs. M_4 : $r= 0.030$. $p= 0.901$
- Fatiga vs. M_5 : $r= -0.005$. $p= 0.982$

Estos resultados estadísticos reflejaron que en la totalidad de contrastes el valor p entre fatiga vs. autoanticuerpos es mayor que el nivel de significancia ($p > 0.05$), por tanto la correlación no es significativa, existe evidencia de no asociación entre las variables.

5.2.5. Evaluación del Sistema Nervioso Autónomo

La Tabla 18 refleja los siguientes datos respecto al estudio del SNA en once pacientes con SFC/EM.

Edad	Sexo	Electroconductancia de manos y pies	Ratio E/I	Ratio Valsalva	Frecuencia cardiaca en decúbito supino periodo de 5'	Frecuencia cardiaca en ortostatismo a 70º a los 10'	Presión arterial en decúbito supino periodo de 5'	Presión arterial en ortostatismo a 70º a los 10'	Comorbilidad
21	M	Manos: 81 Pies: 85	1.50	1.80	65(6.1)	76	125(6.2) 67.2(6.3)	136/73	Depresión mayor reactiva
39	M	Manos: 82 Pies: 86	1.42	1.83	71(3.6)	92	116.7(3.2) 77.1(2.8)	118/84.7	Tiroiditis Hashimoto
41	M	Manos: 81 Pies: 76	1.20	1.89	76(10.9)	86	94(8.6) 64(6)	127/74	SFM, SQM, SII, Migraña crónica
44	M	Manos: 65 Pies: 75	1.17	1.59	63.3(2)	104	117.3(4.1) 80.4(3.2)	134/82	Hipotiroidismo primario, Depresión mayor reactiva, Hernia discal, POTS
46	M	Manos: 66 Pies: 71	1.15	1.20	68(2.2)	73	117.3(4.9) 77.4(2.9)	129/87	SFM, SQM, Hipotiroidismo primario
49	M	Manos: 60 Pies: 48	1.34	1.95	78.7(6.6)	108	101.9(5.6) 73(4)	139/76	SFM, SQM, S. piernas inquietas, Enf. Celiaca, Depresión mayor reactiva
51	M	Manos: 88 Pies: 85	1.38	1.66	63.3(6.5)	70	118.7(9.4) 67.6(11.8)	134/89	Cistitis intersticial
53	M	Manos: 65 Pies: 76	1.17	1.5	56.6(2.2)	70	102(5.2) 57.8(3.8)	120/69.8	SFM, SQM, SII
58	M	Manos: 70 Pies: 80	1.27	1.74	81.4(4.3)	124	114(4.7) 77(4.5)	146/101	S. piernas inquietas, POTS
30	H	Manos: 69 Pies: 84	1.45	1.38	65.3(5.7)	66	115(7) 80.9 (6.3)	115/84	SFM, SQM, SII, Depresión mayor reactiva
59	H	Manos: 75 Pies: 72	1.20	1.50	50.3(2.7)	74	84.30(3) 58.7(2.6)	111/70	Hipotiroidismo Primario

Tabla 18. Datos sobre exploración del Sistema Nervioso Autónomo. La electroconductancia (microsiemens- μ S), frecuencia cardiaca (latido/minuto), presión arterial (mmHg). M (mujer), H (hombre). La paciente de 49 años (en rojo) acudió sin un diagnóstico de POTS, tras la prueba se etiquetó como tal.

Los resultados de la electroconductancia en manos y pies se pueden considerar dentro de la normalidad para la totalidad muestral. Solo hay una mujer de 49 años que presentó un valor de anormalidad en manos-60 (μS) y pies- 48(μS) por debajo del punto de corte (65 μS).

El ratio E/I, que indica el cociente entre el intervalo R-R más largo espiratorio y el intervalo más corto inspiratorio registrado en el electrocardiograma con el paciente en decúbito supino. Esta frecuencia respiratoria de 6 ciclos por minuto ocasiona la mayor variabilidad de la frecuencia cardiaca (arritmia sinusal) y evalúa el parasimpático. Teniendo en cuenta los valores de referencia según la edad (aportados por el fabricante de Task Force Monitor):

- < 15 años: ≥ 1.24
- 16-20 años: ≥ 1.23
- 21-25 años: ≥ 1.20
- 26-30 años: ≥ 1.18
- 31-35 años: ≥ 1.16
- 36-40 años: ≥ 1.14
- 41-45 años: ≥ 1.12
- 46-50 años: ≥ 1.11
- 51-55 años: ≥ 1.09
- 56-60 años: ≥ 1.08
- 61-65 años: ≥ 1.07
- 66-70 años: ≥ 1.06
- 71-75 años: ≥ 1.06

Atendiendo a estos datos todos los pacientes estudiados se encontraron dentro de la normalidad.

Respecto al ratio de Valsalva, los cambios producidos en la frecuencia cardiaca en respuesta a esta maniobra son una medida indirecta, sensible y específica, de la función autonómica tanto simpática como parasimpática. A modo de recuerdo, ya aludido en la introducción, se obtiene dividiendo la duración del intervalo R-R más largo registrado en los primeros 15 segundos tras el esfuerzo espiratorio entre la del intervalo R-R más corto registrado durante el esfuerzo. El cociente refleja la bradicardia inducida por barorreflejo (inervación cardiaca vagal) en la fase 4; en esta fase se observa un aumento marcado de la presión arterial (aumento de la resistencia periférica), con recuperación del retorno venoso y del volumen latido cardiaco. Por lo tanto, es un indicador esencial de la función parasimpática.

Los valores para el ratio de Valsalva indicados por el fabricante según la edad:

- < 15 años: ≥ 1.53
- 16-20 años: ≥ 1.48
- 21-25 años: ≥ 1.43
- 26-30 años: ≥ 1.38
- 31-35 años: ≥ 1.33
- 36-40 años: ≥ 1.28
- 41-45 años: ≥ 1.24
- 46-50 años: ≥ 1.20
- 51-55 años: ≥ 1.16
- 56-60 años: ≥ 1.12
- 61-65 años: ≥ 1.08
- 66-70 años: ≥ 1.04
- 71-75 años: ≥ 1.00

A tenor de los resultados obtenidos todos los pacientes se encontraron dentro de la normalidad.

Los datos de la mesa basculante o tilt test, indicaron que la frecuencia cardiaca en decúbito supino (periodo de 5 minutos) por debajo de 60 latidos/minuto (bradicardia) apareció en un hombre de 59 años (50.3 ± 2.7) y una mujer de 53 años (56.6 ± 2.2). La hipotensión ($\leq 90/60$ mmHg) en esta misma posición también se manifestó en este hombre y en la misma mujer. Al inclinar la mesa y pasar al ortostatismo (70°), aquellos pacientes que ya presentaban una comorbilidad diagnóstica previa de POTS se confirmó la misma; mujer de 44 años, y otra de 58 años. Un dato relevante es que una mujer de 49 años a pesar de sufrir síntomas de mareo no tenía un diagnóstico previo de tal condición y se estableció como POTS, además coincide que la misma persona presentó una alteración en la electroconductancia de manos y pies. Para el resto de pacientes la respuesta a la inclinación ortostática fue adecuada.

VI. DISCUSIÓN

6.1. Clínica

6.1.1. Aspectos sociodemográficos y epidemiológicos

El SFC/EM es más frecuente en la mujer respecto al hombre, en nuestra serie fue de casi cuatro mujeres por cada hombre afectando mayoritariamente adultos jóvenes. Estos datos mujer vs. hombre (4:1) coinciden con los publicados por (Afari *et al.*, 2003 ; Prins *et al.*, 2006) pero el metaanálisis realizado por Lim *et al.* (2020) refleja una relación más baja (de 1.5 a 2 veces). Respecto a la edad se han descrito casos en un rango entre los 11 y 69 años, siendo más frecuente en etnia blanca (Jason *et al.*, 1999 ; Bierl *et al.*, 2004). En este trabajo todos los enfermos fueron blancos, con una edad media de 44.41±9.37 años. Existen colectivos con un mayor riesgo de sufrir la enfermedad como las mujeres, los latinos, las personas de mediana edad y nivel socioeconómico medio a bajo en los EE.UU (Jason *et al.*, 1999).

Los pacientes del estudio mayoritariamente se encontraron en edad laboral productiva entre 35 a 51 años (64.28%), con hijos (61.90%) y pareja (65.47%). El 33.32% presentó incapacidad laboral permanente (total, absoluta), y una paciente refirió gran invalidez, aspectos reconocidos por el Instituto Nacional de la Seguridad Social (INSS). En Cataluña (España) una muestra de enfermos (N=1086), el 58.4% de los mismos se encuentran inactivos por incapacidad temporal o permanente (Faro., 2017). Otros autores también indican una alta discapacidad, sobre una muestra de ciento ochenta y nueve pacientes el 55.3% presentan limitaciones, y el 12.8% trabaja a tiempo parcial o completo (Jason *et al.*, 2015d). Estos aspectos ponen de manifiesto el enorme impacto funcional de la enfermedad para trabajar y el gran coste socioeconómico. Llama la atención que la casuística del trabajo recoge que el 97.61% de los afectados no pudieron mantener una actividad diaria de ocho horas, constituyendo la fatiga el síntoma que mayor limitación social ocasionó (88.09%). Aspectos como el peso (IMC- kg/m²) indicaron un normopeso (53.57%, 77.27% en el control), aunque hay que resaltar que el sobrepeso junto a la obesidad se encontraron presentes (35.7%, 22.72% para el control) y en menor medida el infrapeso (10.71%, ausente en el control). El nivel de estudios fue alto, si se considera en conjunto: estudios universitarios, máster y doctorado fue del 60.7% (63.62% para control). Este colectivo de enfermos en general no presentó hábitos tóxicos (no fuman– 95.23%, el resto ocasionalmente). Los afectados procedieron principalmente de las comunidades de Madrid (23.80%), País Vasco (16.66%), Valencia (11.90%) y Cataluña (10.71%), respecto a los controles residen mayoritariamente en el País Vasco (31.81%). Sobre todos estos aspectos una muestra de ciento ochenta y cinco enfermos españoles con una media de 50.4±8.6 años, presentaron el siguiente perfil: el 84.9% son mujeres, 98.9% blancos y el 69.6% se encuentran casados o conviviendo en pareja, con estudios universitarios (29.7%), y un 39.5% presentan algún grado de discapacidad (Bhatia *et al.*, 2020).

Se ha tratado de establecer subtipos de pacientes en base a variables sociodemográficas y relacionarlas con todos los aspectos comentados, pero su heterogeneidad, dificultades en el diseño y tamaños muestrales reducidos no han permitido dar respuesta a esta cuestión (Jason *et al.*, 2000).

La **incidencia** y **prevalencia** no están claros, respecto a esta última los datos son muy variables (entre el 0.0052 - 6.40%) (Johnston *et al.*, 2013). El metaanálisis realizado por el equipo de Lim *et al.* (2020) indica que la prevalencia se encuentra alrededor del 0.89% de acuerdo con la definición de caso más utilizada, la de Fukuda-1994. Sin embargo, las tasas varían ampliamente, particularmente según las definiciones y métodos diagnósticos. En nuestro entorno no se han realizado estudios adecuadamente diseñados para conocer todos estos aspectos del síndrome. El grupo EUROMENE (Red Europea de Investigación en SFC/EM), constata que la prevalencia en Europa oscila entre el 0.1 al 2.2%, y concluye que los estudios al respecto son escasos (Estévez-López *et al.*, 2020). Mi opinión sobre el asunto fundamentada en el número de solicitudes para participar en este trabajo, es que las estimaciones en España (de al menos el 0.1%, 47.000 enfermos) tienen que ser muy inferiores a esta cifra.

Como antecedentes **familiares** participó un hombre que su madre también sufría el síndrome, y una mujer que su hijo padece la enfermedad. Sobre este asunto se comunica un mayor riesgo de enfermar entre los primeros, segundos, y familiares de tercer grado (Albright *et al.*, 2011), a este respecto posteriores estudios encuentran cuatrocientos cuarenta y dos polimorfismos genéticos (SNP- Single Nucleotide Polymorphism), es decir, variaciones en la secuencia de ADN que pudieran asociarse con la enfermedad (muestra de 80 enfermos vs. 38 controles) (Schlauch *et al.*, 2016).

Un aspecto esencial es conocer el **debut**, que se describe a lo largo de la historia en el contexto de epidemias, pero también puede aparecer de forma aislada. La mayoría de los pacientes tienen un inicio infeccioso agudo con síntomas parecidos a la gripe y/o respiratorios, pero también se evidencia que ocurre un comienzo gradual (larvado) en otras personas. En nuestra muestra la mayoría desconocieron la causa (52.38%), encontrándose los factores estresantes crónicos en un (28.57%), y el debut infeccioso fue del (15.47%). Este punto es relevante para el esclarecimiento de la enfermedad, y poder modelizar el síndrome, pero la tardanza en el diagnóstico desde reducción sustancial de actividades (como media 5 años), aspecto que también coincide con la literatura (Arruti *et al.*, 2008), y las dificultades de seguimiento de los enfermos hacen que sea muy compleja la investigación al respecto. Evans&Jason. (2018) indican que el inicio agudo aparece en el 54.14% y de forma gradual el 45.85%, el debut se atribuye a un episodio infeccioso (70.16%); siendo la causa viral relevante (93%) y en especial el virus de Epstein-Barr (43%). Otros autores refieren eventos de inicio relacionados con infecciones (64%), acontecimientos estresantes (39%) y exposición a toxinas ambientales (20%), de tal forma, que para el 38% de los sujetos transcurrieron más de seis meses desde el inicio de los síntomas hasta desarrollar la totalidad de los mismos (Chu *et al.*, 2019).

Una aparición repentina o súbita se refiere como una "enfermedad viral con una fecha específica de inicio sin recuperación del paciente", en cambio, aparición gradual a una "progresión lenta de los síntomas durante un periodo de semanas o meses" (DeLuca *et al.*, 1997 ; Cukor *et al.*, 2000).

El papel de los **agentes infecciosos** no está dilucidado desconociéndose su rol, si constituyen una manifestación más en el contexto de la enfermedad o bien desempeñan un mecanismo de “gatillo” que condiciona la aparición de la misma. De tal forma, se definió el síndrome de fatiga posinfeccioso, donde se cumplen los criterios para el síndrome pero además hay evidencia de un episodio infeccioso agudo corroborado por hallazgos de laboratorio (Sharpe *et al.*, 1991). Este es un enfoque de gran importancia ya que precisa con claridad una enfermedad y su forma de debut objetivada por datos analíticos, separando dos grupos y quizás dos modelos de enfermedad diferentes: posinfeccioso vs. no infeccioso, pero compartiendo síntomas, aunque con probables mecanismos patogénicos diferentes. Este aspecto se presenta relevante en la situación actual de pandemia ya que permitirá ahondar en aquellos sujetos con COVID-19 prolongado, situación de enorme similitud al SFC/EM, y tratar de conocer mejor el síndrome. A fecha de hoy es necesario un mayor nivel de estudios para considerar la enfermedad como infecciosa (o posinfecciosa) dado que este elemento continúa siendo una hipótesis (Underhill., 2015).

Respecto al **estrés** crónico, hasta un 50% de los enfermos relatan episodios de estrés en el debut de la enfermedad (Jason *et al.*, 2000), en la serie de estudio fue del 28.57%. Pues bien, ¿en qué medida una situación de estrés crónico condiciona la aparición de un proceso infeccioso?, está por determinar, pero parece claro que el binomio infección y estrés, desempeña un factor relevante en este colectivo. Hay que recordar también casos que debutan tras intoxicaciones (2.38% de la muestra), y por vacunación (virus papiloma humano - HPV) fueron comunicados en 2017 por Hotta *et al.*, pero en niñas noruegas no se encuentra un mayor riesgo de padecer el síndrome tras la vacunación con HPV (Feiring *et al.*, 2017). Para estos casos posvacunales con síntomas similares al SFC/EM, se propone una denominación como el síndrome autoinmune inflamatorio inducido por adyuvantes (ASIA- autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants), que incluye: siliconosis, síndrome de la guerra del Golfo, miofascitis macrofágica y tras vacunación (Shoenfeld&Agmon-Levin., 2011).

La **funcionalidad** de los enfermos se encuentra muy limitada, tan solo diez personas de la muestra pudieron trabajar a pesar de padecer la enfermedad. Un estudio con pacientes australianos (N= 480) aplicando el cuestionario de calidad de vida SF-36 indica severas limitaciones debido a la fatiga (rol físico: 4.1 ± 15.1 vs. control: 79.9 ± 35.1 , energía/fatiga: 13.5 ± 13.9 vs. control: 64.5 ± 19.8) (Eaton-Fitch *et al.*, 2020). Respecto al **curso evolutivo** los pacientes de este trabajo indicaron un empeoramiento desde diagnóstico del (67.85%), en cambio otros autores reflejan la fluctuación de los síntomas (59.7%) (Stoothoff *et al.*, 2017).

6.1.2. Criterio diagnóstico

La definición de una nueva enfermedad en la literatura médica en 1988 auspiciada por el CDC (The Centers for Disease Control and Prevention), definió un síndrome sobre unas bases científicas jamás aclaradas. Este doctorando se puso en contacto con el CDC (Dra. Elisabeth Unger- Chronic Viral Disease Branch) para que me facilitara información al respecto, respondiendo: “posteriores autores han reflejado los síntomas del síndrome”.

Nunca se comunicó la metodología ni el sustrato clínico, anatómico y patológico que condujo al establecimiento de las conclusiones encabezadas por Gary P. Holmes y colaboradores (Chronic Fatigue Syndrome: A working case definition). La definición del CDC no es en sentido estricto un proceso de enfermedad, más bien, un constructo clínico de consenso entre “expertos”; “no tenemos otra cosa vamos a ir funcionando”. En este proceso de elaboración se sumaron características de otras enfermedades como la mononucleosis infecciosa, encefalomiелitis miálgica benigna y ciertos aspectos psiquiátricos. Los ponentes definieron también un nombre desafortunado; Síndrome de Fatiga Crónica. La fatiga es un concepto complejo de definir, polisémico, multidimensional, de difícil objetivación, su medida es inespecífica. Aparece ligada tanto de forma aguda como crónica a múltiples enfermedades físicas y mentales que con frecuencia se solapan, y constituye toda una experiencia personal perceptiva con multitud de matices como pone de manifiesto Jason de la Universidad DePaul (Chicago): “posesfuerzo”, “niebla mental”, “similar a la gripe”, etc (Jason *et al.*, 2009b ; Jason *et al.*, 2010).

Estos criterios diagnósticos de Holmes *et al.* pusieron el acento en la fatiga inexplicada, es decir, que no se vincula con alguna enfermedad que el médico pueda relacionar, complicando aún más el asunto, y dejando la puerta abierta a la subjetividad diagnóstica. Además, la cuestión se extiende hacia otros aspectos, como el cambio de criterio, pasando inicialmente en 1988 con la presencia de un criterio mayor (fatiga), y otro menor donde se contemplan once síntomas (debilidad muscular, mialgia, etc) y tres signos (fiebre, faringitis no exudativa, adenopatías cervicales o axilares) para establecer un diagnóstico, a ser modificados en el espacio de seis años. En esta ocasión se les conoce como de “consenso internacional”. El ponente principal Keiji Fukuda un médico epidemiólogo del CDC especialista en lepra junto a otros principalmente estadounidenses, británicos y australianos, aludieron a un criterio mayor y la presencia de cuatro de ocho criterios menores, además de unos criterios de exclusión (ver epígrafe en la introducción). Tampoco se argumentó entonces la metodología que llevó a tal cambio. En este panel no hubo representantes de países relevantes en ciencia como Japón, China o Rusia por citar algunos. Este criterio de Fukuda *et al.* plantea diversos problemas, resaltar que categoriza como síntoma cardinal a la fatiga confundiendo socialmente con vaguedad y estigmatizando a los enfermos, aspecto que reflejó un autor relevante como Jason *et al.* (2007): ¿cómo la ciencia estigmatiza? en el Síndrome de Fatiga Crónica. Todos estos aspectos ambigüos, ya fueron puestos de manifiesto años después por el grupo internacional de estudio para el SFC, que estableció unas

recomendaciones (Reeves *et al.*, 2003). Por tanto, hay que destacar que de manera insólita en la medicina, un síndrome inespecífico (SFC) se equiparó con otro neurológico, la Encefalomiелitis Miálgica (EM) ya enunciada en 1956 y clasificada en CIE. Este aspecto quedó sancionado a comienzos de la década de los noventa en Cambridge, caminando con una nomenclatura dual SFC/EM hasta la actualidad. Al respecto, es evidente que no existió un auténtico consenso internacional, más bien un “pacto” entre la corriente estadounidense (SFC, CDC) y la británica (EM). Todo este conjunto de cambios y nomenclaturas dificultan el diagnóstico (Brurberg *et al.*, 2014). Decir que la validación de cualquiera de las definiciones de caso son inconsistentes y ningún estudio evaluó rigurosamente la confiabilidad de las mismas para capturar con precisión personas con la enfermedad (Jason *et al.*, 2015e). Las diferencias en los criterios formales de inclusión y exclusión explican la falta de fiabilidad diagnóstica (Jason *et al.*, 2008). Se trata de un debate histórico que continua con nuevas revisiones, y la propuesta en 2015 de SEID.

La Tabla 19 contempla un resumen sobre los criterios diagnósticos evaluados en este trabajo, objetivo del estudio. Esta documentación se ha facilitado a los médicos de familia, que fueron publicados en la revista Atención primaria (Murga&Lafuente., 2019). Destacar al lector que el SFC pone el foco como criterio mayor en la fatiga, en cambio la EM en el fenómeno de enfermedad posesfuerzo, y SEID es un híbrido de ambos.

Criterios	Síndrome Fatiga Crónica Fukuda <i>et al.</i> 1994	Encefalomiелitis Miálgica Carruthers <i>et al.</i> 2011	Enf. Intolerancia al Esfuerzo Clayton <i>et al.</i> 2015
Mayores	Fatiga crónica (≥ 6 meses): idiopática, inicio definido, no desaparece con el reposo, reduce sustancialmente las actividades.	Marcada y rápida fatigabilidad, física y cognitiva, en respuesta al esfuerzo, que puede ser mínimo. Malestar posesfuerzo con agravamiento de la sintomatología, y lenta recuperación (> 24 horas).	Fatiga crónica (≥ 6 meses): idiopática, de inicio definido, no desaparece con el reposo, reduce sustancialmente las actividades. Malestar posesfuerzo con agravamiento de la sintomatología, con una lenta recuperación (> 24 horas). Sueño no reparador.
Menores	Sueño no reparador. Malestar posesfuerzo de duración superior a 24 horas. Alteración de la concentración o la memoria reciente. Odinofagia. Adenopatías cervicales o axilares dolorosas. Mialgias. Poliartralgias, sin signos de hinchazón o enrojecimiento. Cefalea de nuevo tipo, patrón o severidad (características diferentes a la habitual).	1. Síntomas neurológicos. (4 categorías) <ul style="list-style-type: none"> • Trastornos neurocognitivos. • Dolor. • Alteraciones del sueño. • Alteraciones neurosensoriales. 2. Síntomas inmunes, gastrointestinales y genitourinarios. (5 categorías) <ul style="list-style-type: none"> • Síntomas similares a la gripe. • Susceptibilidad a infecciones virales, con periodos de recuperación prolongados. • Gastrointestinal: náusea, dolor abdominal, hinchazón, síndrome del colon irritable. • Genitourinario: urgencia o frecuencia urinaria, nicturia. • Sensibilidad alimenticia, medicamentos, olores o productos químicos. 3. Alteraciones en el metabolismo energético. (4 categorías) <ul style="list-style-type: none"> • Cardiovascular: intolerancia ortostática, hipotensión neural, taquicardia ortostática postural, palpitaciones sin arritmias cardiacas, mareos, aturdimiento. • Respiratorio: ahogo, dificultades respiratorias, fatiga de los músculos respiratorios. • Pérdida de la estabilidad termostática. • Intolerancia a cambios de temperatura. 	Alteraciones neurocognitivas. Intolerancia ortostática.
Diagnóstico	Criterio mayor y al menos 4 de 8 síntomas de los criterios menores. Necesario esperar 6 meses.	Típica: Criterio mayor + Resto de criterios, síntomas en (3categorías+3categorías+1categoría). Atípica: Criterio mayor. Resto de criterios variable. No es necesario esperar 6 meses.	Criterio mayor y al menos uno de los dos criterios menores. Necesario esperar 6 meses.

Tabla 19. Comparativa de los criterios diagnósticos (SFC, EM, SEID). **Fuente:** Murga&Lafuente., 2019.

Twisk en 2019 comunicó en su análisis que los criterios de caso para SFC, EM, SFC/EM y SEID definen enfermedades distintas, con elementos de superposición. En cualquier estudio es crucial conocer el criterio a emplear. A este respecto se realizó una revisión bibliográfica en diversas base de datos (Web of Science, Pubmed, Medline) obteniendo cuarenta publicaciones en neuroimagen (Figura 38) para SFC/EM correspondientes al periodo 2006-2018, y analizando este aspecto; ¿qué criterio diagnóstico emplean los diferentes autores?.

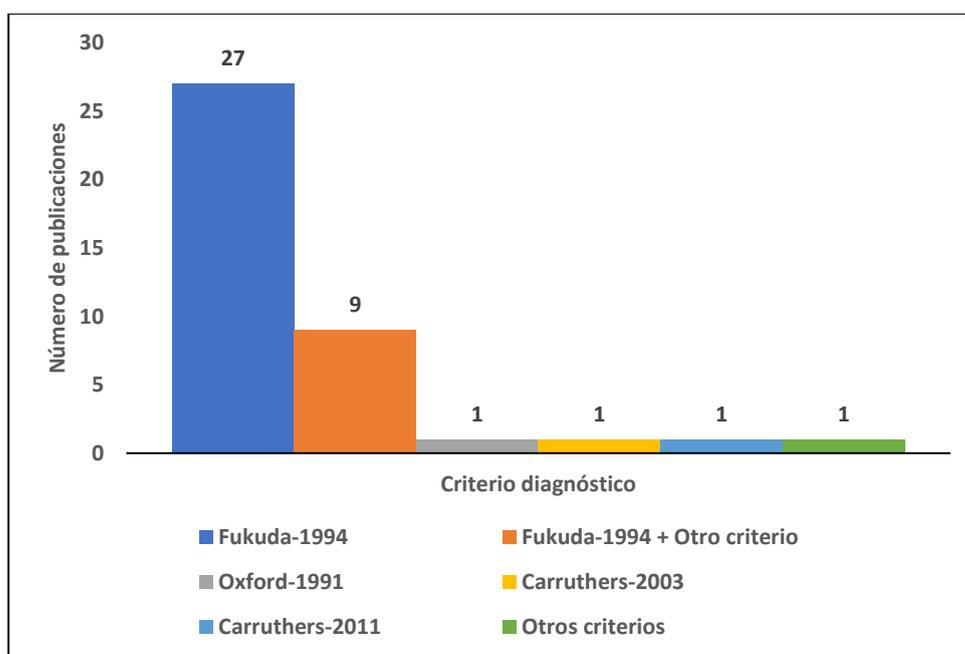


Figura 38. Criterios diagnósticos empleados en cuarenta investigaciones sobre neuroimagen para SFC/EM (2006 - 2018). Nueve artículos corresponden al periodo (2006 - 2011), diez artículos (2012 - 2015) y veintiuno (2016 - 2018) (ver autores en Anexo 15).

Puede observarse en la figura que el 90% de los autores emplearon los llamados criterios de “consenso internacional” (Fukuda-1994), a pesar de los numerosos problemas aludidos. Un elemento relevante para investigar es disponer de herramientas robustas para diagnóstico. No se dispone en lengua española de un cuestionario sistematizado y validado de historia clínica. Para esta cuestión se diseñaron tres cuestionarios, para cada uno de los criterios diagnósticos analizados (Anexo 4), cuyas preguntas reflejan los aspectos relevantes para perfilar el diagnóstico. Este aspecto lo indica un autor de referencia: “una controversia considerable rodea a las enfermedades conocidas como Síndrome de Fatiga Crónica (SFC), Encefalomiелitis Miálgica (EM), y Encefalomiелitis Miálgica/Síndrome de Fatiga Crónica (EM/SFC). El grado en que se superponen o son iguales está actualmente en debate, y los términos son controvertidos” (Jason *et al.*, 2015e). No hay que perder la perspectiva que los criterios diagnósticos son diferentes en su enunciado, elaborados mediante una clasificación política, es decir, basada en un gran número de características y no se exige que todos

los miembros posean la totalidad de las características, aunque sí tengan cierta homogeneidad en ellas.

Los resultados aportados pusieron de manifiesto la enorme similitud que existe entre los mismos, cuando se aplica a pacientes que han acudido al estudio bajo el mismo epígrafe clínico. Existió una coincidencia del 96% entre Fukuda-1994 (SFC) y Carruthers-2011 (EM), y del 100% entre Carruthers-2011 (EM) y Clayton-2015 (SEID). Por tanto, se puede decir que SFC, EM y SEID tienen un enorme grado de superposición, aunque sus criterios se organicen de forma dispar. No se coincide con Twisk (2019) que afirmó: “nos encontramos ante entidades (SFC, EM) con superposición parcial”, “por esta razón SFC y EM no pueden ser reemplazados por el diagnóstico híbrido de SEID, y esta no es una alternativa relevante para EM”. Los criterios sobre la Enfermedad de Intolerancia al Esfuerzo (SEID) son de escasa aplicación para la comunidad científica.

Por tanto, es pertinente plantearse, ¿qué criterio a tenor de este estudio debo emplear en futuros trabajos?. No es una cuestión menor. Llamo la atención en este aspecto, de tal forma, que un análisis de la personalidad en el Departamento de Psiquiatría del Hospital Universitario Vall d’Hebron (Cataluña – España) de ochenta y cuatro sujetos (mismo tamaño muestral que nuestro estudio) con la enfermedad (empleando el criterio diagnóstico Fukuda-1994) el 64% cumplen con características para trastorno de personalidad (83.3% mujeres) aunque no está determinado ningún tipo de personalidad específica de forma homogénea entre los pacientes con este síndrome (Calvo *et al.*, 2018). Este punto es esencial porque si en estos sujetos el trastorno mental es primario asociado a una fatiga crónica junto a otros síntomas, y si el estudio hubiera empleado los criterios de Carruthers-2011, estas personas no serían diagnosticadas de sufrir la enfermedad con este criterio de Carruthers. Poniéndose de manifiesto la gran importancia de tres factores para una categorización adecuada: el debut (¿cómo se inician los síntomas?), una evaluación extensa del paciente especialmente en áreas tan concretas como la psiquiatría (ej: existe una correlación genética entre fatiga vs. depresión, Corfield., 2017) y el empleo del criterio diagnóstico. En este sentido, cabe citar también al grupo EUROMENE ME/CFS Biomarker Landscape Project, que indicó la necesidad de establecer una actuación que permita replicar los estudios de investigación y recomienda estrategias para determinar biomarcadores (Scheibenbogen *et al.*, 2017); especialmente la estandarización del procedimiento de investigación.

En consecuencia, la respuesta a la pregunta previa; me inclino por emplear los criterios de “consenso internacional” para Encefalomiелitis Miálgica (Carruthers- 2011), que aplicados a la muestra no difirieron de los de Fukuda-1994 pero excluyen sujetos con enfermedad psiquiátrica primaria (un paciente con S. Gilles de la Tourette y otro con trastorno mixto de personalidad, que presentaban síntomas de fatiga severa desde su diagnóstico), trastornos somatomorfos y contemplan aquellos subgrupos sin dolor, cinco sujetos sin dolor incumplían con el criterio Fukuda-1994 a pesar de presentar fatiga severa. Estos hechos ponen de manifiesto que los criterios para EM categorizan clínicamente mejor a los enfermos y evitan las ambigüedades diagnósticas. A este

respecto, el grupo de Carruthers, ya aludió a que los pacientes estudiados con los criterios de Fukuda-1994 debieran ser analizados con los propuestos por ellos (Carruthers *et al.*, 2011). Entonces, ¿por qué mayoritariamente los investigadores prefieren emplear los criterios diagnósticos de Fukuda-1994?, la razón hay que encontrarla probablemente en su sencillez de aplicación, no siendo tan extensos en la evaluación como los aludidos por Carruthers-2011.

Respecto a ellos hay que hacer referencia a dos cuestiones: la complejidad de evaluación del criterio mayor, la enfermedad posesfuerzo (Jason *et al.*, 2015f), y la categorización de EM- “típica o clásica” y EM-“atípica”. Sobre la primera cuestión, se realizan pruebas de esfuerzo cardiopulmonar en dos días, bien en bicicleta o mediante cinta caminadora, para tratar de evidenciar las dificultades en la producción de energía. Es obvio que ocasionan un agravamiento de la enfermedad poniendo de manifiesto este fenómeno de enfermedad posesfuerzo, ya que el sujeto es incapaz de completar la prueba en el segundo día debido a su deterioro funcional (Stevens *et al.*, 2018). Hay que tener en cuenta que no es una prueba diagnóstica ni evidencia una alteración fisiológica específica que apunte a un potencial biomarcador. Carece de un protocolo claro, no es un test universal ya que los pacientes con mayor deterioro son incapaces de cualquier mínimo esfuerzo. Además, hay que valorar que son enfermos con intolerancia ortostática (89.28% de nuestra muestra), lo que predispone a mareos, palpitaciones, arritmias, etc, y hace que los resultados sean de difícil interpretación. Al respecto hay que reflexionar sobre este punto: ¿es ético ocasionar un deterioro en un enfermo para demostrar que se encuentra enfermo?, agravando su estado y desconociendo tras la prueba que pueda recuperarse de la misma. Por lo tanto, la línea de trabajo de investigadores de la Universidad de Yale, Rochester y Harvard (EE.UU): “Insights from invasive cardiopulmonary exercise testing of patients with Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome” hay que manejarla en este sentido con reservas (Joseph *et al.*, 2021).

Sobre este aspecto, publicado en J Transl Med por (Murga *et al.*, 2021) se puso de manifiesto la validez del Test Toulouse-Piéron en 10 minutos (evalúa atención sostenida), evidenciando una clara disfunción cognitiva (potencial marcador), mediante una prueba cómoda, sencilla, sin riesgo, no agresiva e independiente del estado funcional del sujeto (universal). Godlewska *et al.* (2021) con RM (espectroscopía, 7 Tesla) encuentra una disminución de mioinositol, un marcador glial localizado en los astrocitos, en la corteza cingular anterior, esta región interviene en tareas cognitivas como el mantenimiento de la atención. Resaltar que nuestro trabajo ha puesto de manifiesto con pruebas simples; mentales, físicas y combinación de ambas, que la fisiopatología de una parte sustancial del síndrome se encuentra en esclarecer el sustrato metabólico de estos déficits. En relación a la categorización de EM (“típica o clásica”, “atípica”), la posible fluctuación de la sintomatología, hace que un enfermo cuando sea evaluado presente EM- “típica o clásica” y unos meses después se encuadre como EM- “atípica”, o viceversa, sesgando el fenotipo, de ahí la necesidad de seguimiento longitudinal. Hornig ya comunicó que enfermos con EM-“atípica” presentan en líquido cefalorraquídeo rasgos diferentes a EM- “típica o clásica”, con

niveles bajos de citoquinas IL17A, CXCL9, indicando una menor activación de las vías de señalización neuroinmunitarias para este grupo (Hornig *et al.*, 2017).

6.1.3. Las similitudes y disimilitudes de género

La enfermedad es más frecuente en la mujer respecto al hombre. La literatura presenta escasos estudios en analizar las características relacionadas con el género.

La mujer obtuvo mejores puntuaciones en la cognición general respecto al hombre, pero encontrándose normal para ambos colectivos. Tan solo cinco pacientes (dos hombres y tres mujeres) presentaron Deterioro Cognitivo Leve (DCL), de especial seguimiento. La atención sostenida recogida mediante IGAP fue deficitaria, no existiendo diferencias de género, y compartiendo este déficit cognitivo con la bibliografía (Natelson., 2013; Sulheim *et al.*, 2015 ; Cvejic *et al.*, 2016) y recogido recientemente en el metaanálisis realizado al respecto por el grupo de Sebaiti *et al.* (2022), aludiendo a un perfil deficitario en la memoria inmediata viso-espacial y velocidad de lectura, aspectos de la prueba realizada con el test Toulouse-Piéron. Este problema cognitivo no estuvo relacionado con patología mental (IGAP entre SFC/EM sin patología psiquiátrica vs. con patología psiquiátrica, no existieron diferencias estadísticas significativas con $p= 0.116$), coincidiendo los resultados aportados con los de otras pruebas cognitivas (por ejemplo, el test de Stroop). Los síntomas depresivos pueden estar asociados con déficit cognitivo, pero la depresión mayor no es por sí misma responsable de las reducciones en el rendimiento cognitivo de este colectivo aunque puede agravarla. Se alude a una alteración en los mecanismos de control del SNA (disautonomía) para explicar las reducciones en la velocidad de procesamiento en las pruebas cognitivas, existiendo una correlación positiva entre estos déficits y la variabilidad de la frecuencia cardíaca, que se justificaría por una insuficiencia simpática que agrava el déficit de atención, aunque se necesita un mayor nivel de estudios para explicar este fenómeno, ya que el síndrome sigue siendo una condición heterogénea mal definida con criterios de diagnóstico subjetivos, donde hay que caracterizar fenotipos (Robinson *et al.*, 2019).

La percepción del dolor desde el punto de vista cuantitativo fue más alta en la mujer, pero si se maneja la variable como cualitativa (leve, moderado, severo) se iguala al hombre. La probable toma de fármacos para dolor e inflamación hace que siendo relevante su repercusión tenga menor impacto que la fatiga, tanto en la mujer como en el hombre. Si comparamos estos resultados con la serie de mil trescientos nueve pacientes de la Unidad de Fatiga Crónica del Hospital Universitario Vall d'Hebron, coincide en que los hombres obtienen puntuaciones más bajas de dolor (Faro *et al.*, 2016).

La comorbilidad más frecuente para ambos colectivos fue el Síndrome de Fibromialgia (63.63%-mujer ; 44.44%-hombre) . Respecto al número de comorbilidades, con los datos obtenidos, existió una ligera tendencia de la mujer a sufrir un mayor número de las mismas (3.84 ± 2.57) respecto al hombre (3.22 ± 2.81). Este dato es similar con los aportados por el grupo de Faro *et al.* en 2016, donde el hombre presenta un

menor número de fenómenos comórbidos. Respecto a la enfermedad psiquiátrica en nuestra casuística la mujer sufrió mayor nivel de la misma (N=13) respecto al hombre (N=2). Aunque los resultados con el cuestionario de ansiedad y depresión hospitalaria (HAD) no presentaron diferencias.

En los criterios mayores del síndrome tampoco se encontraron diferencias entre sexos. Respecto a la funcionalidad, el equipo de Naviaux *et al.* reflejó en 2016 el mismo nivel de limitaciones con la escala Karnofsky (hombre- 62 ± 3.2 y mujer- 54 ± 3.3) en ambos géneros que la muestra de estudio: mayoritariamente los enfermos no mantienen una actividad laboral, pueden autocuidarse y necesitan ayuda variable en sus actividades cotidianas.

A modo de **síntesis**, sobre este aspecto, existió una gran similitud de género entre enfermos en las correspondientes variables: IMC (Kg/m^2), percepción de fatiga, enfermedad posesfuerzo, atención sostenida, ansiedad, depresión, funcionalidad, comorbilidad más frecuente, toma de número de fármacos diarios. Respecto a las disimilitudes se presentaron: en la puntuación del dolor y cognición, la percepción del esfuerzo tras la prueba de atención sostenida de Toulouse-Piéron fue más alta en la mujer pero en ambos sexos tuvo repercusión. En el sueño las diferencias fueron muy leves, se puede considerar que tuvieron mala calidad en ambos sexos. También hubo disimilitudes respecto a las manifestaciones del SNA, inmune y neuroendocrino, pero si la variable se transforma en cualitativa ordinal, las manifestaciones del SNA tendieron a ser moderadas en la mujer y leves/moderadas en el hombre, y tanto para los síntomas inmunes como en la esfera neuroendocrina mayoritariamente fueron leves/moderados para ambos. Respecto a la comorbilidad, el Síndrome de Fibromialgia fue predominante tanto en la mujer como en el hombre, en la mujer hubo una ligera tendencia a sufrir mayor número de comorbilidades. La mujer tiene mayor tendencia hacia el Síndrome depresivo mayor reactivo (N=11) respecto al hombre (N=1). Entre el grupo de fármacos que toman a diario estos pacientes existió muy pequeña diferencia, en los hombres fueron encabezados por el grupo de los ansiolíticos (50%) y en la mujer los AINES (51.50%). Siendo idéntico el mismo espectro y referente a la esfera: dolor-sueño-ansiedad- depresión: AINES, ansiolíticos y antidepresivos.

Finalmente, los datos obtenidos orientan en la dirección del estudio sobre trescientos cuarenta y ocho pacientes con SFC/EM y utilizando diferentes escalas a las nuestras, como un cuestionario de salud general entre otros: “existen pocas diferencias relacionadas con el género” (Buchwald *et al.*, 1994b).

6.1.4. Los diferentes subgrupos

Se han estudiado las variables al objeto de vislumbrar subgrupos clínicos, es decir, pacientes con SFC/EM que presenten alguna característica de interés particular. En la actualidad no se han determinado subgrupos universalmente reconocidos en base al análisis pormenorizado de la sintomatología, heterogénea y extensa que presentan los enfermos. El problema reside en que los investigadores emplean cuestionarios y escalas diversas. En este sentido, Unger *et al.* (2017) con trescientos treinta y ocho

pacientes estadounidenses, utilizó una categorización clínica evaluativa que coincide con este trabajo en el empleo del cuestionario DePaul. El Instituto de Medicina (USA) estableció una serie de subgrupos pero lo hizo en base a la comorbilidad asociada, sesgando mucho la dimensión de los múltiples aspectos de la enfermedad. Definió los siguientes: SFC + Fibromialgia, SFC + POTS, SFC + ansiedad, SFC + depresión (Clayton *et al.*, 2015).

Existen variables fundamentales, como es el debut y la comorbilidad. Los criterios de consenso internacional para EM recomiendan que los pacientes se clasifiquen en subtipos en función si el inicio es agudo o gradual, así como la gravedad del debut (Carruthers *et al.*, 2011). Este colectivo además del SFC/EM, que constituye principalmente un conjunto de síntomas, presentan otras enfermedades. Todos estos aspectos obligan a una categorización muy exhaustiva. Fruto de este análisis se elaboró un dendograma para tratar de visualizar los diferentes subgrupos, que fue publicado en *Frontiers Psychiatry* por (Murga *et al.*, 2021). Se identificaron cinco subgrupos mediante el análisis de agrupamiento. Dos correspondieron a personas sin Fibromialgia (N= 33), que se pueden diferenciar por los niveles de ansiedad y depresión medidos con el test HAD, en el que trece pacientes presentaron puntuaciones bajas (< 8) y veinte tuvieron puntuaciones altas (> 10). Los otros tres pertenecían al grupo principal de pacientes con Fibromialgia (N= 50) incluyendo uno sin Fibromialgia pero con una puntuación alta en la escala EVA para el dolor (debido a su mialgia) y valores límite para la escala HAD (entre 8 y 10 puntos). Estos cincuenta y uno pacientes mostraron, en general, valores leves de HAD y se pueden agrupar según su sintomatología para disautonomía, características neuroendocrinas e inmunes. El subgrupo 3 (diecisiete pacientes) mostró rasgos moderados en los tres dominios, el subgrupo 4 (quince pacientes) en solo dos de ellos y el subgrupo 5 (diecinueve pacientes) en solo uno y, a veces, leves o bastante bajas. El significado clínico de estos subgrupos pone en evidencia que a un síndrome complejo y controvertido (SFC/EM) se añaden otros del mismo perfil como el SFM donde el diagnóstico del reumatólogo es clave. Otro elemento es que al aplicar diferentes cuestionarios y escalas existen variables que tienen una mayor relevancia referente a disautonomía, aspectos mentales, inmune y neuroendocrino teniendo utilidad para futuras investigaciones.

Slomko *et al.* (2020) va en la dirección de nuestro trabajo al emplear análisis de clúster con los datos obtenidos en la exploración del SNA. Comunicando subgrupos, sobre una N=102 (criterio de Fukuda-1994, pacientes entre 25-65 años), determinando perfiles de sujetos en base al predominio simpático/parasimpáticos: aquellos con un fenotipo de disautonomía simpática se asocian a una enfermedad más grave. La puntuación con el cuestionario específico COMPASS-31 es de 25 pts pudiéndose categorizar como manifestaciones leves en cambio en la casuística del estudio fueron moderadas (34.27 ± 9.89), pero otro estudio reciente pone de manifiesto que en enfermos adolescentes con una (N=116) y empleando este mismo análisis no se pueden determinar subgrupos (Asprusten *et al.*, 2021). Este aspecto resalta nuevamente la necesidad de estudios longitudinales y no transversales.

Destacar que los pacientes sufrían de síntomas y no se les puso etiqueta médica. Tal es el caso de los mareos con una proporción muy elevada (89.28%) en relación al diagnóstico formal para los mismos (19.04%), incluidos bajo el epígrafe de síndrome de intolerancia ortostática (hipotensión, taquicardia postural ortostática). Destacar que una paciente acudió a las pruebas de evaluación de función autonómica y se diagnosticó de POTS no presentando previamente el mismo. También respecto a la esfera emocional, existió una discordancia entre los resultados del cuestionario HAD que indica un tercio de la muestra con repercusión de ansiedad (32.14%) y depresión (36.9%), en cambio solo el 17.85% aportó un diagnóstico médico al respecto. Para Daniels *et al.* (2017) la ansiedad aparece en el 42.2% y la depresión en un 33.3%. Las condiciones más frecuentemente asociadas al síndrome son el cáncer, la depresión y los trastornos del sueño, datos recogidos en un amplio estudio con pacientes alemanes (N=9.896 con SFC/EM vs. N= 9.896 controles) (Jacob *et al.*, 2020). En nuestro trabajo los enfermos con antecedentes de cáncer o en tratamiento no son incluidos, la mala calidad de sueño fue la norma, refiriendo sensación de “agotamiento al despertarse” (89.28%) junto a la necesidad de siestas durante el día (71.42%), y la depresión. Esta última con el cuestionario HAD se obtuvieron valores de (9.30±3.94) aspecto que coincide con una muestra de enfermos (N=172) y puntuaciones de 9.36±4.06 que comunicó en 2020 Daniels *et al.*

Los resultados que se obtuvieron orientan hacia un infradiagnóstico en muchos síntomas (como los mareos) lo que condiciona establecer estos subgrupos. En este sentido adquiere especial relevancia la neurología (¿se trata de una enfermedad neurológica?), aspecto discutido y publicado en Medicina por (Murga *et al.*, 2021), con sus unidades de disautonomía, ya que la enfermedad puede considerarse una enfermedad del SNA por múltiples autores con desequilibrio simpático/parasimpático (Van Cauwenbergh *et al.*, 2014 ; Orjatsalo *et al.*, 2018 ; Clark *et al.*, 2019). La disautonomía junto a las manifestaciones neuroendocrinas e inmunes son importantes en este fenotipado, al igual que la ansiedad y depresión, aspectos aportados con el dendograma.

Mediante cuestionarios y test también se observaron subgrupos específicos: dolor (sin dolor y con dolor), cognición (deterioro cognitivo leve y normal), atención (muy baja, baja, y media), sueño (buena calidad y mala calidad), manifestaciones del Sistema Nervioso Autónomo-SNA (leve, moderada, y severa), inmune (severa), inmune y neuroendocrino (ausente, leve, y moderada), ansiedad y depresión (con repercusión y sin repercusión), comorbilidad (ausente y presente), funcionalidad (actividad laboral habitual y sin actividad laboral), fármacos diarios (sin toma y con toma). Ciertamente que una parte son pequeños subgrupos pero de gran importancia: ausencia de dolor (descarta cumplir SFC con Fukuda-1994), el Deterioro Cognitivo Leve (con necesidad médica de seguimiento), disautonomía severa, etc.

Castro-Marrero *et al.* (2017) con una muestra de pacientes españoles (N=1757) establece cinco subgrupos clínicos, aunque no emplea clúster jerárquico como el realizado en este estudio, coincidiendo en la relevancia de la comorbilidad Fibromialgia.

Otros autores, en cambio seleccionan seis subgrupos (Huber *et al.*, 2018), poniendo de manifiesto que la técnica empleada en el tratamiento de los datos es clave a la hora de establecer los mismos. Este es otro aspecto crucial; acordar un consenso en el manejo de datos si se quieren definir claramente subgrupos dentro de un síndrome complejo.

6.1.5. Dificultades y limitaciones

Respecto a las dificultades y limitaciones de esta fase sobre manifestaciones clínicas decir que no existían trabajos de referencia en el País Vasco, un punto donde apoyarse. Una dificultad añadida, y grave déficit de la UPV-EHU, es la ausencia de un fondo bibliográfico dedicado a la fatiga y al SFC/EM, espero que esta tesis doctoral ayude a mejorar. La fatiga debe contemplarse como una ciencia: Fatigue Science for Human Health (Watanabe *et al.*, 2008). Otro aspecto, lo constituye la ausencia de una unidad específica o médicos especializados en la sanidad vasca. Esta situación ocasiona que los pacientes no se encuentren filiados, ni se les haga seguimiento, desconociéndose la prevalencia e incidencia del síndrome. La búsqueda de controles, fue compleja y deficitaria, al ser una enfermedad socialmente invisible (“fantasma”) y aún muy desconocida, participar en una investigación no se contempla como necesidad si se compara con otras enfermedades reconocidas.

Los cuestionarios para testar de forma protocolizada los diversos criterios diagnósticos, se elaboraron con preguntas específicas que corresponden a los síntomas de los pacientes. En este sentido constituyen un marco base, que necesitará un futuro consenso para facilitar el trabajo en la consulta médica. Cuestionarios relevantes como síntomas DePaul y manifestaciones del SNA (COMPASS-31) no están traducidos al español siendo muy conveniente este aspecto, aunque para el trabajo se realizó la misma por médicos conocedores de la enfermedad.

En general, es deseable una muestra mayor para establecer un posible patrón de enfermedad ligado al sexo, y subgrupos robustos. No hay que perder la perspectiva que los datos referidos por los enfermos son puntuales y de carácter perceptivo (fatiga, dolor, malestar general, etc) influidos por aspectos de personalidad sobre la percepción del propio esquema corporal.

No existe una clara especialidad médica que se centre en SFC/EM. Llama la atención que la especialidad que realizó el diagnóstico mayoritariamente en esta muestra fuera Medicina interna (64.28%). A pesar de ser una enfermedad encuadrada dentro del epígrafe de neurología en las distintas clasificaciones internacionales, el neurólogo realizó escasos diagnósticos (8.33%). Esta característica, ya comentada, fue reflejada en 2011 por Wojcik *et al.*; “el 84% de los neurólogos británicos considera que no es una enfermedad neurológica”. Este hecho deja en evidencia la dificultad del síndrome, con claros problemas de interpretación. Una probable explicación hay que encontrarla en que las manifestaciones neurológicas son de compleja objetivación con escasos signos.

6.1.6. Futuras investigaciones

A todas luces es necesario un amplio acuerdo para definir con claridad un criterio diagnóstico y única nomenclatura, auspiciado por organismos, sociedades médicas, y centros reconocidos en la enfermedad. Se ha puesto en evidencia que los problemas cognitivos, en relación con la atención, no se pueden categorizar para diagnóstico como menores entre los diferentes criterios estudiados. Otro aspecto a considerar es un mayor conocimiento por parte del médico, esto se puede conseguir bien con unidades especializadas o con programas específicos de formación. Asimismo consensuar una metodología evaluativa entre investigadores, con las mismas escalas, cuestionarios, criterio diagnóstico, test o pruebas, es decir, una puerta de entrada común para participar en un proyecto de investigación que permita elaborar una base internacional de datos, replicar estudios y determinar endofenotipos (correlación clínico y biológica), aspectos ya aludidos por Jason *et al.* (2012) y en esta dirección se ha publicado recientemente: “A map of metabolic phenotypes in patients with Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome” (Hoel *et al.*, 2021). También sería conveniente, fruto de este trabajo, realizar un estudio con electroencefalograma antes del test Toulouse-Piéron y tras el mismo, complementado con ecografía Doppler transcraneal evaluando el flujo sanguíneo cerebral, tratando de buscar hallazgos que sustenten el déficit cognitivo manifiesto de los enfermos, y relacionarlo con la vía metabólica de la kinurenina implicada en fatiga “central”.

6.2. Biomarcadores

El hallazgo de algún biomarcador o prueba biológica determinante a fecha actual no ha sido posible. Sobre este aspecto se estudiaron probables marcadores relacionados con el eje HPA (cortisol), inmunes (autoanticuerpos Ig-G) y del SNA.

6.2.1. Cortisol

El cortisol se utiliza habitualmente como un indicador de estrés, medido en saliva, sangre, orina y pelo. Tanto en la saliva como en sangre proporcionan concentraciones en un punto temporal muy concreto, por tanto, pueden ser utilizados para probar cambios agudos, pero en ambos medios está sometido a grandes fluctuaciones fisiológicas diarias (González y González., 2015). La recogida de cortisol en saliva que se realizó en el trabajo tiene ventajas sobre la medición sanguínea al ser un método no invasivo, indoloro y no generador de estrés adicional. Se trata de un examen fácil, que puede recolectarse en casa. Además, el cortisol se mantiene estable por varias semanas en saliva (Gozansky *et al.*, 2005 ; Poll *et al.*, 2007). Distintos autores indican que resulta más óptimo el cortisol en saliva para evaluar estrés agudo que crónico (Bozovic *et al.*, 2013 ; Petrowski *et al.*, 2013). Las concentraciones de cortisol sanguíneo reflejan las cantidades del cortisol total y no del cortisol libre, que es biológicamente activo (Bozovic *et al.*, 2013). En cambio, la determinación de cortisol en saliva indica la concentración de cortisol que circula libre en sangre, ya que la fracción libre de cortisol difunde hacia la saliva. La concentración de cortisol en saliva representa el 65% de la fracción libre de cortisol, y corresponde a un 4 a 6% de la concentración de cortisol

sanguíneo total. Una ventaja de la toma es su estabilidad a temperatura ambiente por siete días (Gröschl., 2008). El cortisol difunde libremente a través de los acinos celulares de las glándulas salivales y su concentración es independiente de la tasa de flujo salival (Maidana *et al.*, 2013). Los efectos de los glucocorticoides están mediados por dos tipos de receptores adrenales: el receptor de mineralcorticoide (NR3C2) y el receptor de glucocorticoide (NR3C1). Mientras NR3C2 está implicado en la regulación del eje HPA en condiciones basales, NR3C1 está relacionado con el feedback de los glucocorticoides en situaciones de estrés y también media los efectos en el sistema inmune (Rajeevan *et al.*, 2007).

Una de las cuestiones fundamentales del síndrome, es responder a las preguntas: ¿por qué los enfermos se despiertan agotados por la mañana?, incapaces de realizar un trabajo o actividades cotidianas con normalidad, ¿por qué se fatigan intensamente ante determinadas cargas de estrés?, en muchas ocasiones mínimas. El cortisol desempeña un papel clave en la respuesta al estrés (eje HPA). Su función en el síndrome está aún por dilucidar, a este respecto las comunicaciones son dispares en sus resultados (aumento, disminución, normalidad). Probablemente debido a la variedad de metodologías empleadas, o bien, al sesgo de selección de caso. En este estudio los resultados obtenidos para el cortisol recogidos en saliva (8:00 am, en ayunas), solo dos enfermos se encontraron fuera de rango: uno disminuido y otro aumentado. En el 89.47% (N=17) presentaron niveles dentro de la normalidad y no existieron diferencias respecto a control. A esto hay que añadir, que noventa y uno enfermos aportaron una analítica general de sangre reflejando que la variable cortisol sanguíneo (8:00: am) se encontraba dentro de la normalidad, criterio de inclusión para participar en el estudio. Torres-Harding *et al.* (2008) en una muestra de cortisol en saliva con ciento ocho sujetos enfermos de SFC/EM, encuentran concentraciones normales en el 52.8% y el 47.2% se hayan anormales. Otro estudio con cincuenta y seis enfermos de SFC/EM midió el cortisol salival al despertar, y a los 10, 20, 30 y 60 minutos, asimismo en treinta y cinco controles, los afectados tienen una respuesta de cortisol más baja al despertar (Roberts *et al.*, 2004). Este aspecto fue corroborado por Nijhof *et al.* (2014) con una muestra de ciento y ocho pacientes adolescentes con el síndrome, encontrando una concentración de cortisol significativamente más baja respecto a treinta controles.

Para explicar estas alteraciones Wyller *et al.* (2016) apuntaron a los mecanismos de control neuroendocrino, aunque otros autores aluden en sus resultados a una implicación en la respuesta de diversos receptores, con polimorfismos en la región 5' del receptor NR3C1 (Rajeevan *et al.*, 2007), asimismo para el receptor adrenérgico (α_1) (Johnston *et al.*, 2016), transcortina (globulina de la familia de las serpinas) (Serpina 6), transportador de serotonina (gen SLC6A4) y HLA-II (Torpy *et al.*, 2001, 2004 ; Narita *et al.*, 2003 ; Smith *et al.*, 2005). También se comunican modificaciones epigenéticas asociadas con diferencias en la sensibilidad de los receptores para los glucocorticoides, postulándose como biomarcadores, y tratando de explicar el deterioro en la producción de energía y la acentuada fatigabilidad de estos enfermos (de Vega *et al.*, 2017). Otro aspecto es su relación con trastornos durante el sueño, con el cuestionario Pittsburgh se reflejó que un 92.85% de los enfermos presentaron mala calidad (> 5 puntos), Josev

et al., en 2017 aportaron con este mismo cuestionario en una muestra de (N=21-adolescentes) enfermos un rango de puntuación entre 7 - 16, es decir, el 100% tienen mala calidad de sueño, constituyendo en cualquier edad un rasgo cardinal, de tal forma que en la propuesta para SEID se coloca como criterio mayor los trastornos del sueño, y orienta hacia una evaluación en unidades de sueño. Gotts, en su tesis doctoral (2014): "The role of sleep in Chronic Fatigue Syndrome", ya indicó que la alteración del sueño constituye un problema relevante que pudiera ocasionar el mantenimiento y exacerbación de los síntomas, destacando la heterogeneidad entre sujetos, pero apuntando a los mecanismos neurofisiológicos de recuperación durante el mismo como claves para explicar esta fatiga. En este sentido el metabolismo de los neuroesteroides desempeña un papel relevante en la recuperación del sistema nervioso: "sensación de frescura matutina", en cambio, estos enfermos refieren "pesadez mental y corporal" con sensación de no haber dormido. Un aspecto biológico a tener en cuenta son probables alteraciones de los mecanismos de señalización intracelular, la interacción cortisol receptor, es decir, fenómenos como la "desensibilización": disminución de la respuesta a una señal extracelular, o bien, de "down-regulation": reducción en el número total de receptores (Nieto Bueno., 1993).

Para explicar este agotamiento al despertarse por la mañana que apareció en la totalidad de enfermos y cuya severidad tiene relevancia confinando a los sujetos en su domicilio (54.76%), enunció una **hipótesis**: "el deterioro del sistema glinfático", aún no explorado en este colectivo, y de enorme interés. Es decir, que el sistema nervioso no fuera capaz de eliminar las sustancias tóxicas que el organismo produce. No se trataría por tanto de un problema del metabolismo del cortisol, sino de un desbalance entre la generación de tóxicos celulares y su adecuada eliminación. La disfunción de este sistema ya se ha demostrado en modelos animales de lesión cerebral traumática, enfermedad de Alzheimer y por microinfarto (Rasmussen *et al.*, 2018), y una reciente comunicación con RM ha estudiado veinticinco personas sanas poniendo de manifiesto que el aclaramiento de un contraste con gadolinio es mayor después del sueño en comparación con la vigilia diurna (Lee *et al.*, 2021). El sistema glinfático facilita el intercambio y permite la eliminación de solutos entre el líquido cefalorraquídeo (LCR) y el líquido intersticial (LI), pueden verse los componentes en la Figura 39. Consta de tres elementos principales: I) una ruta paraarterial de LCR; II) una ruta de eliminación o aclaramiento paravenosa de LI; III) y una vía transparenquimatosa que depende del transporte astrocítico de agua a través del canal de acuaporina-4 (AQP4) (Martínez-Tapia *et al.*, 2018).

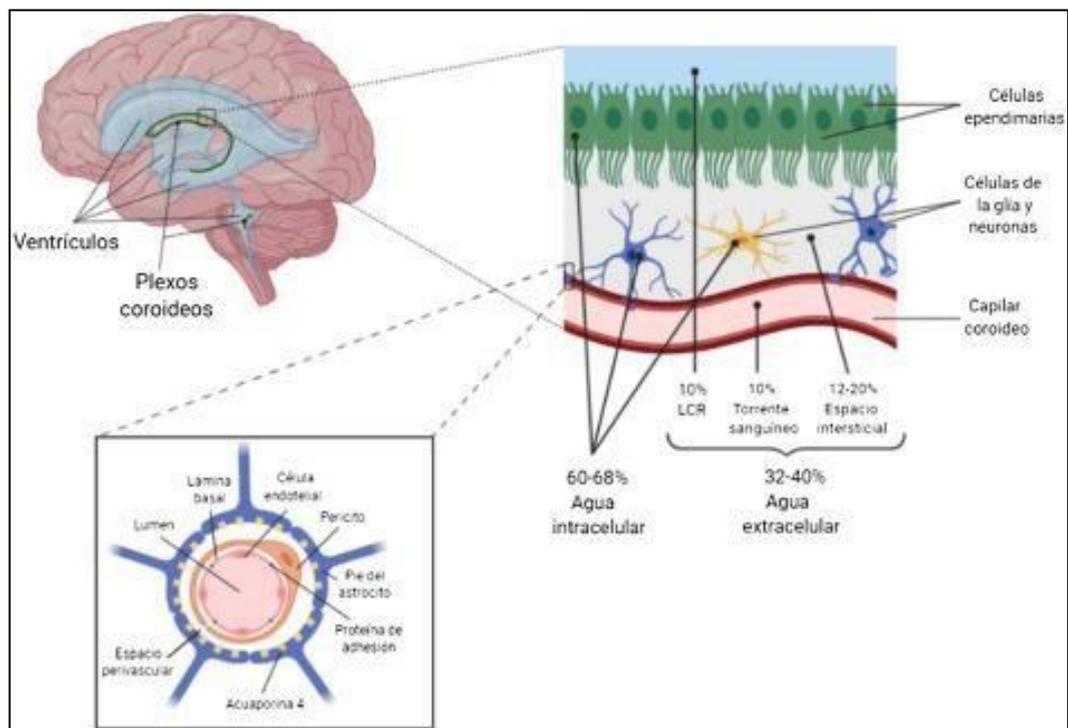


Figura 39. Sistema glinfático cerebral.

Fuente: Toriello *et al.*, 2021.

6.2.2. En relación al estrés

Por otro lado, la percepción de fatiga realizada en la prueba de estrés, aumenta la misma y un esfuerzo de baja intensidad se percibe como exigente para los enfermos. Hay que decir que tres mujeres abandonaron la prueba de atención (con el test Toulouse-Piéron) prematuramente antes de su conclusión debido a un agotamiento extenuante; “no puedo más”, teniendo que colocarlas en una camilla inmediatamente para su recuperación. No se produjo un síncope, se encontraron estables, pero profundamente agotadas. Destacar el valor clínico de estos datos ya que son pruebas sencillas, sin riesgo, para aplicar en consulta, donde se evidencian características nucleares del síndrome: marcada y rápida fatigabilidad posesfuerzo, enfermedad posesfuerzo (malestar) y percepción alta del mismo ante pequeños estímulos, junto al déficit cognitivo.

Para explicar este fenómeno de enfermedad posesfuerzo, que es un rasgo principal del síndrome y ha sido reflejado por Loy *et al.* (2016) en un metaanálisis. Rutherford *et al.* (2016) postulan una disfunción en la bioenergética muscular, acompañada de una capacidad reducida para la síntesis de ATP (compromiso de la función mitocondrial) con medidas bajas de parámetros OXPHOS (fosforilación oxidativa) (Tomas *et al.*, 2017). Otros autores encuentran un incremento del lactato ventricular mediante neuroimagen (RM espectroscopía) que pone de manifiesto un metabolismo anaerobio (Mathew *et al.*, 2009 ; Murrrough *et al.*, 2010 ; Shungu *et al.*, 2012 ; Natelson *et al.*, 2017). También se relaciona con alteraciones inmunológicas

(disminución de la actividad de los linfocitos NK), así como de los mecanismos del estrés oxidativo (acidosis, acumulación de lactato) (Morris *et al.*, 2014 ; Nijs *et al.*, 2014). Sobre este aspecto, no todos los autores refieren las mismas conclusiones, no presentando alteraciones en la cadena respiratoria mitocondrial para (Vermeulen *et al.*, 2010 ; Lawson *et al.*, 2016 ; Tomas *et al.*, 2019). Las consecuencias del ejercicio registradas mediante señal BOLD con RM funcional (RM-f), indican un aumento de la actividad en determinadas áreas del sistema nervioso para explicar este agotamiento: la corteza frontal, cingulada, parietal y temporal (Cook *et al.*, 2017). Como modelo subyacente, se propone que la inflamación sistémica pudiera activar las células gliales y los astrocitos en las regiones del cerebro involucradas en el sueño y la regulación circadiana (entre ellas las neuronas de la formación reticular e hipotalámicas), ocasionando una hipofunción del eje HPA (Morris *et al.*, 2017). Estas células gliales secretan citoquinas proinflamatorias, óxido nítrico y gliotransmisores (glutamato, ATP), agravando más la neuroinflamación, e influyendo en la expresión de genes reguladores circadianos (*cry*, *clock*, *bmal1*, etc) ocasionando una cronicidad del estado de severa debilidad que sufren los enfermos (Morris *et al.*, 2018).

De especial relevancia es diferenciar estos problemas posesfuerzo que presentan los afectados con otras enfermedades como la Esclerosis Múltiple que también aparece fatiga “central”. Respecto a las similitudes del SFC/EM respecto a Esclerosis Múltiple puede aludirse a la fatiga debilitante, intolerancia severa al ejercicio, fatiga mental, descanso prolongado para conservar energía, empeoramiento de los síntomas después del ejercicio, intolerancia ortostática, disfunción gastrointestinal, arritmias cardíacas, hipotensión postural, disminución de la respuesta cardíaca al ejercicio, curso crónico, agravamiento de la sintomatología por infecciones, estrés psicológico. Asimismo las disimilitudes van encaminadas a la presencia de déficit motor (monoparesia, hemiparesia o paraparesia), neuritis óptica, parálisis facial periférica, trastornos de la marcha (espástica o inestable) y signo de Lhermitte, entre otros déficits para Esclerosis Múltiple (Morris&Maes., 2013b). También que el ejercicio físico (ej: acudir a rehabilitación) constituye un pilar terapéutico en estos enfermos en cambio en SFC/EM se agotan prematuramente agravando su estado, este aspecto define un probable mecanismo patogénico diferencial en los mecanismos de fatiga “central”. Otro elemento a considerar en el síndrome es la funcionalidad, que en nuestra muestra, reflejada con la Escala Karnofsky pone de manifiesto los elevados niveles de discapacidad en las actividades cotidianas, coincidiendo con el estudio del Biobanco del Reino Unido (tomando una muestra de N=52) que emplea otro instrumento de investigación como el cuestionario de salud SF-36 y reflejando puntuaciones significativamente más altas respecto a Esclerosis Múltiple (Kingdon *et al.*, 2018).

6.2.3. Autoanticuerpos

Referente a los autoanticuerpos, desempeñan un papel fundamental en la patogénesis de muchas enfermedades. Median tanto la inflamación sistémica como la aparición de lesiones tisulares. El sistema inmunológico tiene la capacidad para que los autoantígenos no ocasionen una reacción inflamatoria. La autoinmunidad puede

considerarse un fenómeno fisiológico, en cambio la enfermedad autoinmune es un síndrome clínico causado por la pérdida de la tolerancia inmune, caracterizada por activación de las células T o de las células B, o ambas, que conducen a un daño tisular en ausencia de una causa evidente (Amital *et al.*, 2006). El estudio de autoanticuerpos es relevante, no solo con propósitos diagnósticos y pronósticos, asimismo, en el seguimiento de la actividad y respuesta terapéutica de la enfermedad (Conrad *et al.*, 2012). A la hora de interpretar la presencia de los mismos hay que tener en cuenta varios puntos: algunos de estos anticuerpos pueden estar presentes en el suero de sujetos sanos o en pacientes con otras condiciones que no sea una enfermedad autoinmune. Por tanto, su presencia no siempre establece el diagnóstico y su negatividad tampoco lo descarta. Otro aspecto, es que su detección como marcadores en un contexto clínico, tenga un valor diagnóstico, y en algunos casos, como los anticuerpos antiDNA, se les reconoce un papel patogénico y un significado pronóstico, de forma que pueden ser útiles en el seguimiento. Ello implica que el perfil de anticuerpos indicados para un diagnóstico no siempre coincide con el de un seguimiento (Bielsa., 2010). A tener en cuenta es la validez (sensibilidad y especificidad) y seguridad de las diferentes técnicas empleadas en el laboratorio para determinar su significado. Por otro lado, los mecanismos patogénicos de estos autoanticuerpos son múltiples: estimulación del receptor, bloqueo de la transmisión nerviosa, microtrombosis, lisis celular, activación descontrolada celular e inducción de inflamación (Ludwig *et al.*, 2017).

Un aspecto que se busca en este síndrome es determinar la presencia de autoanticuerpos que pudieran explicar los síntomas que padecen los enfermos. Pero a fecha actual, no hay datos sólidos para considerar SFC/EM como una enfermedad autoinmune. Se trata de una hipótesis, la teoría autoinmunitaria, que pone el foco explicativo en la activación crónica del sistema inmune, que ocasionaría una desregulación del SNA responsable del conjunto heterogéneo de manifestaciones asociadas al síndrome (Sotzny *et al.*, 2018). El laboratorio CellTrend analizando suero de pacientes con SFC/EM (N= 268) y controles (N= 108), mediante técnica ELISA ha registrado un panel de anticuerpos (Ig-G) contra receptores adrenérgicos (α_1 , α_2 , β_1 , β_2 , β_3), receptores colinérgicos muscarínicos (M₁-M₅), receptores de dopamina, serotonina, angiotensina y endotelina. Los resultados muestran valores de anticuerpos (Ig-G) significativamente más altos contra los receptores: β_2 , M₃ y M₄ en pacientes respecto a controles sanos (Löbel *et al.*, 2016). Este hallazgo sugiere la posibilidad que esta concentración de anticuerpos positivos pudieran ser una característica del síndrome, y contribuir a la sintomatología y gravedad de la enfermedad, pero la única asociación que se observa es la del anticuerpo muscarínico M₁ con mareos. Este estudio hizo incorporar a nuestro trabajo los anticuerpos, para comprobar si se obtenía el mismo resultado que el grupo alemán. Pues bien, los resultados no coincidieron con los de este grupo. Los anticuerpos M₁ fueron normales en todos los enfermos y aparecen también elevados en tres controles sanos.

A pesar de que se necesitan más ensayos para aclarar el efecto directo de estos anticuerpos sobre la función de las células inmunes, algunos autores han realizado tratamientos con técnicas de inmunoadsorción para eliminar los mismos, si bien, en

muestras bajas de pacientes con resultados dispares y sin un seguimiento a lo largo de los años (Scheinbenbogen *et al.*, 2018 ; Tölle *et al.*, 2020 ; Scherbakov *et al.*, 2020). Recientes publicaciones orientan hacia una desregulación de la función del receptor adrenérgico β_2 , estimulado por autoanticuerpos (Ig-G), como vía para explicar la sintomatología en la enfermedad. La función exacta de estos anticuerpos se desconoce, bien desempeñando una actividad agonista sobre los receptores de células B o bien alterando la función de las células endoteliales (Hartwig *et al.*, 2020). Hay que tener en cuenta que elevadas concentraciones de un agonista (ej: autoanticuerpo) pueden ocasionar un fenómeno de desensibilización, es decir, una respuesta adaptativa a una gran cantidad de información extracelular cuyas consecuencias originan una disminución de la respuesta del receptor. Otro estudio, con pacientes suecos, encuentra aumentos significativos en los valores de anticuerpos (Ig-G) en pacientes con SFC/EM en comparación con los controles para los receptores: β_1 , β_2 , M_3 y M_4 . En cambio, no se establece una relación entre su concentración y la gravedad de la enfermedad. Tampoco se detectaron alteraciones significativas en muestras de LCR (Bynke *et al.*, 2020). Estas comunicaciones apoyan la existencia de un patrón elevado de la concentración de autoanticuerpos contra receptores del sistema adrenérgico y muscarínico, en especial los receptores beta y muscarínicos (M_3 y M_4).

En este sentido, este trabajo no registró ningún paciente de los diecinueve estudiados con SFC/EM datos positivos de anticuerpos (Ig-G) contra los receptores β -adrenérgicos, y solo en dos aparecieron elevados los muscarínicos (M_3 y M_4). Este es un aspecto relevante y que choca con los autores citados, y pudiera explicarse por la existencia de muestras dispares ya que todas las mediciones son realizadas por el mismo laboratorio alemán. Aspecto que adquiere valor “per se”, y refleja elementos comentados previamente sobre la necesidad de establecer el caso de investigación. Los datos del estudio pusieron el foco en dos aspectos: la enorme positividad de los anticuerpos (Ig-G) frente al receptor α_1 -adrenérgico, y la aparición de concentraciones altas de los mismos en controles sanos. Hay que resaltar que los dos controles mujeres tuvieron valores elevados de anticuerpos y poseen parentesco consanguíneo con dos mujeres afectadas: una no presentó ninguna elevación de anticuerpos (teniendo como comorbilidad POTS y S. piernas inquietas), y la otra, tuvo exclusivamente una elevación de anticuerpos contra el receptor α_1 -adrenérgico (como comorbilidad sufre de S. depresivo mayor reactivo, hipotiroidismo primario y POTS). El resto de los controles, también presentaron algún tipo de anticuerpo elevado, y en uno se encontró todo el panel dentro de la normalidad. Es importante destacar que la presencia de anticuerpos contra la angiotensina II tipo-1 y endotelina tipo A en SFC/EM fue pequeña, solo en dos pacientes apareció positividad para angiotensina II- tipo 1, no pudiéndose establecer una relación con la intolerancia ortostática muy elevada en este colectivo (89.28%) y reflejada con el COMPASS-31, los mismos se encontraron dentro de la normalidad para los controles. Cuando se analizó la edad y la comorbilidad asociada que sufren los enfermos, un 57.89% (N=11) tuvieron el mismo patrón de distribución de anticuerpos (α_1 adrenérgico positivo, el resto dentro de la normalidad), y el 15.78% (N=3) (α_1 y α_2 adrenérgico positivos, siendo normales los demás). Tres pacientes obtuvieron otro

patrón de distribución de anticuerpos, y tan solo en dos se encontró dentro de la normalidad para todo el conjunto de los estudiados. Esta distribución no coincide con los autores citados. No existió relación entre la severidad de fatiga y autoanticuerpos positivos, estando de acuerdo con la muestra de pacientes suecos. A tenor de estos datos es muy prematuro el empleo de técnicas de inmunoadsorción como se ha comunicado por diversos autores necesitándose ampliar el conocimiento sobre el papel de estas proteínas en la enfermedad y en los controles.

El carácter de estos autoanticuerpos, como se ha comentado es incierto: ¿son patológicos?. La designación de "autoanticuerpo patológico" se refiere al hecho de que son anticuerpos asociados con la enfermedad y no implica que tengan necesariamente un efecto patógeno (La Rosa., 2018). Al respecto, ni la relación con SFC/EM ni su probable efecto se han podido demostrar. Por otra parte, ¿cuál es la significación funcional de los estados de autoinmunidad que se detectan en los controles?. Para contestar a esta pregunta hay que aludir al concepto de "autoinmunidad fisiológica" (Grabar., 1982). Quiere expresar que la presencia de anticuerpos contra sustancias normales del propio cuerpo o contra componentes de los tejidos ayudaría al funcionamiento normal del organismo. Se ha aludido a diversos mecanismos entre los que cabe destacar la eliminación de metabolitos y de células envejecidas (Ortiz Maslloréns., 2000). Por tanto, existe la posibilidad de que estos anticuerpos naturales representen una reacción fisiológica de estrés o de inflamación para mantener la propia homeostasis inmune, elemento a investigar en los próximos años. Los autoanticuerpos naturales son habitualmente de tipo Ig M con títulos séricos bajos, a diferencia de los patológicos, que son preferentemente de isotipo Ig G con alta avidéz y mayor concentración sérica, como los estudiados. Destacar que se desconoce la metodología empleada para la elaboración de los puntos de corte por parte del laboratorio CellTrend y si ha contado con una validación externa, datos esenciales para llegar a conclusiones sólidas en estos aspectos.

En SFC/EM, como ocurre con otras enfermedades en medicina, no se puede perder la visión de que la respuesta autoinmune en muchas ocasiones no es la causa, sino la consecuencia de una enfermedad o lesión de otro origen, que de momento se desconoce.

6.2.4. Sistema Nervioso Autónomo

La exploración del SNA, con este tamaño muestral (N=11) permitió observar tres pacientes con POTS (27%, todas mujeres) dos ya lo presentaban (se corroboró), pero una no lo tenía diagnosticado. Este es un aspecto a resaltar, como se ha comentado con anterioridad, que los sujetos sufren síntomas sin etiqueta médica, lo que condiciona el fenotipado y los resultados dispares de investigación por parte de múltiples grupos. Hecho que pone de relevancia la importancia del neurólogo y las unidades de disautonomía en la evaluación, diagnóstico y seguimiento del síndrome, que a tenor de la amplia bibliografía referenciada en este trabajo apunta hacia un papel clave del SNA. En este sentido Nelson *et al.* en 2019 hicieron una revisión sistemática acompañada de un metaanálisis (sesenta y cuatro artículos) poniendo en evidencia alteraciones en la

regulación autonómica de la función cardiaca. Recientes trabajos, han estudiado sesenta pacientes con SFC/EM, treinta (50%) presentan una respuesta normal de la frecuencia cardiaca y presión arterial durante la prueba de inclinación ortostática, cuatro desarrollan hipotensión ortostática retardada (6.66%) y veintiséis presentan POTS (43.33%), se acompaña también de una reducción del flujo sanguíneo cerebral al pasar del decúbito al ortostatismo medido con ecografía Doppler (van Campen *et al.*, 2021). Li *et al.* en 2021 mediante RM empleando la técnica de arterial spin labeling en una cohorte de treinta y uno enfermos hay un disminución del flujo sanguíneo en regiones del Sistema Límbico, la severidad de los síntomas se correlaciona con esta disminución especialmente en la corteza cingular anterior. Este déficit también se comparte con POTS, orientando hacia un compromiso de las redes que intervienen en el control neuroglivascular (Blitshteyn., 2021). Destacar el papel de las fibras mielínicas finas y amielínicas que regulan sistemas orgánicos de los que dependen las funciones autonómicas como la vascular, sensibilidad térmica y dolorosa, aspectos todos ellos presentes en el síndrome. Otro papel relevante del SNA lo constituye en el mantenimiento de la cronobiología. El metabolismo del núcleo supraquiasmático y la glándula pineal, son fundamentales para comprender estas alteraciones del sueño, probables responsables de la fatiga, y que ponen al SNA como nexo y al haz retinohipotalámico como una vía neuroanatómica a destacar (Cambras *et al.*, 2018). Se comunica un desbalance (simpático/parasimpático) con una actividad parasimpática nocturna reducida, orientando hacia disautonomía como posible causa de esta fatiga (Cvejic *et al.*, 2017). Otras publicaciones también apuntan a disfunción nocturna del SNA, con mayor actividad simpática respecto al parasimpático, se estudió la variabilidad de la frecuencia cardiaca y presión arterial durante una polisomnografía en un grupo reducido de enfermos (N = 8) y controles fatigados (N=8) (Orjatsalo *et al.*, 2018).

6.2.5. Dificultades y limitaciones

Respecto a las dificultades y limitaciones en esta parte del trabajo, al tener una muestra deslocalizada del centro de investigación (Hospital San Juan de Dios), los participantes y sus familiares que les acompañan deben realizar un gran esfuerzo físico y económico de desplazamiento. De tal forma, que el tamaño muestral desciende considerablemente respecto a la primera fase, que se puede realizar también por videoconferencia. Hay que decir en este sentido que la severidad y gravedad de la fatiga en SFC/EM ya se describió en la guía médica de Consenso Canadiense (2005): *“es en realidad más debilitante que la mayoría de los problemas médicos, incluidos los pacientes sometidos a quimioterapia y con el virus de inmunodeficiencia humana-VIH (hasta aproximadamente dos semanas antes de la muerte)”* (Carruthers *et al.*, 2005). Por tanto, una persona que se desplace desde Barcelona o Madrid, necesita al menos dos a tres días junto a un acompañante. Hubiera sido deseable que la muestra global fuera del País Vasco.

Otro elemento a resaltar constituye la búsqueda de controles, que fue intensa, pero la respuesta muy pobre. Teniendo que aceptar dos controles consanguíneos. En este sentido cruzar pacientes por grupos de edades y sexo, no se pudo realizar, llevando

a cabo un análisis global. Tampoco la muestra se aleatoriza, se eligen aquellas personas que puedan desplazarse. Asimismo no se eliminan determinadas enfermedades que sufren los pacientes como comorbilidad (depresión mayor, POTS, autoinmune, etc) ya que la muestra es baja, y aún se reduciría más.

Respecto a la evaluación del cortisol, es de carácter puntual y cuantitativa, no se realizó un seguimiento a lo largo del ciclo circadiano, ya que los aspectos logísticos no lo permitieron. Otro elemento es la investigación de anticuerpos (Ig G) en suero contra receptores del sistema adrenérgico, colinérgico (muscarínico), angiotensina y endotelina. Abre un campo prometedor, pero aún se necesitan mayores datos para determinar los puntos de corte en muestras más amplias. El estudio del SNA presentó los mismos problemas ya comentados, en este caso agravados por la pandemia de COVID-19 no pudiendo concluir el mismo. Todas estas dificultades limitan la interpretación de los resultados biológicos, junto a las propias de las técnicas empleadas.

6.2.6. Futuras investigaciones

La investigación biológica en próximos proyectos debe ahondar sobre el papel del cortisol en la enfermedad, centrándose en posibles polimorfismos de sus receptores, para aclarar la probable disfunción del eje HPA. Combinación de diferentes métodos de evaluación de este eje: diversas tomas de cortisol diario, estudio de polimorfismos, pruebas funcionales como la supresión con dexametasona y análisis del volumen de las suprarrenales mediante tomografía. El estudio de receptores acoplados a proteínas G, y su posible disfuncionalidad debido a la presencia de autoanticuerpos cobra especial relevancia en la enfermedad. Estos receptores de membrana (adrenérgicos, muscarínicos, etc) se han visto involucrados en la transducción de señales extracelulares al interior celular, y controlan gran variedad de procesos fisiológicos: metabolismo celular, neurotransmisión, respuesta inflamatoria, regulación de la tensión arterial, cognición, etc, todos ellos relacionados con la sintomatología asociada al síndrome. Al respecto, es pertinente establecer puentes de colaboración europeos con otros grupos de referencia, en especial con Institute for Medical Immunology, Charité University Medicine (Berlín, Alemania). También hay que ahondar en el estudio del SNA, complementado con ecografía Doppler transcraneal para análisis del flujo sanguíneo cerebral. La exploración se debe ampliar poniendo el foco en la fibra fina como potencial biomarcador mediante el estudio con biopsia de piel e inmunofluorescencia para la determinación de la proteína TPRV1; en modelos experimentales de Encefalomiелitis autoinmune su delección reduce la neuroinflamación por inhibición del inflamasoma NLRP3 (Ramál-Sánchez *et al.*, 2021), y también el empleo de microscopía con focal de córnea, junto a un análisis de la variabilidad de la frecuencia cardíaca. Otro elemento es la determinación de neuroinflamación y la exploración del sistema glinfático empleando técnicas avanzadas de RM y/o PET.

La funcionalidad es un aspecto crucial, ya que refleja la capacidad metabólica del sujeto para mantener actividad. La escala Karnofsky clínicamente es útil pero no es suficiente. En los últimos años se han desarrollado diferentes dispositivos de medición

objetiva en el estudio de la actividad. No hay ningún método de referencia (“patrón de oro”) entre ellos, ya que todos tienen limitaciones. Destacar, los acelerómetros como los métodos más comúnmente utilizados para cuantificar objetivamente la actividad física (AF) y se han utilizado en todas las poblaciones (Arvidsson *et al.*, 2007 ; Aznar *et al.*, 2011). Su pequeño tamaño hace que sea un instrumento práctico y cómodo de llevar puesto. La aceleración se define como el cambio de la velocidad en el tiempo. Los acelerómetros cuantifican el movimiento durante un periodo de tiempo midiendo aspectos de la AF (Calahorra *et al.*, 2015): cantidad total e intensidad, el cuándo y cómo se acumula, periodos de inactividad, por tanto, la frecuencia, duración y la intensidad de la AF, así como los patrones de la misma.

En referencia a los tipos de acelerómetros, hay que destacar que el movimiento humano es multidimensional, por esto se debe emplear un acelerómetro triaxial ya que registra la aceleración en varios planos (antero-posterior, medio-lateral y longitudinal). Si además de AF también queremos analizar el sedentarismo y/o el sueño, el acelerómetro triaxial sería el más indicado, puesto que diferencia si el sujeto se encuentra sentado o acostado, como ejemplo, tipo ActiGraph wGT3X-BT (Figura 40). Se trata de un dispositivo médico aprobado por la FDA en los EE.UU y también dentro de la Unión Europea. Este sistema se puede complementar con métodos objetivos para evaluar respuestas fisiológicas, como la frecuencia cardiaca. Parece evidente entre la mayoría de los autores que la combinación de acelerometría con el monitor de frecuencia cardiaca aumenta la precisión para la evaluación de AF (Domene *et al.*, 2014).



Figura 40. ActiGraph wGT3X-BT. Fuente: ActiGraphCorp.com.

6.3. Aportación

Los resultados obtenidos en este trabajo ayudan al médico en su práctica clínica diaria: “ante un sujeto, con fatiga severa (> 6 meses) que reduce sustancialmente sus actividades sin convertirse en una urgencia o emergencia para su vida, no existiendo una causa clara para tal estado, junto a un agotamiento desmedido ante pequeños esfuerzos, además de cansancio intenso al despertarse, mareos, problemas de atención, etc, con unas pruebas analíticas dentro de los parámetros de normalidad, siempre deberá valorar este diagnóstico de SFC/EM”. Asimismo, también se realiza una evaluación del enfermo que abarca todas las esferas relevantes del síndrome. Una visión global del mismo, con escalas y cuestionarios validados de rápida aplicación y conocimiento que pueden ser replicados por otros médicos, junto al estudio de marcadores biológicos en la esfera (neuroinmunendocrino). Además, con toda la experiencia adquirida, el estudio sirve para el desarrollo de una futura base de datos clínica. Este aspecto es fundamental teniendo en cuenta que los enfermos presentan múltiples síntomas, con manifestaciones en diversos sistemas orgánicos, y evaluaciones permanentes. El trabajo abre un campo de diagnóstico e investigación prometedor poniendo a la atención sostenida con un fácil test de Toulouse-Piéron (10 minutos), como potencial marcador, así como la prueba de estrés (físico- dinamómetro + mental - test Toulouse-Piéron) que evidencia características relevantes (marcada y rápida fatigabilidad, percepción exigente ante un pequeño esfuerzo) de gran utilidad para establecer un diagnóstico médico precoz ahorrando recursos al sistema sanitario. Fruto de todo el recorrido se propone un protocolo de evaluación.

VII. CONCLUSIONES

Tras analizar y discutir los datos se establecen las siguientes conclusiones sobre el presente estudio.

1. El análisis de la bibliografía indica múltiples cambios en la nomenclatura y en los criterios diagnósticos. Estos se han establecido por consenso entre expertos, y además tienen un carácter politético, lo que dificulta la homogeneidad diagnóstica. Asimismo los hallazgos biológicos referidos son inconsistentes.

2. Existe una coincidencia del 96% entre los criterios diagnósticos de “consenso internacional” de Fukuda-1994 para SFC y Carruthers-2011 para EM. A pesar de ello el empleo de los criterios de Carruthers-2011 son de elección en este síndrome, ya que excluye pacientes con enfermedad psiquiátrica primaria, y contempla aquellos subgrupos sin dolor. Por otro lado, estos criterios identifican una forma clásica o típica y otra atípica. Los afectados que cumplen criterios para EM también lo hacen para SEID.

3. Las diferencias de género son escasas, a pesar de que la prevalencia es superior en la mujer, el síndrome es muy homogéneo entre sexos.

4. El análisis clínico permite apreciar subgrupos según predomine uno u otro síntoma, si bien el enfoque matemático mediante la técnica de clúster jerárquico aglomerativo establece cinco fenotipos, siendo la primera variable definitoria Fibromialgia, la segunda variable en el grupo sin Fibromialgia es la ansiedad/depresión, y para el grupo con Fibromialgia son los valores en disautonomía, y en la esfera neuroinmunendocrino.

5. El test de Toulouse-Piéron evidencia un claro déficit en la atención sostenida, destacando su valor por la brevedad y facilidad de realización.

6. En el estudio de disautonomía el 27% de los pacientes presentan POTS, siendo todas ellas mujeres.

7. No se encuentran diferencias significativas entre SFC/EM vs. control en la concentración de cortisol en saliva en ninguna de las situaciones estudiadas; pero si bien los enfermos refieren una marcada y rápida fatigabilidad junto a una percepción de esfuerzo elevada.

8. La percepción de fatiga no se relaciona con la concentración elevada de los autoanticuerpos estudiados. No existen diferencias significativas en los valores de los mismos entre enfermos y controles.

9. Finalmente se propone un protocolo de estudio, que se adjunta en el Anexo 1 para su consideración.

VIII. BIBLIOGRAFÍA

A

Abrams P, Andersson K-E, Buccafusco JJ, Chapple C, Chet de Groat W, Fryer AD., *et al.* Muscarinic receptors: Their distribution and function in body systems, and the implications for treating overactive bladder. *British Journal of Pharmacology*. 2006; 148(5): 565- 78.

Acheson ED. A new clinical entity?. *The Lancet*. 1956; May 26: 789- 90.

Afari N, Buchwald D. Chronic Fatigue Syndrome: a review. *Am J Psychiatry*. 2003; 160(2): 221- 36.

Ahlquist RP. A study of the adrenotropic receptors. *Am J Physiol*. 1948. 153(3): 586- 600.

Ahmed NS. Ophthalmic correlates of Myalgic Encephalomyelitis (ME)/Chronic Fatigue Syndrome (CFS). [master Thesis]. Leicester: Leicester University; 2017. p: 1.

Ahmed NS, Gottlob I, Proudlock FA, Hutchinson CV. Restricted spatial windows of visibility in Myalgic Encephalomyelitis (ME). *Vision*. 2018; 2(1): 2.

Åkesson K, Pettersson S, Ståhl S, Surowiec I, Hedenström M, Eketjäll S., *et al.* Kynurenine pathway is altered in patients with SLE and associated with severe fatigue. *Lupus Science&Medicine*. 2018; 5(1): e000254.

Albright F, Light K, Light A, Bateman L, Cannon-Albright LA. Evidence for a heritable predisposition to Chronic Fatigue Syndrome. *BMC Neurology*. 2011; 11: 62.

Alcántara-Hernández R, Hernández-Méndez A. Complejos moleculares de la señalización adrenérgica. *Gac Med Mex*. 2018; 154: 223- 35.

Álvarez Villalba M. Astenia crónica en atención primaria: Etiología, epidemiología y factores predictores. [Tesis doctoral]. Madrid: Universidad Rey Juan Carlos (Facultad de Ciencias de la Salud); 2015. p: 33.

Amital H, Gershwin ME, Shoenfeld Y. Reshaping the mosaic of autoimmunity. *Semin Arthritis Rheum*. 2006; 35(6): 341- 43.

Armstrong CW, McGregor NR, Butt HL, Gooley PR. Metabolism in Chronic Fatigue Syndrome. *Adv Clin Chem*. 2014; 66: 121- 72.

Armstrong CW, McGregor NR, Lewis DP, Butt HL, Gooley PR. Metabolic profiling reveals anomalous energy metabolism and oxidative stress pathways in Chronic Fatigue Syndrome patients. *Metabolomics*. 2015; 11(6): 1626- 39.

Arnett SV, Alleva LM, Korossy-Horwood R, Clark IA. Chronic Fatigue Syndrome: a neuroimmunological model. *Med. Hypotheses*. 2011; 77(1): 77- 83.

Arruti M, Avellaneda A, Barbado FJ, De la Cruz J, Díaz-Delgado R, Gutierrez E., *et al.* Documento de Consenso Síndrome Fatiga Crónica. Madrid: Editorial Médica A.W.W.E. S.A. 2008.

Arvidsson D, Slinde F, Larsson S, Hulthen, L. Energy cost of physical activities in children: validation of SenseWear Arm-band. *Med Sci Sports Exerc.* 2007; 39(11): 2076- 84.

Asprusten TT, Sletner L, Wyller VBB. Are there subgroups of Chronic Fatigue Syndrome? An exploratory cluster analysis of biological markers. *J Transl Med.* 2021; 19(1): 48.

Aun C, Lam YM, Collett B. Evaluation of the use of visual analogue scale in Chinese patients. *Pain.* 1986; 25(2): 215- 21.

Aznar S, Naylor PJ, Silva P, Pérez M, Angulo T, Laguna M, Lara MT, López-Chicharro J. Patterns of physical activity in Spanish children: a descriptive pilot study. *Child Health Care and Development.* 2011; 37(3): 322- 8.

B

Baca E, Saiz J, Agüera L, Caballero L, Fernández Liria A, Ramos J, Porras A. Validación de la versión española del PRIME-MD: Un procedimiento para el diagnóstico de trastornos mentales en atención primaria. *Actas Españolas de Psiquiatría.* 1999; 27(6): 375- 83.

Bakheit AM, Behan PO, Dinan TG, O’Keane V. Possible upregulation of hypothalamic 5-hydroxy-tryptamine receptors in patients with Postviral Fatigue Syndrome. *British Medical Journal.* 1992; 304(6833): 1010- 12.

Baltazares Lipp M, Rodríguez Crespo H, Ortega Martínez J, Sotres–Vega A, Baltazares Lipp ME. Sistema endotelina. *Revista del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratoria México.* 2005; 18(4): 308- 20.

Baraniuk JN, Casado B, Maibach H, Clauw DJ, Pannell LK, Hess SS. A Chronic Fatigue Syndrome related proteome in human cerebrospinal fluid. *BioMed Central Neurology.* 2005; 1(5): 22.

Barron DF, Cohen BA, Geraghty MT, Violand R, Rowe PC. Joint hypermobility is more common in children with Chronic Fatigue Syndrome than in healthy controls. *J Pediatr.* 2002; 141(3): 421- 5.

Bartha L, Baumzweiger W, Buscher DS, Callender T, Dahal KA, Davidoff A., *et al.* Multiple Chemical Sensitivity; a 1999 consensus. *Arch Environ Health.* 1999; 54(3): 147- 49.

Bateman L, Bested A, Dowell T, Levine S, Komaroff A, Kaufman D., *et al.* Diagnosing and treating Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS); U.S. ME/CFS Clinician Coalition. 2019.

Bateman L, Mejor AC, Bonilla HF, Chheda BV, Chu L, Curtin JM., *et al.* Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: Essentials of Diagnosis and Management. *Mayo Clin Proc.* 2021; 96(11): 2861- 78.

Beard G. Neurasthenia, or nervous exhaustion. *Boston Med Sur J.* 1869; 80: 217- 21.

Bell DS. *The Doctor’s Guide to Chronic Fatigue Syndrome: understanding, treating and living with CFIDS.* Boston: Da Capo Lifelong Books. 1995.

Bergner M, Bobbitt R, Kressel S, Pollard W, Gilson B, Morris J. The sickness impact profile: conceptual formulation and methodology for the development of a health status measure. *Int J Hlth Serv.* 1976; 6(3): 393- 415.

Bhatia S, Olczyk N, Jason LA, Alegre J, Fuentes-Llanos J, Castro-Marrero J. A cross-national comparison of Myalgic Encephalomyelitis and Chronic Fatigue Syndrome at tertiary care settings from the US and Spain. *American Journal of Social Sciences and Humanities.* 2020; 5(1): 104- 15.

Bielsa I. Significado biológico de los autoanticuerpos y técnicas para su detección. *Med Cutan Iber Lat Am.* 2010; 38(3): 109- 16.

Bierl C, Nisenbaum R, Hoaglin DC, Randall B, Jones AB, Unger ER., *et al.* Regional distribution of fatiguing illnesses in the United States: a pilot study. *Popul Health Metr.* 2004; 2(1): 1.

Bjørklund G, Dadar M, Pen JJ, Chirumbolo S, Aaseth J. Chronic Fatigue Syndrome (CFS): suggestions for a nutritional treatment in the therapeutic approach. *Biomedicine & Pharmacotherapy.* 2019; 109: 1000- 007.

Blitshteyn S. Is postural orthostatic tachycardia syndrome (POTS) a central nervous system disorder?. *Journal of Neurology.* 2021; 1: 8.

Blomberg J, Gottfries CG, Elfaitouri A, Rizwan M, Rosén A. Infection elicited autoimmunity and Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: an explanatory model. *Front Immunol.* 2018; 9: 229.

Borg GA. Psychophysical bases of perceived exertion. *Med Sci Sports Exerc.* 1982; 14(5): 377- 81.

Bozovic D, Racic M, Ivkovic N. Salivary cortisol levels as a biological marker of stress reaction. *Med Arch.* 2013; 67(5): 374- 77.

Bozzini S, Albergati A, Capelli E, Lorusso L, Gazzaruso C, Pelissero G., *et al.* Cardiovascular characteristics of Chronic Fatigue Syndrome. *Biomedical Reports.* 2018; 8(1): 26- 30.

Brenu EW, van Driel ML, Staines DR, Ashton KJ, Hardcastle SL, Keane J., *et al.* Longitudinal investigation of natural killer cells and cytokines in Chronic Fatigue Syndrome/Myalgic Encephalomyelitis. *J Transl Med.* 2012; 10: 88.

Brickenkamp R. D2, Test de atención (trad. al castellano por n. Seisdedos). Madrid: TEA Ediciones. 2002.

Briggs M, Closs JS. A descriptive study of the use of visual analogue scales and verbal rating scales for the assessment of postoperative pain in orthopedic patients. *J Pain Symptom Manage.* 1999; 18(6): 438- 46.

Brignole M, Moya A, de Lange FJ, Deharo JC, Elliott PM, Fanciulli A., *et al.* Guidelines for the diagnosis and management of syncope. *European Heart Journal.* 2018; 39(21): 1883- 1948.

Brown A, Jason LA. Meta-analysis investigating postexertional malaise between patients and controls. *Journal of Health Psychology*. 2020; 25(13-14): 2053- 71.

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.

Buchwald D, Garrity D. Comparison of patients with Chronic Fatigue Syndrome, Fibromyalgia, and Chemical Sensitivities. *Arch Intern Med*. 1994a; 154(18): 2049- 53.

Buchwald D, Pearlman T, Kith P, Schmaling K. Gender differences in patients with Chronic Fatigue Syndrome. *Journal of General Internal Medicine*. 1994b; 9: 397- 401.

Buchwald D, Pearlman T, Umali J, Schmaling K, Katon W. Functional status in patients with Chronic Fatigue Syndrome, other fatiguing illnesses, and healthy individuals. *American Journal of Medicine*. 1996; 101(4): 364- 70.

Buysse DJ, Reynolds CF, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res*. 1989; 28(2): 193- 213.

Bynke A, Julin P, Gottfries C-G, Heidecke H, Scheibenbogen C, Bergquist J. Autoantibodies to beta-adrenergic and muscarinic cholinergic receptors in Myalgic Encephalomyelitis (ME) patients – A validation study in plasma and cerebrospinal fluid from two Swedish cohorts. *Brain, Behavior, & Immunity - Health*. 2020; 7: 100107.

C

Cader S, O'Donovan DG, Shepherd C, Chaudhuri A. FP03-MO-02 Neuropathology of post-infectious Chronic Fatigue Syndrome. *J Neurol Sci*. 2009; 285: S60- S61.

Calahorra F, Torres-Luque G, López-Fernández I, Santos-Lozano A, Garatachea N, Álvarez E. Actividad física y acelerometría; orientaciones metodológicas, recomendaciones y patrones. *Nutr Hosp*. 2015; 31(1): 115- 28.

Calvo N, Pueyo N, Gutiérrez F, Ferrer M, Castro-Marreo J, Alegre J., *et al*. Valoración dimensional de la personalidad en pacientes con Síndrome de Fatiga Crónica (SFC) con el Inventario de Personalidad del DSM-5 (PID-5). *Actas Esp Psiquiatr*. 2018; 46(3): 125- 32.

Cambras T, Castro-Marrero J, Zaragoza MC, Díez Noguera A, Alegre J. Circadian rhythm abnormalities and autonomic dysfunction in patients with Chronic Fatigue Syndrome/Myalgic Encephalomyelitis. *PLoS ONE*. 2018; 13(6): e0198106.

Cameron IM, Crawford JR, Lawton K. Psychometric comparison of PHQ-9 and HADS for measuring depression severity in primary care. *British Journal of General Practice*. 2008; 58(546): 32- 6.

Carruthers BM, Jain AK, De Meirleir KL, Peterson DL, Klimas NG, Lerner MA., *et al.* Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: clinical working case definition, diagnostic and treatment protocols. *J Chron Fatigue Synd.* 2003; 11(1): 7- 115.

Carruthers BM, van de Sande MI. Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: a clinical case definition and guidelines for medical practitioners an overview of the Canadian Consensus Document. Published by: Carruthers&van de Sande. 2005; p: 3.

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.

Caseras X, Mataix-Cols D, Rimes KA, Giampietro V, Brammer M, Zelaya F., *et al.* The neural correlates of fatigue: an exploratory imaginal fatigue provocation study in Chronic Fatigue Syndrome. *Psychological Medicine.* 2008; 38(7): 941- 51.

Castro-Marrero J, Faro M, Aliste L, Sáez-Francàs N, Calvo N, Martínez-Martínez A., *et al.* Comorbidity in Chronic Fatigue Syndrome/Myalgic Encephalomyelitis: a nationwide population-based cohort study. *Psychosomatics.* 2017; 58(2): 533- 43.

Castro-Marrero J, Zaragoza MC, González-García S, Aliste L, Sáez-Francàs N, Romero O., *et al.* Poor self-reported sleep quality and health-related quality of life in patients with Chronic Fatigue Syndrome/Myalgic Encephalomyelitis. *J Sleep Res.* 2018; 27(6): e12703.

Cevik R, Gur A, Acar S, Nas K, Sarac AL. Hypothalamic-pituitary-gonadal axis hormones and cortisol in both menstrual phases of women with Chronic Fatigue Syndrome and effect of depressive mood on these hormones. *BMC Musculoskeletal Disorders.* 2004; 5: 47.

Chen C. Neurometabolites in anterior cingulate cortex in Chronic Fatigue Syndrome: a magnetic resonance spectroscopy study at 7 Tesla. [master Thesis]. Oxford: University of Oxford (Department of Psychiatry); 2017. p: 49.

Chu L, Valencia IJ, Garvert DW, Montoya JG. Onset patterns and course of Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome. *Frontiers in Pediatrics.* 2019; 7: 12.

Clark LV, Buckland M, Murphy G, Taylor N, Vleck V, Mein C., *et al.* Cytokine responses to exercise and activity in patients with Chronic Fatigue Syndrome: case-control study. *Clin Exp Immunol.* 2017; 190: 360- 71.

Clark JE, Ng WF, Rushton S, Watson S, Newton JL. Network structure underpinning (dys)homeostasis in Chronic Fatigue Syndrome; preliminary findings. *PLoS One.* 2019; 14(3): e0213724.

Clayton EW, Alegría M, Bateman L, Chu L, Cleeland C, Ronald WD., *et al.* Beyond Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome. Redefining and illness. Washington: National Academies Press; 2015.

Cleare AJ. The neuroendocrinology of Chronic Fatigue Syndrome. *Endocr Rev.* 2003; 24 (2): 236- 52.

- Cleare AJ. The HPA axis and the genesis of Chronic Fatigue Syndrome. *Endocrinol Metab.* 2004; 15(2): 55- 9.
- Cleare AJ, Messa C, Rabiner EA, Grasby PM. Brain 5-HT_{1A} receptor binding in Chronic Fatigue Syndrome measured using Positron Emission Tomography and [11C]WAY-100635. *Biological Psychiatry.* 2005; 57(3): 239- 46.
- Cockshell SJ, Mathias JL. Cognitive functioning in Chronic Fatigue Syndrome: a meta-analysis. *Psychol Med.* 2010; 40(8): 1253- 67.
- Cockshell SJ. Cognitive functioning in Chronic Fatigue Syndrome. [doctoral Thesis]. Adelaide: Adelaide University; 2015. p: 81.
- Collins SL, Moore RA, McQuay HJ. The visual analogue pain intensity scale: what is moderate pain in millimetres?. *Pain.* 1997; 72(1-2): 95- 7.
- Conrad K, Roggenbuck D, Reinhold D, Sack U. Autoantibody diagnostics in clinical practice. *Autoimmun Rev.* 2012; 11(3): 207- 11.
- Cook DB, Light AR, Light KC, Broderick G, Shields MR, Dougherty RJ., *et al.* Neural consequences of Post-Exertion Malaise in Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome. *Brain, Behavior, and Immunity.* 2017; 62: 87- 99.
- Corfield E. Characterising the relationship between fatigue and depression. [doctoral Thesis]. Queensland: Faculty of Health Queensland University of Technology; 2017. p: 4.
- Cortés Romero CE, Escobar Noriega A, Cebada Ruiz J, Soto Rodríguez G, Bilbao Reboledo T, Vélez Pliego M. Estrés y cortisol: implicaciones en la ingesta de alimento. *Revista Cubana de Investigaciones Biomédicas.* 2018; 37(3): 1- 15.
- Correale J, Villa A. The neuroprotective role of inflammation in nervous system injuries. *J Neurol.* 2004; 251(11): 1304-16.
- Cotler J, Holtzman C, Dudun C, Jason LA. A brief questionnaire to assess Post-Exertional Malaise. *Diagnostics.* 2018; 8(3): 66.
- Cukor D, Sky LT, Natelson BH. Psychiatric comorbidity and somatic distress in sudden and gradual onset Chronic Fatigue Syndrome. *J.Chronic Fatigue Syndrome.* 2000; 7(4): 33- 44.
- Cullinan J, Pheby DFH, Araja D, Berkis U, Brenna E, de Korwin J-D., *et al.* Perceptions of european ME/CFS experts concerning knowledge and understanding of ME/CFS among primary care physicians in Europe: a report from the European ME/CFS Research Network (EUROMENE). *Medicina.* 2021; 57: 208.
- Cvejic E, Birch RC, Vollmer-Conna U. Cognitive dysfunction in Chronic Fatigue Syndrome: a review of recent evidence. *Curr Rheumatol Rep.* 2016; 18(5): 24.

Cvejic E, Sandler CX, Keech A, Barry BK, Lloyd AR, Vollmer-Conna U. Autonomic nervous system function, activity patterns, and sleep after physical or cognitive challenge in people with Chronic Fatigue Syndrome. *Journal of Psychosomatic Research*. 2017; 103: 91- 4.

D

Daniels J, Brigden A, Kacorova A. Anxiety and depression in Chronic Fatigue Syndrome/Myalgic Encephalomyelitis (CFS/ME): examining the incidence of health anxiety in CFS/ME. *Psychol Psychother*. 2017; 90(3): 502- 09.

Daniels J, Parker H, Salkovskis PM. Prevalence and treatment of Chronic Fatigue Syndrome/Myalgic Encephalomyelitis and co-morbid severe health anxiety. *International Journal of Clinical and Health Psychology*. 2020; 20: 10- 19.

de Lange FP, Koers A, Kalkman JS, Bleijenberg G, Hagoort P, van der Meer JWM., *et al*. Increase in prefrontal cortical volume following cognitive behavioural therapy in patients with Chronic Fatigue Syndrome. *Brain*. 2008; 131(Pt8): 2172- 80.

DeLuca J, Johnson SK, Ellis SP, Natelson BH. Sudden vs gradual onset of Chronic Fatigue Syndrome differentiates individuals on cognitive and psychiatric measures. *J. Psychiatr. Res*. 1997; 31(1): 83- 90.

Desmond PA, Hancock PA. Active and passive fatigue states. In: Desmond PA, Hancock PA, editors. *Stress, workload and fatigue*. Mahwah: Lawrence Erlbaum Associates; 2001. p: 455- 65.

de Vega WC, Herrera H, Vernon SD, McGowan PO. Epigenetic modifications and glucocorticoid sensitivity in Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS). *BMC Med Genomics*. 2017; 10: 11.

Dittner AJ, Wessely SC, Brown RG. The assessment of fatigue. A practical guide for clinicians and researchers. *Journal of Psychosomatic Research*. 2004; 56(2): 157- 70.

Domene PA, Easton C. Combined triaxial accelerometry and heart rate telemetry for the physiological characterization of Latin dance in non-professional adults. *J Dance Med Sci*. 2014; 18(1): 29- 36.

Duval F, González F, Rabia H. Neurobiología del estrés. *Rev Chil Neuro-Psiquiat*. 2010; 48(4): 307- 18.

E

Eaton-Fitch N, Johnston SC, Zalewski P, Manchas D, Marshall-Gradisnik S. Health-related quality of life in patients with Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: an Australian cross-sectional study. *Quality of Life Research*. 2020; 29: 1521- 31.

Edwards JC, McGrath S, Baldwin A, Livingstone M, Kewley A. The biological challenge of Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: a solvable problem. *Fatigue*. 2016; 4(2): 63- 9.

Estévez-López F, Mudie M, Wang-Steverding 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.

Evans MA, Jason LA. Onset patterns of Chronic Fatigue Syndrome and Myalgic Encephalomyelitis. *Research on Chronic Diseases.* 2018; 2(1): 001- 0030.

F

Fabbri M, Beracci A, Martoni M, Meneo D, Tonetti L, Natale V. Measuring subjective sleep quality: a review. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2021; 18: 1082.

Facal D, Mouriz-Corbelle R, Balo-García A, González-Abraldes I, Caamaño-Ponte X, Dosil-Díaz C., *et al.* Estudio exploratorio sobre el uso de instrumentos de evaluación cognitiva y neuropsicológica en centros de personas mayores de Galicia. *Rev Esp de Geriatr Gerontol.* 2014; 50(2): 62- 70.

Faro M, Sàez-Francás N, Castro-Marrero J, Aliste L, Fernández de Sevilla T, Alegre J. Diferencias de género en pacientes con Síndrome de Fatiga Crónica. *Reumatol Clin.* 2016; 12(2): 72- 7.

Faro M. Factores predictores de la discapacidad laboral en el Síndrome de Fatiga Crónica. [Tesis doctoral]. Barcelona: Universitat Autònoma de Barcelona (Departament de Medicina); 2017. p: 85.

Feinstein AR. The pre-therapeutic classification of co-morbidity in chronic disease. *J Chronic Dis.* 1970; 23(7): 455- 68.

Feiring B, Laake I, Bakken IJ, Greve-Isdahl M, Wyller VB, Håberg SE., *et al.* HPV vaccination and risk of Chronic Fatigue Syndrome/Myalgic Encephalomyelitis: a nationwide register-based study from Norway. *Vaccine.* 2017; 35(33): 4203- 12.

Ferré A. Síndrome de Fatiga Crónica y los trastornos del sueño: Relaciones clínicas y dificultades diagnósticas. *Neurología.* 2018; 33(6): 385- 94.

Fleming KC, Volcheck MM. Central sensitization syndrome and the initial evaluation of a patient with Fibromyalgia: a review. *Rambam Maimonides Med J.* 2015; 6(2): e0020.

Flórez J, Armijo JA, Mediavilla A. *Farmacología Humana.* 5ª edición. Barcelona: Elsevier Masson. 2008. pp: 302- 04, 499- 500.

Flores N. Endotelina-1: Vasoconstrictor intrínseco del endotelio vascular. *Revista Med* 2013; 21(2): 64- 78.

Fluge Ø, Mella O, Bruland O, Risa K, Dyrstad SE, AlmeK., *et al.* Metabolic profiling indicates impaired pyruvate dehydrogenase function in Myalgic Encephalopathy /Chronic Fatigue Syndrome. *JCI Insight.* 2016; 1(21): e89376.

Fluge Ø, Rekeland IG, Lien K, Thürmer H, Borchgrevink PC, Schäfer C., *et al.* B-Lymphocyte depletion in patients with Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med.* 2019; 170(9): 585- 93.

Friedberg F, Bateman L, Jason LA, Bested AC, Davenport T, Friedman KJ., *et al.* ME/CFS: a primer for Clinical Practitioners International Association for Chronic Fatigue Syndrome/Myalgic Encephalomyelitis. 2012.

Friedman KJ. Advances in ME/CFS: past, present, and future. *Front Pediatr.* 2019; 7: 131.

Fuite J, Vernon S, Broderick G. Neuroendocrine and immune network re-modeling in Chronic Fatigue Syndrome: an exploratory analysis. *Genomics.* 2008; 92(6): 393- 9.

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- 9.

G

Gandevia SC. Spinal and supraspinal factors in human muscle fatigue. *Physiol Rev.* 2001; 81(4): 1725- 89.

Gellhorn E. The emotions and the ergotropic and trophotropic systems. *Psychologische Forschung.* 1970; 34(1): 48- 94.

Germain A, Ruppert D, Levine SM, Hanson MR. Prospective biomarkers from plasma metabolomics of Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome implicate redox imbalance in disease symptomatology. *Metabolites.* 2018; 8(4): 90.

Guerrero J. Para entender la acción de cortisol en inflamación aguda: Una mirada desde la glándula suprarrenal hasta la célula blanco. *Rev Med Chile.* 2017; 145: 230- 39.

Gerwyn M, Maes M. Mechanisms explaining muscle fatigue and muscle pain in patients with Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS): a review of recent findings. *Curr Rheumatol Rep.* 2017; 19(1): 1.

Giannoccaro PM, Cossins J, Sørland K, Fluge Ø, Vincent A. Searching for serum antibodies to neuronal proteins in patients with Myalgic Encephalopathy/Chronic Fatigue Syndrome. *Clinical Therapeutics.* 2019; 41(5): 836- 47.

Goddard GV. Development of epileptic seizures through brain stimulation at low intensity. *Nature.* 1967; 214(5092): 1020- 1.

Godlewska BR, Williams S, Emir UE, Chen C, Sharpley AL, Goncalves AJ., *et al.* Neurochemical abnormalities in Chronic Fatigue Syndrome: a pilot magnetic resonance spectroscopy study at 7 Tesla. *Psychopharmacology.* 2021.

<https://doi.org/10.1007/s00213-021-05986-6>.

Goldberg D, Bridges K, Duncan-Jones P, Grayson D. Dimensions of neurosis seen in primary care settings. *Psychological Medicine*. 1987; 17(2): 461- 70.

Golden C.J. Stroop test de colores y palabras. 5ª edición. Madrid: TEA Ediciones. 2007.

González y González I. El cortisol en pelo como marcador biológico del estrés crónico y de la depresión. [Tesis doctoral]. Barcelona: Universitat Autònoma de Barcelona (Facultad de Medicina); 2015. p: 42- 3.

Gotts ZM. The role of sleep in Chronic Fatigue Syndrome. [doctoral Thesis]. Newcastle: Northumbria University (Faculty of Health & Life Sciences); 2014. p: 71.

Gould DJ. Neuroanatomía. 5ª edición. Wolters Kluwer. 2015. p: 162- 69.

Gozansky WS, Lynn JS, Laudenslager ML, Kohrt WM. Salivary cortisol determined by enzyme immunoassay is preferable to serum total cortisol for assessment of dynamic hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity. *Clinical Endocrinology*. 2005; 63(3): 336- 41.

Grabar P. The historical background of Immunology. En Stites DP, Stobo JD, Fudenberg HH, Wells JV, ed. *Basic & clinical Immunology*. Los Altos: Lange Medical Publications, 1982; 1- 12.

Grant DA, Berg EAA. A behavioral analysis of degree of reinforcement and ease of shifting to new responses in a Weigel-type card-sorting problem. *Journal of Experimental Psychology*. 1948; 38(4): 404- 11.

Griffith JP, Zarrouf FA. A systemic review of Chronic Fatigue Syndrome: don't assume it's depression. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*. 2008; 10(2): 120- 28.

Gröschl M. Current status of salivary hormone analysis. *Clin Chem*. 2008; 54(11): 1759- 69.

Gupta A. Unconscious amygdalar fear conditioning in a subset of CFS patients. *Med Hypoth*. 2002; 59(6): 727- 35.

Guzmán Guzmán RE. Trastorno por somatización: Su abordaje en Atención Primaria. *Revista Clinica de Medicina de Familia*. 2011; 4(3): 234- 43.

Guzmán-Ramírez WG, Ríos-Muñoz L, Abundis-Gutierrez A, Vázquez-Moreno A, Villaseñor-Cabrera TJ. Corteza del cíngulo anterior: Un área imprescindible para el control cognitivo y emocional. *Archivos de CIENCIA*. 2018; 10(2): 30- 4.

H

Hamaguchi M, Kawahito Y, Takeda N, Kato T, Kojima T. Characteristics of Chronic Fatigue Syndrome in a Japanese community population: Chronic Fatigue Syndrome in Japan. *Clin Rheumatol*. 2011; 30(7): 895- 906.

- Han CJ, Yang GS. Fatigue in Irritable Bowel Syndrome: a systematic review and meta-analysis of pooled frequency and severity of fatigue. *Asian Nursing Research*. 2016; 10(1): 1- 10.
- Hartwig J, Sotzny F, Bauer S, Heidecke H, Riemekasten G, Dragun D., *et al.* IgG stimulated β 2 adrenergic receptor activation is attenuated in patients with ME/CFS. *Brain, Behavior, & Immunity – Health*. 2020; 3: 100047.
- Harvey SB, Wessely S. Chronic Fatigue Syndrome: identifying zebras amongst the horses. *BMC Med*. 2009; 7: 58.
- Hoel F, Hoel A, Pettersen IK, Rekeland IG, Risa K, Alme K., *et al.* A map of metabolic phenotypes in patients with Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome. *JCI Insight*. 2021; 6(16): e149217.
- Hokama Y, Campora CE, Hara C, Kuribayashi T, Le Huynh D, Yabusaki K. Anticardiolipin antibodies in the sera of patients with diagnosed Chronic Fatigue Syndrome. *J Clin Lab Anal*. 2009; 23(4): 210- 2.
- 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.
- 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 (Basel)*. 2019; 9(1): 26.
- Hornig M, Gottschalk CG, Eddy ML, Che X, Ukaigwe JE, Peterson DL., *et al.* Immune network analysis of cerebrospinal fluid in Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome with atypical and classical presentations. *Transl Psychiatry*. 2017; 7(4): e1080.
- Hotta O, Tanaka A, Torigoe A, Imai K, Ieiri N; on behalf of the Japanese Focal Inflammation Research Group. Involvement of chronic epipharyngitis in autoimmune (auto-inflammatory) syndrome induced by adjuvants (ASIA). *Immunologic Research*. 2017. 65(1); 66- 71.
- Ho-Yen DO. Patient management of post-viral fatigue syndrome. *Br J Gen Pract*. 1990; 40: 37- 9.
- Huber KA, Sunquist M, Jason LA. Latent class analysis of a heterogeneous international sample of patients with Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome. *Fatigue: Biomedicine, Health & Behavior*. 2018; 6(3); 163- 78.
- Huskisson EC. Measurement of pain. *Lancet*. 1974; 2(7889): 1127- 31.
- Hyde BM, Goldstein JA, Levine P. The clinical and scientific basis of Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome. Ottawa (Ontario, Canada): Nightingale Research Foundation; 1992.

I

Iriarte J, Artieda J. Manual de Neurofisiología Clínica. Madrid: Editorial Médica Panamericana. 2013. p: 161- 80.

J

Jacob L, Haro J, Kostev K. Associations of physical and psychiatric conditions with Chronic Fatigue Syndrome in Germany: An exploratory case-control study. *Psychological Medicine*. 2020; 1- 7.

Jammes Y, Steinberg JG, Mambrini O, Bregeon F, Delliaux 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.

Jason LA, Richman JA, Rademaker AW, Jordan KM, Plioplys AV, Taylor RR., *et al*. A community-based study of Chronic Fatigue Syndrome. *Arch Intern Med*. 1999; 159(18): 2129- 37.

Jason LA, Taylor RR, Kennedy CL, Song S, Johnson D, Torres S. Chronic Fatigue Syndrome: occupation, medical utilization, and subtypes in a community based sample. *J Nerv Ment Dis*. 2000; 188(9): 568- 76.

Jason LA, Corradi K, Torres-Harding S, Taylor RR, King C., *et al*. Chronic Fatigue Syndrome: the need for subtypes. *Neuropsychol Rev*. 2005; 15(1): 29- 58.

Jason LA, Torres-Harding S, Njok M. The face of CFS in the U.S. *CFIDS Chronicle*. 2006; 16- 21.

Jason LA, Richman JA. How science can stigmatize: the case of Chronic Fatigue Syndrome. *Journal of Chronic Fatigue Syndrome*. 2007; 14(4): 85- 103.

Jason LA, Benton MC, Valentine L, Johnson A, Torres-Harding S. The economic impact of ME/CFS: individual and societal costs. *Dynamic Med*. 2008; 7: 6.

Jason LA, Porter N, Brown M, Anderson V, Brown A, Hunnell J., *et al*. CFS: A review of epidemiology and natural history studies. *Bull IACFS ME*. 2009a; 17(3): 88- 106.

Jason LA, Jessen T, Porter NS, Boulton A, Njoku MG, Friedberg F. Examining types of fatigue in individuals with Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome. *Disability Studies Quarterly*. 2009b; 29(3).

Jason LA, Boulton A, Porter NS, Jessen T, Njoku MG. Classification of Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome by types of fatigue. *Behav Med*. 2010; 36(1): 24- 31.

Jason LA, Evans M, Brown M, Porter N, Brown A, Hunnell J., *et al*. Fatigue scales and Chronic Fatigue Syndrome: issues of sensitivity and specificity. *Disability Studies Quarterly*. 2011a; 31(1): 1375.

- Jason LA, Sorenson M, Porter N, and Belkairous N. An etiological model for Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome. *Neurosci Med*. 2011b; 2(1): 14- 27.
- Jason LA, Skendrovic B, Furst J, Brown A, Weng A, Bronikowski C. Data mining: comparing the empiric CFS to the Canadian ME/CFS case definition. *J Clin Psychol*. 2012; 68(1): 41- 9.
- Jason LA, Zinn ML, Zinn MA. Myalgic Encephalomyelitis: symptoms and biomarkers. *Current Neuropharmacology*. 2015a; 13(5): 701- 34.
- Jason LA, So S, Brown AA, Sunnquist M, Evans M. Test-Retest reliability of the DePaul symptom questionnaire. *Fatigue*. 2015b; 3(1): 16- 32.
- Jason LA, Sunnquist M, Brown A, Furst J, Cid M, Farietta J., *et al*. Factor analysis of the DePaul Symptom Questionnaire: identifying core domains. *J Neurol Neurobiol*. 2015c 1(4): 10.16966/2379-7150.114.
- Jason LA, Evans M, Brown A, Sunnquist M, Newton JL. Chronic Fatigue Syndrome versus sudden onset Myalgic Encephalomyelitis. *J Prev Interv Comunidad*. 2015d; 43 (1): 62- 77.
- 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*. 2015e; 3(1): 82- 93.
- Jason LA, Evans M, So S, Scott J, Brown A. Problems in defining post-exertional malaise. *J Prev Interv Community*. 2015f; 43(1): 20- 31.
- Jeffrey MG, Nathanson L, Aenlle K, Barnes ZM, Baig M, Broderick G., *et al*. Treatment avenues in Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: a split-gender pharmacogenomic study of gene-expression modules. *Clin Ther*. 2019; 41(5): 815- 35.
- Jerez S, Peral de Bruno M, Coviello A. Cross talk between Angiotensin II and Alpha 1 adrenergic receptors in rabbit aorta: role of endothelium. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2004; 43(3): 402- 09.
- Jiménez Herranz M^ªE. Valoración funcional en los pacientes diagnosticados de Encefalomiелitis Miálgica. [Tesis doctoral]. Madrid: Universidad Complutense de Madrid (Facultad de Medicina); 2013. p: 57.
- Job RFS, Dalziel J. Defining fatigue as a condition of the organism and distinguishing it from habituation, adaptation and boredom. In: Hancock PA, Desmond PA, editors. *Stress, workload and fatigue*. Mahwah: Lawrence Erlbaum Associates; 2001. p: 466- 75.
- 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.

Johnston S, Staines D, Klein A, Marshall-Gradisnik S. A targeted genome association study examining transient receptor potential ion channels, acetylcholine receptors, and adrenergic receptors in Chronic Fatigue Syndrome/Myalgic Encephalomyelitis. *BMC Medical Genetics*. 2016; 17: 79.

Jones FJ. An extended concept of altered self: Chronic Fatigue and Post-infection syndromes. *Psychoneuroendocrinol*. 2008; 33(2): 119- 29.

Joseph P, Arevalo C, Oliveira RKF, Faria-Urbina M, Felsenstein D, Oaklander AL., *et al*. Insights from invasive cardiopulmonary exercise testing of patients with Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome. *Chest*. 2021; 160(2): 642- 51.

Josev EK, Jackson ML, Bei B, Trinder J, Harvey A, Clarke C., *et al*. Sleep quality in adolescents with Chronic Fatigue Syndrome/Myalgic Encephalomyelitis (CFS/ME). *Journal of Clinical Sleep Medicine*. 2017; 13(9): 1057- 66.

Joyce J, Hotopf M, Wessely S. The prognosis of chronic fatigue and Chronic Fatigue Syndrome: a systematic review. *QJM*. 1997; 90(3): 223- 33.

K

Karnofsky DA, Abelman WH, Craver LF, Burchenal JH. The use of nitrogen mustards in the palliative treatment of cancer. *Cancer*. 1948; 1: 634- 45.

Karnofsky DA, Burchenal JH. The clinical evaluation of chemotherapeutic agents in cancer. En: *Evaluation of chemotherapeutic agents*. CM MacLeod, New York: Columbia University Press. 1949; 191- 205.

Kaschina E, Steckelings UM, Unger T. Hypertension and the Renin–Angiotensin–Aldosterone System. *Encyclopedia of Endocrine Diseases (Second Edition)*. 2018; 3: 505- 10.

Kerr J, Burke B, Petty R, Gough J, Fear D, Matthey DL., *et al*. Seven genomic subtypes of Chronic Fatigue Syndrome/Myalgic Encephalomyelitis (CFS/ME): a detailed analysis of gene networks and clinical phenotypes. *J Clin Pathol*. 2008; 61(6): 730- 9.

Kingdon CC, Bowman EW, Curran H, Nacul L, Lacerda EM. Functional status and well-being in people with Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome compared with people with Multiple Sclerosis and healthy controls. *PharmacoEconomics Open*. 2018; 2: 381– 92.

Kitani T. Term Committee of the Japanese Society of Fatigue Science. *Nihon Hirougakkaishi (in Japanese)*. 2011; 6: 1.

Knight S, Harvey A, Towns S, Payne D, Lubitz L, Rowe K., *et al*. How is paediatric Chronic Fatigue Syndrome/Myalgic Encephalomyelitis diagnosed and managed by paediatricians? An Australian paediatric research network study. *J Paediatr Child Health*. 2014; 50(12): 1000- 07.

L

Lacy BE, Mearin F, Chang L, Chey WD, Lembo AJ, Simrenet M., *et al.* Bowel disorders. *Gastroenterology*. 2016; 150(6): 1393- 1407.

Landi A, Broadhurst D, Vernon SD, Tyrrell DLJ, 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.

La Rosa CB. El valor de los autoanticuerpos: de la teoría al laboratorio clínico. *Revista Cubana de Reumatología*. 2018; 20(1): e04.

Lawson N, Hsieh CH, March D, Wang X. Elevated energy production in Chronic Fatigue Syndrome patients. *Journal of Nature and Science*. 2016; 2(10): e221.

Lee KA, Hicks G, Nino G. Validity and reliability of a scale to assess fatigue. *Psychiatry Research*. 1991; 36(3): 291- 98.

Lee S, Yoo R-E, Choi SH, Oh S-H, Ji S, Le J., *et al.* Contrast-enhanced MRI T1 mapping for quantitative evaluation of putative dynamic glymphatic activity in the human brain in sleep-wake states. *Radiology*. 2021; 300: 661- 68.

Lengert N, Drossel B. In silico analysis of exercise intolerance in Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome. *Biophysical Chemistry*. 2015; 202: 21- 31.

Lewis JG, Elder PA. The reactive centre loop of corticosteroid-binding globulin (CBG) is a protease target for cortisol release. *Mol Cell Endocrinol*. 2014; 384(1-2): 96- 101.

Li X, Julin P, Li T-Q. Limbic perfusion is reduced in patients with Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS). *Tomography*. 2021; 7: 675- 87.

Lim E-J, Ahn Y-C, Jang E-S, Lee S-W, Lee S-H, Son C-G. Systematic review and meta-analysis of the prevalence of Chronic Fatigue Syndrome/Myalgic Encephalomyelitis (CFS/ME). *J Transl Med*. 2020; 18(1): 100.

Lin HY, Muller YA, Hammond GL. Molecular and structural basis of steroid hormone binding and release from corticosteroid-binding globulin. *Mol Cell Endocrinol*. 2010; 316(1): 3- 12.

Lloyd AR, Hickie I, Boughton CR, Spencer O, Wakefield D. Prevalence of Chronic Fatigue Syndrome in an Australian population. *Med J Aust*. 1990; 153(9): 522- 8.

Löbel 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, Behavior, and Immunity*. 2016; 52: 32- 9.

Lomelí HA, Pérez-Olmos I, Talero-Gutiérrez C, Moreno CB, González-Reyes R, Palacios L. Escalas y cuestionarios para evaluar el sueño: una revisión. *Actas Esp Psiquiatr*. 2008; 36(1): 50- 9.

López-Roig S, Terol MC, Pastor MA, Massutí B, Rodríguez-Marín J, Neipp MC, *et al.* Ansiedad y Depresión. Validación de la escala HAD en pacientes oncológicos. *Revista de Psicología de la Salud.* 2000; 12(2): 127- 55.

Lorusso L, Mikhaylova SV, Capelli E, Ferrari D, Ngonga GK, Ricevuti G. Immunological aspects of Chronic Fatigue Syndrome. *Autoimmun Rev.* 2009; 8(4): 287- 91.

Losilla Domínguez M, Sobrino López A. Cansancio y debilidad. semFYC. En: *Guía de Actuación en Atención Primaria.* 4ª edición. semFYC; 2011: 41- 6.

Loy BD, O'Connor PJ, Dishman RK. Effect of acute exercise on fatigue in people with ME/CFS/SEID: a meta-analysis. *Med Sci Sports Exerc.* 2016; 48(10): 2003- 12.

Lozano M, Hernández M, Turró O, Pericot I, López-Pousa S, Vilalta J. Validación del Montreal Cognitive Assessment (MOCA): test de cribado para el deterioro cognitivo leve. Datos preliminares. *Alzheimer Real Invet Demenc.* 2009; 43: 4- 11.

Ludwig RJ, Vanhoorelbeke k, Leypoldt F, Kaya Z, Bieber K, McLachlan SM., *et al.* Mechanisms of Autoantibody – Induced Pathology. *Front Immunol.* 2017; 8: 603.

Lynn M, Maclachlan L, Finkelmeyer A, Clark J, Locke J, Todryk S., *et al.* Reduction of glucocorticoid receptor function in Chronic Fatigue Syndrome. *Mediators of Inflammation.* 2018; 2018: 3972104.

M

Mackay A, Tate WP. A compromised paraventricular nucleus within a dysfunctional hypothalamus: a novel neuroinflammatory paradigm for ME/CFS. *International Journal of Immunopathology and Pharmacology.* 2018; 32: 1- 8.

Maes M, Twisk FN, Johnson C. Myalgic Encephalomyelitis (ME), Chronic Fatigue Syndrome (CFS), and chronic fatigue (CF) are distinguished accurately: results of supervised learning techniques applied on clinical and inflammatory data. *Psychiatry Res.* 2012; 200(2-3): 754- 60.

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- 30.

Maidana P, Bruno OD, Mesch V. Medición de cortisol y sus fracciones una puesta al día. *Medicina (Buenos Aires).* 2013; 73: 579- 84.

Maksoud R, du Preez S, Eaton-Fitch N, Thapaliya K, Barnden L, Cabanas H., *et al.* A systematic review of neurological impairments in Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome using neuroimaging techniques. *PLoS ONE.* 2020; 15(4): e0232475.

Maksoud R, Balinas C, Holden S, Cabanas H, Staines D, Marshall-Gradisnik S. A systematic review of nutraceutical interventions for mitochondrial dysfunctions in Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome. *J Transl Med.* 2021; 19: 81.

- Marshall R, Paul L, McFadyen AK, Rafferty D, Wood L. Pain characteristics of people with Chronic Fatigue Syndrome. *Journal of Musculoskeletal Pain*. 2010; 18(2): 127- 37.
- Martin WJ. Severe stealth virus encephalopathy following Chronic Fatigue-Syndrome-Like Illness: clinical and histopathological features. *Pathobiology*. 1996, 64(1): 1- 8.
- Martínez-Tapia RJ, Estrada-Rojo F, Hernández- Chávez AA, Barajas-Martínez A, Flores-Avalos LA, Chavarría A., *et al*. Una nueva vía de drenaje cerebral: el sistema glinfático. Revisión histórica y conceptual. *Revista Mexicana de Neurociencia*. 2018; 19(1):104- 16.
- Mathew SJ, Mao X, Keegan KA, Levine SM, Smith 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- 8.
- Matzinger P. Tolerance, danger, and the extended family. *Annu Rev Immunol*. 1994; 12: 991- 1045.
- McManimen SL, Jason LA, Williams YJ. Variability in symptoms complicates utility of case definitions. *Fatigue*. 2015; 3(3): 164- 72.
- Mears CJ, Taylor RR, Jordan KM, Binns HJ, Pediatric Practice Research Group. Sociodemographic and symptom correlates of fatigue in an adolescent primary care sample. *J Adolesc Health*. 2004; 35(6): 528e.21- 6.
- Meeus M, Nijs J. Central sensitization: a biopsychosocial explanation for chronic widespread pain in patients with Fibromyalgia and Chronic Fatigue Syndrome. *Clin Rheumatol*. 2007a; 26(4): 465- 73.
- Meeus M, Nijs J, Meirleir KD. Chronic musculoskeletal pain in patients with the Chronic Fatigue Syndrome: a systematic review. *Eur J Pain*. 2007b; 11(4): 377- 86.
- Mehta PK, Griendling KK. Angiotensin II cell signaling: physiological and pathological effects in the cardiovascular system. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2007; 292(1): C82- 97.
- Miller AH, Jones JF, Drake DF, Tian H, Unger ER, Pagnoni G. Decreased basal ganglia activation in subjects with Chronic Fatigue Syndrome: association with symptoms of fatigue. *PLOS ONE*. 2014; 9(5): e98156.
- Mirin AA, Dimmock ME, Jason LA. Research update: the relation between ME/CFS disease burden and research funding in the USA. *Work*. 2020; 66(2): 277- 82.
- Miwa K. Variability of postural orthostatic tachycardia in patients with Myalgic Encephalomyelitis and orthostatic intolerance. *Heart and Vessels*. 2016; 31: 1522- 28.
- Monro JA, Puri BK. A molecular neurobiological approach to understanding the aetiology of Chronic Fatigue Syndrome (Myalgic Encephalomyelitis or Systemic Exertion Intolerance Disease) with treatment implications. *Mol Neurobiol*. 2018; 55(9): 7377- 88.
- Morales M, Sosa MA, Quattrocchio L. Estudio de la confiabilidad de la prueba Toulouse-Piéron (versión 6ª edición revisada). *Diagnosis*. 2014; 11.

Morgan W. Psychological factors influencing perceived exertion. *J. Med. Sci. Sports.* 1973; 5(2): 97- 103.

Morillo CA, Guzmán JC. Evaluación del Sistema Nervioso Autónomo. 7 Guía Neurológica (Asociación Colombiana de Neurología); 24: 221- 35. Recuperado de <http://www.acnweb.org> > guía (consultado el 5 Septiembre de 2021).

Morris G, Maes M. Case definitions and diagnostic criteria for Myalgic Encephalomyelitis and Chronic fatigue Syndrome: from clinical-consensus to evidence-based case definitions. *Neuro Endocrinol Lett.* 2013a; 34(3): 185- 99.

Morris G, Maes M. Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome and Encephalomyelitis Disseminata/Multiple Sclerosis show remarkable levels of similarity in phenomenology and neuroimmune characteristics. *BMC Med.* 2013b; 11: 205.

Morris G, Maes M. Oxidative and nitrosative stress and immune-inflammatory pathways in patients with Myalgic Encephalomyelitis (ME)/Chronic Fatigue Syndrome (CFS). *Curr Neuropharmacol.* 2014; 12(2): 168- 85.

Morris G, Berk M, Walder K, Maes M. Central pathways causing fatigue in neuroinflammatory and autoimmune illnesses. *BMC Medicine.* 2015; 13: 28.

Morris G, Anderson G, Maes M. Hypothalamic-pituitary-adrenal hypofunction in Myalgic Encephalomyelitis (ME)/Chronic Fatigue Syndrome (CFS) as a consequence of activated immune-inflammatory and oxidative and nitrosative pathways. *Mol Neurobiol.* 2017; 54(9): 6806- 19.

Morris G, Stubbs B, Köhler CA, Walder K, Slyepchenko A, Berk M., *et al.* 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 Medicine Reviews.* 2018; 41: 255- 65.

Morris MC, Cooney KE, Sedghamiz H, Abreu M, Collado F, Balbin EG., *et al.* Leveraging prior knowledge of endocrine immune regulation in the therapeutically relevant phenotyping of women with Chronic Fatigue Syndrome. *Clinical Therapeutics.* 2019; 41(4): 656- 74.

Motte S, McEntee, Naeije R. Endothelin receptor antagonists. *Pharmacol Ther.* 2006; 110(3): 386- 414.

Moya A, Sutton R, Ammirati F, Blanc J-J, Brignole M, Dahm JB., *et al.* Guidelines for the diagnosis and management of syncope (version 2009). The Task Force for the Diagnosis and Management of Syncope of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal.* 2009; 30: 2631- 71.

Murga I, Guillen V, Lafuente J.V. Cambios en la resonancia magnética cerebral asociados al Síndrome de Fibromialgia. *Medicina Clínica.* 2017; 148(11): 511- 16.

Murga I, Lafuente JV. De la neurastenia a la enfermedad post-esfuerzo: evolución de los criterios diagnósticos del Síndrome de Fatiga Crónica/Encefalomyelitis Miálgica. *Atención Primaria*. 2019; 51(9): 579- 85.

Murga Gandasegui I, Aranburu Laka L, Gargiulo PA, Gómez-Esteban JC, Lafuente Sánchez JV. Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: A neurological entity?. *Medicina*. 2021; 57: 1030.

Murga I, Aranburu L, Gargiulo PA, Gómez-Esteban JC, Lafuente JV. Clinical Heterogeneity in ME/CFS. A Way to Understand Long-COVID19 Fatigue. *Front. Psychiatry*. 2021; 12: 735784.

Murga I, Aranburu L, Gargiulo PA, Gómez-Esteban JC, Lafuente JV. The maintained attention assessment in patients affected by Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome. A reliable biomarker?. *J Transl Med*. 2021; 19: 494.

Murrough JW, Mao X, Collins KA, Kelly C, Andrade G, Nestadt P., *et al*. Increased ventricular lactate in Chronic Fatigue Syndrome measured by 1H MRS imaging at 3.0 T. II: comparison with major depressive disorder. *NMR Biomed*. 2010; 23(6): 643- 50.

N

Nacul LC, Lacerda EM, Pheby D, Campion P, Molokhia M, Fayyaz S., *et al*. Prevalence of ME/CFS in three regions of England: a repeated cross-sectional study in primary care. *BMC Medicine*. 2011; 9: 91.

Nacul L, de Barros B, Kingdon CC, Cliff JM, Clark TG, Mudie K., *et al*. Evidence of clinical pathology abnormalities in people with Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS) from an analytic cross-sectional study. *Diagnostics (Basel)*. 2019; 9(2): 41.

Nakatomi Y, Mizuno K, Ishii R, Wada Y, Tanaka M, Tazawa S., *et al*. Neuroinflammation in patients with Chronic Fatigue Syndrome/Myalgic Encephalomyelitis: an 11C-(R)-PK11195 PET study. *J. Nucl. Med*. 2014; 55(6): 945- 50.

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- 6.

Nasreddine Z, Phillips N, Bédirian V, Charbonneau S, Whitehead V, Collin I., *et al*. The Montreal Cognitive Assessment (MoCA): a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Amer Geria Soci*. 2005; 53(4): 695- 99.

Natelson BH. Brain dysfunction as one cause of CFS symptoms including difficulty with attention and concentration. *Frontiers in Physiology*. 2013; 4(109): 1- 5.

Natelson BH, Vu D, Coplan JD, Mao X, Bate M, Kang G., *et al*. Elevations of ventricular lactate levels occur in both Chronic Fatigue Syndrome and Fibromyalgia. *Fatigue*. 2017; 5(1): 15- 20.

Natelson BH. Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome and Fibromyalgia: definitions, similarities, and differences. *Clinical Therapeutics*. 2019; 41(4): 612- 18.

National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Myalgic Encephalomyelitis (or encephalopathy)/Chronic Fatigue Syndrome: diagnosis and management. 2021. Recuperado de <https://www.nice.org.uk/guidance/ng206> (consultado el 7 Diciembre de 2021).

Naviaux RK, Naviaux JC, Li K, Bright AT, Alaynick WA, Wang L., *et al.* Metabolic features of Chronic Fatigue Syndrome. *PNAS*. 2016; 113(37): E5472- E5480.

Nelson JM, Bahl JS, Buckley JD, Thomson RL, Davison K. Evidence of altered cardiac autonomic regulation in Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome. A systematic review and meta-analysis. *Medicine*. 2019; 98: 43(e17600).

Nelson T, Zhang L-X, Guo H, Nacul L, Song X. Brainstem abnormalities in Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: a scoping review and evaluation of Magnetic Resonance imaging findings. *Front. Neurol*. 2021; 12: 769511.

Newman EL, Gupta K, Climer JR, Monaghan CK, Hasselmo ME. Cholinergic modulation of cognitive processing: insights drawn from computational models. *Front Behav Neurosci*. 2012; 6: 24.

Newton JL, Okonkwo O, Sutcliffe K, Seth A, Shin J, Jones DEJ. Symptoms of autonomic dysfunction in Chronic Fatigue Syndrome. *QJM*. 2007; 100(8): 519- 26.

Nieto Bueno JL. Mecanismos de adaptación al ejercicio físico. Papel de los sistemas de transducción de señales extracelulares. [Tesis doctoral]. Madrid: Universidad Complutense de Madrid (Facultad de Ciencias Biológicas); 1993. p: 18- 19.

Nijhof SL, Maijer K, Bleijenberg G, Uiterwaal CSPM, Kimpfen JLL, van de Putte EM. Adolescent CFS: prevalence, incidence and morbidity. *Pediatrics*. 2011; 127(5): e1169- 75.

Nijhof SL, Rutten JM, Uiterwaal CS, Bleijenberg G, Kimpfen JL, Putte EM. The role of hypocortisolism in Chronic Fatigue Syndrome. *Psychoneuroendocrinology*. 2014; 42: 199- 206.

Nijs J, Vaes P, McGregor N, Van Hoof E, De Meirleir K. Psychometric properties of the Dutch Chronic Fatigue Syndrome activities and participation questionnaire (CFS-APQ). *Phys Ther*. 2003; 83(5): 444- 54.

Nijs J, Cloostermans B, McGregor N, Vaes P, De Meirleir K. Construct validity and internal consistency of the Chronic Fatigue Syndrome Activities and Participation Questionnaire (CFS-APQ). *Physiother Theory Pract*. 2004; 20(1): 31- 40.

Nijs J, Aerts A, De Meirleir K. Generalized joint hypermobility is more common in Chronic Fatigue Syndrome than in healthy control subjects. *Journal of Manipulative Physiology Therapeutics*. 2006; 29(1): 32- 9.

Nijs J, Van Oosterwijck J, Meeus M, Lambrecht L, Metzger K, Fremont M., *et al.* Unravelling the nature of Postexertional Malaise in Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: the role of elastase, complement C4a and interleukin-1beta. *J. Intern. Med.* 2010; 267(4): 418- 35.

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 sensitization in Chronic Fatigue Syndrome. *Eur J Clin Invest.* 2012a; 42(2): 203- 12.

Nijs J, Crombez G, Meeus M, Knoop H, Van Damme S, Van Cauwenbergh D., *et al.* Pain in patients with Chronic Fatigue Syndrome: time for specific pain treatment?. *Pain Physician.* 2012b; 15(5): E677- E686.

Nijs J, Nees A, Paul L, De Kooning M, Ickmans K, Meeus M., *et al.* Altered immune response to exercise in patients with Chronic Fatigue Syndrome/Myalgic Encephalomyelitis: a systematic literature review. *Exerc Immunol Rev.* 2014; 20: 94- 116.

Nilsson I, Palmer J, Apostolou E, Gottfries C-G, Rizwan M, Dahle C., *et al.* Metabolic dysfunction in Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome not due to anti-mitochondrial antibodies. *Front. Med.* 2020; 7: 108.

Noda M, Ifuku M, Hossain MS, Katafuchi T. Glial activation and expression of the serotonin transporter in Chronic Fatigue Syndrome. *Front Psychiatry.* 2018; 9: 589.

O

Okamoto LE, RAJ SR, Peltier A, Gamboa A, Shibao C, Diedrich A., *et al.* Neurohumoral and haemodynamic profile in Postural Tachycardia and Chronic Fatigue Syndromes. *Clinical Science.* 2012; 122(4): 183- 92.

Op De Beeck K, Vermeersch P, Verschueren P, Westhovens R, Marien G, Blockmans D., *et al.* Antinuclear antibody detection by automated multiplex immunoassay in untreated patients at the time of diagnosis. *Autoimmun Rev.* 2012; 12(2): 137- 43.

Orjatsalo M, Alakuijala A, Pertinen, M. Autonomic Nervous System functioning related to nocturnal sleep in patients with Chronic Fatigue Syndrome compared to tired controls. *J Clin Sleep Med.* 2018; 14(2): 163- 71.

Ortega-Hernandez OD, Cuccia M, Bozzini S, Bassi N, Moscovitch S, Diaz-Gallo LM., *et al.* Autoantibodies, polymorphisms in the serotonin pathway, and human leukocyte antigen class II alleles in Chronic Fatigue Syndrome: are they associated with age at onset and specific symptoms?. *Ann N Y Acad Sci.* 2009; 1173: 589- 99.

Ortiz Maslloréns F. Enfermedades autoinmunes y autoinmunidad fisiológica: el reconocimiento de la propia identidad. Evolución del concepto de autoinmunidad. *Alergol Inmunol Clin.* 2000; 15: 5- 12.

Osoba T, Pheby D, Gray S, Nacu L. The development of an epidemiological definition for Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome. *Journal of Chronic Fatigue Syndrome.* 2007; 14(4): 61- 84.

Oxford University Press. Fatigue. New York: Oxford University Press. 2017. Recuperado de <https://en.oxforddictionaries.com/definition/fatigue> (consultado el 7 Julio de 2020).

P

Papadopoulos AS, Cleare AJ. Hypothalamic–pituitary–adrenal axis dysfunction in Chronic Fatigue Syndrome. *Nature Rev Endocrinol*. 2012; 8(1): 22- 32.

Parish JG. Early outbreaks of 'epidemic neuromyasthenia'. *Postgrad Med J*. 1978; 54(637): 711- 7.

Parish JG. The American term "epidemic neuromyasthenia" refers to condition similar to "ME". Icelandic disease is the original name for the illness. ME Research Publications UK (Epidemics of ME 1934-80). 1980.

Paul SM, Zelman DC, Smith M, Miaskowski C. Categorizing the severity of cancer pain: further exploration of the establishment of cutpoints. *Pain*. 2005; 113(1-2): 37- 44.

Pavy-Le Traon A, Amarenco G, Duerr S, Kaufmann H, Lahrman H, Shaftmanet SR., *et al*. The movement disorders task force review of dysautonomia rating scales in Parkinson's disease with regard to symptoms of orthostatic hypotension. *Mov Disord*. 2011; 26(11): 1985- 92.

Pérez-Lancho C, Ruiz-Prieto I, Bolaños-Ríos P, Jáuregui-Lobera I. Cortisol salival como medida de estrés durante un programa de educación nutricional en adolescentes. *Nutr hosp*. 2013; 28(1): 211- 6.

Pettersson S, Möller S, Svenungsson E, Gunnarsson I. Women's experience of SLE related fatigue: a focus group interview study. *Rheumatology*. 2010; 49(10): 1935- 42.

Petrowski K, Wintermann G-B, Schaarschmidt M, Bornstein SR, Kirschbaum C. Blunted salivary and plasma cortisol response in patients with panic disorder under psychosocial stress. *Int J Psychophysiol*. 2013; 88(1): 35- 9.

Phillips S, Williams MA. Confronting Our Next National Health Disaster — Long-Haul Covid. *The New England Journal of Medicine*. 2021. DOI: 10.1056/NEJMp2109285.

Poll EM, Kreitschmann-Andermahr I, Langejuergen Y, Stanzel S, Gilsbach JM, Gressner A., *et al*. Saliva col Saliva collection method affects predictability of serum cortisol. *Clinica Chimica Acta*. 2007; 382(1-2): 15- 9.

Porter B, Bishop MJ, Claridge S, Behar J, Sieniewicz BJ, Webb J., *et al*. Autonomic modulation in patients with heart failure increases beat-to-beat variability of ventricular action potential duration. *Front. Physiol*. 2017; 8: 328.

Posner MI, Rothbart MK. Research on attention networks as a model for the integration of psychological science. *Ann Rev Psychol*. 2007; 58: 1- 23.

Prins JB, van der Meer JW, Bleijenberg G. Chronic Fatigue Syndrome. *The Lancet*. 2006; 367(9507): 346- 55.

R

Raijmakers R, Roerink M, Keijmel S, Joosten L, Netea M, van der Meer J., *et al.* No signs of neuroinflammation in women with Chronic Fatigue Syndrome or Q Fever Fatigue Syndrome using the TSPO ligand [11C]-PK11195. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2022; 9: e1113.

Rajeevan MS, Smith AK, Dimulescu I, Unger ER, Vernon SD, Heim C., *et al.* Glucocorticoid receptor polymorphisms and haplotypes associated with Chronic Fatigue Syndrome. *Genes, Brain and Behavior*. 2007; 6(2): 167- 76.

Ramal-Sánchez M, Bernabò N, Valbonetti L, Cimini C, Taraschi A, Capacchietti G, *et al.* Role and modulation of TRPV1 in mammalian spermatozoa: An updated review. *J. Mol. Sci.* 2021; 22(9): 4306.

Ramsay MA. *Myalgic Encephalomyelitis and postviral fatigue states: The saga of Royal Free Disease*. 2nd edition. Londres: Gower Publishing Co.; 1988.

Rasa S, Nora-Krukle Z, Henning N, Eliassen E, Shikova E, Harrer T., *et al.* Chronic viral infections in Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS). *J Transl Med*. 2018; 16(1): 268.

Rasmussen MK, Mestre H, Nedergaard M. The glymphatic pathway in neurological disorders. *Lancet Neurol*. 2018; 17(11): 1016- 24.

Ravindran MK, Zheng Y, Timbol C, Merck SJ, Baraniuk JN. Migraine headaches in Chronic Fatigue Syndrome (CFS): comparison of two prospective crosssectional studies. *BMC Neurol*. 2011; 11: 30.

Reeves WC, Lloyd A, Vernon SD, Klimas N, Jason LA, Bleijenberg G., *et al.* Identification of ambiguities in 1994 Chronic Fatigue Syndrome research case definition and recommendations. *BMC Health Serv Res*. 2003; 3(1): 25.

Reeves WC, Wagner D, Nisenbaum R, Jones JF, Gurbaxani B, Solomon L., *et al.* Chronic Fatigue Syndrome--a clinically empirical approach to its definition and study. *BMC medicine*. 2005; 3: 19.

Rekeland IG, Fosså A, Lande A, Ktoridou-Valen I, Sørland K, Holsen M., *et al.* Intravenous cyclophosphamide in Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome. An Open-Label Phase II Study. *Front Med (Lausanne)*. 2020; 7: 162.

Richardson J. Viral isolation from brain in Myalgic Encephalomyelitis (a case report). *Journal of Chronic Fatigue Syndrome*. 2001; 9(3-4): 15- 19.

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(3): e603- 9.

Rivera MC, Mastronardi C, Silva-Aldana CT, Arcos-Burgos M, Lidbury BA. Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: a comprehensive review. *Diagnostics*. 2019; 9(3): 91.

Roberts ADL, Wessely S, Chalder T, Papadopoulos A, Cleare AJ. Salivary cortisol response to awakening in Chronic Fatigue Syndrome. *British Journal of Psychiatry*. 2004; 184(2): 136- 41.

Roberts E, Wessely S, Chalder T, Chang CK, Hotopf M. Mortality of people with Chronic Fatigue Syndrome: a retrospective cohort study in England and Wales from the South London and Maudsley NHS Foundation Trust Biomedical Research Centre (SLaM BRC) Clinical Record Interactive Search (CRIS) Register. *Lancet*. 2016; 387(16): 1638- 43.

Robinson LJ, Gallagher P, Watson S, Pearce R, Finkelmeyer A, Maclachlan L., *et al*. Impairments in cognitive performance in Chronic Fatigue Syndrome are common, not related to co-morbid depression but do associate with autonomic dysfunction. *PLoS ONE*. 2019; 14(2): e0210394.

Roerink ME, Lenders JWM, Schmits IC, Pistorius AMA, Smit JW, Knoop H, van der Meer JWM. Postural orthostatic tachycardia is not a useful diagnostic marker for Chronic Fatigue Syndrome. *J Intern Med*. 2017; 281: 179- 88.

Roerink ME, Roerink SHPP, Skoluda N, van der Schaaf ME, Hermus ARMM, van der Meer JWM., *et al*. Hair and salivary cortisol in a cohort of women with Chronic Fatigue Syndrome. *Hormones and Behavior*. 2018; 103: 1- 6.

Rowe PC. Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: trial fails to confirm earlier observations of Rituximab's effectiveness. *Ann Intern Med*. 2019; 170(9): 656- 57.

Royuela RA, Macías FJ. Propiedades clinimétricas de la versión castellana del cuestionario de Pittsburgh. *Vigilia-Sueño*. 1997; 9(2): 81- 94.

Ruiz-Núñez B, Tarasse R, Vogelaar EF, Dijck J, Brouwer DA, Muskiet FAJ. Higher prevalence of “Low T3 Syndrome” in patients with Chronic Fatigue Syndrome: a case–control study. *Front. Endocrinol*. 2018; 9: 97.

Rutherford G, Manning P, Newton JL. Understanding muscle dysfunction in Chronic Fatigue Syndrome. *Journal of Aging Research*. 2016; 2016: 2497348.

S

Sáez Francás N. Percepción de fatiga central en la enfermedad de Parkinson: Factores clínicos, psicopatológicos y neuropsicológicos. [Tesis doctoral]. Barcelona: Universitat Autònoma de Barcelona (Departament de Psiquiatria i Medicina Legal); 2012. p: 91.

Salimetrics Saliva Collection Methods&Devices. Recuperado de <https://salimetrics.com> (consultado el 20 Agosto de 2020).

- Sánchez Martín A. Análisis anatomorradiológico del Sistema Límbico con diferentes técnicas de imagen. [Tesis doctoral]. Salamanca: Universidad de Salamanca (Departamento de Anatomía e Histología Humanas); 2015. p: 16.
- Santamarina Pérez P. El déficit cognitivo en el Síndrome de Fatiga Crónica: Factores asociados y evolución. [Tesis doctoral]. Santiago de Compostela: Universidad de Santiago de Compostela (Facultade de Psicoloxía); 2015. p: 74.
- Saternos HC, Almarghalani DA, Gibson HM, Meqdad MA, Antypas RB, Lingireddy A., *et al.* Distribution and function of the muscarinic receptor subtypes in the cardiovascular system. *Physiol Genomics*. 2018; 50: 1- 9.
- Scheibenbogen C, Freitag H, Blanco J, Capelli E, Lacerda E, Authier J., *et al.* The European ME/CFS Biomarker Landscape project: an initiative of the European network EUROMENE. *J Transl Med*. 2017; 15(1): 162.
- Scheibenbogen C, Loebel M, Freitag H, Krueger A, Bauer S, Antelmann M., *et al.* Immunoabsorption to remove β 2 adrenergic receptor antibodies in Chronic Fatigue Syndrome CFS/ME. *PLoS ONE*. 2018; 13(3): e0193672.
- Scherbakov N, Szklarski M, Hartwig J, Sotzny F, Lorenz S, Meye A., *et al.* Peripheral endothelial dysfunction in Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome. *ESC Heart Failure*. 2020; 7(3): 1064- 71.
- Schlauch KA, Khaiboullina SF, De Meirleir KL, Rawat S, Petereit J, Rizvanov AA., *et al.* Genome-wide association analysis identifies genetic variations in subjects with Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome. *Transl Psychiatry*. 2016; 6: e730.
- Scott J, Huskisson EC. Graphic representation of pain. *Pain*. 1976; 2(2): 175- 84.
- Scott J, Huskisson EC. Vertical or horizontal visual analogue scales. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 1979; 38(6): 560.
- Sebaiti MA, Hainselin M, Gounden Y, Sirbu CA, Sekulic S, Lorusso L., *et al.* Systematic review and meta-analysis of cognitive impairment in Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS). *Scientific Reports*. 2022; 12: 2157.
- Serlin RC, Mendoza TR, Nakamura Y, Edwards KR, Cleeland CS. When is cancer pain mild, moderate or severe?. Grading pain severity by its interference with function. *Pain*. 1995; 61(2): 277- 84.
- Serra Catafau J. Tratado de dolor neuropático. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2007. p: 99- 111.
- Serrano - Atero MS, Caballero J, Cañas A, García-Saura PL, Serrano - Álvarez C, Prieto J. Valoración del dolor (I). *Rev. Soc. Esp. Dolor*. 2002; 9: 94- 108.
- Sharpe MC, Archard LC, Banatvala JE, Borysiewicz LK, Clare AW, David A., *et al.* A report- Chronic Fatigue Syndrome: Guidelines for research. *J R Soc Med*. 1991; 84(2): 118- 21.

- Shastri A, Bonifati DM, Kishore U. Innate immunity and neuroinflammation. *Mediators Inflamm.* 2013; 2013: 342931.
- Shi J, Shen J, Xie J, Zhi J, Xu Y. Chronic Fatigue Syndrome in Chinese middle-school students. *Medicine.* 2018; 97(4): e9716.
- Shoenfeld Y, Agmon-Levin N. 'ASIA' - autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants. *J Autoimmun.* 2011; 36(1): 4- 8.
- Shungu DC, Weiduschat N, Murrough JW, Mao X, Pillemer S, Dyke JP., *et al.* Increased ventricular lactate in Chronic Fatigue Syndrome. Relationships to cortical glutathione and clinical symptoms implicate oxidative stress in disorder pathophysiology. *NMR Biomed.* 2012; 25(9): 1073- 87.
- Singer W, Sletten D, Mandrekar J, Low P. Validation of a refined and abbreviated Composite Autonomic Symptom Score. *Neurology.* 2013; 80 (7 Supplement) S37. 001.
- Sletten DM, Suarez GA, Low PA, Mandrekar J, Singer W. COMPASS 31: a refined and abbreviated Composite Autonomic Symptom score. *Mayo Clin Proc.* 2012; 87(12): 1196-1201.
- Slomko J, Estévez-López F, Kujawski S, Zawadka-Kunikowska M, Tafil-Klawe M, Klawe JJ., *et al.* Autonomic phenotypes in Chronic Fatigue Syndrome (CFS) are associated with illness severity: A Cluster Analysis. *J. Clin. Med.* 2020; 9(8): 2531.
- 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): 860-63.
- Smith AG, Lessard M, Reyna S, Doudova M, Singleton JR. The diagnostic utility of SUDOSCAN for distal symmetric peripheral neuropathy. *J Diabetes Complications.* 2014; 28(4): 511- 16.
- Smith MEB, Haney E, McDonagh M, Pappas M, Daeges M, Wasson N., *et al.* 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(12): 841- 50.
- Snell CR, Stevens SR, Davenport TE, Van Ness JM. Discriminative validity of metabolic and workload measurements for identifying people with Chronic Fatigue Syndrome. *Phys Ther.* 2013; 93(11): 1484- 92.
- Solomons W. Narratives of young people living with a diagnosis of Chronic Fatigue Syndrome/Myalgic Encephalomyelitis (CFS/ME). [doctoral Thesis]. London: University of Hertfordshire; 2016. p: 41.
- Son CG. Review of the prevalence of chronic fatigue worldwide. *J Korean Oriental Med.* 2012; 33(2): 25- 33.

- 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. *Autoimmunity Reviews*. 2018; 17(6): 601- 09.
- Spath M, Welzel D, Farber L. Treatment of Chronic Fatigue Syndrome with 5-HT₃ receptor antagonists preliminary results. *Scandinavian Journal of Rheumatology Supplement*. 2000; 113(3): 72- 7.
- Spiegel MR, Stephens LJ. *Statistics*. 4th edition. New York: McGraw-Hill; 2007.
- Spitzer WO. State of science 1986: quality of life and functional status as target variables for research. *J Chronic Dis*. 1987; 40(6): 465- 71.
- Stanculescu D, Larsson L, Bergquist J. Hypothesis: mechanisms that prevent recovery in prolonged ICU patients also underlie Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS). *Front. Med*. 2021; 8: 628029.
- Statistics Canadá. Canadian Community Health Survey, 2014. Recuperado de <http://www.statcan.gc.ca/daily-quotidien/150617/dq150617b-eng.htm> (consultado el 10 Febrero de 2020).
- Stephens C. Summary review: the dysfunctional autonomic nervous system in ME/CFS. The ME Association. 2018.
- 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.
- Stoothoff J, Gleason K, Mc Manimen S, Thorpe T, Jason LA. Subtyping patients with Myalgic Encephalomyelitis (ME) and Chronic Fatigue Syndrome (CFS) by course of illness. *J Biosens Biomark Diagn*. 2017; 2(1): 1- 16.
- Suarez GA, Opfer-Gehrking TL, Offord KP, Atkinson EJ, O'Brien PC, Low PA. The Autonomic Symptom Profile: a new instrument to assess autonomic symptoms. *Neurology*. 1999; 52(3): 523- 28.
- Sulheim D, Fagermoen E, Sivertsen ØS, Winger A, Wyller VB, Glenne M. Cognitive dysfunction in adolescents with chronic fatigue: a cross-sectional study. *Arch Dis Child*. 2015; 100: 838- 44.
- Sullivan K, Younger J, Cella D, Chu L, Cook DB, DeLuca J., *et al.* Common Data Elements for ME/CFS. 2017.
- Sweetman E, Noble A, Edgar C, Mackay A, Helliwell A, Vallings R., *et al.* Current research provides insight into the biological basis and diagnostic potential for Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS). *Diagnostics (Basel)*. 2019; 9(3): 73.

Symposium. 'Epidemic neuromyasthenia' 1934-1977: current approaches. Proceedings of a symposium held by the Council of the Royal Society of Medicine. *Postgrad Med J.* 1978; 54(637): 705- 74.

T

Tak LM, Cleare AJ, Ormel J, Manoharan A, Kok IC, Wessely S., *et al.* Meta-analysis and meta-regression of hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity in functional somatic disorders. *Biol Psychol.* 2011; 87(2): 183- 94.

Tanaka S, Kuratsune H, Hidaka Y, Hakariya Y, Tatsumi KI, Takano T., *et al.* Autoantibodies against muscarinic cholinergic receptor in Chronic Fatigue Syndrome. *Int J Mol Med.* 2003; 12(2): 225- 30.

Targum SD. Cortisol response during different anxiogenic challenges in panic disorder patients. *Psychoneuroendocrinology.* 1992; 17(5): 453- 8.

Terol-Cantero MC, Cabrera-Peron V, Martín-Aragón M. Revisión de estudios de la Escala de Ansiedad y Depresión Hospitalaria (HAD) en muestras españolas. *Anales de psicología.* 2015; 31(2): 494- 503.

Tijero B. Estudio del sistema nervioso vegetativo como biomarcador de sinucleinopatías. [Tesis doctoral]. Bilbao: Universidad del País Vasco (Facultad de Medicina y Odontología); 2016. p: 56 - 70.

Tirapu J. La evaluación neuropsicológica. The neuro-psychological assessment. *Psychosocial Intervention.* 2007; 16 (2): 189- 211.

Tölle M, Freitag H, Antelmann M, Hartwig J, Schuchardt M, van der Giet M., *et al.* Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: efficacy of repeat immunoadsorption. *J. Clin. Med.* 2020; 9(8): 2443.

Tomas C, Newton J, Watson S. A review of Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis function in Chronic Fatigue Syndrome. *Neuroscience.* 2013; 2013: 784520.

Tomas C, Brown A, Strassheim V, Elson J, Newton J, Manning P. Cellular bioenergetics is impaired in patients with Chronic Fatigue Syndrome. *PLoS ONE.* 2017; 12(10): e0186802.

Tomas C, Newton J. Metabolic abnormalities in Chronic Fatigue Syndrome/Myalgic Encephalomyelitis: a mini-review. *Biochem. Soc. Trans.* 2018; 46(3): 547- 53.

Tomas C, Brown AE, Newton JL, Elson JL. Mitochondrial complex activity in permeabilised cells of Chronic Fatigue Syndrome patients using two cell types. *PeerJ.* 2019; 7(19): e6500.

Tomic S, Brkic S, Lendak D, Maric D, Stojanoska MM, Mikic AN. Neuroendocrine disorder in Chronic Fatigue Syndrome. *Turk J Med Sci.* 2017; 47(4): 1097- 1103.

Toriello M, González-Quintanilla V, Pascual J. El sistema glinfático y su implicación en las enfermedades del sistema nervioso. *Medicina Clínica.* 2021; 156(7): 339- 43.

Torpy DJ, Bachmann AW, Grice JE, Fitzgerald SP, Phillips PJ, Whitworth JA., *et al.* Familial corticosteroid-binding globulin deficiency due to a novel null mutation: association with fatigue and relative hypotension. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001; 86(8): 3692- 700.

Torpy DJ, Bachmann AW, Gartside M, Grice JE, Harris JM, Clifton P., *et al.* Association between Chronic Fatigue Syndrome and the corticosteroid-binding globulin gene ALA SER224 polymorphism. *Endocr Res.* 2004; 30(3): 417- 29.

Tortorolo P, Vanini G. Nuevos conceptos sobre la generación y el mantenimiento de la vigilia. *Rev Neurol.* 2010; 50(12): 747- 58.

Torres-Harding S, Sorenson M, Jason L, Maher K, Fletcher MA, Reynolds N., *et al.* The associations between basal salivary cortisol and illness symptomatology in Chronic Fatigue Syndrome. *J Appl Biobehav Res.* 2008; 13: 157- 80.

Treister R, O'Neil K, Downs HM, Oaklander AL. Validation of the composite autonomic symptom scale 31 (COMPASS-31) in patients with and without small fiber polyneuropathy. *Eur J Neurology.* 2015; 22(7): 1124- 30.

Tsai SY, Chen H-J, Lio C-F, Kuo C-F, Kao A-C, Wang W-S., *et al.* Increased risk of Chronic Fatigue Syndrome in patients with inflammatory bowel disease: a population-based retrospective cohort study. *J Transl Med.* 2019; 17(1): 55.

Twisk F, Maes MA. 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. *Neuroendocrinol Lett.* 2009; 30(3): 284- 99.

Twisk F. Myalgic Encephalomyelitis (ME) or What?. An operational definition. *Diagnostics (Basel).* 2018; 8(3): 64.

Twisk F. Myalgic Encephalomyelitis or What?. The International Consensus Criteria. *Diagnostics (Basel).* 2019; 9(1): 1.

U

Underhill RA. Myalgic Encephalomyelitis, Chronic Fatigue Syndrome: an infectious disease. *Medical Hypotheses.* 2015; 85(6): 765- 73.

Unger ER, Lin JS, Brimmer DJ, Lapp CW, Komaroff AL, Nath A., *et al.* CDC Grand Rounds: Chronic Fatigue Syndrome — Advancing Research and Clinical Education. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2016; 65: 1434– 38.

Unger ER, Lin JMS, Tian H, Natelson BH, Lange G, Vu D., *et al.* Multi-Site clinical assessment of Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome (MCAM): design and implementation of a prospective/retrospective rolling cohort study. *Am J Epidemiol.* 2017; 185(8): 617- 26.

V

Valdez AR, Hancock EE, Adebayo S, Kiernicki DJ, Proskauer D, Attewell JR., *et al.* Estimating prevalence, demographics, and costs of ME/CFS using large scale medical claims data and machine learning. *Front. Pediatr.* 2019; 6: 412.

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; 6: 349.

van Campen CLMC, Rowe PC, Visser FC. Cerebral blood flow remains reduced after tilt testing in Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome patients. *Clin Neurophysiol Pract.* 2021; 6: 245- 55.

Van Cauwenbergh D, Nijs J, Kos D, Van Weijnen L, Struyf F, Meeus M. Malfunctioning of the autonomic nervous system in patients with Chronic Fatigue Syndrome: a systematic literature review. *European Journal of Clinical Investigation.* 2014; 44(5): 516- 26.

van der Schaaf ME, De Lange FP, Schmits IC, Geurts DEM, Roelofs K, van der Meer JWM., *et al.* Prefrontal structure varies as a function of pain symptoms in Chronic Fatigue Syndrome. *Biol Psychiatry.* 2017; 81(4): 358- 65.

Van Deusen E. Observations on a form of nervous prostration (neurasthenia) culminating in insanity. *Am J Insan.* 1869; 25(4): 445- 61.

VanElzakker MB. Chronic Fatigue Syndrome from vagus nerve infection: a psychoneuroimmunological hypothesis. *Med Hypotheses.* 2013; 81(3): 414- 23.

VanElzakker MB, Brumfield SA, Lara Mejia PS. Neuroinflammation and cytokines in Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS): a critical review of research methods. *Front Neurol.* 2019; 9: 1033.

VanNess JM, Stevens SR, Bateman L, Stiles TL, Snell CR. Postexertional Malaise in women with Chronic Fatigue Syndrome. *Journal Womens Health (Larchmt).* 2010; 19(2): 239- 44.

Vassallo CM, Feldman E, Peto T, Castell L, Sharpley AL, Cowen PJ. Decreased tryptophan availability but normal post-synaptic 5-HT receptor sensitivity in Chronic Fatigue Syndrome. *Psychological Medicine.* 2001; 31(4): 585- 91.

Veasley C, Clare D, Clauw DJ, Cowley T, Nguyen RH, Reinecke P., *et al.* Impact of chronic overlapping pain conditions on public health and the urgent need for safe and effective treatment: 2015 analysis and policy recommendations. *Chronic Pain Res Allian.* 2015.

Vercruyse P, Vieau D, Blum D, Petersén Å, Dupuis L. Hypothalamic alterations in neurodegenerative diseases and their relation to abnormal energy metabolism. *Front. Mol. Neurosci.* 2018; 11: 2.

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.

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.

Vicente-Herrero MT, Delgado-Bueno S, Bandrés-Moyá F, Ramírez Iñiguez de la Torre MV, Capdevila-García L. Valoración del dolor. Revisión comparativa de escalas y cuestionarios. *Rev Soc Esp Dolor.* 2018; 25(4): 228- 36.

Volpicelli LA, Levey AI. Muscarinic acetylcholine receptor subtypes in cerebral cortex and hippocampus. *Prog. Brain Res.* 2004; 145: 59- 66.

W

Watanabe Y, Evengard B, Natelson BH, Jason LA, Kuratsune H. *Fatigue Science for Human Health.* Springer. 2008.

Wojcik W, Armstrong D, Kanaan R. Is Chronic Fatigue Syndrome a neurological condition?. A survey of UK neurologists. *Journal of Psychosomatic Research.* 2011; 70(6): 573- 74.

Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, Goldenberg DL, Häuser W, Katz RS., *et al.* Fibromyalgia criteria and severity scales for clinical and epidemiological studies: a modification of the ACR Preliminary Diagnostic Criteria for Fibromyalgia. *J Rheumatol.* 2011; 38(6): 1113- 22.

Woolf CJ. Evidence for a central component of post-injury pain hypersensitivity. *Nature.* 1983; 306(5944): 686- 8.

Working Group of the Royal Australasian College of Physicians. Chronic Fatigue Syndrome. Clinical practice guidelines - 2002. *Med J Aust.* 2002; 6: 176 Suppl: S23-56.

World Health Organization. International Classification of Diseases and Related Health Problems. 8th rev (ICD-8). Diseases of the nervous system; Encephalomyelitis (chronic) (myalgic, benign) (Code 323). Geneva (Switzerland): WHO; 1969: 2; 173.

World Health Organization. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems. 9th rev (ICD-9). Diseases of the nervous system (320-359); Encephalomyelitis. Geneva (Switzerland): WHO; 1978; 121.

World Health Organization. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems. 10th rev (ICD-10). Chapter VI: Disease central nervous (G00 - G99); Postviral Fatigue Syndrome/Benign Myalgic Encephalomyelitis (Code G93.3). Geneva (Switzerland): WHO; 2008.

World Health Organization. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems. 11th rev (ICD-11). Chapter VIII: Diseases of the nervous system (Other disorders of the nervous system); Postviral Fatigue Syndrome/Benign Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome (Code 8E49). Geneva (Switzerland): WHO; 2020.

World Health Organization. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems. 10th rev (ICD-10). Chapter XVIII (R00-R99): "Symptoms, signs and abnormal clinical and laboratory findings, not classified elsewhere"; Malaise and fatigue (Code R53). Geneva (Switzerland): WHO; 2008.

Wyller VB. The pathophysiology of Chronic Fatigue Syndrome in adolescents. [doctoral Thesis]. Oslo: Oslo University (Faculty of Medicine); 2007. p: 86- 90.

Wyller VB, Eriksen HR, Malterud K. Can sustained arousal explain the Chronic Fatigue Syndrome?. *Behavioral and Brain Functions*. 2009; 5: 10.

Wyller VB, Evang JA, Godang K, Solhjell KK, Bollerslev J. Hormonal alterations in adolescent Chronic Fatigue Syndrome. *Acta Paediatr*. 2010; 99(5): 770- 3.

Wyller VB, Vitelli V, Sulheim D, Fagermoen E, Winger A, Godang K., *et al*. Altered neuroendocrine control and association to clinical symptoms in adolescent Chronic Fatigue Syndrome: a cross-sectional study. *J Transl Med*. 2016; 14(1): 121.

Y

Yamamoto S, Ouchi Y, Onoe H, Yoshikawa E, Tsukada H, Takahashi H., *et al*. Reduction of serotonin transporters of patients with Chronic Fatigue Syndrome. *Brain Imaging*. 2004; 15(17): 2571- 74.

Yamamoto S, Ouchi Y, Nakatsuka D, Tahara T, Mizuno K, Tajima S., *et al*. Reduction of [11C](+)-3-MPB binding in brain of Chronic Fatigue Syndrome with serum autoantibody against muscarinic cholinergic receptor. *PLoS One*. 2012; 7(12): e51515.

Yang T, Yang Y, Wang D, Li C, Qu Y, Guo J., *et al*. The clinical value of cytokines in Chronic Fatigue Syndrome. *J Transl Med*. 2019; 17(1): 213.

Yamashita M, Yamamoto T. Excessive brain tryptophan and kynurenic acid lead to abnormal social behavior in central fatigue induced by chronic sleep disorder. *International Journal of Psychophysiology*. 2014; 94(2): 229- 30.

Yamashita M, Yamamoto T. Tryptophan circuit in fatigue: from blood to brain and cognition. *Brain Res*. 2017; 1675: 116- 26.

Yamashita M. Potential role of neuroactive tryptophan metabolites in central fatigue: Establishment of the fatigue circuit. *International Journal of Tryptophan Research*. 2020; 13: 1- 15.

Yela M, Dpto de I+D+I de TEA ediciones. TP-R. Toulouse-Piéron-Revisado, prueba perceptiva y de atención. 8ª edición. Madrid: TEA ediciones; 2013.

Yunus MB. Central Sensitivity Syndromes: a new paradigm and group nosology for Fibromyalgia and overlapping conditions, and the related issue of disease versus illness. *Semin Arthritis Rheum*. 2008; 37(6): 339- 52.

Z

Zdunek M, Jason LA, Evans M, Jantke R, Newton JL. A cross cultural comparison of disability and symptomatology associates with CFS. *International Journal of Psychology and Behavioral Sciences*. 2015; 5(2): 98- 107.

Zhu L, Zhao X, Zeng P, Zhu J, Yang S, Liu A., *et al*. Study on autonomic dysfunction and metabolic syndrome in Chinese patients. *J Diabetes Investig*. 2016; 7: 901- 7.

Zigmond AS, Snaith RP. The Hospital Anxiety and Depression Scale. *Acta Psychiatr Scand*. 1983; 67(6): 361- 70.

IX. ANEXOS

Anexo 1.

Propuesta de un protocolo de identificación y estudio para SFC/EM

Se propone el siguiente protocolo de actuación para el análisis del sujeto que se presenta en la consulta médica refiriendo una fatiga crónica de 6 meses o más de evolución, bien sea continua o intermitente, con dificultades en las tareas diarias. La aplicación de un cuestionario autoadministrado de veinte ítems para orientación diagnóstica, como primer paso, se detalla a continuación.

Indique si sufre alguno de estos síntomas, marque UNA SOLA RESPUESTA con una X.

1.¿Ciertas actividades en la vida diaria, como subir escaleras o seguir una conferencia, le dejan agotado?.

1.SI

2.NO

2.Pequeños esfuerzos cotidianos, leer un libro o cargar la compra, ¿aumenta la intensidad de sus síntomas, experimentando una recaída?.

1.SI

2.NO

3.Tras una actividad diaria de cierta intensidad, como limpiar la casa o un paseo largo, ¿necesita un periodo de recuperación prolongado, al menos 24 horas, o más?.

1.SI

2.NO

4.¿Tiene falta de aguante, de resistencia (“quiero pero no puedo”) de tal forma que sus actividades se han reducido al menos un 50% respecto antes de aparecer sus síntomas?.

1.SI

2.NO

5.¿Tiene dolor?.

1.SI *indique tipo:

2.NO

6.¿Padece de trastornos del sueño, ejemplo: insomnio, duerme en exceso, sensación de agotamiento tras despertarse, necesidad de siestas a medio día?.

1.SI *indique tipo:

2.NO

7.¿Tiene problemas cognitivos, ejemplo: atención, recordar cosas a corto plazo, dificultades para tomar decisiones?.

1.SI *indique tipo:

2.NO

8.¿Le molestan estímulos como: luces, ruidos, olores?.

1.SI *indique tipo:

2.NO

9.¿Tiene debilidad muscular?.

1.SI

2.NO

10.¿Tiene mayor susceptibilidad a infecciones virales con tiempo de recuperación prolongado?.

1.SI

2.NO

11.¿Padece de problemas gastrointestinales, ejemplo: estreñimiento, diarrea, sensación de hinchazón?.

1.SI *indique tipo:

2.NO

12.¿Padece de problemas genitourinarios, ejemplo: micciones frecuentes, escozor continuo al orinar, dificultades al vaciar la vejiga, impotencia?.

1.SI *indique tipo:

2.NO

13.¿Padece de intolerancias, ejemplo: alimentos, medicamentos, químicos?.

1.SI *indique tipo:

2.NO

14.¿Padece de síntomas similares a la gripe (dolor muscular, fiebre, dolor de cabeza, malestar general)?.

1.SI *indique tipo:

2.NO

15.¿Padece de alteraciones cardiovasculares, ejemplo: palpitaciones, arritmias, bajadas de tensión?.

1.SI *indique tipo:

2.NO

16.¿Tiene problemas respiratorios, ejemplo: sensación de falta de aire?.

1.SI *indique tipo:

2.NO

17.¿Tiene sensación de sufrir fiebre?.

1.SI

2.NO

18. ¿Tiene intolerancia a cambios de temperatura?.

1.SI

2.NO

19. Al pasar de estar tumbado en la cama a ponerse en pie, ¿se marea?.

1.SI

2.NO

20. ¿Ha notado algún tipo de bulto en su cuerpo?.

1.SI

2.NO

Una vez obtenida esta información, en esta primera consulta también hay que recoger:

1. Antecedentes familiares (padecimiento de Fibromialgia, SFC/EM, enfermedades autoinmunes...etc).
2. Conocer el debut de la sintomatología y en qué contexto se ha producido (infeccioso, tóxico, traumático, situación de estrés, etc).
3. Saber los fármacos que estuviera tomando.
4. Exploración física. Registrar las variables antropométricas como el peso y la altura para calcular el índice de masa corporal, junto a la toma de temperatura corporal, frecuencia cardiaca y presión arterial, auscultación y exploración neurológica rutinaria. Se debe determinar asimismo la funcionalidad mediante la Escala Karnofsky.

Los síntomas tienen que tratar de objetivarse: para la fatiga y el dolor se emplea una escala EVA, en una línea vertical el sujeto marca la percepción del fenómeno en los últimos seis meses, 0= ausente, 100 mm= máximo, luego se mide con una regla. Puede completarse con un diagrama anatómico de dolor (Anexo 6), donde se indique la región o regiones dolorosas, zonas de máximo dolor y probable causa. Para terminar esta sesión inicial se complementa con una analítica general de sangre y orina (Anexo 12), junto a un electrocardiograma en reposo y Rx de tórax.

Una vez obtenidos los resultados de este conjunto evaluativo de pruebas, y sino se pudiera explicar la severa fatiga física y mental del paciente, se procederá con otra sesión indagando en la sintomatología. Para ello se deben realizar los siguientes cuestionarios autoadministrados:

- **Sueño:** Cuestionario Pittsburgh (Anexo 7).
- **Sistema Nervioso Autónomo:** Cuestionario COMPASS-31 (Anexo 8).
- **Ansiedad y Depresión:** Escala de Ansiedad y Depresión Hospitalaria (HAD) (Anexo 9).

Asimismo pruebas específicas, como el estudio de la atención. Se trata de test muy cómodos, de rápida aplicación en consulta, los mismos se deben realizar en una sala tranquila y en silencio:

- **Cuestionario MoCa** (5 - 10 minutos) (Anexo 10). Estudia las siguientes habilidades: atención, concentración, funciones ejecutivas (incluyendo la capacidad de abstracción), memoria, lenguaje, capacidades visuoespaciales, cálculo y orientación.
- **Test Toulouse-Piéron** (10 minutos) (Anexo 11). Evalúa la atención sostenida mediante un índice que permite clasificar los sujetos en diferentes tipos. También se debe registrar la fatigabilidad (fatiga pretest vs. posttest con la escala EVA) y la percepción tras el esfuerzo (Escala Borg modificada).

Tras esta segunda sesión, se tendrá una visión precisa de las características del paciente. Si tras esta extensa evaluación, se continúa sin conocer la filiación del proceso que sufre el sujeto, el médico se verá en la necesidad de profundizar en hallazgos clínicos previos, ej: fatiga, dolor, mareos, febrícula...etc. Un aspecto a resaltar lo constituye el análisis del cuestionario diasutonómico COMPASS-31 junto a la tensión arterial, asimismo de sueño, ansiedad y depresión para derivar al paciente a una interconsulta. Con frecuencia los sujetos deberán ser estudiados en una unidad de disautonomía y sueño. La presencia habitual de palpitaciones, arritmias, sensación de falta de aire necesitarán una evaluación cardiorrespiratoria (ecocardiograma, espirometría, etc). Los problemas emocionales, especialmente ligados a la ansiedad y depresión, desempeñan un aspecto relevante a determinar por parte de psiquiatría. Los síntomas como se ha expuesto son heterogéneos y crónicos necesitando en muchos casos la colaboración de diversas especialidades (ej: alergología, reumatología, medicina interna, etc) para dar respuesta a la severa debilidad que se nos plantea.

Anexo 2.

Autorización del Comité de Ética (CEISH-UPV/EHU)

1. Estudio mediante RMN-funcional (morfometría, tractografía, espectroscopía y BOLD) en pacientes diagnosticados de Síndrome de Fatiga Crónica/Encefalomiелitis Miálgica.

 <p>NAZIOARTEKO BIKANTASUN CAMPUSA CAMPUS DE EXCELENCIA INTERNACIONAL</p>	<p>IKERKETA SAILEKO ERREKTOREORDETZA VICERRECTORADO DE INVESTIGACIÓN</p>
<p>GIZAKIEKIN ETA HAUEN LAGIN ETA DATUEKIN EGINDAKO IKERKETEI BURUZKO ETIKA BATZORDEAREN (GIEB-UPV/EHU) TXOSTENA</p> <p>M^a Jesús Marcos Muñoz andreak, Universidad del País Vasco/Euskal Herriko Unibertsitateko (UPV/EHU) GIEBeko idazkari gisa,</p>	<p>INFORME DEL COMITÉ DE ÉTICA PARA LAS INVESTIGACIONES CON SERES HUMANOS, SUS MUESTRAS Y SUS DATOS (CEISH-UPV/EHU)</p> <p>M^a Jesús Marcos Muñoz como Secretaria del CEISH de la Universidad del País Vasco/Euskal Herriko Unibertsitatea (UPV/EHU)</p>
<p>ZIURTATZEN DU</p> <p>Ezen gizakiek in egindako ikerkuntzaren etika batzorde honek, GIEB-UPV/EHU, (2014/2/17ko 32. EHAA) Balloetsi duela ondoko ikertzailearen proposamen hau: José Vicente Lafuente Sanchez andreak, M10_2016_137, honako ikerketa proiektu hau egiteko: "Estudio mediante RMN-funcional (morfometría, tractografía, espectroscopía y BOLD) en pacientes diagnosticados de Síndrome de Fatiga Crónica/Encefalomiелitis miálgica"</p> <p>Eta aintzat hartuta ezen</p> <ol style="list-style-type: none">1. Ikerketa justifikatuta dago, bere helburuel esker jakintza aragotu eta gizarteari onura ekarriko baitio, ikerlanak lekartzakeen eragozpen eta arriskuak arazoizko izanik.2. Ikertzaile taldearen gaitasuna eta erabilgarri dituzten baliabideak aproposak dira proiektua gauzatzeko.3. Ikerketaren planteamendua bat dator era honetako ikerkuntza egin ahal izateko baldintza metodologiko eta etikoekin, ikerkuntza zientifikoaren praktika egokien irizpideei jarraiki.4. Indarreko arauak betetzen ditu, ikerketa egin ahal izateko baimenak, akordioak edo hitzarmenak barne. <p>Aldere Txostena eman du 2016ko urriaren 27an egin duen bileran (80/2016akta) aipatutako ikerketa proiektua ondoko ikertzaileek osatutako taldeak egin dezan:</p>	<p>CERTIFICA</p> <p>Que este Comité de Ética para la Investigación con Seres Humanos, CEISH-UPV/EHU, BOPV 32, 17/2/2014, Ha evaluado la propuesta del investigador: D. José Vicente Lafuente Sanchez, M10_2016_137, para la realización del proyecto de investigación: "Estudio mediante RMN-funcional (morfometría, tractografía, espectroscopía y BOLD) en pacientes diagnosticados de Síndrome de Fatiga Crónica/Encefalomiелitis miálgica"</p> <p>Y considerando que,</p> <ol style="list-style-type: none">1. La investigación está justificada porque sus objetivos permitirán generar un aumento del conocimiento y un beneficio para la sociedad que hace asumibles las molestias y riesgos previsibles.2. La capacidad del equipo investigador y los recursos disponibles son los adecuados para realizarla.3. Se plantea según los requisitos metodológicos y éticos necesarios para su ejecución, según los criterios de buenas prácticas de la investigación científica.4. Se cumple la normativa vigente, incluidas las autorizaciones, acuerdos o convenios necesarios para llevarla a cabo. <p>Ha emitido en la reunión celebrada el 27 de octubre de 2016 (acta 80/2016), INFORME FAVORABLE a que dicho proyecto de investigación sea realizado, por el equipo investigador:</p>
<p>Iñigo Murga José Vicente Lafuente Sánchez</p>	<p>Iñigo Murga José Vicente Lafuente Sánchez</p>
<p>Eta halaxe sinatu du Leioan, 2016ko azaroaren 16an</p>	<p>Lo que firmo en Leioa, a 16 de noviembre de 2016</p>
 <p>M^a Jesús Marcos Muñoz GIEB-UPV/EHUko idazkari teknikoak Secretaria Técnica del CEISH-UPV/EHU</p> 	
<p>susi.marcos@ehu.es www.ehu.es/CEID</p>	<p>BIZKAIKO CAMPUSA CAMPUS DE BIZKAIA Sarriena Auzoa, 2/g 48940 LEIOA</p>

2. Modificación relevante al proyecto previo, inclusión de nuevas pruebas a un subgrupo de la muestra inicial.

El Comité de Ética para la Investigación con Seres Humanos, CEISH UPV/EHU BOPV 32, 17/02/2014 establece que:

En fecha 16 de noviembre de 2016 (ACTA 80/2016, de 27 de octubre), emite INFORME FAVORABLE al proyecto "Estudio mediante RMN-funcional (morfometría, tractografía, espectroscopía y BOLD) en pacientes diagnosticados de Síndrome de Fatiga Crónica/Encefalomiелitis miálgica".

Con fecha 17 de junio de 2019, el investigador responsable solicita una modificación relevante al proyecto ya aprobado:

- *Inclusión de nuevas pruebas a un subgrupo de la muestra inicial.*

El CEISH **ACUERDA informar favorablemente** sobre la modificación relevante solicitada por D. José Vicente Lafuente Sánchez, en la sesión celebrada el 28 de junio de 2019 (Acta 114/2019), como consta en el expediente M10_2016_137MR1_LAFUENTE SÁNCHEZ.

En Leioa, a 17 de septiembre de 2019

MARIA
JESUS
MARCOS
MUÑOZ

Firmado
digitalmente por
MARIA, JESUS
MARCOS MUÑOZ
Fecha: 2019.09.18
11:18:00 +02'00'

Secretaría del CEISH de la UPV/EHU

Anexo 3.

Consentimiento informado



HOJA DE INFORMACIÓN DEL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

Estudio mediante RMN-funcional cerebral (morfometría, tractografía, espectroscopia y BOLD) en pacientes diagnosticados de Síndrome de Fatiga Crónica/Encefalomiелitis Miálgica.

1. Investigador principal (IP)

Prof. Dr. José-Vicente Lafuente Sánchez (Médico, Catedrático de Anatomía Humana, Departamento de Neurociencias, Universidad del País Vasco-Euskal Herriko Unibertsitatea). Contacto: josevicentelafuente@gmail.com

2. Doctorando

Iñigo Murga Gandasegui (Médico y Odontólogo. Master en Neurociencias. Posgrado Universitario en Investigación del Dolor. Doctorando en el Departamento de Neurociencias, Universidad del País Vasco-Euskal Herriko Unibertsitatea). Contacto: imurgaresearchcfs@yahoo.com

3. Unidad de Disautonomía (Neurotek – Hospital San Juan de Dios)

Prof. Dr. Juan Carlos Gómez Esteban (Médico Neurólogo, Especialista en Disautonomía, Departamento de Neurociencias, Universidad del País Vasco-Euskal Herriko Unibertsitatea).

Hechos los cambios en el proyecto inicial (realizar una RMf funcional cerebral) en pacientes con SFC/EM, con fecha 17 de Septiembre de 2019, el Comité de Ética para la Investigación con Seres Humanos (CEISH – UPV/EHU), aprueba las nuevas pruebas a realizar.

Se le invitó a participar en un estudio sobre cambios en la volumetría, conectividad y metabolismo cerebral, mediante Resonancia magnética funcional, en personas afectadas con la patología de Síndrome de fatiga crónica / Encefalomiелitis miálgica(G93.3).

Tras los resultados de la 1ª Fase de caracterización clínica nos parece más adecuado plantear pruebas con menor esfuerzo, y fácil interpretación sobre la situación biológica de los afectados, lo cuál nos permite optimizar costos y resultados en este grupo de estudio.

Las pruebas a realizar se enfocan en aspectos también relevantes de la enfermedad; la autoinmunidad, alteraciones del sistema nervioso vegetativo (SNV) y endocrino (evaluación de la disfunción neuro-inmune-endocrina).

Antes que acepte participar en este estudio, es importante que comprenda por qué se va a realizar esta investigación y en qué consistirá.

Por favor, lea esta información con detenimiento. Puede preguntar todo lo que no entienda y solicitar más información. Tómese su tiempo si desea o no participar. Si acepta participar, el equipo investigador le pedirá que confirme por escrito que ha leído y comprendido la información contenida en este documento, que todas sus dudas han quedado resueltas y que acepta que sus datos sean recogidos, encriptados y usados para el estudio. Se le entregará una copia de este documento por si desea volver a consultarlo.

1.¿CUÁL ES EL OBJETIVO DE ESTE ESTUDIO?

1. Identificar un biomarcador, entendiendo como tal, cualquier rasgo o característica cualitativa o cuantitativa, o conjunto de ellas, que se modifican en los pacientes con esta patología.

2. Caracterización clínica de los enfermos con Síndrome de fatiga crónica / Encefalomiélitis miálgica (G93.3) empleando los Criterios de Consenso Internacional Fukuda et al., 1994 y Carruthers et al., 2011 y compararlos con la nueva propuesta de la Academy National of Sciences USA (Wright et al., 2015).

3. Estudio del sistema nervioso vegetativo (autónomo), mediante mesa basculante, y test del sudor.

4. Determinación de autoanticuerpos para saber si puede considerarse SFC/EM como una enfermedad autoinmune, y cuál es el papel del sistema adrenérgico respecto a otros sistemas implicados en los mecanismos de regulación homeostática.

5. Analizar si existe una alteración endocrina (midiendo el cortisol en saliva), en un test cognitivo de atención.

2.¿ESTOY OBLIGADO A PARTICIPAR?

Su participación en este estudio es completamente voluntaria. Puede negarse a participar en el mismo, sin tener que dar explicaciones y sin que ello tenga consecuencias.

3.¿QUÉ SUCEDERÁ SI PARTICIPO?

Tras la Fase clínica, se le invitará a participar en la 2ª Fase al objeto de estudiar posibles alteraciones en su sistema nervioso vegetativo y endocrino, así como determinación de anticuerpos contra proteínas que intervienen en mecanismos de control del medio interno y que pudieran orientarnos hacia la comprensión de parte de sus síntomas.

4.¿QUÉ TENGO QUE HACER?

Se trata de un estudio de investigación clínica, que nos ayudará a conocer mejor su proceso y los mecanismos de funcionamiento de su patología. Deberá seguir en todo momento las instrucciones del equipo investigador, que estará en permanente contacto con usted hasta finalizar el mismo. No tiene que modificar sus hábitos de vida. Mientras dure la investigación no podrá participar en otras.

Las pruebas que se le van a realizar son las siguientes:

1. Cuantificación de auto-anticuerpos mediante ELISA. En el suero de pacientes diagnosticados con SFC/EM, se determinarán proteínas (anticuerpos) frente a receptores de diversos neurotransmisores que participan en mecanismos de regulación del organismo. Bateria de anticuerpos: adrenérgicos (alfa-1), beta 2, muscarínicos (M1, M2, M3, M4, M5) y angiotensina (ATR1). Idénticos datos se obtendrán de grupos parejos de controles.

2. Test de sudor (SUDOSCAN). En manos y pies indica el grado de compromiso del SNAutónomo (simpático colinérgico).

3. Prueba de mesa basculante (Tilt test). Se le colocará en una mesa, con un electrocardiograma y registro continuo de su tensión arterial, para a continuación realizarle diversas pruebas o maniobras, al objeto de estudiar los mecanismos que regulan la misma.

4. Test de atención sostenida, midiendo cortisol en saliva, antes y después del mismo, analizando la respuesta al estrés.

5. ¿CUÁLES SON LOS INCONVENIENTES Y LOS RIESGOS DE PARTICIPAR?

Usted no cambiará ni sus hábitos de vida, ni el tratamiento o tratamientos que esté recibiendo, las pruebas se realizan en un medio hospitalario (Hospital San Juan de Dios - Santurce - Bizkaia) por profesionales especializados para las mismas (Unidad de Disautonomía-Neurotek) y disponiendo de los medios necesarios para solucionar las complicaciones que pudieran acontecer, en el caso de la venopunción los más habituales (hematomas), para mesa basculante habitualmente (mareos, cambios en la tensión arterial, malestar general, dolor de cabeza).

Todas las pruebas están validadas por el laboratorio de referencia en el caso de las analíticas y por el Prof. Dr. Juan Carlos Gómez (neurólogo especialista en disautonomía) para la mesa basculante y test del sudor.

6. ¿CUÁLES SON LAS VENTAJAS DE PARTICIPAR?

Los participantes **NO** van a obtener ningún beneficio económico directo relacionado con su participación en el estudio. Esperamos que la información resultante del mismo, ayude a mejorar los conocimientos científicos sobre la enfermedad, y con ello cambiar la perspectiva médica y social. Se facilitarán los resultados de esta fase a los participantes.

7. ¿SERÁ CONFIDENCIAL MI PARTICIPACIÓN EN ESTE ESTUDIO?

Si acepta formar parte del estudio, se protegerá su confidencialidad. Solo conocerán su nombre y datos personales el equipo investigador. Si fuera relevante para el desarrollo de la investigación, otras personas designadas por este equipo, accederán a sus datos de manera encriptada. Toda su documentación estará custodiada y destruida al finalizar este estudio. Usted se compromete a no reproducir ni difundir los documentos y la información que se le facilite.

8. ¿QUIÉN ORGANIZA Y SUBVENCIONA LA INVESTIGACIÓN?

Esta investigación se enmarca en los estudios de Doctorado en Neurociencias (2015-2021), en de la UPV-EHU. La financiación la realiza la Fundación Jesús de Gangoiti Barrera (Bilbao).

DERECHOS DE ACCESO, RECTIFICACIÓN, CANCELACIÓN Y OPOSICIÓN (ARCO)

Usted como titular de datos personales podrá ejercitar los derechos ARCO que de acuerdo a la ley son: de acceso, rectificación, cancelación y oposición respecto al tratamiento de sus datos personales. Asimismo podrá revocar en todo momento el consentimiento que haya otorgado y que fuere necesario para el tratamiento de sus datos personales. En caso de querer ejercerlos deberá hacer una solicitud al equipo investigador del presente proyecto de investigación.

Con toda la información obtenida se seguirá lo establecido en la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de "Protección de Datos de Carácter Personal". Si finalmente acepta participar en el estudio se le entregará un formulario de consentimiento para que autorice su inclusión en el mismo.

FORMULARIO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Estudio mediante RMN-funcional cerebral (morfometría, tractografía, espectroscopia y BOLD) en pacientes diagnosticados de Síndrome de Fatiga Crónica/Encefalomiélitis Miálgica.

YO (nombre/apellidos)

1.Confirmo que he leído y comprendido la hoja informativa con fecha..... Se me ha entregado una copia firmada y fechada de este formulario de consentimiento y la hoja de información para el paciente. Se me ha concedido tiempo y oportunidad de formular preguntas sobre el estudio, y todas ellas han quedado contestadas y aclaradas.

2.Comprendo que mi participación es voluntaria y que soy libre de retirar el consentimiento en cualquier momento, sin necesidad de ofrecer ninguna razón y sin que ello afecte a mis derechos legales.

3.Soy consciente de que, al participar en el estudio, se recogerán y procesarán datos personales confidenciales. Se me ha informado con detalle de los motivos por los que se recogen y procesan estos datos, de quién tendrá acceso a ellos, y se me ha explicado que tengo derecho a acceder a esta información y rectificarla.

4.Comprendo que mis ficheros médicos disociados, podrán ser revisados por las personas designadas por el equipo investigador, si fuera relevante para el desarrollo de la investigación. Concedo permiso a estas personas a acceder a estos ficheros.

5.Accedo a participar en este estudio de investigación clínica, de forma libre y voluntaria, conociendo todos sus detalles. Autorizo la recogida, procesamiento y transferencia encriptada de mis datos personales.

Con toda la información obtenida se seguirá lo establecido en la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de "Protección de Datos de Carácter Personal".

Fecha/Lugar.....

Fecha/Lugar

Nombre/Apellidos

Firma del participante

Firma del investigador

Anexo 4.

Cuestionario de historia clínica

1. Perfil sociodemográfico y epidemiológico

Fecha:

Hora:

Lugar:

Código participante:

Conteste y marque UNA SOLA RESPUESTA con una X.

1.Sexo.

1.Masculino

2.Femenino

2.Edad.

3.Estado civil.

1.Con pareja

2.Sin pareja

4.Estado familiar.

1.Con hijos

2.Sin hijos

5.Estudios.

1.Sin estudios

2.Primaria

3.Secundaria

4.Técnico

5.Superior

6.Master

7.Doctorado

6.Fumador.

1.SI

* indique número de paquetes semanales:

2.NO

7.Indique.

1.Peso:

2.Altura:

8. ¿En la escritura es?.

1. Diestro

2. Zurdo

9. Indique lugar de residencia habitual.

10. ¿Pertenece alguna asociación de enfermos con SFC?.

1. SI * indique cuál:

2. NO

11. ¿Qué enfermedades relevantes han sucedido en su vida?, al margen del Síndrome de fatiga crónica.

12. ¿Tiene algún familiar (padre, madre, hermano/a, hijo/a) con Síndrome de fatiga crónica?.

1. SI * indique cuál:

2. NO

13. Indique la CAUSA PRINCIPAL que ha originado su enfermedad de Síndrome de fatiga crónica.

1. Estrés crónico

2. Infecciosa

3. Tóxico ambiental

4. Traumatismo

5. Otras(indique):

6. Desconoce

14. ¿Cómo apareció su fatiga?.

1. Súbita

2. Progresiva

15. ¿Cuál ha sido la evolución del Síndrome de fatiga crónica desde su primer diagnóstico hasta la fecha actual?.

1. Mejorado

2. Empeorado

3. Estable

16. ¿A qué edad comenzó con una reducción notable, considerable en sus actividades profesionales, sociales y domésticas?.

17. ¿A qué edad le hicieron el primer diagnóstico de Síndrome de fatiga crónica?.

18. ¿Qué especialidad médica le realizó el diagnóstico?.

19. Tras esfuerzo, ¿cuál es su tiempo de recuperación?.

1. Menos de 24 horas

2. Al menos 24 horas

3. Más de 24 horas

20. En los últimos 6 meses, ¿qué le produjo mayor limitación funcional en su vida diaria?.

1. Dolor

2. Fatiga

3. Ambos

21. Actualmente, ¿puede mantener una actividad de 8 horas diarias?.

1. SI

2. NO

22. En el último año, ¿ha podido mantener una actividad de 8 horas diarias?

1. Si

2. NO

23. ¿Tiene reconocida alguna minusvalía por Síndrome fatiga crónica?.

1. SI *indique grado:

2. NO

24. ¿Tiene reconocida incapacidad laboral por Síndrome fatiga crónica?.

1. SI

2. NO

25. En caso afirmativo, ¿qué tipo de incapacidad laboral?.

1. Temporal

2. Permanente total

3. Permanente absoluta

4. Gran invalidez

26. Además de su Síndrome de fatiga crónica, en la actualidad; ¿qué otras enfermedades padece?.

27. En los últimos 6 meses, ¿qué fármacos tomó a diario?.

2. Cuestionario para Síndrome de Fatiga Crónica (Fukuda-1994)

Fecha:

Hora:

Lugar:

Código participante:

Como consecuencia de su enfermedad indique si sufre alguno de estos síntomas. Marque UNA SOLA RESPUESTA con una X.

1. ¿Padece de fatiga inexplicada que dura más de 6 meses?.

1.SI

2.NO

2. ¿Desaparece totalmente la percepción de su fatiga con el descanso?.

1.SI

2.NO

3. ¿Ocasiona la fatiga una reducción sustancial en sus actividades diarias (profesionales, educativas, sociales o personales)?.*Reducción sustancial: Disminución de sus actividades al menos un 50% respecto antes de aparecer su enfermedad.

1.SI

2.NO

4. ¿Padece de alteraciones en la concentración o en la memoria inmediata, que ocasionan una reducción sustancial en sus actividades diarias (profesionales, educativas, sociales o personales)?.

1.SI *indique tipo:

2.NO

5. ¿Tiene dolor de garganta?.

1.SI

2.NO

6. ¿Tiene dolor muscular?.

1.SI

2.NO

7. ¿Tiene dolor a la palpación de ganglios?.

1.SI

2.NO

8.¿Percibe dolor en diversas articulaciones pero no están inflamadas?.

1.SI

2.NO

9.¿Padece de dolor de cabeza?.

1.SI

2.NO

10.¿Tiene problemas con el sueño, ejemplo: sensación que se despierta agotado, duerme en exceso, no puede dormir, necesidades de siestas?.

1.SI *indique tipo:

2.NO

11.Un esfuerzo en su vida diaria, en ocasiones mínimo, ¿le genera malestar general de duración superior a 24 horas?.

1.SI

2.NO

3. Cuestionario para Encefalomiélitis Miálgica (Carruthers-2011)

Fecha:

Hora:

Lugar:

Código participante:

Como consecuencia de su enfermedad indique si sufre alguno de estos síntomas. Marque UNA SOLA RESPUESTA con una X.

1. ¿Tiene cansancio físico y mental en respuesta al esfuerzo, que puede aparecer inmediatamente o bien horas o días después, el cuál puede surgir con simples actividades de la vida diaria o pequeñas tareas mentales, originando debilidad?.

- 1.SI
- 2.NO

2. Tras esfuerzo físico y mental, ¿aumenta la intensidad de sus síntomas, experimentando una recaída en su enfermedad?.

- 1.SI
- 2.NO

3. Tras esfuerzo físico y mental, ¿necesita un periodo de recuperación prolongado, al menos 24 horas, o más?.

- 1.SI
- 2.NO

4. ¿Tiene falta de aguante, de resistencia ("quiero pero no puedo") de tal forma que sus actividades se han reducido al menos un 50% respecto antes de aparecer su enfermedad?.

- 1.SI
- 2.NO

5. ¿Tiene dolor?.

- 1.SI *indique tipo:
- 2.NO

6. ¿Padece de trastornos del sueño, ejemplo: insomnio, duerme en exceso, sensación de agotamiento tras despertarse, necesidad de siestas?.

- 1.SI *indique tipo:
- 2.NO

7. ¿Tiene problemas cognitivos, ejemplo: atención, recordar cosas a corto plazo, dificultades para tomar decisiones?.

- 1.SI *indique tipo:
- 2.NO

8.¿Le molestan estímulos como: luces, ruidos, olores?.

1.SI *indique tipo:

2.NO

9.¿Tiene debilidad muscular?.

1.SI

2.NO

10.¿Tiene mayor susceptibilidad a infecciones virales con tiempo de recuperación prolongado?.

1.SI

2.NO

11.¿Padece de problemas gastrointestinales, ejemplo: estreñimiento, diarrea, sensación de hinchazón?.

1.SI *indique tipo:

2.NO

12.¿Padece de problemas genitourinarios, ejemplo: micciones frecuentes, escozor continuo al orinar, dificultades al vaciar la vejiga, impotencia?.

1.SI *indique tipo:

2.NO

13.¿Padece de intolerancias, ejemplo: alimentos, medicamentos, químicos?.

1.SI *indique tipo:

2.NO

14.¿Padece de síntomas similares a la gripe (dolor muscular, fiebre, dolor de cabeza, malestar general)?.

1.SI

2.NO

15.¿Padece de alteraciones cardiovasculares, ejemplo: palpitaciones, arritmias, bajadas de tensión?.

1.SI *indique tipo:

2.NO

16.¿Tiene problemas respiratorios, ejemplo: sensación de falta de aire.?.

1.SI *indique tipo:

2.NO

17.¿Tiene sensación de sufrir fiebre?.

1.SI

2.NO

18.¿Tiene intolerancia a cambios de temperatura?.

1.SI

2.NO

4. Cuestionario para Enfermedad de Intolerancia al Esfuerzo (Clayton-2015)

Fecha:

Hora:

Lugar:

Código participante:

Como consecuencia de su enfermedad indique si sufre alguno de estos síntomas. Marque UNA SOLA RESPUESTA con una X.

1. ¿Padece de fatiga inexplicada que dura más de 6 meses?.

1.SI

2.NO

2. ¿Desaparece totalmente su fatiga con el descanso?.

1.SI

2.NO

3. ¿Ocasiona la fatiga una reducción sustancial en sus actividades diarias (profesionales, educativas, sociales o personales)?.*Reducción sustancial: Disminución de sus actividades al menos un 50% respecto antes de aparecer la sintomatología.

1.SI

2.NO

4. Un esfuerzo en su vida diaria, en ocasiones mínimo, ¿le genera malestar general con un periodo de recuperación prolongado, al menos 24 horas, o más?.

1.SI

2.NO

5. ¿Tiene problemas con el sueño, ejemplo: sensación que se despierta agotado, dificultad para conciliar el sueño, duerme en exceso, necesidad de siestas?.

1.SI *indique tipo:

2.NO

6. ¿Tiene problemas cognitivos, ejemplo: atención, memoria a corto plazo, dificultades para tomar decisiones?.

1.SI *indique tipo:

2.NO

7. ¿Se ha sentido débil, mareado, atontado, o ha tenido dificultad para pensar al levantarse desde una posición de sentado o acostado?.

1.SI *indique causa:

2.NO

Anexo 5.

Cuestionario DePaul

1. **Fatiga:** ítem (1).

1. Fatiga.

2. **Enfermedad posesfuerzo:** ítems (2 a 6).

2. Sensación de pesadez tras comenzar a hacer ejercicio. (Expresión: “estoy muerto/a”).

3. Al día siguiente, tras las actividades cotidianas, aparece dolor/fatiga.

4. Aparición de fatiga mental tras pequeños esfuerzos.

5. El mínimo ejercicio ocasiona cansancio/fatiga.

6. Físicamente agotado o enfermo después de actividad suave.

3. **Sueño:** ítems (7 a 12).

7. Sensación de “agotamiento al despertarse”.

8. Necesidad de una siesta durante el día.

9. Problemas para conciliar el sueño.

10. Problemas para permanecer dormido.

11. Levantarse temprano por la mañana (v.g. 3 am).

12. Dormir durante el día, permanecer despierto toda la noche.

4. **Dolor:** ítems (13 a 19).

13. Dolor muscular.

14. Poliartralgias.

15. Dolor ocular.

16. Dolor pecho..

17. Sensación de hinchazón.

18. Dolor abdominal/estomacal.

19. Dolor de cabeza.

5. **Neurocognitivo:** ítems (20 a 32).

20. Espasmos musculares.

21. Debilidad muscular.

22. Sensibilidad a los ruidos.

23. Sensibilidad a las luces brillantes.

24. Problemas para recordar cosas.

25. Dificultad para poner la atención en algo.

26. Dificultad para encontrar las palabras adecuadas para expresar los pensamientos.

27. Dificultad para entender las cosas.

28. Dificultad para hacer varias tareas a la vez.

29. Dificultad para enfocar la visión y/o atención.

30. Pérdida de la percepción de la profundidad.

31. Pensamiento lento.

32. Distracciones u olvidos.

6. Autonómico: ítems (33 a 39).

- 33. Problemas de vejiga.
- 34. Colon irritable.
- 35. Náuseas.
- 36. Sensación de inestabilidad
- 37. Dificultad para respirar.
- 38. Mareos o desmayos.
- 39. Palpitaciones/arritmias.

7. Neuroendocrino: ítems (40 a 49).

- 40. Ganancia o pérdida de peso sin proponértelo.
- 41. Pérdida de apetito.
- 42. Manos sudorosas.
- 43. Sudores nocturnos.
- 44. Extremidades frías.
- 45. Escalofríos o temblores.
- 46. Sensación de frío y/o calor sin una causa.
- 47. Sensación de temperatura corporal alta.
- 48. Sensación de temperatura corporal baja.
- 49. Intolerancia al alcohol.

8. Inmune: ítems (50 a 54).

- 50. Dolor de garganta.
- 51. Adenopatías dolorosas.
- 52. Fiebre ($\geq 38^{\circ}\text{C}$).
- 53. Síntomas similares a la gripe.
- 54. Sensación de enfermedad ante determinados olores, comida, fármacos o químicos.

La frecuencia y severidad son medidos con una escala Likert de 0 a 4.

La frecuencia; 0=no presente, 1=un poco de tiempo, 2=la mitad del tiempo, 3=la mayor parte del tiempo, 4=todo el tiempo.

La severidad; 0=sin síntomas, 1=leve, 2=moderado, 3=severo, 4=muy severo.

Anexo 6.

Diagrama anatómico de dolor

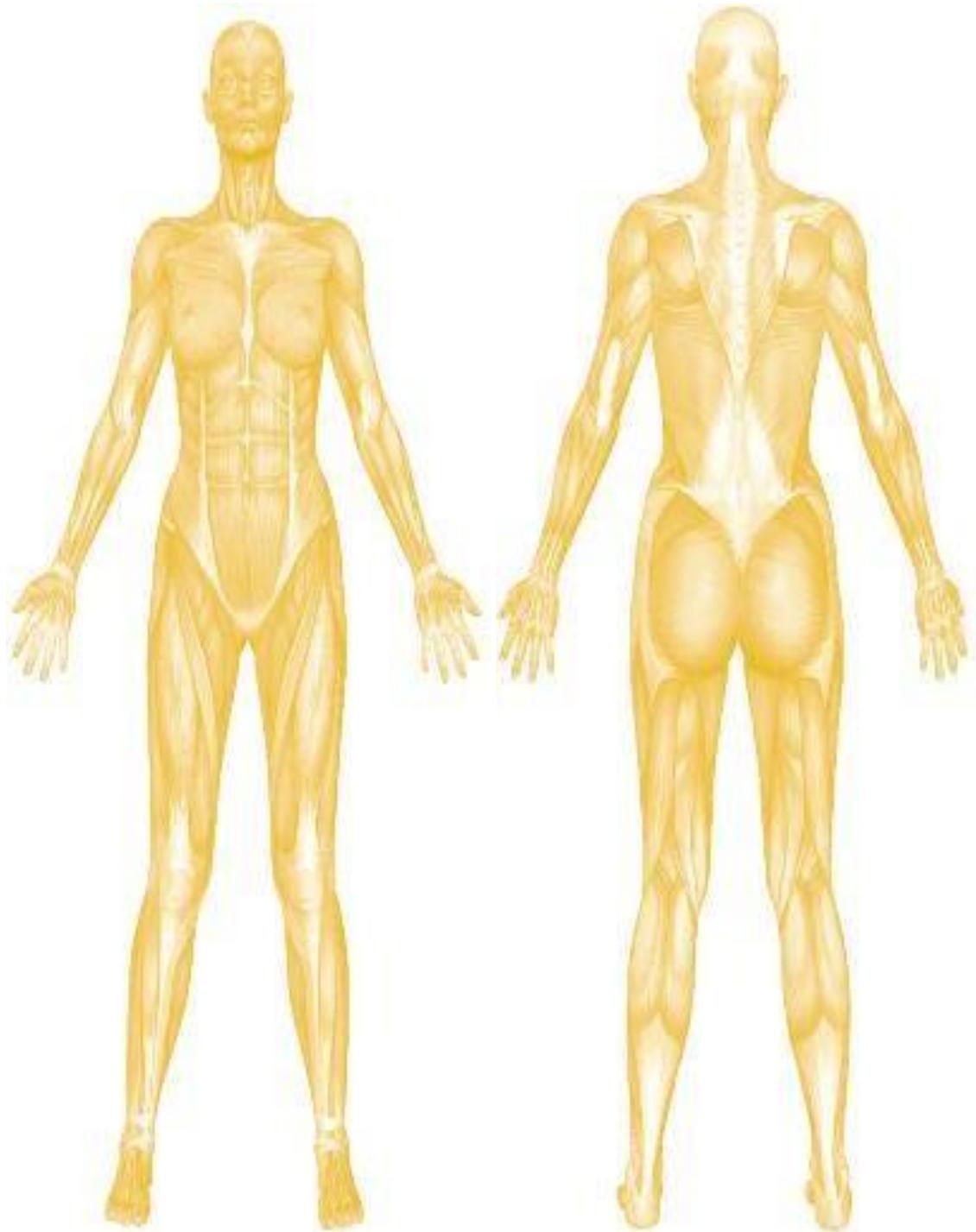
Fecha:

Hora:

Lugar:

Código participante:

1. Indique en el diagrama las zonas donde siente dolor, sombreando la parte afectada. Posteriormente marque con una cruz la zona que más le duele.



Anexo 7.

Cuestionario de calidad de sueño (Pittsburgh)

Fecha:

Hora:

Lugar:

Código participante:

Las siguientes cuestiones solo tienen que ver con sus hábitos de sueño durante el ÚLTIMO MES.

En sus respuestas debe reflejar cuál ha sido su comportamiento durante la mayoría de los días y noches del pasado mes. Por favor, conteste a todas las cuestiones.

1. Durante el último mes, ¿cuál ha sido, normalmente, su hora de acostarse?.

2. ¿Cuánto tiempo tardó en dormirse, normalmente, las noches del último mes? (Marque con una X).

Menos de 15 min Entre 16-30 min Entre 31-60 min Mas de 60 min

3. Durante el último mes, ¿a qué hora se ha levantado habitualmente por la mañana?.

4. ¿Cuántas horas calcula que habrá dormido verdaderamente cada noche durante el último mes?.

5. Durante el último mes, cuántas veces ha tenido usted problemas para dormir a causa de:

a) No poder conciliar el sueño en la primera media hora:

Ninguna vez en el último mes

Menos de una vez a la semana

Una o dos veces a la semana

Tres o más veces a la semana

b) Despertarse durante la noche o de madrugada:

Ninguna vez en el último mes

Menos de una vez a la semana

Una o dos veces a la semana

Tres o más veces a la semana

c) Tener que levantarse para ir al servicio:

Ninguna vez en el último mes

Menos de una vez a la semana

Una o dos veces a la semana

Tres o más veces a la semana

d) No poder respirar bien:

Ninguna vez en el último mes

Menos de una vez a la semana

Una o dos veces a la semana

Tres o más veces a la semana

e) Toser o roncar ruidosamente:

Ninguna vez en el último mes

Menos de una vez a la semana

Una o dos veces a la semana

Tres o más veces a la semana

f) Sentir frío:

Ninguna vez en el último mes

Menos de una vez a la semana

Una o dos veces a la semana

Tres o más veces a la semana

g) Sentir demasiado calor:

Ninguna vez en el último mes

Menos de una vez a la semana

Una o dos veces a la semana

Tres o más veces a la semana

h) Tener pesadillas o malos sueños:

Ninguna vez en el último mes

Menos de una vez a la semana

Una o dos veces a la semana

Tres o más veces a la semana

i) Sufrir dolores:

Ninguna vez en el último mes

Menos de una vez a la semana

Una o dos veces a la semana

Tres o más veces a la semana

j) Otras razones. Por favor descríbalas:

Ninguna vez en el último mes

Menos de una vez a la semana

Una o dos veces a la semana

Tres o más veces a la semana

6. Durante el último mes, ¿cómo valoraría en conjunto, la calidad de su sueño?.

Muy buena

Bastante buena

Bastante mala

Muy mala

7. Durante el último mes, ¿cuántas veces habrá tomado medicinas (por su cuenta o recetadas por el médico) para dormir?.

Ninguna vez en el último mes

Menos de una vez a la semana

Una o dos veces a la semana

Tres o más veces a la semana

8. Durante el último mes, ¿cuántas veces ha sentido somnolencia mientras conducía, comía o desarrollaba alguna otra actividad?.

Ninguna vez en el último mes

Menos de una vez a la semana

Una o dos veces a la semana

Tres o más veces a la semana

9. Durante el último mes, ¿ha representado para usted mucho problema el tener ánimos para realizar alguna de las actividades detalladas en la pregunta anterior?.

Ningún problema

Solo un leve problema

Un problema

Un grave problema

10. ¿Duerme usted solo o acompañado?.

Solo

Con alguien en otra habitación

En la misma habitación, pero en otra cama

En la misma cama

Componente 1: Calidad subjetiva del sueño

Examine la pregunta n.º 6, y asigne la puntuación correspondiente:

Respuesta	Puntuación del componente 1
«Muy buena»	0
«Bastante buena»	1
«Bastante mala»	2
«Muy mala»	3

Puntuación del componente 1: _____

Componente 2: Latencia de sueño

1.º Examine la pregunta n.º 2, y asigne la puntuación correspondiente:

Respuesta	Puntuación
< ó = a 15'	0
16-30 minutos	1
31-60 minutos	2
> 60 minutos	3

Puntuación de la pregunta n.º 2: _____

2.º Examine la pregunta n.º 5a, y asigne la puntuación correspondiente:

Respuesta	Puntuación
Ninguna vez en el último mes	0
Menos de una vez a la semana	1
Una o dos veces a la semana	2
Tres o más veces a la semana	3

Puntuación de la pregunta n.º 5a: _____

3.º Sume las puntuaciones de la pregunta n.º 2 y n.º 5a

4.º Asigne la puntuación del componente como sigue:

Suma de n.º 2 y n.º 5a	Puntuación
0	0
1-2	1
3-4	2
5-6	3

Puntuación del componente 3: _____

Componente 3: Frecuencia de las pesadillas

Examine la pregunta n.º 7, y asigne la puntuación correspondiente:

Respuesta

> 7 veces

4.º Asigne la puntuación del componente 4 como sigue:

Eficiencia habitual de sueño%	Puntuación
> 85%	0
75-84%	1
65-74%	2
< 65%	3

Puntuación del componente 4: _____

Componente 5: Perturbaciones del sueño

1.º Examine las preguntas del n.º 5b al 5j, y asigne puntuaciones para cada pregunta según sigue:

Respuesta	Puntuación
Ninguna vez en el último mes	0
Menos de una vez a la semana	1
Una o dos veces a la semana	2
Tres o más veces a la semana	3

Puntuación n.º 5b _____
 n.º 5c _____
 n.º 5d _____
 n.º 5e _____
 n.º 5f _____
 n.º 5g _____
 n.º 5h _____
 n.º 5i _____
 n.º 5j _____

2.º Sume las puntuaciones de las preguntas 5b a 5j:

Suma de 5b a 5j: _____

3.º Asigne la puntuación del componente 5 como sigue:

Suma de 5b a 5j	Puntuación del componente 5
0	0
1-9	1
10-18	2
19-27	3

Puntuación del componente 5: _____

Puntuación Global del PSQI

Sume las puntuaciones de los 7 componentes:

Puntuación total del PSQI: _____

Componente 6: Uso de medicación hipnótica

Examine la pregunta n.º 7 y asigne la puntuación que corresponda:

Respuesta	Puntuación
Ninguna vez en el último mes	0
Menos de una vez a la semana	1
Una o dos veces a la semana	2
Tres o más veces a la semana	3

Puntuación del componente 6: _____

Componente 7: Disfunción diurna

1.º Examine la pregunta n.º 8, y asigne las puntuaciones como sigue:

Respuesta	Puntuación
Ninguna vez en el último mes	0
Menos de una vez a la semana	1
Una o dos veces a la semana	2
Tres o más veces a la semana	3

Puntuación de la pregunta n.º 8: _____

2.º Examine la pregunta n.º 9, y asigne las puntuaciones como sigue:

Respuesta	Puntuación
Ningún problema	0
Sólo un leve problema	1
Un problema	2
Un grave problema	3

3.º Sume las puntuaciones de las preguntas n.º 8 y n.º 9:

Suma de n.º 8 y n.º 9: _____

4.º Asigne las puntuaciones del componente 7 como sigue:

Suma de n.º 8 y n.º 9	Puntuaciones
0	0
1-2	1
3-4	2
5-6	3

Puntuación del componente 7: _____

Anexo 8.

Cuestionario del Sistema Nervioso Autónomo (COMPASS- 31)

Fecha:

Hora:

Lugar:

Código participante:

Marque con una X la respuesta que se adecue a su situación.

1. En el último año, ¿se ha sentido débil, mareado, atontado, o ha tenido dificultad para pensar al levantarse desde una posición de sentado o acostado?.

1.Sí

2.No (si marcó no, por favor pase a la pregunta 5)

2. Al ponerse de pie, ¿con qué frecuencia nota estas sensaciones o síntomas?.

1.Casi nunca

2.Ocasionalmente

3.Frecuentemente

4.Casi siempre

3. ¿Cómo calificaría la intensidad de estas sensaciones o síntomas?.

1.Leve

2.Moderada

3.Severa

4. En el último año, estas sensaciones o síntomas que ha experimentado:

1.Han empeorado mucho

2.Están algo peor

3.Se han mantenido igual

4.Han mejorado algo

5.Han mejorado mucho

6.Han desaparecido por completo

5. En el último año, ¿ha notado cambios en la coloración de su piel como rojo, blanco o púrpura?.

1.Sí

2.No (si marcó no, por favor pase a la pregunta 8)

6.¿Qué partes del cuerpo se ven afectados por estos cambios de color? (marque lo que coincida).

1.Manos

2.Pies

7.Estos cambios en el color de la piel :

1.Han empeorado mucho

2.Están algo peor

3.Se han mantenido igual

4.Han mejorado algo

5.Han mejorado mucho

6.Han desaparecido por completo

8.En los últimos 5 años, ¿ha experimentado algún cambio en la sudoración del cuerpo en general?.

1.Sudo más que de costumbre

2.Sudo un poco más que de costumbre

3.No he notado ningún cambio de sudoración

4.Sudo un poco menos que de costumbre

5.Sudo mucho menos que de costumbre

9.¿Nota sus ojos excesivamente secos?.

1.Sí

2.No

10.¿Nota su boca excesivamente seca?.

1.Sí

2.No

11.¿Cuál es la evolución de los problemas de sequedad de los ojos/boca?.

1.No he tenido ninguno de estos síntomas

2.Han empeorado mucho

3.Están algo peor

4.Se han mantenido igual

5.Han mejorado algo

6.Han mejorado mucho

7.Han desaparecido por completo

25.En el último año, ¿ha tenido dificultad para orinar?.

- 1.Nunca
- 2.Ocasionalmente
- 3.Frecuentemente veces al mes
- 4.Constantemente

26.En el último año, ¿ha tenido problemas para vaciar completamente la vejiga?.

- 1.Nunca
- 2.Ocasionalmente
- 3.Frecuentemente veces al mes
- 4.Constantemente

27.En el último año, sin gafas de sol o gafas tintadas, ¿tiene molestias al exponerse a la luz brillante?.

- 1.Nunca (si marcó Nunca, pase a la pregunta 29)
- 2.Ocasionalmente
- 3.Frecuentemente
- 4.Constantemente

28.¿Cómo de intensa es la sensibilidad a la luz brillante?.

- 1.Leve
- 2.Moderada
- 3.Severa

29.En el último año, ¿ha tenido problemas para enfocar su vista?.

- 1.Nunca (si marcó Nunca, pase a la pregunta 31)
- 2.Ocasionalmente
- 3.Frecuentemente
- 4.Constantemente

30.¿Cómo de intenso es este problema para enfocar?.

- 1.Leve
- 2.Moderado
- 3.Severo

31.¿Cuál es la evolución de los problemas de su vista? (es decir, sensibilidad a la luz o problemas de enfoque).

1.No he tenido ninguno de estos síntomas

2.Han empeorado mucho

3.Están algo peor

4.Se han mantenido igual

5.Han mejorado algo

6.Han mejorado mucho

7.Han desaparecido por completo

CORRECCIÓN CUESTIONARIO COMPASS 31

Dominio	Ítem	Respuesta	Puntuación	
Intolerancia ortostática	1	1	1	
	2	2	1	
		3	2	
		4	3	
	3	1	1	
		2	2	
		3	3	
	4	1	3	
		2	2	
		3	1	
	Vasomotor	5	1	1
		6	1	1
2			1	
7		1	3	
		2	2	
		3	1	
Secretomotor	8	1	1	
		4	1	
		5	2	
	9	1	1	
	10	1	1	
	11	2	3	
		3	2	
		4	1	
Gastrointestinal	12	1	2	
		2	1	
	13	2	1	
		3	2	
	14	2	1	
		3	2	
	15	2	1	
		3	2	
	16	1	1	
	17	2	1	
		3	2	
		4	3	
	18	1	1	
		2	2	
		3	3	
	19	1	3	
2		2		
3		1		
20	1	1		

Dominio	Ítem	Respuesta	Puntuación
Gastrointestinal	21	2	1
		3	2
		4	3
	22	1	1
		2	2
		3	3
	23	1	3
		2	2
		3	1
Vejiga	24	2	1
		3	2
		4	3
	25	2	1
		3	2
		4	3
	26	2	1
		3	2
		4	3
Pupilomotor	27	2	1
		3	2
		4	3
	28	1	1
		2	2
		3	3
	29	2	1
		3	2
		4	3
	30	1	1
		2	2
		3	3
31	2	3	
	3	2	
	4	1	

Anexo 9.

Cuestionario de Ansiedad y Depresión Hospitalaria (HAD)

Fecha:

Hora:

Lugar:

Código participante:

Este cuestionario ha sido confeccionado para conocer cómo se siente usted afectiva y emocionalmente. Lea cada pregunta y subraye la respuesta que usted considere que coincide **con su propio estado emocional en la ÚLTIMA SEMANA**. No es necesario que piense mucho tiempo cada respuesta; en este cuestionario las respuestas espontáneas tienen más valor que las que se piensan mucho.

A.1. Me siento tenso/a o nervioso/a:

- 3. Casi todo el día
- 2. Gran parte del día
- 1. De vez en cuando
- 0. Nunca

D.1. Sigo disfrutando de las cosas como siempre:

- 0. Ciertamente, igual que antes
- 1. No tanto como antes
- 2. Solamente un poco
- 3. Ya no disfruto con nada

A.2. Siento una especie de temor como si algo malo fuera a suceder:

- 3. Sí, y muy intenso
- 2. Sí, pero no muy intenso
- 1. Sí, pero no me preocupa
- 0. No siento nada de eso

D.2. Soy capaz de reírme y ver el lado gracioso de las cosas:

- 0. Igual que siempre
- 1. Actualmente, algo menos
- 2. Actualmente, mucho menos
- 3. Actualmente, en absoluto

A.3. Tengo la cabeza llena de preocupaciones:

- 3. Casi todo el día
- 2. Gran parte del día
- 1. De vez en cuando
- 0. Nunca

D.3. Me siento alegre:

- 3. Nunca
- 2. Muy pocas veces
- 1. En algunas ocasiones
- 0. Gran parte del día

A.4. Soy capaz de permanecer sentado/a tranquilo/a y relajado/a:

- 0.Siempre
- 1.A menudo
- 2.Raras veces
- 3.Nunca

D.4. Me siento lento/a y torpe:

- 3.Gran parte del día
- 2.A menudo
- 1.A veces
- 0.Nunca

A.5. Experimento una desagradable sensación de “nervios y hormigueos” en el estómago:

- 0. Nunca
- 1. Sólo en algunas ocasiones
- 2. A menudo
- 3. Muy a menudo

D.5. He perdido el interés por mi aspecto personal:

- 3. Completamente
- 2. No me cuido como debería hacerlo
- 1. Es posible que no me cuido como debiera
- 0. Me cuido como siempre lo he hecho

A.6. Me siento inquieto/a como si no pudiera parar de moverme:

- 3. Realmente mucho
- 2. Bastante
- 1. No mucho
- 0. Nunca

D.6. Espero las cosas con ilusión:

- 0. Como siempre
- 1. Algo menos que antes
- 2. Mucho menos que antes
- 3. En absoluto

A.7. Experimento de repente sensaciones de gran angustia o temor:

- 3. Muy a menudo
- 2. Con cierta frecuencia
- 1. Raramente
- 0. Nunca

D.7. Soy capaz de disfrutar con un buen libro o con un buen programa de radio o televisión:

- 0. A menudo
- 1. Algunas veces
- 2. Pocas veces
- 3. Casi nunca

Anexo 12.

Analítica de sangre y orina

A. Sangre

1. Hemograma

1.1. Cantidad de cada tipo de célula presente en la sangre

- Recuento de glóbulos blancos o leucocitos
- Recuento de glóbulos rojos o hematíes o eritrocitos
- Recuento de plaquetas

1.2. Hematocrito

1.3. Concentración de hemoglobina

1.4. Índices hematimétricos

- Volumen corpuscular medio (VCM)
- Hemoglobina corpuscular media (HCM)
- Concentración de hemoglobina corpuscular media (CHCM)

1.5. Fórmula leucocitaria

- Neutrófilos, Eosinófilos, Basófilos, Linfocitos, Monocitos

2. Ionograma: Na⁺, K⁺, Ca²⁺, Mg²⁺

3. Eritrosedimentación (VSG)

4. Bioquímica

- Glucosa, Urea
- Creatinina, Ácido úrico
- Triglicéridos, Colesterol total, Colesterol de HDL, Colesterol de LDL
- GOT, GPT, Fosfatasa alcalina
- Hierro, Transferrina, Ferritina
- CreatinKinasa (CK)
- Proteínas totales, Albúmina, IG G, IG E, IG M, IG A, IG D
- Cortisol, TSH, T4 libre

5. Inmunología

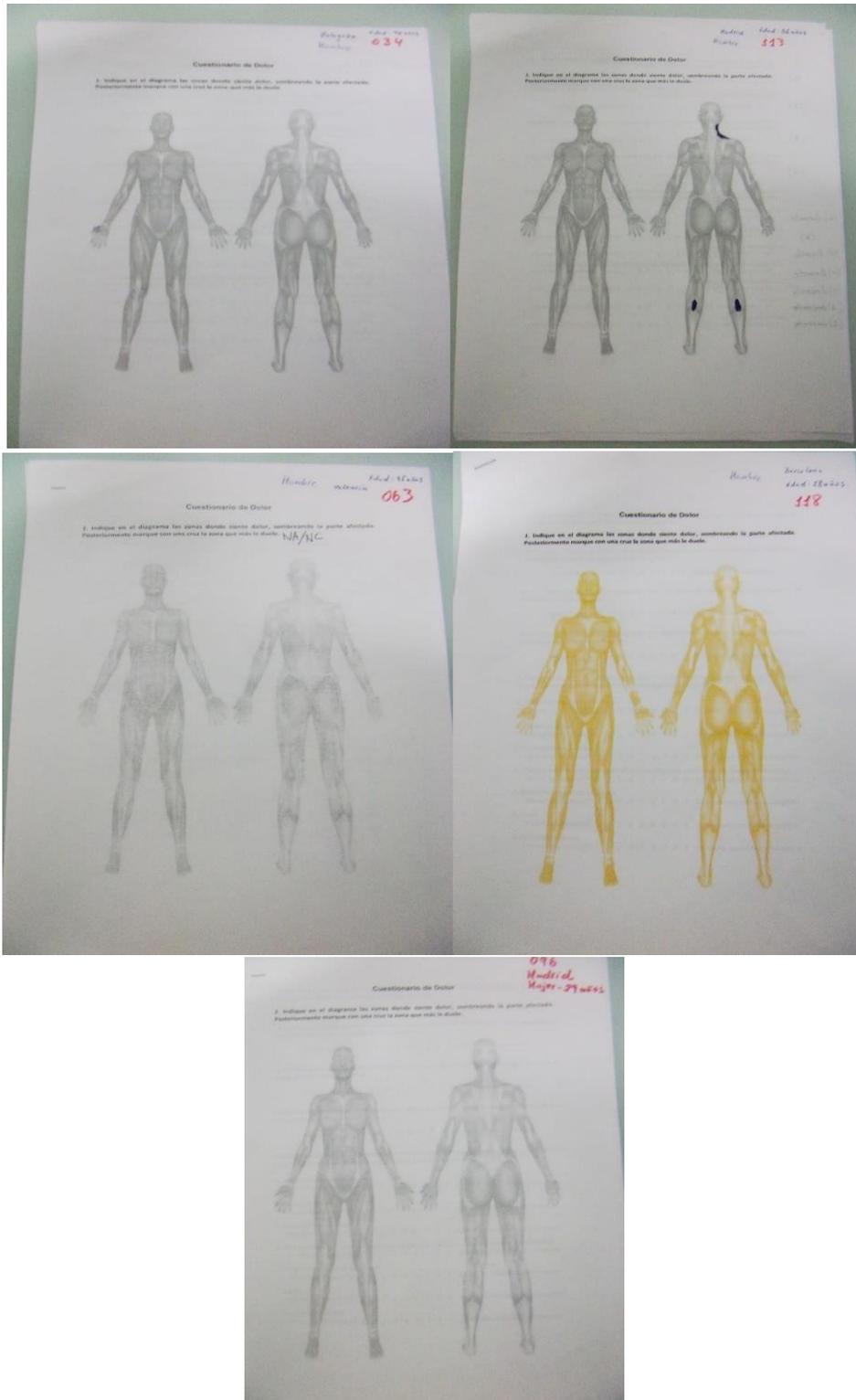
- ANA
- FR
- CD4/CD8
- Factores del complemento C3, C4

B. Orina

- Densidad, Ph, Leucocitos, Nitritos, Proteínas, Glucosa
- Acetona, Urobilinógeno, Bilirrubina, Hemoglobina
- Examen microscópico de sedimento urinario: Cristales

Anexo 13.

Diagramas anatómicos de pacientes con SFC/EM sin dolor



Anexo 14.

Cuestionario MoCA en pacientes con SFC/EM y deterioro cognitivo leve

MONTREAL COGNITIVE ASSESSMENT (MOCA)
(EVALUACIÓN COGNITIVA MONTREAL)

Nombre del paciente: [] Fecha de nacimiento: [] Fecha de evaluación: []

VEGETARIAN / LEVITINA (1) [] Dibuja un reloj (hora y día) (2) []

IDENTIFICACIÓN (1) [] (1) [] (1) [] (1) [] (1) [] (1) []

MEMORIA Lea la lista de palabras, el paciente debe repetir las palabras. (1) [] (1) [] (1) [] (1) [] (1) [] (1) []

ATENCIÓN Lea la serie de números (1) [] (1) [] (1) [] (1) [] (1) [] (1) []

LENGUAJE Pasa el tiempo de un lado cuando se avisa estar en el lado. (1) [] (1) [] (1) [] (1) [] (1) [] (1) []

ABSTRACCIÓN Simboliza entre sí, manzana-manera = fruta (1) [] (1) [] (1) [] (1) [] (1) [] (1) []

RECURSO DIFERIDO Dado escritura de las palabras SIN PESTAS (1) [] (1) [] (1) [] (1) [] (1) [] (1) []

ORIENTACIÓN (1) [] (1) [] (1) [] (1) [] (1) [] (1) []

TOTAL [] Normal >= 28 / 30

Deterioro Cognitivo Leve

MONTREAL COGNITIVE ASSESSMENT (MOCA)
(EVALUACIÓN COGNITIVA MONTREAL)

Nombre del paciente: [] Fecha de nacimiento: [] Fecha de evaluación: []

VEGETARIAN / LEVITINA (1) [] Dibuja un reloj (hora y día) (2) []

IDENTIFICACIÓN (1) [] (1) [] (1) [] (1) [] (1) [] (1) []

MEMORIA Lea la lista de palabras, el paciente debe repetir las palabras. (1) [] (1) [] (1) [] (1) [] (1) [] (1) []

ATENCIÓN Lea la serie de números (1) [] (1) [] (1) [] (1) [] (1) [] (1) []

LENGUAJE Pasa el tiempo de un lado cuando se avisa estar en el lado. (1) [] (1) [] (1) [] (1) [] (1) [] (1) []

ABSTRACCIÓN Simboliza entre sí, manzana-manera = fruta (1) [] (1) [] (1) [] (1) [] (1) [] (1) []

RECURSO DIFERIDO Dado escritura de las palabras SIN PESTAS (1) [] (1) [] (1) [] (1) [] (1) [] (1) []

ORIENTACIÓN (1) [] (1) [] (1) [] (1) [] (1) [] (1) []

TOTAL [] Normal >= 28 / 30

Deterioro Cognitivo Leve

MONTREAL COGNITIVE ASSESSMENT (MOCA)
(EVALUACIÓN COGNITIVA MONTREAL)

Nombre del paciente: [] Fecha de nacimiento: [] Fecha de evaluación: []

VEGETARIAN / LEVITINA (1) [] Dibuja un reloj (hora y día) (2) []

IDENTIFICACIÓN (1) [] (1) [] (1) [] (1) [] (1) [] (1) []

MEMORIA Lea la lista de palabras, el paciente debe repetir las palabras. (1) [] (1) [] (1) [] (1) [] (1) [] (1) []

ATENCIÓN Lea la serie de números (1) [] (1) [] (1) [] (1) [] (1) [] (1) []

LENGUAJE Pasa el tiempo de un lado cuando se avisa estar en el lado. (1) [] (1) [] (1) [] (1) [] (1) [] (1) []

ABSTRACCIÓN Simboliza entre sí, manzana-manera = fruta (1) [] (1) [] (1) [] (1) [] (1) [] (1) []

RECURSO DIFERIDO Dado escritura de las palabras SIN PESTAS (1) [] (1) [] (1) [] (1) [] (1) [] (1) []

ORIENTACIÓN (1) [] (1) [] (1) [] (1) [] (1) [] (1) []

TOTAL [] Normal >= 28 / 30

Deterioro Cognitivo Leve

MONTREAL COGNITIVE ASSESSMENT (MOCA)
(EVALUACIÓN COGNITIVA MONTREAL)

Nombre del paciente: [] Fecha de nacimiento: [] Fecha de evaluación: []

VEGETARIAN / LEVITINA (1) [] Dibuja un reloj (hora y día) (2) []

IDENTIFICACIÓN (1) [] (1) [] (1) [] (1) [] (1) [] (1) []

MEMORIA Lea la lista de palabras, el paciente debe repetir las palabras. (1) [] (1) [] (1) [] (1) [] (1) [] (1) []

ATENCIÓN Lea la serie de números (1) [] (1) [] (1) [] (1) [] (1) [] (1) []

LENGUAJE Pasa el tiempo de un lado cuando se avisa estar en el lado. (1) [] (1) [] (1) [] (1) [] (1) [] (1) []

ABSTRACCIÓN Simboliza entre sí, manzana-manera = fruta (1) [] (1) [] (1) [] (1) [] (1) [] (1) []

RECURSO DIFERIDO Dado escritura de las palabras SIN PESTAS (1) [] (1) [] (1) [] (1) [] (1) [] (1) []

ORIENTACIÓN (1) [] (1) [] (1) [] (1) [] (1) [] (1) []

TOTAL [] Normal >= 28 / 30

Deterioro Cognitivo Leve

MONTREAL COGNITIVE ASSESSMENT (MOCA)
(EVALUACIÓN COGNITIVA MONTREAL)

Nombre del paciente: [] Fecha de nacimiento: [] Fecha de evaluación: []

VEGETARIAN / LEVITINA (1) [] Dibuja un reloj (hora y día) (2) []

IDENTIFICACIÓN (1) [] (1) [] (1) [] (1) [] (1) [] (1) []

MEMORIA Lea la lista de palabras, el paciente debe repetir las palabras. (1) [] (1) [] (1) [] (1) [] (1) [] (1) []

ATENCIÓN Lea la serie de números (1) [] (1) [] (1) [] (1) [] (1) [] (1) []

LENGUAJE Pasa el tiempo de un lado cuando se avisa estar en el lado. (1) [] (1) [] (1) [] (1) [] (1) [] (1) []

ABSTRACCIÓN Simboliza entre sí, manzana-manera = fruta (1) [] (1) [] (1) [] (1) [] (1) [] (1) []

RECURSO DIFERIDO Dado escritura de las palabras SIN PESTAS (1) [] (1) [] (1) [] (1) [] (1) [] (1) []

ORIENTACIÓN (1) [] (1) [] (1) [] (1) [] (1) [] (1) []

TOTAL [] Normal >= 28 / 30

Deterioro Cognitivo Leve

Anexo 15.

Autores que investigan el SFC/EM con neuroimagen (2006 - 2018)

1 2006	Caseras X, Mataix-Cols D, Giampietro V, Rimes KA, Brammer M, Zelaya F., <i>et al.</i> Probing the working memory system in Chronic Fatigue Syndrome: a functional magnetic resonance imaging study using the n-back task. <i>Psychosom Med.</i> 2006; 68(6): 947- 55.
2 2006	Tanaka M, Sadato N, Okada T, Mizuno K, Sasabe T, Tanabe HC., <i>et al.</i> Reduced responsiveness is an essential feature of Chronic Fatigue Syndrome: a fMRI study. <i>BMC Neurol.</i> 2006; 22(6): 9.
3 2007	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. <i>Neuroimage.</i> 2007; 15; 36(1): 108- 22.
4 2008	Caseras X, Mataix-Cols D, Rimes KA, Giampietro V, Brammer M, Zelaya F., <i>et al.</i> The neural correlates of fatigue: An exploratory imaginal fatigue provocation study in Chronic Fatigue Syndrome. <i>Psychol Med.</i> 2008; 38(7): 941- 51.
5 2009	Mathew SJ, Mao X, Keegan KA, Levine SM, Smith EL, Heier LA., <i>et al.</i> 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. <i>NMR Biomed.</i> 2009; 22(3): 251- 8.
6 2009	Puri BK, Agour M, Gunatilake KD, Fernando KA, Gurusinghe AI, Treasaden IH. An in vivo proton neurospectroscopy study of cerebral oxidative stress in Myalgic Encephalomyelitis (Chronic Fatigue Syndrome). <i>Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.</i> 2009; 81(5-6): 303- 5.
7 2010	Murrrough JW, Mao X, Collina KA, Kelly C, Andrade G, Nestadt P., <i>et al.</i> Increased ventricular lactate in Chronic Fatigue Syndrome measured by 1H MRS imaging at 3.0 T. II: comparison with major depressive disorder. <i>NMR Biomed.</i> 2010; 23(6): 643- 50.
8 2011	Biswal B, Kunwar P, Natelson BH. Cerebral blood flow is reduced in Chronic Fatigue Syndrome as assessed by Arterial Spin Labeling. <i>J Neurol Sci.</i> 2011; 15; 301(1-2): 9- 11.
9 2011	Barnden LR, Crouch B, Kwiatek R, Burnet R, Mernone A, Chryssidis S., <i>et al.</i> A brain MRI study of Chronic Fatigue Syndrome: evidence of brainstem dysfunction and altered homeostasis. <i>NMR Biomed.</i> 2011; 24(10): 1302- 12.
10 2012	Puri BK, Jakeman PM, Agour M, Gunatilake KD, Fernando KA, Gurusinghe AI., <i>et al.</i> Regional grey and white matter volumetric changes in Myalgic Encephalomyelitis (Chronic Fatigue Syndrome): a voxel-based morphometry 3-T MRI study. <i>Br J Radiol.</i> 2012; 85(1015): e270-3.
11 2012	Shungu DC, Weiduschat N, Murrrough JW, Mao X, Pillemer S, Dyke JP., <i>et al.</i> Increased ventricular lactate in Chronic Fatigue Syndrome. Relationships to cortical glutathione and clinical symptoms implicate oxidative stress in disorder pathophysiology. <i>NMR Biomed.</i> 2012; 25(9): 1073- 87.
12 2012	Yamamoto S, Ouchi Y, Nakatsuka D, Tahara T, Mizuno K, Tajima S., <i>et al.</i> Reduction of [11C](+)-3-MPB binding in brain of CFS with serum autoantibody against muscarinic cholinergic receptor. <i>PLoS One.</i> 2012; 7(12): e51515.
13 2013	He J, Hollingsworth KG, Newton JL, Blamire AM. Cerebral vascular control is associated with skeletal muscle pH in Chronic Fatigue Syndrome patients both at rest and during dynamic stimulation. <i>Neuroimage Clin.</i> 2013; 5(2): 168- 73.
14 2014	Miller AH, Jones JF, Drake DF, Tian H, Unger ER, Pagnoni G. Decreased basal ganglia activation in subjects with Chronic Fatigue Syndrome: association with symptoms of fatigue. <i>PLoS One.</i> 2014; 9(5): e98156.
15 2014	Nakatomi Y, Mizuno K, Ishii A, Wada Y, Tanaka M, Tazawa S., <i>et al.</i> Neuroinflammation in patients with Chronic Fatigue Syndrome/Myalgic Encephalomyelitis: an 11C-(R)-PK11195 PET Study. <i>J Nucl Med.</i> 2014; 55(6): 945- 50.
16 2015	Zeineh MM, Kang J, Atlas SW, Raman MM, Reiss AL, Norris JL., <i>et al.</i> Right Arcuate Fasciculus abnormality in Chronic Fatigue Syndrome. <i>Radiology.</i> 2015; 274(2):517- 26.
17 2015	Kim B-H, Namkoong K, Kim J-J, Lee S, Yoon K-J, Choi M., <i>et al.</i> Altered resting-state functional connectivity in women with Chronic Fatigue Syndrome. <i>Psychiatry Res.</i> 2015; 234(3): 292- 7.
18 2015	Barnden LR, Crouch B, Kwiatek R, Burnet R, Del Fante P. Evidence in Chronic Fatigue Syndrome for severity-dependent upregulation of prefrontal myelination that is independent of anxiety and depression. <i>NMR Biomed.</i> 2015; 28(3): 404- 13.
19 2015	Mizuno K, Tanaka M, Tanabe HC, Joudoi T, Kawatani J, Shigihara Y., <i>et al.</i> Less efficient and costly processes of frontal cortex in childhood Chronic Fatigue Syndrome. <i>Neuroimage Clin.</i> 2015; 10(9): 355- 68.
20 2016	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. <i>App Psychophysiol Biofeedback.</i> 2016; 41(3): 283- 300.
21 2016	Barnden LR, Kwiatek R, Crouch B, Burnet R, Del Fante P. Autonomic correlations with MRI are abnormal in the brainstem vasomotor centre in Chronic Fatigue Syndrome. <i>NeuroImage Clin.</i> 2016; 11: 530- 7.
22 2016	Boissoneault J, Letzen J, Lai S, O'Shea A, Craggs J, Robinson ME., <i>et al.</i> Abnormal resting state functional connectivity in patients with Chronic Fatigue Syndrome: an arterial spin-labeling fMRI study. <i>Magn Reson Imaging.</i> 2016; 34(4): 603- 8.

23 2016	Gay CW, Robinson ME, Lai S, O’Shea A, Craggs JG, Price DD., <i>et al.</i> Abnormal resting-state functional connectivity in patients with Chronic Fatigue Syndrome: Results of seed and data-driven analyses. <i>Brain Connect.</i> 2016; 6(1): 48- 56.
24 2016	Wortinger LA, Endestad T, Melinder AMD, Øie MG, Sevenius A, Wyller VB. Aberrant resting-state functional connectivity in the salience network of adolescent Chronic Fatigue Syndrome. <i>PLoS ONE.</i> 2016; 11(7): e0159351.
25 2016	Mizuno K, Kawatani J, Tajima K, Sasaki AT, Yoneda T, Komi M., <i>et al.</i> Low putamen activity associated with poor reward sensitivity in childhood Chronic Fatigue Syndrome. <i>Neuroimage Clin.</i> 2016; 26(12): 600- 06.
26 2016	Shan ZY, Kwiatek R, Burnet R, Del Fante P, Staines DR, Marshall-Gradisnik SM., <i>et al.</i> Progressive brain changes in patients with Chronic Fatigue Syndrome: a longitudinal MRI study. <i>Journal of Magnetic Resonance Imaging.</i> 2016; 44(5):1301- 11.
27 2017	Cook ARL, Light KC, Broderick G, Shields MR, Dougherty RJ, Meyer JD., <i>et al.</i> Neural consequences of post-Exertion malaise in Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome. <i>Brain, Behavior, and Immunity.</i> 2017; 62: 87- 99.
28 2017	Wortinger LA, Glenne Øie M, Endestad T, Bruun Wyller V. Altered right anterior insular connectivity and loss of associated functions in adolescent Chronic Fatigue Syndrome. <i>PLoS ONE.</i> 2017; 12(9): e0184325.
29 2017	van der Schaaf ME, De Lange FP, Schmits IC, Geurts DEM, Roelofs K, van der Meer JWM., <i>et al.</i> Prefrontal structure varies as a function of pain symptoms in Chronic Fatigue Syndrome. <i>Biol Psychiatry.</i> 2017; 81(4): 358- 65.
30 2017	Zinn MA, Zinn ML, Jason LA. Small-World network analysis of cortical connectivity in CFS using quantitative EEG. <i>NeuroRegulation.</i> 2017; 4(3–4): 125-37.
31 2017	Chen C. Neurometabolites in anterior cingulate cortex in Chronic Fatigue Syndrome: a magnetic resonance spectroscopy study at 7 Tesla. (Master Thesis). Oxford: University of Oxford. 2017.
32 2017	Natelson BH, Mao X, Stegner AJ, Lange G, Vu D, Blate M., <i>et al.</i> Multimodal and simultaneous assessments of brain and spinal fluid abnormalities in Chronic Fatigue Syndrome and the effects of psychiatric comorbidity. <i>Journal of the Neurological Sciences.</i> 2017; 375: 411- 16.
33 2017	Natelson BH, Vu D, Coplan JD, MaoX, Blate M, Kang G., <i>et al.</i> Elevations of ventricular lactate levels occur in both Chronic Fatigue Syndrome and Fibromyalgia. <i>Fatigue.</i> 2017; 5(1): 15- 20.
34 2018	Shan ZY, Finegan K, Bhuta S, Ireland T, Staines D, Marshall-Gradisnik S., <i>et al.</i> Brain function characteristics of Chronic Fatigue Syndrome: a task fMRI study. <i>NeuroImage Clin.</i> 2018; 19: 279- 86.
35 2018	Shan ZY, Finegan K, Bhuta S, Ireland T, Staines DR, Marshall-Gradisnik S., <i>et al.</i> Decreased connectivity and increased blood oxygenation level dependent complexity in the default mode network in individuals with Chronic Fatigue Syndrome. <i>Brain Connectivity.</i> 2018; 8(1): 33- 9.
36 2018	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. <i>Biol Psychol.</i> 2018; 136: 87- 99.
37 2018	Boissoneault J, Letzen J, Lai S, Robinson ME, Staud R. Static and dynamic functional connectivity in patients with Chronic Fatigue Syndrome: use of arterial spin labelling fMRI. <i>Clin Physiol Funct Imaging.</i> 2018; 38(1): 128- 37.
38 2018	Finkelmeyer A, He J, Maclachlan L, Watson S, Gallagher P, Newton JL., <i>et al.</i> Grey and white matter differences in Chronic Fatigue Syndrome – A voxel-based morphometry study. <i>Neuroimage Clin.</i> 2018; 17: 24- 30.
39 2018	Barnden LR, Shan ZY, Staines DR, Marshall-Gradisnik S, Fineganb K, Ireland T., <i>et al.</i> Hyperintense sensorimotor T1 spin echo MRI is associated with brainstem abnormality in Chronic Fatigue Syndrome. <i>NeuroImage Clin.</i> 2018; 20: 102- 09.
40 2018	Sahbai A, Kauv P, Abrivard M, Blanc-Durand P, Aoun-Sebati M, Emsen B., <i>et al.</i> Severe posterior hypometabolism but normal perfusion in a patient with Chronic Fatigue Syndrome/Myalgic Encephalomyelitis revealed by PET/MRI. <i>Eur J Nucl Med Mol Imaging.</i> 2019; 46(2): 531- 32. Publicado online 2018 (Dec 14).

Anexo 16.

Tablas con los resultados en bruto de cada una de las manifestaciones clínicas

Tabla 1. Edad.

Nº	SFC/EM N=84	Control N=22		Mujer SFC/EM N=66	Hombre SFC/EM N=18
1	18	18		18	18
2	18	35		21	19
3	19	46		29	29
4	21	49		30	32
5	29	51		31	35
6	29	54		31	36
7	30	58		34	38
8	31	62		34	41
9	31	21		37	42
10	32	23		37	44
11	34	24		39	44
12	34	34		39	45
13	35	44		40	46
14	36	45		40	47
15	37	45		40	49
16	37	49		40	53
17	38	51		40	53
18	39	52		41	58
19	39	54		42	
20	40	55		42	
21	40	56		42	
22	40	64		43	
23	40			44	
24	40			44	
25	41			44	
26	41			44	
27	42			44	
28	42			45	
29	42			45	
30	42			45	
31	43			45	
32	44			45	
33	44			45	
34	44			46	
35	44			46	
36	44			47	
37	44			47	
38	44			48	
39	45			49	
40	45			49	
41	45			49	
42	45			50	
43	45			50	
44	45			50	
45	45			50	
46	46			51	
47	46			51	
48	46			51	
49	47			51	
50	47			51	
51	47			51	
52	48			52	
53	49			52	

Nº	SFC/EM N=84	Control N=22		Mujer SFC/EM N=66	Hombre SFC/EM N=18
54	49			52	
55	49			53	
56	49			53	
57	50			54	
58	50			56	
59	50			56	
60	50			56	
61	51			57	
62	51			57	
63	51			58	
64	51			58	
65	51			60	
66	51			61	
67	52				
68	52				
69	52				
70	53				
71	53				
72	53				
73	53				
74	54				
75	56				
76	56				
77	56				
78	57				
79	57				
80	58				
81	58				
82	58				
83	60				
84	61				

Nota. La edad se refiere en años. En la columna correspondiente a control se resalta en negro (hombres) sin resalte (mujeres).

Tabla 2. Índice de Masa Corporal.

Nº	SFC/EM N=84	Control N=22		Mujer SFC/EM N=66	Hombre SFC/EM N=18
1	18.39	25.42		18.07	18.39
2	21.75	19.72		20.06	21.75
3	18.70	20.26		22.49	18.70
4	22.11	25.94		22.65	22.11
5	22.18	21.40		18.24	22.18
6	22.22	20.31		18.83	22.22
7	24.08	22.65		19.67	24.08
8	24.91	19.53		14.68	24.91
9	25.63	20.31		32.63	25.63
10	24.41	22.65		20.76	24.41
11	35.29	21.42		27.03	35.29
12	24.73	19.53		18.18	24.73
13	21.73	33.91		17.72	21.73
14	21.32	24.79		27.55	21.32
15	25.67	22.05		35.71	25.67
16	19.70	24.24		18.79	19.70
17	21.83	25.09		36.67	21.83
18	17.44	22.54		24.52	17.44
19	18.07	22.90		27.08	
20	20.06	25		24.72	
21	22.49	21.32		35.66	
22	22.65	22.5		39.10	
23	18.24			22.66	
24	18.83			35.08	
25	19.67			19.30	
26	14.68			30.95	
27	32.63			26.98	
28	20.76			23.43	
29	27.03			17.81	
30	18.18			28.77	
31	17.72			20.73	
32	27.55			23.52	
33	35.71			18.86	
34	18.79			21.50	
35	36.67			18.29	
36	24.52			24.26	
37	27.08			21.13	
38	24.72			19.77	
39	35.66			22.38	
40	39.10			27.86	
41	22.66			22.64	
42	35.08			22.76	
43	19.30			39.38	
44	30.95			25.95	
45	26.98			23.17	
46	23.43			28.37	
47	17.81			25.66	
48	28.77			29.76	
49	20.73			20.14	
50	23.52			25.79	
51	18.86			20.08	
52	21.50			24.44	
53	18.29			21.73	
54	24.26			29.11	
55	21.13			31.91	
56	19.77			27.41	
57	22.38			33.81	
58	27.86			22.22	
59	22.64			20.31	
60	22.76			23.98	
61	39.38			25	

Nº	SFC/EM N=84	Control N=22		Mujer SFC/EM N=66	Hombre SFC/EM N=18
62	25.95			28.33	
63	23.17			22.90	
64	28.37			25.92	
65	25.66			26.06	
66	29.76			18.29	
67	20.14				
68	25.79				
69	20.08				
70	24.44				
71	21.73				
72	29.11				
73	31.91				
74	27.41				
75	33.81				
76	22.22				
77	20.31				
78	23.98				
79	25				
80	28.33				
81	22.90				
82	25.92				
83	26.06				
84	18.29				

Nota. Índice de Masa Corporal (Kg/m²).

Tabla 3. Forma de aparición de fatiga.

Nº	SFC/EM N=84		Mujer SFC/EM N=66	Hombre SFC/EM N=18
1	0		0	0
2	0		0	0
3	0		0	0
4	0		0	0
5	0		0	0
6	0		0	0
7	0		0	0
8	0		0	0
9	0		0	0
10	0		0	0
11	1		0	1
12	1		0	1
13	1		0	1
14	1		0	1
15	1		0	1
16	1		0	1
17	1		0	1
18	1		0	1
19	0		0	
20	0		0	
21	0		0	
22	0		0	
23	0		0	
24	0		0	
25	0		0	
26	0		0	
27	0		0	
28	0		0	
29	0		0	
30	0		0	
31	0		0	
32	0		0	
33	0		0	
34	0		0	
35	0		0	
36	0		0	
37	0		0	
38	0		0	
39	0		0	
40	0		0	
41	0		0	
42	0		0	
43	0		0	
44	0		0	
45	0		0	
46	0		0	
47	0		0	
48	0		0	
49	0		0	
50	0		0	
51	0		0	
52	0		0	
53	0		0	
54	0		1	
55	0		1	
56	0		1	
57	0		1	
58	0		1	
59	0		1	
60	0		1	
61	0		1	

Nº	SFC/EM N=84		Mujer SFC/EM N=66	Hombre SFC/EM N=18
62	0		1	
63	0		1	
64	0		1	
65	0		1	
66	0		1	
67	0			
68	0			
69	0			
70	0			
71	0			
72	1			
73	1			
74	1			
75	1			
76	1			
77	1			
78	1			
79	1			
80	1			
81	1			
82	1			
83	1			
84	1			

Nota. 0= progresiva/larvada, 1= aguda

Tabla 4. Edad del diagnóstico (SFC/EM).

Nº	SFC/EM N=84		Mujer SFC/EM N=66	Hombre SFC/EM N=18
1	14		12	14
2	16		16	16
3	28		24	28
4	31		30	31
5	23		24	23
6	35		33	35
7	34		33	34
8	37		35	37
9	37		35	37
10	41		33	41
11	42		39	42
12	43		27	43
13	40		40	40
14	37		32	37
15	47		41	47
16	53		29	53
17	52		25	52
18	45		41	45
19	12		41	
20	16		42	
21	24		36	
22	30		43	
23	24		41	
24	33		43	
25	33		40	
26	35		42	
27	35		44	
28	33		35	
29	39		43	
30	27		45	
31	40		26	
32	32		36	
33	41		40	
34	29		42	
35	25		44	
36	41		48	
37	41		46	
38	42		38	
39	36		35	
40	43		41	
41	41		51	
42	43		42	
43	40		43	
44	42		47	
45	44		47	
46	35		43	
47	43		54	
48	45		45	
49	26		52	
50	36		56	
51	40		56	
52	42		50	
53	44		57	
54	48		59	
55	46		46	
56	38		40	
57	35		42	
58	41		44	
59	51		26	
60	42		32	
61	43		46	

Nº	SFC/EM N=84		Mujer SFC/EM N=66	Hombre SFC/EM N=18
62	47		50	
63	47		48	
64	43		46	
65	54		35	
66	45		49	
67	52			
68	56			
69	56			
70	50			
71	57			
72	59			
73	46			
74	40			
75	42			
76	44			
77	26			
78	32			
79	46			
80	50			
81	48			
82	46			
83	35			
84	49			

Nota. La edad se refiere en años.

Tabla 5. Tiempo entre reducción sustancial de actividades y diagnóstico.

Nº	SFC/EM N=84		Mujer SFC/EM N=66	Hombre SFC/EM N=18
1	1		1	1
2	1		4	1
3	4		1	4
4	3		15	3
5	1		8	1
6	1		6	1
7	2		3	2
8	1		7	1
9	1		4	1
10	1		3	1
11	2		1	2
12	6		1	6
13	12		1	12
14	1		2	1
15	2		5	2
16	6		1	6
17	1		11	1
18	15		2	15
19	1		2	
20	4		3	
21	1		12	
22	15		1	
23	8		1	
24	6		1	
25	3		1	
26	7		5	
27	4		1	
28	3		1	
29	1		1	
30	1		13	
31	1		1	
32	2		3	
33	5		1	
34	1		9	
35	11		3	
36	2		1	
37	2		14	
38	3		2	
39	12		11	
40	1		1	
41	1		1	
42	1		1	
43	1		18	
44	5		7	
45	1		5	
46	1		7	
47	1		3	
48	13		2	
49	1		12	
50	3		3	
51	1		32	
52	9		29	
53	3		1	
54	1		5	
55	14		4	
56	2		4	
57	11		1	
58	1		11	
59	1		1	
60	1		1	
61	18		1	

Nº	SFC/EM N=84		Mujer SFC/EM N=66	Hombre SFC/EM N=18
62	7		2	
63	5		23	
64	7		6	
65	3		1	
66	2		1	
67	12			
68	3			
69	32			
70	29			
71	1			
72	5			
73	4			
74	4			
75	1			
76	11			
77	1			
78	1			
79	1			
80	2			
81	23			
82	6			
83	1			
84	1			

Nota. El tiempo se refiere en años.

Tabla 6. Tiempo de evolución desde diagnóstico hasta investigación.

Nº	SFC/EM N=84		Mujer SFC/EM N=66	Hombre SFC/EM N=18
1	4		7	4
2	1		5	1
3	1		3	1
4	1		6	1
5	12		1	12
6	1		7	1
7	4		7	4
8	4		2	4
9	5		4	5
10	3		2	3
11	2		4	2
12	2		6	2
13	6		1	6
14	10		13	10
15	2		1	2
16	1		8	1
17	1		1	1
18	13		1	13
19	7		13	
20	5		17	
21	3		1	
22	6		2	
23	1		2	
24	7		8	
25	7		1	
26	2		3	
27	4		1	
28	2		5	
29	4		3	
30	6		1	
31	1		10	
32	13		1	
33	1		1	
34	8		11	
35	1		3	
36	1		2	
37	13		11	
38	17		12	
39	1		9	
40	2		1	
41	2		3	
42	8		8	
43	1		6	
44	3		2	
45	1		4	
46	5		13	
47	3		16	
48	1		10	
49	10		5	
50	1		1	
51	1		1	
52	11		10	
53	3		9	
54	2		5	
55	11		6	
56	12		5	
57	9		11	
58	1		2	
59	3		11	
60	8		4	
61	6		1	

Nº	SFC/EM N=84		Mujer SFC/EM N=66	Hombre SFC/EM N=18
62	2		11	
63	4		2	
64	13		8	
65	16		3	
66	10		2	
67	5			
68	1			
69	1			
70	10			
71	9			
72	5			
73	6			
74	5			
75	11			
76	2			
77	11			
78	4			
79	1			
80	11			
81	2			
82	8			
83	3			
84	2			

Nota. El tiempo de evolución se refiere en años.

Tabla 7. Percepción de fatiga.

Nº	SFC/EM N=84	Control N=22		Mujer SFC/EM N=66	Hombre SFC/EM N=18
1	50	0		50	50
2	50	0		60	50
3	50	0		60	55
4	55	0		60	60
5	60	0		60	65
6	60	0		60	65
7	60	0		60	70
8	60	0		65	70
9	60	0		65	70
10	60	0		70	75
11	60	5		70	80
12	65	10		70	80
13	65	10		70	80
14	65	10		70	80
15	65	15		70	80
16	70	20		70	90
17	70	20		70	90
18	70	20		70	90
19	70	20		70	
20	70	20		70	
21	70	60		70	
22	70	70		70	
23	70			70	
24	70			70	
25	70			70	
26	70			75	
27	70			75	
28	70			75	
29	70			75	
30	70			75	
31	70			75	
32	70			75	
33	70			80	
34	70			80	
35	75			80	
36	75			80	
37	75			80	
38	75			80	
39	75			80	
40	75			80	
41	75			80	
42	75			80	
43	80			80	
44	80			80	
45	80			80	
46	80			80	
47	80			80	
48	80			80	
49	80			80	
50	80			80	
51	80			80	
52	80			80	
53	80			80	
54	80			80	
55	80			85	
56	80			85	
57	80			85	
58	80			85	
59	80			85	
60	80			85	
61	80			85	

Nº	SFC/EM N=84	Control N=22		Mujer SFC/EM N=66	Hombre SFC/EM N=18
62	80			85	
63	80			90	
64	80			90	
65	80			90	
66	80			90	
67	80				
68	80				
69	80				
70	85				
71	85				
72	85				
73	85				
74	85				
75	85				
76	85				
77	85				
78	90				
79	90				
80	90				
81	90				
82	90				
83	90				
84	90				

Nota. Escala Visual Analógica (EVA). Se refiere a los últimos 6 meses.

- ausente: 0 mm.
- leve: < 40 mm.
- moderado: ≥ 40 - < 70 mm.
- severo: ≥ 70 mm.
- máximo: 100 mm.

Tabla 8. Enfermedad posesfuerzo.

Nº	SFC/EM N=84	Control N=22		Mujer SFC/EM N=66	Hombre SFC/EM N=18
1	4	0		4	7
2	6	0		6	7
3	6	0		6	7
4	6	0		6	8
5	7	0		7	9
6	7	0		7	9
7	7	0		8	9
8	7	0		8	10
9	7	0		8	11
10	8	0		9	12
11	8	0		9	12
12	8	0		9	12
13	8	0		9	13
14	9	1		10	13
15	9	1		10	15
16	9	1		10	15
17	9	1		11	15
18	9	1		11	16
19	9	1		11	
20	9	2		11	
21	10	2		11	
22	10	5		11	
23	10			12	
24	10			12	
25	11			12	
26	11			12	
27	11			12	
28	11			12	
29	11			12	
30	11			12	
31	11			12	
32	12			13	
33	12			13	
34	12			13	
35	12			13	
36	12			13	
37	12			13	
38	12			13	
39	12			13	
40	12			13	
41	12			13	
42	12			14	
43	12			14	
44	13			14	
45	13			14	
46	13			14	
47	13			14	
48	13			15	
49	13			15	
50	13			15	
51	13			15	
52	13			15	
53	13			15	
54	13			15	
55	13			15	
56	14			15	
57	14			15	
58	14			15	
59	14			15	
60	14			15	
61	14			15	

Nº	SFC/EM N=84	Control N=22		Mujer SFC/EM N=66	Hombre SFC/EM N=18
62	15			16	
63	15			16	
64	15			16	
65	15			17	
66	15			20	
67	15				
68	15				
69	15				
70	15				
71	15				
72	15				
73	15				
74	15				
75	15				
76	15				
77	15				
78	15				
79	16				
80	16				
81	16				
82	16				
83	17				
84	20				

Nota. Enfermedad posesfuerzo. Cuestionario DePaul, últimos 6 meses (5 ítems). Se establece con Escala Likert (0 – 4) indicando la severidad correspondiente a la suma de la puntuación de los cinco ítems.

- 0= ausente: 0 ptos.
- 1= leve: < 8 ptos. Me deja realizar actividades.
- 2= moderado: ≥ 8 - < 14 ptos. Me deja realizar actividades con limitaciones.
- 3= severo: ≥ 14 ptos. Me deja en casa.
- 4= máximo: 20 ptos. Me lleva a urgencias.

Tabla 9. Percepción de dolor.

Nº	SFC/EM N=84	Control N=22		Mujer SFC/EM N=66	Hombre SFC/EM N=18
1	0	0		0	0
2	0	0		10	0
3	0	0		10	0
4	0	0		10	0
5	0	0		20	10
6	10	0		20	10
7	10	0		30	20
8	10	0		30	30
9	10	0		30	50
10	10	0		30	50
11	20	0		40	50
12	20	0		40	55
13	20	0		40	60
14	30	5		40	70
15	30	5		40	70
16	30	10		50	70
17	30	10		50	70
18	30	15		50	85
19	40	20		50	
20	40	20		50	
21	40	50		50	
22	40	50		50	
23	40			50	
24	50			50	
25	50			55	
26	50			55	
27	50			60	
28	50			60	
29	50			60	
30	50			60	
31	50			60	
32	50			60	
33	50			60	
34	50			60	
35	50			60	
36	55			60	
37	55			65	
38	55			70	
39	60			70	
40	60			70	
41	60			70	
42	60			70	
43	60			70	
44	60			70	
45	60			70	
46	60			70	
47	60			70	
48	60			70	
49	60			70	
50	65			75	
51	70			75	
52	70			75	
53	70			79	
54	70			80	
55	70			80	
56	70			80	
57	70			80	
58	70			80	
59	70			80	
60	70			80	
61	70			80	

Nº	SFC/EM N=84	Control N=22		Mujer SFC/EM N=66	Hombre SFC/EM N=18
62	70			80	
63	70			85	
64	70			85	
65	70			90	
66	70			100	
67	75				
68	75				
69	75				
70	79				
71	80				
72	80				
73	80				
74	80				
75	80				
76	80				
77	80				
78	80				
79	80				
80	85				
81	85				
82	85				
83	90				
84	100				

Nota. Escala Visual Analógica (EVA). Se refiere a los últimos 6 meses.

- ausente: 0 mm.
- leve: < 40 mm.
- moderado: ≥ 40 - < 70 mm.
- severo: ≥ 70 mm.
- máximo: 100 mm.

Tabla 10. Calidad de sueño.

Nº	SFC/EM N=84	Control N=22		Mujer SFC/EM N=66	Hombre SFC/EM N=18
1	1	1		3	1
2	3	2		4	5
3	4	2		5	9
4	5	2		5	9
5	5	2		6	10
6	5	3		6	10
7	6	3		6	11
8	6	3		7	12
9	6	3		7	13
10	7	4		7	13
11	7	4		7	15
12	7	4		8	16
13	7	4		8	16
14	8	4		8	17
15	8	4		8	18
16	8	5		8	18
17	8	5		8	19
18	8	5		9	19
19	8	7		9	
20	9	8		10	
21	9	9		10	
22	9	16		10	
23	9			10	
24	10			11	
25	10			11	
26	10			11	
27	10			11	
28	10			12	
29	10			12	
30	11			12	
31	11			12	
32	11			12	
33	11			13	
34	11			13	
35	12			13	
36	12			13	
37	12			14	
38	12			14	
39	12			15	
40	12			15	
41	13			15	
42	13			15	
43	13			15	
44	13			15	
45	13			16	
46	13			16	
47	14			16	
48	14			16	
49	15			16	
50	15			16	
51	15			17	
52	15			17	
53	15			17	
54	15			17	
55	15			17	
56	16			18	
57	16			18	
58	16			18	
59	16			18	
60	16			19	
61	16			19	

Nº	SFC/EM N=84	Control N=22		Mujer SFC/EM N=66	Hombre SFC/EM N=18
62	16			19	
63	16			20	
64	17			20	
65	17			20	
66	17			21	
67	17				
68	17				
69	17				
70	18				
71	18				
72	18				
73	18				
74	18				
75	18				
76	19				
77	19				
78	19				
79	19				
80	19				
81	20				
82	20				
83	20				
84	21				

Nota. Cuestionario Pittsburgh. Referido al último mes.

- ≤5 buena calidad de sueño.
- 6 - 21 mala calidad de sueño.

Tabla 11. Función cognitiva.

Nº	SFC/EM N=84	Control N=22		Mujer SFC/EM N=66	Hombre SFC/EM N=18
1	18	21		18	18
2	18	23		20	19
3	19	24		20	23
4	20	25		22	23
5	20	25		22	23
6	22	25		22	24
7	22	26		23	24
8	22	27		23	25
9	23	27		23	25
10	23	27		24	25
11	23	27		24	25
12	23	27		24	25
13	23	28		25	26
14	23	28		25	27
15	24	28		25	27
16	24	29		25	27
17	24	29		25	29
18	24	29		25	29
19	24	29		25	
20	25	30		26	
21	25	30		26	
22	25	30		26	
23	25			26	
24	25			26	
25	25			26	
26	25			26	
27	25			26	
28	25			26	
29	25			26	
30	25			26	
31	25			26	
32	26			26	
33	26			26	
34	26			27	
35	26			27	
36	26			27	
37	26			27	
38	26			27	
39	26			27	
40	26			27	
41	26			27	
42	26			27	
43	26			27	
44	26			27	
45	26			27	
46	26			27	
47	27			27	
48	27			27	
49	27			27	
50	27			27	
51	27			27	
52	27			27	
53	27			27	
54	27			28	
55	27			28	
56	27			28	
57	27			28	
58	27			28	
59	27			28	
60	27			29	
61	27			29	

Nº	SFC/EM N=84	Control N=22		Mujer SFC/EM N=66	Hombre SFC/EM N=18
62	27			29	
63	27			29	
64	27			30	
65	27			30	
66	27			30	
67	27				
68	27				
69	27				
70	28				
71	28				
72	28				
73	28				
74	28				
75	28				
76	29				
77	29				
78	29				
79	29				
80	29				
81	29				
82	30				
83	30				
84	30				

Nota. Cuestionario MoCA.

- ≥ 21 pts. Normalidad.
- < 21 pts. Alterado, Deterioro cognitivo leve.
- < 13 pts. Demencia.

Tabla 12. Prueba perceptiva y de atención.

Nº	SFC/EM N=84	Control N=22		Mujer SFC/EM N=66	Hombre SFC/EM N=18
1	0	1		0	0
2	0	2		0	0
3	0	2		0	1
4	0	3		1	1
5	0	3		1	1
6	1	3		1	1
7	1	3		1	2
8	1	3		1	2
9	1	3		1	2
10	1	3		1	2
11	1	3		1	2
12	1	3		1	2
13	1	3		1	2
14	1	3		1	2
15	1	3		2	3
16	1	3		2	3
17	1	3		2	3
18	1	3		2	3
19	1	4		2	
20	1	4		2	
21	2	4		2	
22	2	5		2	
23	2			2	
24	2			2	
25	2			2	
26	2			2	
27	2			2	
28	2			2	
29	2			2	
30	2			2	
31	2			2	
32	2			2	
33	2			2	
34	2			2	
35	2			2	
36	2			2	
37	2			2	
38	2			2	
39	2			2	
40	2			2	
41	2			2	
42	2			2	
43	2			2	
44	2			2	
45	2			2	
46	2			2	
47	2			2	
48	2			2	
49	2			2	
50	2			2	
51	2			3	
52	2			3	
53	2			3	
54	2			3	
55	2			3	
56	2			3	
57	2			3	
58	2			3	
59	2			3	
60	2			3	

Nº	SFC/EM N=84	Control N=22		Mujer SFC/EM N=66	Hombre SFC/EM N=18
61	2			3	
62	2			3	
63	2			3	
64	2			3	
65	3			3	
66	3			3	
67	3				
68	3				
69	3				
70	3				
71	3				
72	3				
73	3				
74	3				
75	3				
76	3				
77	3				
78	3				
79	3				
80	3				
81	3				
82	3				
83	3				
84	3				

Nota. Atención sostenida. Test Toulouse-Piéron (10 minutos). Se establece una Escala Likert (0 - 5).

- 0 = No evaluable (abandona el test por fatiga extrema).
- 1 = muy bajo (eneatipo 1).
- 2 = bajo (eneatipo 2, 3).
- 3 = medio (eneatipo 4, 5, 6).
- 4 = alto (eneatipo 7, 8).
- 5 = muy alto (eneatipo 9).

Tabla 13. Percepción del esfuerzo cognitivo.

Nº	SFC/EM N=84	Control N=22		Mujer SFC/EM N=66	Hombre SFC/EM N=18
1	3	1		3	3
2	3	1		3	3
3	3	1		3	3
4	3	1		3	3
5	3	1		3	3
6	3	1		3	3
7	3	1		3	3
8	3	1		3	3
9	3	1		3	3
10	3	1		3	8
11	3	1		3	8
12	3	2		3	8
13	3	2		3	10
14	3	2		3	10
15	3	2		5	10
16	3	2		7	10
17	3	2		8	10
18	3	2		8	10
19	3	3		8	
20	3	3		8	
21	3	3		8	
22	3	5		8	
23	3			8	
24	5			8	
25	7			8	
26	8			10	
27	8			10	
28	8			10	
29	8			10	
30	8			10	
31	8			10	
32	8			10	
33	8			10	
34	8			10	
35	8			10	
36	8			10	
37	8			10	
38	10			10	
39	10			10	
40	10			10	
41	10			10	
42	10			10	
43	10			10	
44	10			10	
45	10			10	
46	10			10	
47	10			10	
48	10			10	
49	10			10	
50	10			10	
51	10			10	
52	10			10	
53	10			10	
54	10			10	
55	10			10	
56	10			10	
57	10			10	
58	10			10	
59	10			10	
60	10			10	
61	10			10	

Nº	SFC/EM N=84	Control N=22		Mujer SFC/EM N=66	Hombre SFC/EM N=18
62	10			10	
63	10			10	
64	10			10	
65	10			10	
66	10			10	
67	10				
68	10				
69	10				
70	10				
71	10				
72	10				
73	10				
74	10				
75	10				
76	10				
77	10				
78	10				
79	10				
80	10				
81	10				
82	10				
83	10				
84	10				

Nota. Escala modificada de Borg.

- 0= sin esfuerzo.
- 1= muy, muy suave.
- 2= muy suave.
- 3= moderado.
- 4= algo duro.
- 5, 6= duro.
- 7, 8, 9= muy duro.
- 10= muy, muy duro.

Tabla 14. Comparativa IGAP entre SFC/EM sin patología psiquiátrica vs. patología psiquiátrica.

Nº	SFC/EM sin patología psiquiátrica N=69	SFC/EM con patología psiquiátrica N=15
1	0	0
2	1	0
3	1	0
4	1	0
5	1	1
6	1	2
7	1	2
8	1	2
9	1	2
10	1	2
11	1	2
12	1	2
13	1	2
14	1	3
15	1	3
16	2	
17	2	
18	2	
19	2	
20	2	
21	2	
22	2	
23	2	
24	2	
25	2	
26	2	
27	2	
28	2	
29	2	
30	2	
31	2	
32	2	
33	2	
34	2	
35	2	
36	2	
37	2	
38	2	
39	2	
40	2	
41	2	
42	2	
43	2	
44	2	
45	2	
46	2	
47	2	
48	2	
49	2	
50	2	
51	2	
52	3	
53	3	
54	3	
55	3	
56	3	
57	3	
58	3	
59	3	
60	3	
61	3	

Nº	SFC/EM sin patología psiquiátrica N=69	SFC/EM con patología psiquiátrica N=15
62	3	
63	3	
64	3	
65	3	
66	3	
67	3	
68	3	
69	3	
70		
71		
72		
73		
74		
75		
76		
77		
78		
79		
80		
81		
82		
83		
84		

Nota. Atención sostenida. Test Toulouse-Piéron (10 minutos). Se establece una Escala Likert (0 - 5).

- 0 = No evaluable (abandona el test por fatiga extrema).
- 1 = muy bajo (eneatipo 1).
- 2 = bajo (eneatipo 2, 3).
- 3 = medio (eneatipo 4, 5, 6).
- 4 = alto (eneatipo 7, 8).
- 5 = muy alto (eneatipo 9).

Tabla 15. Manifestaciones del SNA.

Nº	SFC/EM N=84	Control N=22		Mujer SFC/EM N=66	Hombre SFC/EM N=18
1	12	0		18	12
2	16	1		19	16
3	18	2		20	21
4	19	3		20	21
5	20	4		22	21
6	20	6		23	24
7	21	7		23	24
8	21	7		24	27
9	21	8		24	27
10	22	9		24	30
11	23	9		26	31
12	23	10		26	33
13	24	10		26	35
14	24	10		27	36
15	24	10		27	37
16	24	11		27	47
17	24	12		29	47
18	26	12		29	49
19	26	14		30	
20	26	14		30	
21	27	16		30	
22	27	18		30	
23	27			31	
24	27			32	
25	27			32	
26	29			32	
27	29			32	
28	30			32	
29	30			33	
30	30			34	
31	30			34	
32	30			34	
33	31			34	
34	31			35	
35	32			35	
36	32			35	
37	32			36	
38	32			37	
39	32			37	
40	33			38	
41	33			38	
42	34			39	
43	34			39	
44	34			39	
45	34			39	
46	35			41	
47	35			41	
48	35			41	
49	35			42	
50	36			43	
51	36			44	
52	37			45	
53	37			45	
54	37			45	
55	38			45	
56	38			45	
57	39			46	
58	39			47	
59	39			48	
60	39			48	
61	41			48	

Nº	SFC/EM N=84	Control N=22		Mujer SFC/EM N=66	Hombre SFC/EM N=18
62	41			50	
63	41			50	
64	42			50	
65	43			57	
66	44			59	
67	45				
68	45				
69	45				
70	45				
71	45				
72	46				
73	47				
74	47				
75	47				
76	48				
77	48				
78	48				
79	49				
80	50				
81	50				
82	50				
83	57				
84	59				

Nota. Manifestaciones del SNA. Cuestionario COMPASS-31.

- ausente: 0 ptos.
- leve: < 30 ptos.
- moderado: ≥ 30 - < 53 ptos.
- severo: ≥ 53 ptos.
- máximo: 75 ptos.

Tabla 16. Dominios del COMPASS-31 en SFC/EM.

Nº	Intolerancia ortostática	Vasomotor	Secretomotor	Gastrointestinal	Vejiga	Pupilmotor
1	0	0	0	3	0	0
2	0	0	0	3	0	0
3	0	0	0	3	0	0
4	0	0	0	4	0	3
5	0	0	0	5	0	3
6	0	0	0	6	0	4
7	0	0	0	6	0	4
8	0	0	0	6	0	5
9	0	0	1	7	0	5
10	3	0	1	7	0	5
11	3	0	1	7	0	6
12	3	0	1	8	0	6
13	3	0	1	8	0	7
14	3	0	1	8	0	7
15	3	0	2	9	0	7
16	4	0	2	9	0	7
17	4	0	2	9	0	7
18	4	0	2	9	0	7
19	4	0	2	9	0	7
20	4	0	2	9	0	7
21	4	0	2	10	0	8
22	4	0	3	10	0	8
23	4	0	3	10	1	8
24	5	0	3	10	1	8
25	5	0	3	10	1	8
26	5	0	3	10	1	8
27	5	0	3	10	1	8
28	5	0	3	10	1	8
29	5	0	3	10	1	9
30	5	0	3	10	1	9
31	5	0	3	11	1	9
32	5	0	3	11	1	9
33	6	0	3	11	1	9
34	6	0	3	11	1	9
35	6	0	3	11	2	9
36	6	0	3	12	2	10
37	6	0	3	12	2	10
38	6	0	3	12	2	10
39	6	0	3	12	2	10
40	6	0	3	12	2	10
41	6	0	3	12	2	10
42	6	0	4	12	2	10
43	6	0	4	12	2	10
44	6	0	4	13	2	10
45	6	0	4	13	2	10
46	6	0	4	13	2	10
47	6	0	4	13	2	10
48	6	0	4	13	2	10
49	6	0	4	13	2	10
50	6	0	4	13	2	11
51	7	0	4	13	2	11
52	7	2	4	14	2	11
53	7	2	4	14	2	11
54	7	3	4	14	2	11
55	7	3	4	14	2	11
56	7	3	5	14	2	11
57	7	3	5	15	2	11
58	7	3	5	15	2	12
59	7	3	5	15	2	12
60	7	3	5	15	3	12
61	7	3	5	15	3	12

Nº	Intolerancia ortostática	Vasomotor	Secretomotor	Gastrointestinal	Vejiga	Pupilomotor
62	7	3	5	15	3	12
63	7	3	5	15	3	12
64	7	4	5	15	3	12
65	7	4	5	15	3	12
66	7	4	5	15	3	12
67	7	4	5	16	3	12
68	7	4	5	16	3	13
69	8	4	5	16	3	13
70	8	4	5	16	3	13
71	8	4	5	16	3	13
72	8	4	5	16	4	13
73	8	4	6	17	4	13
74	8	4	6	17	4	13
75	8	4	6	17	4	13
76	8	5	6	17	4	13
77	8	5	6	18	4	13
78	8	5	6	18	4	13
79	8	5	6	19	4	13
80	8	5	6	19	4	13
81	9	6	6	20	4	14
82	10	6	6	21	5	14
83	10	6	6	21	6	14
84	10	6	7	22	7	15

Nota. Dominios del Cuestionario COMPASS-31.

- **Intolerancia ortostática:** Rango (0 - 10 ptos).
- **Vasomotor:** Rango (0 - 6 ptos).
- **Secretomotor:** Rango (0 - 7 ptos).
- **Gastrointestinal:** Rango (0 - 28 ptos).
- **Vejiga:** Rango (0 - 9 ptos).
- **Pupilomotor:** Rango (0 - 15 ptos).

Tabla 17. Manifestaciones neuroendocrino.

Nº	SFC/EM N=84	Control N=22		Mujer SFC/EM N=66	Hombre SFC/EM N=18
1	0	0		0	0
2	0	0		0	6
3	0	0		0	6
4	0	0		6	6
5	6	0		7	7
6	6	0		7	7
7	6	0		7	8
8	6	0		7	9
9	7	0		7	10
10	7	0		7	11
11	7	0		8	12
12	7	0		8	12
13	7	1		8	13
14	7	1		9	15
15	7	2		9	17
16	7	2		9	18
17	8	2		9	22
18	8	3		9	25
19	8	4		9	
20	8	4		9	
21	9	8		9	
22	9	9		9	
23	9			9	
24	9			10	
25	9			10	
26	9			10	
27	9			10	
28	9			10	
29	9			11	
30	9			11	
31	9			11	
32	10			11	
33	10			12	
34	10			12	
35	10			12	
36	10			12	
37	10			13	
38	11			13	
39	11			14	
40	11			14	
41	11			14	
42	11			14	
43	12			14	
44	12			15	
45	12			15	
46	12			16	
47	12			16	
48	12			16	
49	13			17	
50	13			18	
51	13			18	
52	14			19	
53	14			19	
54	14			19	
55	14			19	
56	14			19	
57	15			19	
58	15			21	
59	15			21	
60	16			21	

Nº	SFC/EM N=84	Control N=22		Mujer SFC/EM N=66	Hombre SFC/EM N=18
61	16			21	
62	16			21	
63	17			22	
64	17			24	
65	18			24	
66	18			25	
67	18				
68	19				
69	19				
70	19				
71	19				
72	19				
73	19				
74	21				
75	21				
76	21				
77	21				
78	21				
79	22				
80	22				
81	24				
82	24				
83	25				
84	25				

Nota. Neuroendocrino. Cuestionario DePaul, últimos 6 meses (10 ítems). Se establece con Escala Likert (0 – 4) indicando la severidad del síntoma correspondiente a la suma de los 10 ítems.

- 0=ausente: 0 ptos.
- 1=leve: < 16 ptos. Me deja realizar actividades.
- 2=moderado: ≥ 16 - < 28 ptos. Me deja realizar actividades con limitaciones.
- 3=severo: ≥ 28 ptos. Me deja en casa.
- 4=máximo: 40 ptos. Me lleva a urgencias.

Tabla 18. Manifestaciones inmunes.

Nº	SFC/EM N=84	Control N=22		Mujer SFC/EM N=66	Hombre SFC/EM N=18
1	0	0		0	0
2	0	0		0	0
3	0	0		0	2
4	0	0		2	3
5	0	0		2	5
6	2	0		2	5
7	2	0		2	5
8	2	0		2	5
9	2	0		3	6
10	2	0		4	6
11	2	0		4	7
12	3	0		4	8
13	3	0		4	8
14	4	0		5	8
15	4	0		5	8
16	4	1		5	10
17	4	1		5	10
18	5	1		5	18
19	5	2		6	
20	5	2		6	
21	5	2		6	
22	5	6		6	
23	5			6	
24	5			6	
25	5			6	
26	5			6	
27	6			6	
28	6			6	
29	6			6	
30	6			6	
31	6			7	
32	6			7	
33	6			7	
34	6			7	
35	6			7	
36	6			7	
37	6			7	
38	6			7	
39	6			7	
40	6			7	
41	7			8	
42	7			8	
43	7			8	
44	7			8	
45	7			8	
46	7			8	
47	7			8	
48	7			8	
49	7			9	
50	7			9	
51	7			9	
52	8			9	
53	8			10	
54	8			10	
55	8			10	
56	8			11	
57	8			11	
58	8			11	
59	8			12	
60	8			12	

Nº	SFC/EM N=84	Control N=22		Mujer SFC/EM N=66	Hombre SFC/EM N=18
61	8			13	
62	8			14	
63	8			14	
64	9			15	
65	9			16	
66	9			17	
67	9				
68	10				
69	10				
70	10				
71	10				
72	10				
73	11				
74	11				
75	11				
76	12				
77	12				
78	13				
79	14				
80	14				
81	15				
82	16				
83	17				
84	18				

Nota. Inmune. Cuestionario DePaul, últimos 6 meses (5 ítems). Se establece con Escala Likert (0 – 4) indicando la severidad del síntoma correspondiente a la suma de los 5 ítems.

- 0=ausente: 0 ptos.
- 1=leve: < 8 ptos. Me deja realizar actividades.
- 2=moderado: ≥ 8 - < 14 ptos. Me deja realizar actividades con limitaciones.
- 3=severo: ≥ 14 ptos. Me deja en casa.
- 4=máximo: 20 ptos. Me lleva a urgencias.

Tabla 19. Ansiedad y Depresión.

Nº	SFC/EM N=84		Control N=22			Mujer SFC/EM N=66		Hombre SFC/EM N=18	
	Ansiedad	Depresión	Ansiedad	Depresión		Ansiedad	Depresión	Ansiedad	Depresión
1	1	2	1	0		1	3	1	2
2	1	3	2	0		1	3	1	3
3	1	3	2	0		1	4	2	3
4	1	3	2	0		2	4	5	5
5	1	3	3	0		2	4	5	7
6	2	4	3	0		3	4	6	8
7	2	4	3	0		3	4	7	8
8	2	4	3	0		4	4	8	9
9	3	4	3	0		4	4	9	9
10	3	4	4	0		4	4	9	10
11	4	4	4	0		4	5	10	12
12	4	4	4	0		4	5	11	12
13	4	4	4	0		5	5	11	12
14	4	5	4	1		5	6	12	14
15	4	5	5	1		5	6	12	14
16	5	5	5	1		5	6	13	14
17	5	5	6	1		5	6	13	15
18	5	6	6	2		6	6	14	16
19	5	6	7	3		6	7		
20	5	6	7	3		6	7		
21	5	6	8	3		6	7		
22	5	6	9	7		6	7		
23	6	7				7	8		
24	6	7				7	8		
25	6	7				7	8		
26	6	7				7	8		
27	6	7				7	8		
28	6	8				8	8		
29	7	8				8	8		
30	7	8				8	8		
31	7	8				8	9		
32	7	8				8	9		
33	7	8				8	9		
34	7	8				8	9		
35	8	8				8	9		
36	8	8				9	10		
37	8	8				9	10		
38	8	9				9	10		
39	8	9				9	10		
40	8	9				9	10		
41	8	9				9	10		
42	8	9				9	10		
43	8	9				9	10		
44	9	9				10	11		
45	9	10				10	11		
46	9	10				10	11		
47	9	10				11	11		
48	9	10				11	11		
49	9	10				11	11		
50	9	10				11	12		
51	9	10				12	12		
52	9	10				12	12		
53	9	10				12	12		
54	10	11				13	12		
55	10	11				13	13		
56	10	11				13	13		
57	10	11				13	14		
58	11	11				14	14		
59	11	11				14	14		
60	11	12				14	15		

Nº	SFC/EM N=84		Control N=22		Mujer SFC/EM N=66		Hombre SFC/EM N=18	
	Ansiedad	Depresión	Ansiedad	Depresión	Ansiedad	Depresión	Ansiedad	Depresión
61	11	12			14	15		
62	11	12			16	15		
63	11	12			16	15		
64	12	12			17	17		
65	12	12			19	18		
66	12	12			20	20		
67	12	12						
68	12	13						
69	13	13						
70	13	14						
71	13	14						
72	13	14						
73	13	14						
74	13	14						
75	14	14						
76	14	15						
77	14	15						
78	14	15						
79	14	15						
80	16	15						
81	16	16						
82	17	17						
83	19	18						
84	20	20						

Nota. Ansiedad y Depresión. Cuestionario Ansiedad y Depresión Hospitalaria- (HAD), última semana (7 ítems).

- No repercusión: < 8 ptos.
- Borderline: 8 - 10 ptos.
- Repercusión: 11 – 21 ptos.

Tabla 20. Funcionalidad.

Nº	SFC/EM N=84	Control N=22		Mujer SFC/EM N=66	Hombre SFC/EM N=18
1	50	100		50	50
2	50	100		50	50
3	50	100		50	50
4	50	100		50	60
5	50	100		50	60
6	50	100		50	60
7	50	100		50	70
8	50	100		50	70
9	50	100		50	70
10	50	100		50	70
11	50	100		60	70
12	50	100		60	70
13	50	100		60	70
14	60	100		60	70
15	60	100		60	70
16	60	100		60	70
17	60	100		60	70
18	60	100		60	80
19	60	100		60	
20	60	100		60	
21	60	100		60	
22	60	100		60	
23	60			60	
24	60			60	
25	60			60	
26	60			60	
27	60			60	
28	60			70	
29	60			70	
30	60			70	
31	60			70	
32	60			70	
33	60			70	
34	70			70	
35	70			70	
36	70			70	
37	70			70	
38	70			70	
39	70			70	
40	70			70	
41	70			70	
42	70			70	
43	70			70	
44	70			70	
45	70			70	
46	70			70	
47	70			70	
48	70			70	
49	70			70	
50	70			70	
51	70			70	
52	70			70	
53	70			70	
54	70			70	
55	70			70	
56	70			70	
57	70			70	
58	70			80	
59	70			80	
60	70			80	
61	70			80	

Nº	SFC/EM N=84	Control N=22		Mujer SFC/EM N=66	Hombre SFC/EM N=18
62	70			80	
63	70			80	
64	70			80	
65	70			80	
66	70			90	
67	70				
68	70				
69	70				
70	70				
71	70				
72	70				
73	70				
74	70				
75	80				
76	80				
77	80				
78	80				
79	80				
80	80				
81	80				
82	80				
83	80				
84	90				

Nota. Funcionalidad. Escala Karnofsky, último año.

Tabla 21. Comorbilidades.

Enfermedades (clasificación- CIE-10)	SFC/EM. N= 84 (n)	SFC/EM. Mujer. N=66 (n)	SFC/EM. Hombre. N=18 (n)
Musculoesquelético y tejido conectivo (M00 - M99)			
Fibromialgia	50	42	8
Hernia discal	23	19	4
Artrosis de columna vertebral	16	15	1
Tendinitis crónica	5	4	1
Síndrome seco de mucosas (no autoinmune)	5	5	0
Lumbociática crónica	4	4	0
Trocanteritis	4	4	0
Sacroileitis	2	2	0
Hiperlaxitud ligamentosa	2	2	0
Osteoporosis	1	1	0
Espondilitis	1	1	0
Condromalacia	1	1	0
Digestivo (K00 - K95)			
Síndrome del intestino irritable	24	18	6
Hernia hiato	8	6	2
Gastritis crónica	7	6	1
Síndrome de malabsorción intestinal	4	4	0
Enfermedad Celíaca	2	2	0
Esteatosis hepática	2	2	0
Colitis ulcerosa	1	1	0
Proctitis ulcerativa crónica	1	0	1
Endocrinología, nutrición, metabolismo (E00 - E89)			
Hipotiroidismo primario	14	13	1
Hipercolesterolemia	5	3	2
Tiroiditis de Hashimoto	4	3	1
Síndrome de Gilbert	2	2	0
Hipotiroidismo secundario	1	1	0
Hipotiroidismo subclínico	1	1	0
Diabetes tipo 1	1	1	0
Diabetes tipo 2	1	1	0
Síndrome del ovario poliquístico	1	1	0
Hipoadrenalismo secundario	1	1	0
Hiperuricemia	1	1	0
Otros (S00 - T88)			
Alergia no especificada: Sensibilidad Química Múltiple	28	22	6
Neurología (G00 - G99)			
Síndromes de Intolerancia ortostática	16 8 POTS	10 6 POTS	6 2 POTS
Síndrome de piernas inquietas	5	5	0
Polineuropatía	1	1	0

PATOLOGÍAS (CIE-10)	SFC/EM. N= 84 (n)	SFC/EM. Mujer. N=66 (n)	SFC/EM. Hombre. N=18 (n)
Neurología (G00 - G99)			
Neuralgia del trigémino	1	0	1
Síndrome del túnel carpiano	1	1	0
Quiste aracnoideo frontal	1	1	0
Psiquiatría (F01 - F99)			
Síndrome depresivo mayor no psicótico	12	11	1
Síndrome de Tourette	1	0	1
Trastorno de Fobia social	1	0	1
Trastorno mixto ansioso-depresivo	1	1	0
Trastorno mixto de personalidad	1	1	0
Trastorno de estrés post-traumático	1	1	0
Trastorno de ansiedad generalizada	1	1	0
Síndrome distímico	1	1	0
Genitourinario (N00 -N99)			
Mastopatía fibroquística	4	4	0
Endometriosis	3	3	0
Cistitis intersticial	3	3	0
Cardiocirculatorio (I00 - I99)			
Hipertensión arterial primaria	4	3	1
Cardiopatía isquémica	2	1	1
Trastorno de Raynaud	2	1	1
Varicocele	1	0	1
Respiratorio (J00-J99)			
Asma	5	4	1
EPOC	2	2	0
Enfisema pulmonar	1	0	1
Dermatología (L00 - L99)			
Vitiligo	1	0	1
Dermografismo	1	0	1
Rosácea	1	1	0
Dermatitis atópica	1	1	0
Psoriasis	1	1	0
Hematología (D50 - D89)			
Trombocitopenia autoinmune	1	0	1
Déficit congénito de Factor VII	1	1	0
Síndrome antifosfolípido	1	1	0
Déficit de proteína C	1	1	0
Patología del sueño (R00 -R99)			
Apnea del sueño	3	1	2
Oftalmología (H00 - H59)			
Distrofia corneal	1	1	0
Queratoconjuntivitis seca	1	1	0

PATOLOGÍAS (CIE-10)	SFC/EM. N= 84 (n)	SFC/EM. Mujer. N=66 (n)	SFC/EM. Hombre. N=18 (n)
Malformaciones (Q00 - Q99)			
Poliquistosis renal	1	0	1
Síndrome de Ehlers - Danlos tipo III	1	0	1
Otorrinolaringología (H60 - H95)			
Enfermedad de Ménière	1	1	0
Patología infecciosa (A00 - B99)			
Toxoplasmosis crónica	1	1	0
Neoplasia (C00 - D49)			
Mioma	1	1	0

Nota. La Organización Mundial de la Salud no ha clasificado aún la Sensibilidad Química Múltiple en la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE) pero algunos países sí la han incorporado en sus respectivas CIEs. Actualmente en España se encuentra recogida en el CIE- 10 como “Alergia no especificada” (código T78.4).

Tabla 22. Nº de fármacos diarios.

Nº	Mujer SFC/EM N=66	Hombre SFC/EM N=18
1	0	0
2	0	0
3	0	0
4	0	0
5	0	1
6	0	1
7	0	1
8	0	1
9	0	1
10	0	2
11	1	2
12	1	3
13	1	3
14	1	5
15	1	5
16	1	5
17	1	5
18	1	6
19	2	
20	2	
21	2	
22	2	
23	2	
24	2	
25	2	
26	2	
27	2	
28	2	
29	2	
30	2	
31	2	
32	2	
33	2	
34	2	
35	2	
36	2	
37	3	
38	3	
39	3	
40	3	
41	3	
42	3	
43	3	
44	3	
45	3	
46	3	
47	3	
48	3	
49	3	
50	3	
51	3	
52	4	
53	4	
54	4	
55	4	
56	4	
57	4	
58	4	
59	5	
60	5	
61	5	

Nº	Mujer SFC/EM N=66	Hombre SFC/EM N=18
62	5	
63	5	
64	5	
65	6	
66	6	

