

Opinión

Red Europea de Encefalomiелitis Miálgica / Síndrome de Fatiga Crónica (EUROMENE): Acuerdo general de los/as especialistas en el diagnóstico, prestación de servicios y tratamiento de los/as pacientes con EM/SFC en Europa

Luis Nacul ^{1,2,*}, François Jérôme Authier ^{3,†}, Carmen Scheibenbogen ⁴, Lorenzo Lorusso ⁵, Ingrid Bergliot Helland ⁶, Jose Alegre Martin ⁷, Carmen Adella Sirbu ⁸, Anne Marit Mengshoel ⁹, Olli Polo ¹⁰, Uta Behrends ¹¹, Henrik Nielsen ¹², Patricia Grabowski ¹³, Slobodan Sekulic ¹⁴, Nuno Sepulveda ¹⁵, Fernando Estévez-López ¹⁶, Pawel Zalewski ¹⁷, Derek F. H. Pheby ¹⁸, Jesus Castro-Marrero ¹⁹, Giorgos K. Sakkas ²⁰, Enrica Capelli ²¹, Ivan Brandslund ²², John Cullinan ²³, Angelika Krumina ²⁴, Jonas Bergquist ^{25,26}, Modra Murovska ²⁷, Rüd C. W. Vermuelen ^{28,‡} and Eliana M. Lacerda ^{29,‡}



Citas: Nacul, L.; Authier, F.J.; Scheibenbogen, C.; Lorusso, L.; Helland, I.B.; Martin, J.A.; Sirbu, C.A.; Mengshoel, A.M.; Polo, O.; Behrends, U.; et al. European Network on Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome (EUROMENE): Expert Consensus on the Diagnosis, Service Provision, and Care of People with ME/CFS in Europe. *Medicina* 2021, 57, 510.

<https://doi.org/10.3390/medicina57050510>

Redactor: Tibor Hortobágyi

Recibido: 11 de abril de 2021

Aceptado: 13/05/2021

Publicado: 19/05/2021

Aclaración del editor: MDPI se declara neutral en relación con las reclamaciones judiciales en los esquemas publicados y las afiliaciones institucionales.



Copyright: © 2021 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. El presente artículo es de acceso abierto y se distribuye según las condiciones de la licencia Creative Commons Attributions (CC BY) (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

- 1 London School of Hygiene and Tropical Medicine, Faculty of Infectious and Tropical Diseases, London WC1E 7HT, UK
- 2 BC Women's Hospital, Vancouver, BC V6H 3N1, Canada
- 3 Faculty of Medicine Créteil – Paris Est, 94010 Créteil, France; fj.authier@gmail.com
- 4 Institute of Medical Immunology, Charité-Universitätsmedizin Berlin, 10117 Berlin, Germany; Carmen.Scheibenbogen@charite.de
- 5 Neurology and Stroke Unit – Neuroscience Department – A.S.S.T. – Lecco, 23900 Merate, Italy; lorusso.lorenzo@gmail.com
- 6 National Advisory Unit on CFS/ME, Oslo University Hospital, Rikshospitalet OUS, 0372 Oslo, Norway; ihelland@ous-hf.no
- 7 Chronic Fatigue Unit, Hospital Universitari Vall d'Hebron University Hospital (VHIR), Universitat Autònoma de Barcelona, E-08035 Barcelona, Spain; jalegre@vhebron.net
- 8 Central Military Emergency University Hospital, Titu Maiorescu University, 040441 Bucharest, Romania; sircar13@yahoo.com
- 9 Institute of Health and Society, Medical Faculty, University of Oslo, Box 1089 Blindern, 0317 Oslo, Norway; a.m.mengshoel@medisin.uio.no
- 10 Bragée ME/CFS Center, 115 26 Stockholm, Sweden; olli.polo@unesta.fi
- 11 Department of Pediatrics, School of Medicine, Technical University of Munich, 80333 Munich, Germany; uta.behrends@mri.tum.de
- 12 Privat Hospitalet Danmark, 2920 Charlottenlund, Denmark; hnreum@dadlnet.dk
- 13 Department of Hematology, Oncology and Tumor Immunology, Institute for Medical Immunology, Charite Medical School, 10117 Berlin, Germany; patricia.grabowski@charite.de
- 14 Medical Faculty Novi Sad, University of Novi Sad, 21000 Novi Sad, Serbia; slobodan.sekulic@mf.uns.ac.rs
- 15 Centre of Statistics and Its Applications, University of Lisbon, 1749-016 Lisbon, Portugal; Nuno.Sepulveda@lshtm.ac.uk
- 16 Erasmus MC University Medical Center, 3015 Rotterdam, The Netherlands; fer@estevéz-lopez.com
- 17 Department of Hygiene, Epidemiology, Ergonomics and Postgraduate Education, Nicolaus Copernicus University in Torun, Collegium Medicum, 85-067 Bydgoszcz, Poland; p.zalewski@cm.umk.pl
- 18 Society and Health, Buckinghamshire New University (retired), High Wycombe HP11 2JZ, UK; derekpheby@btinternet.com
- 19 Division of Rheumatology, ME/CFS Research Unit (Lab 009-Box 02), Vall d'Hebron Hospital Research Institute (VHIR), Val d'Hebron Hospital Research Unit (VIHR), Passeig de la Val d'Hebron 119-129, E-08035 Barcelona, Spain; jesus.castro@vhir.org
- 20 Department of PE and Sports Science, University of Thessaly, 421 00 Trikala, Greece; gsakkas@med.uth.gr
- 21 Department of Earth and Environmental Sciences, University of Pavia, 27100 Pavia, Italy; enrica.capelli@unipv.it
- 22 Department of Regional Health Research, University Hospital of Southern Denmark, 5000 Odense, Denmark; Ivan.Brandslund@rsyd.dk
- 23 School of Business & Economics, National University of Ireland Galway, University Road, H91 TK33 Galway, Ireland; john.cullinan@nuigalway.ie
- 24 Department of Infectiology and Dermatology, Riga Stradins University, LV-1067 Riga, Latvia; angelika.krumina@rsu.lv
- 25 Department of Chemistry – Biomedical Center, Analytical Chemistry and Neuro Chemistry, Uppsala University, 751 23 Uppsala, Sweden; jonas.bergquist@kemi.uu.se

26 The Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS) Collaborative Research Centre, Uppsala University, 751 23 Uppsala, Sweden

27 Institute of Microbiology and Virology, Riga Stradins University, LV-1067 Riga, Latvia; Modra.Murovska@rsu.lv

28 CFS/ME Medical Centre, 1078 Amsterdam, The Netherlands; rv@cvsmemc.nl

29 Department of Clinical Research, Faculty of Infectious and Tropical Diseases, London School of Hygiene and Tropical Medicine, Keppel Street, London WC1E 7HT, UK; Eliana.Lacerda@lshtm.ac.uk

* Correspondence: luis.nacul@cw.bc.ca

† Primera autoría compartida

‡ Última autoría compartida

Resumen: El Programa de Cooperación Europea en Ciencia y tecnología (COST) ha financiado desde 2016 a 2020 (acción 15111 de COST) la Red Europea de Encefalomiелitis Miálgica / Síndrome de Fatiga Crónica (EUROMENE) que integran un grupo de investigadores expertos en EM /SFC y otros profesionales sanitarios. El objetivo principal de dicha acción era evaluar el conocimiento y la experiencia de las prestaciones sanitarias para los pacientes con Encefalomiелitis miálgica / Síndrome de Fatiga Crónica (EM / SFC) en los países europeos, así como fomentar la investigación coordinada y la prestación de servicios sanitarios en este campo. En este artículo publicamos los resultados y nuestras recomendaciones para el diagnóstico clínico, los servicios sanitarios y tratamiento de los pacientes que sufren EM / SFC en Europa. Estos datos han sido recopilados por un grupo de médicos/as e investigadores/as de 22 países y 55 profesionales sanitarios e investigadores que han preguntado a pacientes con EM /SFC.

Palabras clave: Encefalomiелitis miálgica / Síndrome de Fatiga Crónica; diagnóstico; servicios sanitarios; tratamiento

1. Introducción

1.1. Estandarización de procedimientos y servicios para la encefalomiелitis miálgica / Síndrome de fatiga crónica (EM/SFC) en Europa: Orígenes

El Programa de Cooperación Europea en Ciencia y tecnología (COST) ha financiado desde 2016 a 2020 (acción 15111 de COST [1](#)) la Red Europea de Encefalomiелitis Miálgica / Síndrome de Fatiga Crónica (EUROMENE) que integran un grupo de investigadores expertos en EM /SFC y otros profesionales sanitarios. El objetivo principal de dicha acción era evaluar el conocimiento y la experiencia de las prestaciones sanitarias para los pacientes con Encefalomiелitis miálgica / Síndrome de Fatiga Crónica (EM / SFC) en los países europeos, así como fomentar la investigación coordinada y la prestación de servicios sanitarios en este campo.

Uno de los objetivos de la red era *definir un diagnóstico clínico estándar para la EM / SFC y usarlo con fines clínicos y de investigación*. Debido a la escasez y la falta de integración de pautas clínicas en los países europeos [\[1\]](#), se ha identificado la necesidad de abordar las dudas en torno al diagnóstico y tratamiento, el apoyo al desarrollo de servicios sanitarios y las prácticas más comunes para los ciudadanos que sufren EM / SFC en todo el continente. En este artículo enumeramos una serie de recomendaciones para el diagnóstico clínico y la gestión de la EM / SFC en Europa. Recomendaciones que aporta un grupo de médicos/as e investigadores/as de 22 países que participan en las actividades de la red (entre los que se incluye Bielorrusia, un país vecino) además de 55 profesionales sanitarios y científicos europeos que han tratado con enfermos de EM / SFC. Los países que participan en esta investigación son: Austria, Bielorrusia, Bélgica, Bulgaria, Dinamarca, Finlandia, Francia, Alemania, Grecia, Irlanda, Italia, Letonia, Países Bajos, Noruega, Polonia, Portugal, Rumanía, Serbia, Eslovenia, España, Suecia y el Reino Unido. Por otro lado, los nombres de los investigadores y las asociaciones se enumeran en la página web de COST Action: [1](#).

1.2. La carga de la enfermedad en la población y la necesidad de una mejor detección.

La EM / SFC se trata de una intolerancia al esfuerzo que se materializa como una fatiga significativa o patológica, malestar general y otros síntomas que se agravan con los esfuerzos físicos y cognitivos a un nivel de intensidad que el individuo solía tolerar bien.

Esta intolerancia al esfuerzo se puede experimentar de forma inminente o retrasarse durante horas o incluso días tras el esfuerzo realizado y se asocia con una recuperación lenta. Este empeoramiento marcado y prolongado de los síntomas de la EM / SFC, que aparecen tras la actividad física y, en algunos casos, tras la actividad cognitiva, se denomina malestar post-esfuerzo (PEM) y puede durar varios días.

El sueño no reparador, el deterioro cognitivo, la intolerancia ortostática o el dolor (mialgias, artralgias y cefaleas) son también síntomas principales de esta enfermedad. Estos son persistentes o recurrentes durante largos períodos de tiempo y dan como resultado a una reducción significativa en niveles previos de funcionamiento. El diagnóstico es clínico, debido a la ausencia de biomarcadores, y se basa en una anamnesis detallada y un examen físico realizado por el médico adecuado [2-5]. No existe tratamiento causal para la enfermedad. Gracias a la asistencia orientada a paliar los síntomas, los pacientes mejoran con el tiempo e incluso pueden aprender a gestionar la enfermedad. Hay pocos datos sobre el pronóstico a largo plazo. Sin embargo, la recuperación completa es inusual, especialmente entre los adultos [2-7]. A esto se le añade los pocos estudios realizados sobre mortalidad entre las personas que sufren EM / SFC. Dichos estudios son unánimes y demuestran aumentos en la mortalidad debido a suicidio en el Reino Unido [8] y en Estados Unidos [9,10]. Un estudio americano demostró que existía un aumento de la mortalidad cardiovascular y por cáncer [11], aunque el dato no se ha confirmado en otros estudios.

Se estima que la tasa de prevalencia está entre el 0,1 y 0,7% y la de incidencia en 0,015 nuevos casos/1000 años [12], lo que representa entre 1 millón y más de 5 millones de personas, quizás unos 3 millones de personas que viven con EM / SFC en Europa. Sin embargo, no existen cálculos a nivel europeo de la carga de morbilidad [13]. Con el tiempo, un mayor número de personas sufrirá fatiga crónica por diferentes motivos y muchos de ellos también acabarán altamente incapacitados. Al menos 2 de cada 3 casos se dan entre mujeres [12,13], afectando especialmente a jóvenes que se encuentran en la etapa más productiva de su vida. Aunque la EM / SFC se da en todos los grupos etarios [14,15]. La calidad de vida de aquellas personas que sufren EM / SFC es, por lo general, menor que la de otras enfermedades crónicas o incapacitantes como la esclerosis múltiple [16], el cáncer, artritis reumatoide, depresión [17], diabetes, epilepsia o fibrosis quística [18]. Los costes económicos son considerables [19-23] y tienen repercusión en los individuos afectados, sus familias y la sociedad, así como para los servicios educativos y ocupacionales.

Muchos de los afectados son incapaces de trabajar o solo lo hacen a medio tiempo. Quienes se ven menos afectados por la enfermedad sí son capaces de trabajar a tiempo completo, aunque esto implique soportar síntomas considerables y sacrificar su vida social o aficiones debido a la necesidad de descansar cuando no trabajan [24,25]. Con la falta de un análisis económico sobre los costes de la enfermedad en Europa y basándonos en los datos del Reino Unido, calculamos que la EM / SFC le cuesta a los servicios sanitarios y a la población aproximadamente 40 mil millones de euros al año [22]. Sin embargo, existe un alto nivel de imprecisión en estos cálculos, debido a la variación en la cobertura y los costes de la prestación de servicios sanitarios y los costes de vida en el continente. Además, se añade en muchos casos el fallo en el reconocimiento o diagnóstico de la enfermedad, que no solo contribuye a dicha imprecisión, sino que tendría como resultado que los pacientes no sean tratados adecuadamente al diagnosticarles erróneamente una enfermedad psiquiátrica.

Pese a la carga sustancial de morbilidad, siguen sin cumplirse las necesidades sanitarias de los enfermos de EM / SFC en Europa y en muchas otras partes del mundo. Los servicios clínicos disponibles para las personas que sufren esta enfermedad son escasos y limitados. Una proporción considerable de la población que sufre esta enfermedad tiene un acceso muy limitado a servicios sanitarios, tanto en el sector público, privado e híbrido, debido tanto a inaccesibilidad geográfica, discapacidad o reacciones

desfavorables de los profesionales sanitarios. El desconocimiento actual de los sanitarios sobre la enfermedad, incluidos los profesionales de la atención primaria que suelen ser el primer recurso para los enfermos de EM / SFC, lleva a un diagnóstico erróneo o tardío que puede dejar a los pacientes sin el tratamiento adecuado durante demasiado tiempo. Los pacientes se enfrentan a dificultades a la hora de recibir ayuda de la sanidad y otros servicios mientras esperan su diagnóstico, viendo como los profesionales sanitarios, los empleados y pedagogos no reconocen totalmente su sufrimiento y necesidades. Por otro lado, en algunas ocasiones, los pacientes se someten a una sobre investigación, que acarrea riesgos y costes innecesarios para el individuo y la sociedad. Los ciudadanos con EM / SFC se ven frecuentemente atrapados en una situación en la que, aun siendo incapaces de realizar o comenzar actividades importantes para el trabajo o escolares, no reciben apenas asesoramiento por parte del sector sanitario ni apoyo de los servicios sociales (donde sienten que no les creen, son rechazados y el sistema del bienestar les falla) [24]. La incapacidad contribuye al aislamiento social, que se suma a la carga previa y limita las oportunidades de recuperación y reintegración en la sociedad debido al acceso restringido a la sanidad y el apoyo social.

2. Métodos

2.1. Desarrollo de las recomendaciones

Las actividades de la red EUROMENE se organizaron en Grupos de Trabajo (WG), entre los que se incluía el Grupo Clínico cuya tarea era investigar los métodos que se usan actualmente para el diagnóstico de casos en Europa y desarrollar unas recomendaciones para el diagnóstico y el tratamiento de las personas con EM / SFC en el continente. Las recomendaciones para la estandarización del criterio de diagnóstico para la EM / SFC que deben usar los investigadores europeos se tratan en un documento conexo de EUROMENE [26], que permitirá la comparación y cálculos más certeros.

No hemos revisado de manera sistemática los datos relacionados con el criterio de diagnóstico y las intervenciones, sino que se han ocupado otras personas. Por lo tanto, las siguientes recomendaciones son pragmáticas y se basan en el análisis colectivo y consensuado de los miembros del grupo de trabajo de los documentos clave y las definiciones clínicas de EM / SFC [2,4–6,27,28], además de estudios previos y guías para la evaluación clínica y el tratamiento utilizadas en europea y en todo el mundo [1]. Los miembros del WG se reunieron en varias ocasiones (reuniones del WG) para acordar cuales eran los documentos clave y evaluarlos, basándose en las experiencias y conocimientos de los miembros, y de la relevancia de los documentos para la práctica clínica en Europa. Sabemos que las investigaciones basadas en datos sobre EM / SFC son aún limitadas. A medida que vamos viendo progresos en este campo, reconocemos la necesidad de revisiones periódicas de estas recomendaciones, paralelas a los nuevos datos.

2.2. Consideraciones del diagnóstico de EM / SFC con fines clínicos

Muchos de los criterios para el diagnóstico se han propuesto para su uso en práctica clínica. Los propuestos por el Instituto de Medicina (actualmente, la Academia Nacional de Medicina), conocido como los criterios del IOM, han recibido reconocimiento internacional. Al ser bastante simples son ideales para utilizar en la atención primaria. Una editorial en la revista británica *the Lancet* en 2015 [29] sugería que el adoptar la nueva denominación de Enfermedad de Intolerancia al Esfuerzo Sistémico (SEID) conseguiría cambiar las actitudes y conseguir una mayor aceptación de la enfermedad. Sin embargo, aunque el término EM / SFC implica que hay una patología concreta subyacente que aún debe demostrarse, sigue siendo el término mayormente utilizado en el diagnóstico. También se puede debatir que el término SEID infravalora la gravedad de la enfermedad, ya que la intolerancia sistémica es, sin lugar a duda, el único síntoma clínico. El término EM, abreviatura de Encefalomiélitis Miálgica, resulta poco adecuado ya que sugiere que el proceso patológico subyacente a la enfermedad es un proceso inflamatorio que afecta al cerebro. Faltan datos convincentes al respecto, y la verdad es sin duda más arcaica y compleja. El término SFC, abreviatura de Síndrome de Fatiga Crónica, es igualmente poco adecuado ya que implica que la fatiga es el síntoma principal de la enfermedad, cuando en realidad sus síntomas clínicos abarcan mucho

más. El conjunto de los términos EM / SFC contempla, por ende, los inconvenientes y defectos de ambos términos. Lo utilizamos y recomendamos su uso, estrictamente con motivos pragmáticos a pesar de estos problemas, ya que la mayoría de los médicos/as e investigadores/as que trabajan en este campo utilizan el término y entienden sus carencias. Forma parte de la lengua franca y permite a aquellos que trabajan en el campo comunicarse de manera efectiva entre ellos, y es de esperar que se produzcan avances que nos permitan, en última instancia, establecer una patología subyacente con mayor precisión, lo que a su vez conducirá al desarrollo de una terminología más apropiada y concisa.

Un caso de EM / SFC en un paciente adulto requiere la presencia de síntomas durante al menos 6 meses y suelen estar presentes al menos la mitad de tiempo (Cuadro 1).

Cuadro 1. Criterios para el diagnóstico de EM / SFC propuestos por el Instituto de Medicina (IOM)

<p>Síntomas necesarios</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Reducción o deterioro considerable de la capacidad de realizar los niveles de actividad previos a la enfermedad (en la vida profesional, educativa, social o personal) acompañado de una fatiga significativa de nueva aparición, con una duración mínima de 6 meses, que no esté asociada a un esfuerzo continuado o inusual y no pueda aliviarse con el descanso. 2. Malestar post-esfuerzo (PEM) 3. Sueño no reparador <p>Mínimo uno de los siguientes:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Deterioro cognitivo 2. Intolerancia ortostática
--

Para saber más, consulte el Instituto de Medicina (IOM), 2015 [6].

Los criterios del Consenso Canadiense (CCC) son especialmente aptos para confirmar el diagnóstico y la subagrupación de casos en la atención secundaria y la investigación (Cuadro 2). Los criterios de los CDC-1994/Fukuda et. Al [27] también pueden utilizarse como una herramienta de identificación sistemática para el diagnóstico en el centro clínico, pero recomendamos que solo se incluyan para el diagnóstico los casos que presenten malestar post-esfuerzo (PEM) (Cuadro 3). Debemos tener en cuenta que, aunque los criterios de los CDC-1994 se hayan establecido con fines investigadores, se suelen utilizar para el diagnóstico en las consultas y siguen siendo la definición de caso preferida por algunos en Europa.

En el caso de los niños, se usan los criterios del IOM [6] y Rowe et al., 2017 [4] (Cuadro 4). El último se basa en 6 síntomas pediátricos cardinales y una duración de la enfermedad de 6 meses; cuando los síntomas se manifiestan durante 3 meses tras una infección aguda se diagnostica el «síndrome de fatiga posviral» (SFPV). Los criterios del Consenso Canadiense [2] también se pueden utilizar en el caso de los menores, tal y como proponen Jason et al. [5,30]. Sin embargo, para diagnosticar a los menores de edad es suficiente con que presenten síntomas durante 3 meses.

Es posible sospechar previamente el diagnóstico tanto en adultos como en menores y el médico de atención primaria debe ser proactivo a la hora de comenzar las investigaciones diagnósticas. Según el caso, se puede considerar la atención inicial y derivación cuando se sospecha el diagnóstico o se presentan síntomas durante 3 meses.

Cuadro 2. Criterios para el diagnóstico de EM / SFC propuestos en el Consenso Canadiense.

Los síntomas necesarios que se enumeran a continuación deben ser persistentes o recurrentes durante 6 meses mínimo en el caso de los adultos (3 meses para los menores de edad). Si existen otras enfermedades que presentan estos mismos síntomas, deben valorarse y tratarse de manera óptima antes de que se lleve a cabo el diagnóstico de EM / SFC. Las dolencias excluyentes deben descartarse combinando la anamnesis, la exploración física y pruebas complementarias.

- Fatiga patológica
- Malestar post-esfuerzo y empeoramiento de los síntomas
- Trastornos del sueño
- Dolor
- Síntomas cognitivos (mínimo dos síntomas de la lista que se proporciona)

Además, necesitan presentar al menos un síntoma de dos de las siguientes categorías:

- Autónomo
- Neuroendocrino
- Inmune

Para saber más, consulte Carruthers et al., 2003 [2]. La estructura de la definición de criterios del Consenso Canadiense en adultos y algunos aspectos de los criterios de los CDC-1994 [26] se utilizaron para crear una definición de casos pediátricos de EM / SFC [5,30].

Cuadro 3. Criterios modificados* para el diagnóstico de EM / SFC propuestos los CDC-1994.**Síntomas primarios**

Fatiga crónica evaluada por un médico, inexplicable, constante o con recaídas:

- De nueva o patente aparición (no ha sido siempre así);
- No es el resultado de un esfuerzo continuado;
- No disminuye descansando;
- Se observa una reducción importante en niveles anteriores de actividades profesionales, educativas, sociales o personales;
- Se asocia al malestar post-esfuerzo (PEM)*.

Síntomas adicionales

Presenta de forma simultánea tres o más de los siguientes síntomas:

- Deterioro considerable de la memoria a corto plazo o la concentración;
- Dolor de garganta;
- Ganglios dolorosos a la palpación;
- Mialgias;
- Dolor en varias articulaciones con ausencia de hinchazón o enrojecimiento;
- Cefaleas de un nuevo tipo, patrón o intensidad;
- Sueño no reparador

Estos síntomas deben manifestarse o reaparecer durante 6 o más meses consecutivos de enfermedad y no pueden empezar antes de la fatiga.

*Modificado para su uso en el diagnóstico de EM / SFC para incluir el PEM como un síntoma obligatorio.

(Recomendación de EUROMENE) Fuente: Fukuda et al. 1994 [27].

Cuadro 4. Diagnóstico pediátrico de EM / SFC.

<p>El diagnóstico se basa en síntomas constantes como se indica a continuación:</p> <p>Síntomas obligatorios:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Capacidad funcional deficiente • Síntomas post-esfuerzo • Fatiga <p>Además, es necesario presentar 2 de los 3 grupos de síntomas:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Problemas para dormir • Problemas cognitivos • Dolor <p>Se hará un diagnóstico si se aplican todos los criterios enumerados a continuación:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Los síntomas son constantes durante 6 meses (3 meses después de una infección) y algunos de ellos son diarios y de intensidad moderada. • Otros diagnósticos se excluyen mediante anamnesis, exploración física y pruebas médicas incluidas las dificultades en el aprendizaje • La intensidad de los síntomas por encima de un nivel de corte predeterminado

Para saber más, consulte Rowe et al., 2017 [4]. Para la investigación recomendamos utilizar el cuestionario pediátrico de Síntomas DePaul (DSQ-Ped) [5].

3. Propuesta de diagnóstico y caracterización de los pacientes*3. 1. Pasos para reconocer los casos de EM / SFC en consulta***Anamnesis**

La anamnesis revela los síntomas principales como la fatiga extrema, tendencia a sentirse cansado y dificultades cognitivas que empeoran con el esfuerzo físico o mental. La fatiga física se define como la «falta de energía o estamina», cansancio significativo o debilidad general (Cuadro 5).

Por otro lado, la fatiga mental puede retratarse en problemas cognitivos como lentitud en las respuestas, falta de atención y problemas de concentración; los pacientes suelen decir que tienen «el cerebro nublado» y por tanto ven reducida la capacidad de realizar «tareas cognitivas».

Existe una importante intolerancia a los esfuerzos, tanto físicos como mentales, con una agravación de los síntomas tras el esfuerzo o PEM. El PEM suele aparecer más tarde, unas horas más tarde o al día siguiente y su duración varía, aunque suelen ser largos períodos de tiempo. Por ejemplo, puede durar desde un día en los casos más leves a varios días o incluso semanas en casos graves y moderados.

El sueño no es «reparador» y es habitual la dificultad para conciliar y mantener el mismo.

La intolerancia ortostática se manifiesta con una sensación de mareo y el empeoramiento de los síntomas (fatiga, malestar, mareo, náuseas, palpitaciones) cuando mantenemos una posición vertical durante un tiempo, normalmente unos minutos, aunque puede ocurrir justo cuando nos levantamos de la posición decúbito o pasados 10 minutos o más, dependerá de la gravedad de la disautonomía. En los casos más graves, la persona no será capaz de mantenerse en pie más de unos segundos.

El dolor es generalizado y se remite a las extremidades, músculos y tejidos blandos adyacentes. También es común sufrir cefalea. Este dolor puede ser migratorio y de naturaleza variable, y no se asocia a signos de artritis inflamatoria o miositis, ya que no es habitual que se inflamen o enrojeczan las articulaciones.

Muchos de estos síntomas son iguales para la EM / SFC y la fibromialgia [30] lo que resulta, a veces, en un diagnóstico simultáneo de fibromialgia [31,32]. Para diagnosticar esta enfermedad es necesario que el dolor sea general (presente en al menos 4 de las 5 partes del cuerpo), se expanda y tenga asociados otros síntomas como fatiga, dormir poco y dificultades cognitivas [33].

Es importante destacar que los síntomas de EM / SFC tienen como consecuencia reducciones importantes en los niveles de actividad y función anteriores. Durante un tiempo es posible que algunos individuos trabajen o estudien a tiempo completo. Sin embargo, es muy frecuente que los pacientes no sean capaces de mantener este ritmo de

trabajo o estudio, y una minoría significativa (el 25% de los pacientes totales) se ven confinados en casa o en cama. Las consecuencias educativas, sociales y económicas pasan factura, y comprometen a su vez el bienestar emocional.

3.2. Exploración clínica

- La exploración física general suele ser completamente normal. Sin embargo, algunos enfermos acuden a consulta con aspecto de cansancio o malestar. El estado nutricional es, por lo general, satisfactorio, aunque debido a largos períodos de inactividad o a la manifestación neuroendocrina de la enfermedad puede existir sobrepeso u obesidad. Por otro lado, también puede darse pérdida de peso o un índice de masa corporal (IMC) bajo, más frecuente en casos más graves de la enfermedad, aunque también puede hacer sospechar de otra morbilidad grave; si se ven signos de poco cuidado de las necesidades básicas debemos preocuparnos por el bienestar del paciente. También podría presentar extremidades pálidas y frías.
- Orientación y funciones intelectuales; los pacientes se orientan, pero quizás tardan un poco más en procesar la información, tienen falta de atención y poca memoria o no encuentran las palabras para expresarse; si se alarga la consulta puede provocar un incremento de las dificultades cognitivas y físicas debido al cansancio del paciente; por otro lado, también pueden mostrar ansiedad y un «cansancio eléctrico», es decir, pese a estar cansados física y mentalmente no son capaces de para quietos. Es normal que se desencadenen respuestas emocionales cuando los individuos cuentan su historia o las dificultades que experimentan debido a sus síntomas y la falta de reconocimiento del diagnóstico y su grado de incapacidad, que con frecuencia pasan desapercibidos a quien no está familiarizado. En general, los pacientes se sienten motivados y dispuestos a hacer lo que haga falta para que sus síntomas mejoren. Sin embargo, quizás observemos ansiedad secundaria y estado de ánimo secundario depresivo; la falta de motivación o desánimo deben plantear la posibilidad de un estado de ánimo bajo asociado.
- Piel: pueden presentar extremidades pálidas y frías que se agravan en la posición vertical y se pueden asociar a la hipoperfusión periférica o a la distonía neurovegetativa. También pueden presentar enrojecimiento de las extremidades inferiores al sentarse o de pie debido a una congestión venosa.
- Cabeza y cuello: el paciente puede presentar ganglios linfáticos de mayor tamaño y dolorosos a la palpación en el cuello; también puede presentar faringitis no exudativa y a menudo se describen medias lunas púrpura en la región faríngea oral [34].

Cuadro 5. Síntomas y dolencias que considerar en la anamnesis.

<p><i>Síntomas principales</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Síntomas continuados y debilitantes entre los que se incluyen fatiga extrema o falta de energía, evaluados según el deterioro en la capacidad de trabajar, estudiar o realizar tareas domésticas, actividades de ocio e interacciones sociales. • Agotamiento persistente o unos niveles de cansancio inusualmente altos que se agravan debido a niveles bajos de esfuerzo, estando parados de pie y el estrés (físico o emocional como infecciones o nivel alto de ansiedad). • Malestar post-esfuerzo o empeoramiento post-esfuerzo de los síntomas: cualquier síntoma puede empeorar tras el esfuerzo físico y mental y el estrés. Puede aparecer de inmediato o, más frecuentemente, un rato después de haber realizado el esfuerzo (pueden pasar más de 24 h) y la recuperación a niveles de funcionamiento previos y la gravedad de los síntomas puede tardar (varía de 1 día a semanas). • Trastornos del sueño que acompañan a un sueño no reparador: despertarse con la sensación de no haber descansado tal y como esperarías tras una buena noche. • El paciente puede hacer referencia a un deterioro cognitivo como poca memoria, atención y concentración, le cuesta más pensar, razonar o se siente desorientado y con la «cabeza nublada». • Dolor: mialgias y astralgias que pueden afectar a diferentes partes del cuerpo y desplazarse, pero sin presentar síntomas locales ni inflamación; cefaleas (tensionales o migrañas); los síntomas musculoesqueléticos ya existentes pueden empeorar. <p><i>Síntomas adicionales</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • La intolerancia ortostática, aquella en que los síntomas solo aparecen o empeoran cuando el individuo está en posición vertical (sobre todo cuando no está asociado al movimiento, es decir, el individuo está quieto) y mejoran al tumbarnos. Estos síntomas son: palpitaciones, temblores, mareo, debilidad, náuseas. • Hipersensibilidad a estímulos del estrés y sensoriales como la luz, el ruido, cambios de temperatura o el tacto. • Intolerancia a factores nutritivos y ambientales como el alcohol, intolerancias alimentarias o a medicamentos aisladas o múltiples, nuevas alergias. • Síntomas inmunológicos parecidos a los de una infección, por ejemplo, síntomas frecuentes o prolongados de infecciones de tracto respiratorio superior como síntomas parecidos a los de la gripe, ganglios linfáticos cervicales dolorosos a la palpación, dolor de garganta, congestión nasal, falta de aliento. • Síntomas del síndrome del intestino irritable. • Pérdida o aumento de peso. • Síntomas de sequedad (ocular, bucal o lo contrario: sialorrea). • Inestabilidad emocional, ansiedad y depresión. <p><i>Características de los síntomas</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Los síntomas aparecen después de una enfermedad infecciosa o de otro tipo, o de forma insidiosa. Son constantes, aunque pueden variar de un día a otro o en el mismo día. Algunas personas experimentan una remisión temporal y parcial de los síntomas, seguida de reaparición y puede ocurrir tras el esfuerzo físico o mental por encima de su nivel de tolerancia. Aunque la presentación o la gravedad de los síntomas específicos varíe, estos suelen seguir un patrón típico de interrelación. Esto significa que puede ser complicado para los pacientes distinguir si los síntomas aparecen por la falta de energía, el dolor o la falta de sueño, por ejemplo. <p>La fatiga y la intolerancia a los esfuerzos son síntomas principales que no siempre son fáciles de interpretar.</p> <ul style="list-style-type: none"> • La <i>fatiga</i> es un síntoma principal, pero la forma de describirla e interpretarla varía. Con frecuencia representa el sentimiento de falta de energía física intensa o de cansancio mental (lucidez reducida acompañada de lentitud de pensamiento y dificultad para entender y procesar la información, enfocar la atención o despiste), que restringe la capacidad de realizar actividades físicas y mentales. • La <i>intolerancia a los esfuerzos</i> es un síntoma clave, relacionado con la gravedad de la enfermedad y los niveles de funcionamiento previos. En los casos más graves, podrían limitar incluso los movimientos más simples en la cama, al hablar, entablar una conversación, al comer o actividades cotidianas como ir al baño, ducharse, bañarse o vestirse. En los casos más leves que ya eran activos (por ejemplo, atletas) seguirán activos, aunque con menor intensidad.
<ul style="list-style-type: none"> • Tórax y aparato cardiovascular: no presentan síntomas destacables en la exploración de pulmones y corazón más allá de posibles variaciones en el ritmo cardíaco y la tensión. En situación de reposo puede aparecer taquicardia leve. Taquicardia postural (de pie, ritmo cardíaco de >30/min por encima de lo normal en pacientes mayores de 20 años y >40/min por encima de la media en pacientes

más jóvenes; en comparación a tumbado o un ritmo cardíaco de >120 a cualquier edad estando de pie). Puede aparecer de inmediato o a los 10 minutos o más de ponernos en pie desde una posición decúbito o sentada; es posible que sea el resultado de disautonomía o hipovolemia relativa y se acabe diagnosticando Síndrome de taquicardia postural ortostática (POTS). Algunos pacientes desarrollan hipotensión al levantarse, a veces tras un breve período de hipertensión. Estos síntomas son más comunes en los menores de edad y pacientes sobremedicados y se asocia con frecuencia a la hiperemia postural o extremidades frías.

- Abdomen: se lleva a cabo una exploración rutinaria para descartar otras enfermedades; es habitual un dolor abdominal a la palpación leve.
- Musculoesquelético: el aspecto de las articulaciones es normal (no presentan edema o enrojecimiento); también es posible que presenten dolor a la palpación en articulaciones y tejidos blandos. Algunos pacientes tienen articulaciones hiperlaxas o cumplen con los criterios para diagnosticar el síndrome de Ehlers-Danlos hiperlaxo (hEDS) [35,36] y hay que reconocer como morbilidad asociada.

Breve exploración neurológica: es habitual ya que una fuerza de agarre menor que la de una persona sana y una caída rápida en las medidas de fuerza de agarre durante las contracciones musculares repetitivas son un signo de fatiga muscular, sobre todos en los casos graves [37]. También se puede realizar una exploración sensorial donde el paciente presente hiperalgesia o alodinia. Es posible que perciba dificultades cognitivas y fasciculaciones [38]. Pueden observarse reflejos simétricos y rápidos en brazos y piernas. La exploración del nervio craneal es frecuente, aunque la reacción de la pupila sea lenta. Las anomalías sutiles en la marcha se asocian con una sensación de inestabilidad, aunque no es frecuente que se presente un signo de Romberg completo en la exploración [39]. Una evaluación psiquiátrica breve podrá mostrar signos de ansiedad asociada o trastornos del estado de ánimo o incluso un diagnóstico alterno. Los signos que sugieran anomalías neurológicas o psiquiátricas específicas deben investigarse.

- En los casos más graves, pueden evidenciarse signos de debilidad; los pacientes quizás se encuentren encamados y de manera virtual, en una silla de ruedas, tengan la cara pálida e hinchada, extremidades frías y no sean capaces de permanecer o estén incómodos en una posición vertical más de unos segundos o minutos. La sensación de debilidad o falta de energía es generalizada, en algunos casos será necesario tomar descansos en las consultas si el paciente se encuentra visiblemente cansado y muestra indicios de aumento de los problemas cognitivos. Durante la exploración neurológica es posible observar una reducción simétrica de la fuerza muscular en las extremidades y el manómetro que mide la fuerza de agarre mostrará niveles bajos, que irán disminuyendo en las repeticiones.

3.3. Diagnóstico diferencial

Debido a que la fatiga es un malestar habitual en nuestra vida cotidiana y está asociada a una variedad de problemas médicos, debemos tener en cuenta que la mayoría de las personas que presentan fatiga continuada no sufren EM / SFC, si no que los síntomas se agravan debido a factores de otras enfermedades, emocionales o del propio estilo de vida. Sin embargo, si presentan PEM aumentará la sospecha, ya que es un síntoma bastante típico, aunque no específico de la EM / SFC.

La lista de las enfermedades asociadas y el diagnóstico diferencial no es exhaustiva. Los ejemplos se enumeran en los Cuadros 6 y 7. Algunas de estas enfermedades son concomitantes a la EM / SFC. Otras pueden excluir potencialmente un diagnóstico si explican total o mayoritariamente los síntomas. Sin embargo, estas enfermedades también pueden ser concomitantes cuando su existencia no explica la mayoría de los síntomas que se han observado. En general, cuando el paciente presenta una de estas enfermedades, pero no está controlada, se le debe ofrecer un tratamiento óptimo y esperar a que se estabilice antes diagnosticar EM / SFC. Las enfermedades graves deben explorarse antes y excluirlas o tratarlas de forma inmediata. Se debe actuar ante una sospecha en la consulta y los signos de alerta como una pérdida de peso involuntaria, fiebre de ≥ 38 C prolongada, marcadores inflamatorios elevados y persistentes, anomalías significativas en la exploración clínica o pensamiento suicida.

En el Cuadro 8 se incluyen subcategorías de diagnósticos sugeridos, que pueden cambiar a medida que surja el cuadro clínico y más información clínica y relacionada. También hay que destacar que algunas de las enfermedades concomitantes se dan en gran medida en presencia de EM / SFC, por lo que su presencia o ausencia debería tenerse en cuenta al considerar si esa posible enfermedad explica todos los síntomas del paciente.

Cuadro 6. Enfermedades concomitantes que no excluyen el diagnóstico de EM / SFC.

• Fibromialgia	• Síndrome de Ehler-Danlos hiperlaxo
• Síndrome de piernas inquietas, trastorno de movimientos periódicos de las extremidades	• Síndrome de dolor miofascial
• Síndrome de taquicardia ortostática postural (POTS)	• Neuropatía de la fibra fina
• Hipotensión mediada neuralmente	• Síntomas del síndrome seco
• Síndrome del intestino irritable	• Dolor pélvico crónico, endometriosis
• Intolerancias alimentarias y enfermedades atópicas	• Cistitis intersticial
• Ansiedad leve	• Tiroiditis crónica (Enfermedad de Hashimoto); hipotiroidismo controlado
• Depresión leve	• Migraña
	• Síndrome de activación mastocitaria, esofagitis eosinofílica

Cuadro 7. Lista de enfermedades en las que la fatiga puede ser un síntoma importante que puede excluir el diagnóstico de EM / SFC si la enfermedad explica la mayoría de los síntomas. Sin embargo, también podrían ser enfermedades concomitantes a la EM / SFC si no explican del todo los síntomas característicos de la EM / SFC (que incluyen la fatiga, molestias cognitivas, trastornos del sueño, PEM).

• Hipotiroidismo
• Hipertiroidismo
• Tumor maligno
• Artritis reumatoide, lupus eritematoso diseminado, polimiositis, síndrome de Sjögren, artritis psoriásica
• Enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, celiaquía
• Síndrome postconmocional, síndrome post-UCI, trastorno de estrés postraumático
• Cardiopatía como insuficiencia cardíaca
• Enfermedad pulmonar obstructiva crónica grave, otras enfermedades respiratorias graves
• Anemia grave, falta de vitamina B2, hemocromatosis
• Insuficiencia renal
• Diabetes sacarina
• Enfermedad de Addison o de Cushing, hiperparatiroidismo y otros trastornos endocrinos
• Bipolaridad, esquizofrenia, depresión mayor, anorexia, bulimia, autismo
• Esclerosis múltiple, miastenia grave, otras enfermedades neuroinmunológicas, síndromes paraneoplásicos
• Parkinson, Alzheimer, ictus y otras enfermedades neurodegenerativas graves
• Apnea del sueño
• Narcolepsia
• Hepatitis, tuberculosis, SIDA/VIH, neuroborreliosis, otras infecciones crónicas
• Consumo excesivo/abuso del alcohol y otras sustancias

3.4. Caracterización clínica detallada, pruebas de laboratorio y otras pruebas

Una caracterización más exhaustiva de los pacientes podría involucrar el uso de cuestionarios estándar (para autocompletarlos o con un interlocutor) y medidas físicas para evaluar el funcionamiento y la gravedad de la enfermedad. Estos recursos son útiles para la evaluación inicial del paciente y, al repetirse posteriormente, proporcionan indicadores del curso de la enfermedad y podemos valorar como responde el paciente al tratamiento. Las evaluaciones básicas que se muestran en el Cuadro 8 incluyen ejemplos de pruebas de uso rutinario con ese objetivo.

Cuando los ensayos clínicos están vinculados a la práctica clínica se pueden utilizar junto a otras encuestas e instrumentos [26]. Es posible que se necesiten más pruebas de laboratorio y de imagen para identificar potenciales enfermedades concomitantes y descartar otros diagnósticos. Deben guiarse por la evaluación clínica y la necesidad de descartar enfermedades que puedan explicar los síntomas.

Entre los ejemplos de pruebas de detección para la investigación inicial en asistencia primaria se incluyen el hemograma completo, examen de ferritina, examen de encimas hepáticas, prueba funcional renal y tiroidea, proteína C-reactiva ultrasensible (PCR) o la velocidad de sedimentación globular, electrolitos como sodio, potasio, calcio, fosfato inorgánico, creatina quinasa (CK) y glucemia en ayunas o glucohemoglobina.

Las pruebas serológicas de detección del virus de Epstein-Barr (VEB), hepatitis B y C, VIH, enfermedad de Lyme y otras enfermedades transmitidas por garrapatas pueden resultar útiles según las características clínicas y epidemiológicas [40].

Según los recursos disponibles o la orientación clínica se requerirán otras pruebas. Estas suelen estar reservadas para centros especialistas o se hacen derivando a los pacientes a otros médicos/as especialistas. Suelen estar enfocadas al diagnóstico diferencial pero también se pueden utilizar para caracterizar mejor una patología o evaluar la capacidad funcional e incapacidad (Cuadro 6). Entre los ejemplos se incluyen pruebas de anti-CCP, anticuerpos transglutaminasa, nivel de cortisol matutino, vitamina B12, prueba de NT-proBNP, y vitamina D3 o 25(OH)D. En algunos casos es necesario realizar pruebas más concretas de detección autoinmune, de alergia, los niveles de triptasa sérica y diferenciación de linfocitos. Las pruebas de imagen y más especializadas serán apropiadas en algunos casos, pero se reservan para los centros especializados. Por ejemplo, una RM cerebral o de la columna vertebral, prueba de esfuerzo cardiopulmonar (PECP), pruebas de reacción cognitiva, ecocardiograma, y la prueba de la mesa basculante o del equilibrio.

Aunque los resultados de las pruebas sean normales, quizás observemos pequeñas anomalías [40]. Por lo general, los marcadores rutinarios de inflamación no son altos en casos de EM / SFC. Un nivel bajo de CK sugiere que existe una enfermedad grave o niveles muy bajos de actividad física [41]. En un subgrupo de pacientes encontramos niveles altos de LDH y GPT/GOT. Se puede observar un aumento de NT-proBNP asociado a un menor volumen cardíaco [42]. Debería investigarse más en profundidad. Un subgrupo de pacientes presenta una disminución en los niveles de IgG/A/M y déficit de subclase IgG [43]. La presencia de anomalías marcadas debe levantar sospecha de un diagnóstico alternativo.

3.5. Pasos para reconocer los casos de EM / SFC en menores de edad.

Ninguno de los criterios que se utilizan para evaluar a los adultos se ha validado para el diagnóstico pediátrico de EM / SFC. El diagnóstico de EM / SFC en menores es complicado debido a dos factores: En primer lugar, los más pequeños puede que no describan los síntomas de forma precisa y asuman que estar cansados es normal, cuando no recuerden la experiencia de estar completamente sanos. En segundo lugar, hay diferencias en como los pequeños perciben y describen los síntomas cuando se encuentran enfermos, y puede que los informes de los padres no reflejen siempre con exactitud la «experiencia de los niños. Teniendo en cuenta esto último, la EM / SFC en menores debe diagnosticarse si se cumplen los CCC durante al menos 3 meses y no se ha identificado ninguna otra enfermedad subyacente (Cuadro 2). Debido a las diferencias en cómo se manifiestan y se comprueban en los menores, comparado con los adultos, se publicó en 206 una definición de caso pediátrico que utiliza la estructura de la definición los CCC de 2003 en adultos y algunos aspectos de los criterios de los CDC de 1994 [30] y se modificó en 2018 [5]. Recientemente un grupo de pediatras expertos presentaron una «Ficha para el diagnóstico clínico» [4] (Cuadro 4). Esta guía establece como síntomas cardinales una capacidad funcional deficiente» o una «reducción sustancial en la capacidad del menor de realizar actividades personales, educativas y sociales» asociadas a la fatiga y el PEM. Otros síntomas, como cefaleas, mialgia, astralgia, dolor de garganta, ganglios linfáticos dolorosos y dolor abdominal, se califican como «dolor» [4].

Los síntomas aparecen con intensidad, a menudo después de síntomas de infección como síntomas de la gripe o gastroenteritis, pero también puede ser una aparición lenta o episódica. En los menores, aproximadamente la mitad de los casos de EM / Síndrome de fatiga postviral aparecen tras la mononucleosis infecciosa asociada al virus de

Epstein-Barr (VEB) [44–46]. Los síntomas varían con frecuencia de tipo y gravedad (especialmente en las etapas más tempranas de la enfermedad), y los pacientes describen días «buenos» y «malos». Un análisis más minucioso del patrón de síntomas podría revelar una correlación con los esfuerzos mentales o físicos.

Los y las profesionales de la atención primaria pueden sospechar el diagnóstico en niños y adolescentes que acudan con una capacidad funcional deficiente persistente o recurrente, moderada o grave; fatiga y síntomas del síndrome post-esfuerzo, sobre todo si se asocian con síntomas neurovegetativos, trastornos del sueño, problemas neurocognitivos y dolor (cefaleas y dolor abdominal), después de realizar la anamnesis, la exploración y las pruebas rutinarias que descarten otros diagnósticos que expliquen los síntomas. Recomendamos a los pediatras que utilicen todos los criterios propuestos en Rowe et al. (2017) [4] como parte del enfoque diagnóstico y los criterios del CCC 2013 [2] si los síntomas están presentes durante 3 meses.

Cuadro 8. Evaluaciones básicas y adicionales recomendadas para los servicios de atención secundaria de EM / SFC.

Especialidad o situaciones clínicas específicas	Evaluaciones o instrumentos de medición clínicos, de laboratorio o de imagen
EVALUACIONES BÁSICAS	
Evaluar la gravedad	Los cuestionarios UKMEB-PQsymp; DSQ, RAD-36, Escalas visuales analógicas de dolor y fatiga
Detección de incapacidad	Escalas del RAND-36 resumidas (resumen de componentes físicos y mentales)
Fuerza muscular y salud general	Medidas del agarre, dinamómetro
EVALUACIONES ADICIONALES	
No se han realizado pruebas rutinarias recientemente y se justifica clínicamente	Pruebas necesarias
Si la anamnesis sugiere autoinmune o inmunodeficiencia	ANA, ENA, TPO, AAM, aFL. Inmunoglobulinas y otros según hallazgos clínicos
Síntomas neurocognitivos graves que aumentan el riesgo en los pacientes	Pruebas neurocognitivas, por ejemplo, la batería de pruebas de Creteil, Toolbox del CDE del NIH (Instituto Nacional de trastornos neurológicos y accidentes cerebrovasculares (NINDS), 2018) [43]
Neurodiagnóstico por la imagen necesario para investigaciones neurológicas posteriores	RM, TAC
Sospecha de apnea del sueño obstructiva	Estudios del sueño, polisomnografía
Signos de neuropatía de la fibra fina, neuropatía periférica, síntomas musculares marcados, hallazgos periféricos objetivos	Estudios de conducción nerviosa, electromiografía (EMG), biopsia de piel (para la densidad de las fibras nerviosas intradérmicas) o de músculo (raramente necesaria)
POTS, intolerancia ortostática	Prueba de la mesa basculante o frecuencia cardíaca y tensión repetida al cambiar de decúbito a vertical (prueba de equilibrio)
Evaluación objetiva de PEM o incapacidad	PCPE durante dos días (utilizar con precaución ya que puede provocar o agravar el PEM)
Pruebas recientes que pueden resultar útiles	Metabólica, por ejemplo, aquellas reveladas a través de pruebas de ácidos orgánicos y aminoácidos en orina y suero, paneles de citocinas y anticuerpos para receptores como los adrenérgicos.
<p>* Una parte o el total de las pruebas se realizarán de manera rutinaria o para apoyar la evaluación de la incapacidad. AAM: anticuerpo antimitocondrial. ANA: anticuerpos antinucleares. aFL: anticuerpos antifosfolípidos. PCPE: prueba cardiopulmonar de ejercicio. DSQ: Cuestionario de síntomas DePaul. ENA: antígenos nucleares extraíbles. PEM: Malestar post-esfuerzo POTS: Síndrome de taquicardia ortostática postural TPO: peroxidasa tiroidea. UKMEB Pqsym.: Cuestionario para los participantes con EM / SFC en Reino Unido.</p>	

3.6. Categorías de diagnóstico

En el Cuadro 9 se muestra una propuesta de caracterización diagnóstica de los pacientes que se basa en las definiciones anteriores de criterios de la enfermedad, y donde también se sugieren variables de estratificación útiles para dividir los casos en subgrupos.

El trastorno del espectro de la fatiga crónica (CFSD por sus siglas en inglés) es un término amplio que se utiliza para referirnos a una fatiga intensa y prolongada durante más de 3 a 6 meses, y que se asocia con otros síntomas, entre los que se incluyen las siguientes subcategorías: (a) casos que cumplen los criterios de diagnóstico de EM / SFC; (B) casos que no cumplen todos los criterios de diagnóstico (Síndrome de fatiga crónica sin EM) pero que no pueden explicarse de otra manera; (c) casos que se explican total o parcialmente por otras enfermedades que causan fatiga crónica (SFC asociado a enfermedad; o EM / SFC de origen combinado).

Cuadro 9. Categorías de diagnóstico y subgrupos.

<p>Descripción de los síntomas</p> <p>Fatiga prolongada: fatiga intensa y persistente, o falta de energía, que suele estar acompañada (aunque no es obligatorio) por otros síntomas. Debe presentarse durante un mes mínimo.</p> <p>Fatiga crónica (FC): fatiga o falta de energía persistente que conlleva una reducción en los niveles de actividad que puede durar de 3 a 6 meses*. Puede deberse a otra enfermedad que no sea EM / SFC (como el cansancio asociado al cáncer) o sin explicación («fatiga crónica idiopática»). No es necesario que el paciente presente otros síntomas comunes de EM / SFC</p> <p>Fatiga postinfección o malestar postviral (PIF o PVI): aparición de síntomas nuevos y complejos entre los que se incluye una fatiga intensa y una intolerancia al esfuerzo debido a una infección, y que otra enfermedad ya diagnosticada o el estilo de vida del paciente pueda explicar. Suelen aparecer junto al menos dos síntomas más** de: malestar post-esfuerzo, sueño no reparador o de poca calidad, síntomas cognitivos o neurovegetativos durante al menos 3 meses (es decir, un subgrupo de pacientes con fatiga crónica donde está claro el origen vírico)</p> <p>Categorías de diagnóstico</p> <ul style="list-style-type: none"> • EM o EM/SFC: fatiga o falta de energía persistente que conlleva una disminución en los niveles de actividad durante más de 3 a 6 meses, en la que se cumplen todos los criterios de diagnóstico propuestos por el IOM o el CCC en adultos, y el CCC o Rowe en los menores. • EM/SFPV (EM/ síndrome de fatiga postviral o síndrome de fatiga postinfección, EM/SFC postinfección): En el caso de EM / SFC, cuando los síntomas aparecen tras una infección (por ejemplo, síndrome de fatiga post COVID-19, síndrome de fatiga postmononucleosis, EM / SFC post Lyme) (N.B. esto no excluye que en otros casos existan desencadenantes diferentes a la infección en el origen de la enfermedad) • Síndrome de fatiga crónica sin EM: casos de fatiga crónica en los que no se cumplen todos los criterios de diagnóstico de EM / SFC durante al menos 3 a 6 meses, pero que se atribuyen a otras causas subyacentes. • EM/SFC de origen combinado: cuando los síntomas se atribuyen a la combinación de EM / SFC y otras enfermedades conocidas, por ejemplo, EM / SFC y diabetes de tipo 2 (N.B. Esto no representa un diagnóstico por sí mismo, sino que es necesario identificar la enfermedad o enfermedades a las que se atribuye la afección).
<p>Ejemplos de categorías de estratificación:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Por grupos de edad (por ejemplo, niños, adolescentes, adultos, ancianos), sexo • Aparición de la enfermedad: inmediata o gradual, tras una infección, por otros desencadenantes como la exposición ambiental • Presencia de enfermedades concomitantes como fibromialgia, hipermovilidad, trastornos del estado de ánimo leves • Fase de la enfermedad (o duración), por ejemplo, enfermedad en fase inicial, definida y complicada (Nacul et al., 2020) [7] • Gravedad (basado en puntuación de los síntomas y medidas de la capacidad funcional); una amplia categorización de grave/no grave se basa en si el paciente se encuentra prácticamente confinado en casa o es capaz de salir regularmente. En los casos más graves, el paciente no puede salir de la cama. • Fenotipo clínico: se basa en la preponderancia de los síntomas según el tipo (por ejemplo, basado en los sub-grupos de síntomas del CCC); pueden ser fenotipos neurocognitivos, inmunitarios, del sueño (N.B. Existen distintos fenotipos clínicos en EM / SFC que se identifican gracias a la información de expresión genética [47,48]). Un estudio identificó siete subtipos de EM / SFC derivados genómicamente que manifestaban fenotipos distintos [49,50]. • Fenotipo molecular: es decir, basado en perfiles bien definidos a partir de los resultados de investigaciones especializadas, como metabólicas o inmunológicas.
<p>* Los criterios de CCC 2003 [2], IOM 2015 [6], y Rowe et al., 2017 [4], necesitan que los síntomas estén presentes 6 meses; el personal sanitario experto debería ser capaz de diagnosticar a los adultos que presenten síntomas durante 3 meses. En el caso de los pequeños, los criterios del CCC se reducen a 3 meses [2], y en el caso de Rowe et al., 2017 [4] son 3 meses en los casos postinfección. ** Cuando los síntomas de la fatiga pueden relacionarse claramente con la infección desencadenante y no existen otras patologías que lo expliquen, no es necesario el criterio de los 2 síntomas adicionales.</p>

3.7. Recomendaciones para los proveedores de atención sanitaria

Los y las profesionales de la atención primaria tienen un papel importante en el diagnóstico inicial, incluso el tener en cuenta la existencia de otras enfermedades que presenten síntomas similares. Hay que tener en cuenta que muchos de los síntomas asociados a la EM / SFC no son específicos de esa enfermedad y, por lo tanto, pueden ocurrir en numerosas afecciones. La aparición súbita e infecciosa y el PEM casi siempre sugieren que se trata de EM / SFC. Aunque la confirmación del diagnóstico pueda tardar de 3 a 6 meses, es importante contemplarlo en las fases iniciales de la enfermedad para que pueda empezar la gestión de esta y no se retrase el diagnóstico y tratamiento de otras enfermedades (ver cuadro 7).

Una historia clínica detallada, que incluya los antecedentes sociales y laborales, así como las circunstancias asociadas a la aparición de los síntomas y su posterior evolución, arrojarán pistas significativas para el diagnóstico. Debe obtenerse información de tratamientos previos y actuales, que incluyan medicamentos prescritos por el médico y aquellos de venta libre, suplementos, estrategias de autogestión y tratamientos alternativos. Es importante comprobar si hay medicamentos que produzcan fatiga, síntomas relacionados con la autonomía y otros. Para aumentar la exactitud del diagnóstico y detectar otras enfermedades que expliquen los síntomas es necesario realizar una exploración física y análisis de sangre rutinarios [51].

Los pacientes con EM / SFC suelen ser multisintomáticos y cuentan con historias clínicas muy largas, que pueden incluir varios intentos fallidos de obtener un diagnóstico y tratamiento. Es habitual que se hayan realizado múltiples investigaciones antes, sin embargo, a menudo los y las profesionales clínicos/as descartan los síntomas de los y las pacientes por ser «exagerados» o «imaginarios», relacionándolos con el estudio o trabajo excesivo, o al estado de ánimo. Este escenario debe evitarse mediante el reconocimiento y el diagnóstico temprano, que depende de un mayor conocimiento de la enfermedad y la educación del personal sanitario.

Si se sospecha un caso en la atención primaria, están aseguradas las revisiones regulares; si se explora la posibilidad de diferentes diagnósticos a la vez que el tratamiento inicial, se ponen en práctica diferentes estrategias. En estos casos resulta útil pedirle al paciente que mantenga un registro de los síntomas que presenta y de otros parámetros de salud utilizando instrumentos estándar antes de la consulta de seguimiento (ver Evaluaciones básicas, Cuadro 8).

También puede resultar útil la educación de los pacientes antes, durante y después de la consulta, por lo que se deberán recomendar materiales educativos fiables como publicaciones, vídeos u otros recursos informativos en línea. Dichos recursos deberán cubrir conceptos y recomendaciones prácticas para el «*pacing*» (*pacing* es una herramienta de autogestión para implementar una estrategia diseñada para ayudar a las personas a vivir dentro de su nivel de energía, minimizar el PEM y mejorar su calidad de vida [52]) con períodos de descanso adecuados o parones en la actividad, higiene del sueño y estrategias para gestionar el dolor. Tanto las actividades físicas como mentales deben afrontarse de manera que se evite el sobreesfuerzo que puede desencadenar un empeoramiento post-esfuerzo de los síntomas o «crisis», y es una estrategia clave para optimizar las probabilidades de recuperación. Uno de los principales objetivos de las actividades educativas es empoderar al paciente para que autogestione y tenga el control de la enfermedad y el proceso de curación.

1.1. Criterios para derivar a los servicios especializados

Aunque con una buena formación de médicos/as de la atención primaria el diagnóstico y el seguimiento de las personas que sufren EM / SFC es posible y conveniente, en algunas circunstancias puede estar indicada la derivación a los servicios especializados (Cuadro 10), por ejemplo para confirmar el diagnóstico cuando existen dudas; para casos que se puedan beneficiar de un equipo multidisciplinar con conocimientos específicos, incluidos los tratamientos farmacológicos o tratamiento de los casos más graves; y para una serie de ofertas de servicios como terapia ocupacional, apoyo psicológico, educación de autogestión y gestión de la energía/actividad mediante el «*pacing*», servicios sociales y consejos para acceder al apoyo comunitario (por ejemplo, para asuntos educativos, ocupacionales y sociales como las prestaciones) (ver más abajo en servicios secundarios).

Los pacientes que lleven poco tiempo padeciendo la enfermedad, como aquellos que lleven presentando síntomas menos de 1 o 2 años y los jóvenes (niños, adolescentes y adultos jóvenes) también pueden beneficiar de la derivación para iniciar el tratamiento multicomponente ya que la derivación temprana a esta edad puede afectar al pronóstico a largo plazo. La derivación deber ser prioritaria en los casos más graves, incluidos aquellos que se encuentran confinados en casa o encamados y con un alto grado de discapacidad, sobre todo cuando las visitas a domicilio o la medicina online son una opción, y en caso necesario, para recibir apoyo laboral, educativo y referente a la discapacidad. Hay que tener en cuenta que algunos casos pueden ser mejor atendidos si se derivan a otros servicios, especialmente aquellos en que los servicios de EM / SFC o Enfermedades crónicas complejas (CCD) no están bien desarrollados, como los servicios para la gestión del dolor, de rehabilitación, neurología, psiquiatría o reumatología.

Cuadro 10. Ejemplos de criterios para derivar a los servicios de atención secundaria a personas con EM / SFC.

Confirmar el diagnóstico
 Pacientes jóvenes
 Casos graves o con un alto grado de discapacidad, sobre todo si la asistencia local es limitada
 Duración de los síntomas durante un breve período de tiempo (menos de 1 o 2 años)
 Deterioro rápido de los síntomas
 Enfermedades complejas cuyo diagnóstico y tratamiento plantean un reto
 Incapacidad de proporcionar un tratamiento adecuado en la comunidad o la gestión y tratamiento solo están disponibles en los servicios especializados.

3.9. El papel continuo de la atención primaria y el/la médico/a de cabecera

En general, independientemente de la derivación a la atención secundaria, si es posible, el equipo de la atención primaria debe seguir siendo responsable del tratamiento a largo plazo y el seguimiento de los pacientes con EM / SFC y el tratamiento junto al equipo especialista. Esto incluye facilitar la prestación de apoyo emocional, atención social y salud laboral, y el consejo médico a profesores, jefes y cuidadores como respuesta a las necesidades específicas de los pacientes. Puede implicar acceso a recursos en la comunidad como fisioterapia, terapia ocupacional, nutricionistas o visitas a domicilio del equipo de atención primaria (en los casos más graves), por ejemplo, por el personal de enfermería del distrito. El apoyo para en materia de autogestión, educativa y actividades laborales requerirán más contacto con los pacientes y sus cuidadores/familias, así como con los educadores y jefes. En estos casos, son de utilidad los recursos educativos en línea y las actividades educativas grupales para los pacientes. Organizar la atención que requieren los enfermos más graves de EM / SFC puede resultar complejo y necesita una comunicación de los profesionales de la atención primaria con otros de diferentes disciplinas.

Los proveedores de atención primaria siguen siendo quienes tienen mayor responsabilidad a la hora de buscar diagnósticos alternativos cuando el juicio clínico lo dicte y sea relevante, tratar las enfermedades concomitantes, la aparición de nuevas enfermedades concomitantes y otras que no estén relacionadas directamente con el diagnóstico de EM / SFC, así como derivar a los pacientes a otros especialistas si es necesario. Deben revisarse los acercamientos farmacológicos y no farmacológicos al tratamiento y el progreso clínico. Es importante tener en cuenta que los pacientes con EM / SFC suelen ser más sensible a una variedad de medicamentos; también hay que tener presente la posibilidad de interacción entre fármacos cuando tratemos otras enfermedades.

Obviamente la solidez de los servicios de atención primaria y secundaria en ciertos entornos será relevante para determinar las funciones de cada nivel asistencial y las mejores formas de cooperación entre los servicios de los distintos niveles. Somos conscientes de las limitaciones de acceso y prestación de servicios en la atención primaria en muchos lugares, y habrá que encontrar soluciones locales en función de las necesidades y recursos disponibles. La asistencia sanitaria virtual o el apoyo virtual del o la especialista al equipo de atención primaria tendría un papel muy importante.

4. La consulta con especialistas de EM/ SFC

4.1. Prepararse para la consulta y la sala de espera

Antes de asistir a la cita con el especialista puede resultar útil obtener información relevante utilizando cuestionarios estándar u otros medios que ayuden a confirmar el diagnóstico, caracterización de síntomas y la gravedad de estos, y la repercusión que tiene en la vida de la persona. También pueden utilizarse formularios como información de partida para controlar el progreso de la enfermedad y la respuesta al tratamiento. Deben rellenarse antes de la cita médica.

Entre los cuestionarios estándar se incluyen: el cuestionario de evaluación de síntomas (SAQ por sus siglas en inglés) de UKMEB [53] para secundar el diagnóstico, y el cuestionario de fenotipado de las personas participantes (PPQ) para el perfil de gravedad, o el cuestionario de síntomas DePaul que permite el diagnóstico y el perfil de gravedad de los síntomas [6]. La repercusión de la capacidad funcional y la calidad de vida han de medirse con instrumentos estándar como en Rand-36 [55,56], parte del cual se ha validado en muchos idiomas.

La escala de somnolencia de Epworth [57] se puede utilizar para evaluar el exceso de somnolencia diurna y detectar apnea obstructiva del sueño. Se pueden utilizar otros instrumentos para detectar trastornos del estado de ánimo, por ejemplo, neuroQOL [58] o la HADS [59] para la depresión y ansiedad, o la GAD-7 [60] para la ansiedad. La gravedad de la fatiga se medirá con instrumentos validados para EM / SFC, por ejemplo, la escala de gravedad de la fatiga [61]; las escalas visuales como las analógicas de dolor y fatiga son fáciles de usar [62,63]. Lo mismo se aplica para los trastornos del sueño (por ejemplo, el índice de calidad de sueño de Pittsburg [64]), y para síntomas neurovegetativos (por ejemplo, Compass 31 [65]). Se puede confirmar el diagnóstico de fibromialgia con bastante seguridad anotando la sintomatología del dolor en una representación gráfica del cuerpo humano [66]. Y lo mismo para evaluar síndromes hiperlaxos, utilizando los criterios de Beighton [35].

4.2. Confirmación del diagnóstico y búsqueda continua de otros diagnósticos y enfermedades concomitantes

La lista de diagnósticos diferenciales de fatiga es muy amplia. Los ejemplos se enumeran en el Cuadro 7. Algunas de estas enfermedades son concomitantes a la EM / SFC. Otras pueden excluir potencialmente un diagnóstico si explican total o mayoritariamente los síntomas. Sin embargo, estas enfermedades también pueden ser concomitantes cuando su existencia no explica la mayoría de los síntomas que se han observado.

Para confirmar el diagnóstico recomendamos utilizar los CCC tanto para adultos como para los menores [2]. Otras herramientas adicionales para los adultos son los criterios del IOM [6], y la «hoja de diagnóstico» pediátrica [4] y el DSQ-Ped [5] para los menores. Hay que tener plenamente en cuenta el diagnóstico diferencial y las enfermedades concomitante y no se puede sobrestimar la necesidad de una anamnesis detallada, exploración clínica y pruebas complementarias y necesarias, según procesa. Se recomendarán más pruebas en los centros de atención secundaria, según la necesidad de apoyar el diagnóstico de EM / SFC y la gravedad, y para el diagnóstico diferencial. En el cuadro 8 se enumeran algunas evaluaciones a considerar. Sugerimos que aquellas señaladas se realicen de forma rutinaria en la primera valoración. Las demás se evaluarán dependiendo del caso, según el cuadro clínico inicial. Las pruebas RAST para alergias específicas, un ecocardiograma y serológicas para enfermedades infecciosas específicas, según la información clínica y epidemiológica, son otras modalidades apropiadas.

Es el pediatra o el centro especialista en EM/ SFC de la atención secundaria que cuente con un pediatra quien debe iniciar el tratamiento en el caso de menores y adultos jóvenes.

Si se sospecha otro diagnóstico quizás sea necesario derivar el caso. Esta derivación puede ser a una clínica de neurología o de esclerosis múltiple (EM) o al oftalmólogo/a, otorrinolaringólogo/a, inmunólogo/a (especialista en autoinmunidad, disfunción inmune), alergólogo/a, ortopedista, fisioterapeuta, especialista en enfermedades infecciosas (enfermedades relacionadas con los viajes), psiquiatra o gastroenterólogo/a.

4.3. Atención y tratamiento

Si no disponemos de un tratamiento específico para la enfermedad, entre las funciones clave de los y las profesionales sanitarios y sanitarias se incluyen confirmar el diagnóstico, explicarles a las personas pacientes lo importante que es evitar sobreesforzarse y el estrés mental, en qué consiste el «*pacing*», y proporcionar la medicación adecuada para los síntomas que presenta esa persona. Es importante hacer un seguimiento regular para evaluar la evolución y considerar el posible desarrollo de un nuevo diagnóstico y enfermedades concomitante, a medida que se revisa el plan de tratamiento. «*Pacing*» hace referencia a la ruptura de actividades mentales o físicas con períodos de descanso, antes de que se alcance un nivel significativo de cansancio o los síntomas empeoren tras el esfuerzo, por ejemplo, el PEM puede aparecer horas después de realizar el esfuerzo. Una regla general es recomendar mantener la actividad a 2/3 de la duración y la intensidad esperada (según las experiencias anteriores) que provoque síntomas post-esfuerzo, aunque sí se debe ser flexible para reflejar las necesidades y circunstancias particulares de cada individuo.

El objetivo del programa de atención/tratamiento es tratar los síntomas más angustiantes (alteración del sueño, dolor, intolerancia ortostática y otros) y conseguir que los y las pacientes controlen sus síntomas y la enfermedad animándolos a confiar en sus propias experiencias y mejorar el conocimiento de las actividades y ambientes en los que pueden manejarse sin empeorar los síntomas, y a hacer «*pacing*» sin ayuda cuando lo necesiten.

El programa debe enfocarse en optimizar la capacidad de los individuos para mantener su funcionamiento en actividades diarias, ser lo más activos y activas posibles dentro de sus límites y ampliarlos poco a poco [2]. Esto puede ser complicado, sobre todo en los casos más graves que solo toleren niveles bajos de actividad; aquellas personas con un cuadro menos grave son propensas a «excederse» y, como consecuencia, sus síntomas suelen empeorar a menudo («crisis»).

Las investigaciones más recientes sugieren que puede haber un hueco para la terapia cognitivo conductual (TCC) en el tratamiento de la EM / SFC. Podría tener beneficios a largo plazo en los casos de fatiga crónica [67], pero aún no hay suficiente información al respecto y ha de utilizarse con mucho cuidado para evitar sufrimiento [68]. Hay que tener en cuenta que es una terapia de apoyo y no curativa [69]. Los *warables* pueden ayudar a medir objetivamente los patrones de actividad y de sueño, y en algunos casos la variabilidad de la frecuencia cardíaca [70]. Pueden combinarse con un diario de síntomas, que ayudará a interpretar los síntomas y el tratamiento.

4.4. Relación entre profesional sanitario/a y paciente, autogestión y apoyo

Es importante establecer un vínculo de apoyo y colaboración con la persona paciente que sufre EM / SFC y con sus cuidadores, cuando proceda. Involucrarse con la familia resulta imprescindible en el caso de menores y adultos jóvenes, o en los casos más graves de la enfermedad. Se debe designar a un o una profesional que coordine la atención que se le proporciona a la persona que sufre EM / SFC. La información que se le facilite a los y las pacientes en cualquier etapa de la enfermedad debe adaptarse a las circunstancias personales de la persona, incluyendo factores clínicos, personales y sociales. Dicha información debe estar disponible en diferentes formatos (materiales impresos, vídeos y audios).

La colaboración entre médico/a y paciente, informar de las decisiones tomadas o minimizar los riesgos son factores importantes de la asistencia. Esta relación debe basarse en la confianza y ambos deben tratar sus interacciones como un encuentro entre dos expertos con formaciones diferentes pero complementarias, que reconocen que los conocimientos que tienen sobre la enfermedad y su tratamiento están incompletos. Se han de aplicar los principios básicos del cuidado, aunque es habitual probar diferentes tratamientos (preferiblemente uno a uno, a base de prueba y error) y reevaluar según la respuesta o las posibles reacciones adversas. Es en este punto es más importante que la relación sea fuerte, ya que las dos partes se adentran en una etapa en la que la incertidumbre se convierte poco a poco en un mayor conocimiento del proceso de la enfermedad/salud a medida que se van revisando las estrategias de tratamiento y gestión, y se adaptan a las preferencias y características personales de la persona. Pese a que se desaconseja la investigación y el tratamiento excesivos, un acercamiento pasivo a la enfermedad también resulta contraproducente. Este desánimo no debe dar lugar a que

se le niegue a los y las pacientes el tratamiento ni las pruebas necesarias para controlar los cambios de la enfermedad.

4.5. Manejar las expectativas de las personas pacientes

Es imprescindible que los y las profesionales sean sinceros a la hora de explicar los límites actuales del tratamiento y comprensivos en cuanto a la posible fisiopatología y el enfoque del tratamiento de los síntomas. De esta manera se resolverán las discrepancias entre las expectativas de ambas partes y se establecerán condiciones para conseguir una relación abierta y positiva donde se anime a las personas pacientes a tomar decisiones con conocimiento de causa.

No existe actualmente un tratamiento farmacológico o una cura para la EM / SFC, sin embargo, los síntomas deben tratarse en consulta. El personal médico considerará la posibilidad empezar con el tratamiento sintomático con una dosis inferior a la habitual debido a la frecuente sensibilidad a la medicación que sufre este grupo. La dosis se irá aumentando progresivamente. El tratamiento y las prescripciones continuarán en la atención primaria dependiendo de las preferencias del o la paciente y las circunstancias locales.

4.6. Tratamiento no farmacológico para aliviar los síntomas y terapias de apoyo disponibles

Las recomendaciones que consideramos apropiadas se muestran en el Cuadro 11. El personal médico con experiencia en EM / SFC es quien debe proporcionar estos cuidados.

Cuadro 11. Recomendaciones para un enfoque no farmacológico para aliviar los síntomas de EM / SFC.

<p>Dolor</p> <ul style="list-style-type: none"> • Relajación • Meditación/mindfulness • Métodos manuales (por ejemplo, fisioterapia, acupuntura o digitopresión) <p>Sueño</p> <ul style="list-style-type: none"> • Higiene del sueño • Técnicas de relajación <p>Disfunción autonómica, por ejemplo, POTS</p> <ul style="list-style-type: none"> • Medias de compresión • Aumentar la ingesta de agua (>2 litros/día) o soluciones de rehidratación, beber con frecuencia. • Aumentar la ingesta de sal • Dormir con los pies en alto (aumentar la altura unos centímetros cada noche hasta el punto máximo que tolere) <p>Dieta</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dieta sana y equilibrada • Dieta antiinflamatoria • Reducir la ingesta de carbohidratos simples • Tomar los suficientes líquidos • Tomar suficientes proteínas • Aumentar los ácidos grasos insaturados y los ácidos grasos omega-3 • Puede intentar seguir dietas de exclusión con apoyo de nutricionista, sobre todo para los alimentos a los que tenga intolerancia. También puede ser beneficioso evitar el gluten, la lactosa o fructosa durante algunas semanas para ver si mejoran los síntomas [71]. <p>Medidas de apoyo</p> <ul style="list-style-type: none"> • «Pacing» y gestión de la actividad para trabajar con la «energía acumulada» [72] • Las terapias de apoyo, orientación o psicoterapia pueden ayudar a afrontar y adaptarse a los cambios generados en la vida por los síntomas, dentro de la «energía acumulada» • Terapia ocupacional impartida por profesionales con experiencia con pacientes de EM / SFC • Trabajadores sociales que puedan ayudar con el bienestar social • Necesidades educativas: los sectores del bienestar y la educación deben involucrarse en la planificación y atención de los y las pacientes afectados y afectadas, especialmente en niños, adolescentes y adultos jóvenes.
<p>Un punto de vista profesional sobre el tratamiento y alivio de los síntomas</p> <p>«Establecer períodos de descanso y el «pacing» son piezas fundamentales de toda estrategia de gestión para pacientes con EM / SFC. Los médicos y las médicas deben aconsejar a las personas con EM / SFC el papel que tiene descansar adecuadamente, cómo introducir descansos en su rutina diaria, y cuál sería la frecuencia y duración adecuadas para cada paciente. Un descanso excesivo puede resultar contraproducente excepto en las primeras etapas de la enfermedad, en los casos de mayor gravedad o cuando el empeoramiento es muy acentuado; de esta manera, es importante introducir actividades físicas y cognitivas de «nivel bajo» dentro de la capacidad de cada paciente, dependiendo de la gravedad de los síntomas.</p> <p>La gestión del sueño se adapta al individuo, se explica el papel y el efecto que tienen los trastornos del sueño, se identifican los cambios más comunes en trastornos del sueño que pueden empeorar los síntomas de fatiga; entre las manifestaciones más habituales se incluyen el insomnio, hipersomnia, inversión del sueño, alteración del ciclo sueño-vigilia y sueño no reparador. La persona profesional da consejos acerca de una buena higiene del sueño y fomenta cambios graduales en el patrón del sueño, aunque, por supuesto, no hay evidencias que respalden que la una higiene del sueño pobre sea la causa del sueño no reparador.</p> <p>También deben ofrecerse técnicas de relajación apropiadas para la EM / SFC, para gestionar el dolor, los problemas para dormir y el estrés o ansiedad asociados. Por ejemplo, visualización guiada y técnicas de respiración, que se pueden incorporar a las rutinas y períodos de descanso», mientras que el mindfulness puede ser valioso como modulador del sistema nervioso simpático. Aunque por lo general no se recomiendan las dietas de exclusión para tratar la EM / SFC, a muchas personas le ayudan con algunos síntomas, incluyendo los de intestino. El paciente puede intentar seguir una dieta de exclusión o manipulación alimenticia bajo supervisión y guía de un o una profesional, como el o la nutricionista. Para aquellas personas que sufren náuseas, se aconseja comer en pequeñas cantidades y tomar alimentos secos y almidonados, así como beber líquidos. Debe considerarse el uso de fármacos antieméticos si las náuseas son intensas».</p> <p>Dr. L. Lorusso (comunicado personal)</p>

4.7. Gestión y alivio de síntomas mediante fármacos disponibles

Tratar el dolor y los trastornos del sueño es clave ya que tienen un impacto indirecto en otros síntomas. Sin embargo, las opciones para tratar farmacológicamente la fatiga, incluyendo la mental, son más restringidas. El equilibrio entre los beneficios y los efectos secundarios, y la variabilidad individual tan pronunciada en la respuesta al tratamiento exigen un tratamiento individualizado. También hay que tener en cuenta los costes, sobre todo en entornos donde es la persona paciente quien paga sus medicamentos, o en aquellos lugares donde hay restricciones en los medicamentos prescritos.

Las pruebas de los efectos que producen ciertos medicamentos o suplementos son escasas y se suelen basar en su uso para enfermedades asociadas o en el uso notificado en casos de EM / SFC y la experiencia de los médicos. Es importante comprobar la legislación de diferentes países y asegurar que se debate con el paciente la prescripción de todo fármaco no aprobado o autorizado específicamente para la EM / SFC y se hace una elección informada. En algunos entornos sería apropiado obtener primero el consentimiento firmado por la persona paciente antes de introducir un fármaco que no se ha aprobado para su uso en EM / SFC. Por lo general, las normas sobre los suplementos o medicamentos de venta libre son menos estrictas, pero, aun así, su uso debe basarse en una decisión informada. Por último, es importante tener en cuenta que muchos pacientes ya han estado tomando una gran variedad de medicamentos y suplementos antes de acudir al o la especialista en EM / SFC; de nuevo, en estos casos, es importante aclarar con el paciente si continúa con este tratamiento o no; para ello, debemos considerar si hay pruebas de que sea beneficioso para el individuo, los costes, los posibles efectos secundarios o la interacción con otros medicamentos. En el Cuadro 12 se enumeran algunos ejemplos de fármacos que pueden recetarse cuando sea necesario. Hay que considerar el uso de medicamentos que puedan abordar múltiples síntomas.

4.8. Continuar con las consultas y el seguimiento clínico

Las revisiones regulares son oportunidades para educarnos, en autogestión, evaluación o utilidad de los medicamentos y otros tratamientos y los efectos secundarios. La revisión debe incluir un seguimiento de los síntomas, utilizando instrumentos parecidos a los usados en o antes de la consulta inicial. Algunos ejemplos de estos instrumentos son medición de la fuerza de agarre, la prueba de levantarse, citoqueratinas en suero, evaluación de la gravedad utilizando herramientas específicas o escalas (como las escalas análogas de dolor, sueño, fatiga y otros síntomas), y cuestionarios específicos para evaluar la gravedad de los síntomas.

4.9. Necesidades de pacientes con diferentes niveles de gravedad

Las personas que sufren de una EM / SFC más severa son incapaces de realizar actividades del día a día y pueden pasar la mayor parte del día, o por completo, en la cama. Los síntomas que experimentan estas personas son variados y muy debilitantes. También pueden fluctuar y cambiar, tanto de tipo como de gravedad. Por lo tanto, es importante que el plan de tratamiento y atención sea flexible y se revise regularmente. Las personas pueden sufrir EM / SFC grave durante años y su recuperación no está asegurada. Los servicios sanitarios deben prepararse para atender a las necesidades específicas de las personas más afectadas, incluyendo visitas a domicilio o consultas online.

5. Observaciones finales y recomendaciones para el desarrollo y la organización de servicios de EM/SFC

Las siguientes son recomendaciones generales para la plena aplicación de servicios, aunque somos consciente de que no se pueden alcanzar a corto plazo en muchos contextos, especialmente en aquellos donde los conocimientos y formación en el campo son limitados y escasean otros recursos. Animamos a los países y regiones a planificar los servicios, la formación y las necesidades educativas según las necesidades y características específicas de su población y pacientes, así como las propias estructuras organizativas y recursos. Sería conveniente contar con un campeón nacional para cada país o regiones dentro de países, sobre todo en los lugares donde la prestación de servicios para EM / SFC es nula o muy escasa.

Cuadro 12. Ejemplos de enfoques farmacológicos para aliviar/gestionar los síntomas de EM / SFC*

<p>Dolor</p> <ul style="list-style-type: none"> • Paracetamol • AINE (durante períodos cortos, por ejemplo, hasta 7 días) • Gabapentina o pregabalina • Tricíclicos como amitriptiliina • Dosis baja de naltraxona • Duloxetina • Venlafaxina <p>Sueño</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tricíclicos como amitriptiliina • Trazodona • Melatonina • Dosis baja de doxepina • Difenhidramina • Prometazina • Benzodiacepinas y fármacos Z (sólo para períodos cortos) • Gabapentina / pregabalina <p>Disfunción autonómica, por ejemplo, POTS</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fludrocortisona • ISRS • Midodrina • Ivabradina • Piridostigmina <p>Antialérgicos/antiinflamatorios</p> <ul style="list-style-type: none"> • Antihistamínicos como fexofenadina o famotidina • Cromoglicato de sodio <p>Suplementos que deben probarse para síntomas como fatiga o disfunción cognitiva</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hierro (si la ferritina está < 50 ug/l, y la saturación de transferrina es <20%) • Vitamina D • L-carnitina o Acetilcarnitina • Coencima Q10 o MitoQ • NADH • Vitamina B12 • Ácido alfa lipóico • Magnesio • Omega 3 o combinación de omega 3 / omega 6 • D-Ribosa • Vitamina B1, B2 y B6 • Vitamina C <p>*Hace referencia a las recomendaciones locales del uso de medicamentos que no está específicamente autorizados para su uso en EM / SFC.</p>
--

Para que los servicios funcionen por completo recomendamos que haya de 2 a 4 especialistas en EM / SFC por cada millón de habitantes, con un equipo multidisciplinar de apoyo que incluya profesionales como personal de enfermería, terapeutas ocupacionales, psicólogos y psicólogas, nutricionistas, trabajadores sociales, etc.; estos dotarían de personal a los servicios ambulatorios para diagnóstico y seguimiento. La persona especialista puede ser un médico o una médica con experiencia en EM / SFC. Las personas especialistas en medicina interna, neurología, inmunología, reumatología, enfermedades infecciosas, y los médicos y médicas de familia son los más adecuados para esta posición, aunque cualquier especialista puede hacerlo si tiene la experiencia y formación necesaria. En el caso de los más pequeños, debe ser el pediatra. En el momento en el que publicamos este artículo, no conocemos ningún programa de formación para que médicos y médicas se conviertan en especialistas de EM / SFC, cosa que hasta ahora ha ocurrido de manera informal. La formación y la prestación de servicios en la atención secundaria deben alinearse con la formación de los médicos y médicas de la atención primaria para atender los casos de la comunidad. Sabemos que el objetivo mencionado arriba es ambicioso si tenemos en cuenta la capacidad actual y el estado de la prestación de servicios en el continente. Deben considerarse provisionales y no reemplazar la evaluación de las necesidades de pacientes ni la estructura y capacidad de los servicios a nivel local y nacional.

La realidad actual de los servicios sanitarios sugiere que, cuando los servicios especialistas no están totalmente desarrollados, sigamos un estándar mínimo de atención de aquellas personas que sufren EM / SFC que se base en salud virtual y tecnología de aplicaciones, así como en una fuerte colaboración con la atención primaria.

El mínimo aconsejable sería un centro de EM / SFC que proporcione servicios especializados por cada 10 millones de habitantes. Estos servicios deben tener en cuenta las características de la población, incluyendo la diversidad étnica y cultural. Además, recomendamos que el objetivo principal de los servicios especializados sea confirmar el diagnóstico y establecer planes de tratamiento/gestión, acordados y puestos en marcha por un equipo multidisciplinar. El seguimiento puede adoptar enfoques multimedia como consultas en remoto o telemedicina, según las circunstancias locales y las normas médicas. Los equipos de atención primaria o médicos y médicas locales con conocimiento de EM / SFC y apoyo de los servicios especializados deben proporcionar la atención local para las personas con discapacidad considerables, según convenga. La opción de clínicas satélite más pequeñas ligadas a los servicios especializados proporcionará una atención completa para la mayoría y los «ojos» de un o una profesional sanitario/a competente, con apoyo de consultas en remoto de especialistas en los casos más complejos.

Nada sugiere que las personas que sufren EM / SFC necesiten más apoyo social que aquellas con otras enfermedades crónicas, y por supuesto no estamos insinuando que la enfermedad sea principalmente de naturaleza psicológica. Pero sí es cierto que las personas con otras enfermedades crónicas como la diabetes o la esclerosis múltiple no tienen los mismos problemas de escepticismo y falta de legitimación que las personas con EM / SFC. Todas las personas con enfermedades crónicas demandan y tienen derecho a recibir apoyo social, pero pocas experimentan las mismas dificultades para acceder a ello como las que sufren EM / SFC.

Por último, es importante tener en cuenta que para abordar las necesidades significativas de las personas con EM / SFC se necesita un enfoque multisectorial (Cuadro 13) y asegurar que los servicios sanitarios están organizados y a plena disposición. Muchas de las necesidades de las personas afectadas por la EM / SFC surgen de la capacidad reducida para funcionar en la sociedad y, en casos más extremos, la dependencia total de atención para necesidades básicas. El trabajo, la vida y la educación se pueden ver interrumpidas, con impactos económicos y personales significativos en la persona y sus familiares; la falta de comprensión y apoyo, que a veces se traduce en un estigma, se añaden a la carga del sufrimiento físico de los síntomas. Es muy importante priorizar la investigación y fomentar la educación de los y las profesionales sanitarios/as y de otros miembros de la sociedad, para abordar la escasa comprensión científica y social de la magnitud del problema.

Cuadro 13. Enfoque multisectorial de la EM / SFC

<p>Sectores sociales específicos</p> <p>Educación superior:</p> <ul style="list-style-type: none"> Desarrollo de la formación para los estudiantes y egresados, incluyendo formación para trabajadores de la atención primaria y médicos/as ocupacionales. <p>Sector educativo:</p> <ul style="list-style-type: none"> Desarrollo de materiales para profesores/as y trabajadores de la educación. También para alumnos y alumnas con EM / SFC y sus padres. <p>Trabajo y pensiones:</p> <ul style="list-style-type: none"> Desarrollo de herramientas adecuadas para evaluar la discapacidad y flexibilidad en el lugar de trabajo, especialmente tras volver al trabajo, para minimizar el riesgo de recaída. <p>Sector sanitario y sanidad pública:</p> <ul style="list-style-type: none"> Aprobación de directrices, flexibilidad a la hora de utilizar medicamentos para tratar los síntomas Estrategia de sanidad pública para concienciar sobre el estigma, la importancia de los cuidados y la educación para evitar el empeoramiento de los síntomas o la recaída. Mejora y evaluación de los servicios de EM / <p>SFC Financiar agencias y a la industria farmacéutica:</p> <ul style="list-style-type: none"> Financiar la investigación y apoyar los ensayos clínicos bien diseñados
--

Aportaciones de los autores: Conceptualización—L.N., F.J.A., R.C.W.V. y E.M.L.; metodología—L.N., F.J.A., R.C.W.V., y E.M.L.; validación— L.N., F.J.A., C.S., L.L., I.B.H., J.A.M., C.A.S., A.M.M., O.P., U.B., H.N., P.G., S.S., N.S., F.E.-L., P.Z., D.F.H.P., J.C.-M., G.K.S., E.C., I.B., J.C., A.K., J.B., M.M., R.C.W.V. y E.M.L.; análisis formal—no aplicable; investigación— L.N., F.J.A., C.S., L.L., I.B.H., J.A.M., C.A.S., A.M.M., O.P., U.B., H.N., P.G., S.S., N.S., F.E.-L., P.Z., D.F.H.P., J.C.-M., G.K.S., E.C., I.B., J.C., A.K., J.B., M.M., R.C.W.V. y E.M.L.; recursos—no aplicable; redacción—preparación del primer borrador— L.N., F.J.A., C.S., L.L., I.B.H., J.A.M., C.A.S., A.M.M., O.P., U.B., H.N., P.G., S.S., N.S., F.E.-L., P.Z., D.F.H.P., J.C.-M., G.K.S., E.C., I.B., J.C., A.K., J.B., M.M., R.C.W.V. y E.M.L.; redacción— revisión y edición— L.N., F.J.A., C.S., L.L., I.B.H., J.A.M., C.A.S., A.M.M., O.P., U.B., H.N., P.G., S.S., N.S., F.E.-L., P.Z., D.F.H.P., J.C.-M., G.K.S., E.C., I.B., J.C., A.K., J.B., M.M., R.C.W.V. y E.M.L.; visualización—no aplicable; gestión del proyecto—L.N., F.J.A., R.C.W.V., y E.M.L. Todos los autores y autoras han leído y accedido a publicar la versión del manuscrito.

Financiación: Esta investigación no ha recibido financiación externa- EROMENE se financia a través de las actividades de la red del programa COST (COST Action 15111), a través de la Asociación COST.

Declaración de la Junta de Revisión Institucional: No aplicable.

Declaración de consentimiento informado: No aplicable. El artículo no incluye información de pacientes ni muestras.

Declaración de disponibilidad de datos: No se han creado ni analizado nuevos datos en este estudio. No se aplica el intercambio de información en este artículo.

Agradecimientos: El Consejo de Ciencias letón apoya el proyecto número Izp-2019/1-0380 «Selección de biomarcadores en EM / SFC para la estratificación de pacientes y la vigilancia/optimización del tratamiento». Open Medicine Foundation apoya el centro de EM en Uppsala en proyectos para identificar biomarcadores diagnósticos y pronósticos relevantes para el tratamiento clínico de pacientes con EM (y otras enfermedades asociadas).



Funded by the Horizon 2020 Framework Programme of the European Union

Este artículo/publicación se basa en el trabajo de la COST Action «Red Europea de Encefalomyelitis Miálgica / Síndrome de Fatiga Crónica», EUROMENE, con el apoyo de COST (Cooperación Europea de Ciencia y Tecnología). COST (Cooperación Europea de Ciencia y Tecnología) es una agencia de financiación para la investigación y las redes de innovación. Sus acciones ayudan a poner en contacto las iniciativas investigadoras a través de Europa y permite a los científicos y científicas a que sus ideas aumenten compartiéndolas con sus compañeros y compañeras. Esto impulsa sus investigaciones, carreras e innovación. www.cost.eu.

Conflicto de intereses: CS tiene una beca de estudio clínico y honorarios de ponente de Takeda y Fresenius y es consultor de Celltrend- RV es consultor para Alfasigma SpA Bologna Italy. JAM ha colaborado con Vitae, Pharmanord, Vinas Laboratories, en la investigación sobre coenzima Q10, NADH, selenio y melatonina, y tiene una patente con Grifols Laboratories para el uso de alfa-1 antitripsina en SFC. LN ha sido miembro del Comité, directrices NICE UK sobre EM / SFC 2021. JC-M ha recibido apoyo para la investigación y honoríficos de VITAE Health Innovation, PharmaNord, Viñas Laboratories para tratamientos de coenzima Q10 más NADH, selenio y melatonina más zinc, en personas españolas con EM / SFC. Los demás autores no tienen conflicto de intereses.

Bibliografía

1. EUROMENE. Available online: <https://www.cost.eu/actions/CA15111/#tabs\T1\textbar{}Name:overview> (accessed on 14 May 2021).
2. Strand, E.B.; Nacul, L.; Mengshoel, A.M.; Helland, I.B.; Grabowski, P.; Krumina, A.; Alegre-Martin, J.; Efrim-Budisteanu, M.; Sekulic, S.; Pheby, D.; et al. Myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue Syndrome (ME/CFS): Investigating care practices pointed out to disparities in diagnosis and treatment across European Union. *PLoS ONE* **2019**, *14*, e0225995. [[CrossRef](#)]
3. Carruthers, B.; Jain, A.K.; de Meirleir, K.L.; Peterson, D.L.; Klimas, N.G.; Lerner, A.M.; Bested, A.C.; Flor-Henry, P.; Joshi, P.; Powles, A.P.; et al. Myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: Clinical working case definition, diagnostic and treatment protocols. *J. Chronic Fatigue Syndr.* **2003**, *11*, 7–115. [[CrossRef](#)]
4. Carruthers, B.M.; van de Sande, M.I.; De Meirleir, K.L.; Klimas, N.G.; Broderick, G.; Mitchell, T.; Staines, D.; Powles, A.C.; Speight, N.; Vallings, R.; et al. Myalgic encephalomyelitis: International Consensus Criteria. *J. Intern. Med.* **2011**, *270*, 327–338. [[CrossRef](#)]
5. Rowe, P.C.; Underhill, R.A.; Friedman, K.J.; Gurwitt, A.; Medow, M.S.; Schwartz, M.S.; Speight, N.; Stewart, J.M.; Vallings, R.; Rowe, K.S. Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome Diagnosis and Management in Young People: A Primer. *Front. Pediatr.* **2017**, *5*, 121. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
6. Jason, L.A.; Sunquist, M. The Development of the DePaul Symptom Questionnaire: Original, Expanded, Brief, and Pediatric Versions. *Front. Pediatr.* **2018**, *6*, 330. [[CrossRef](#)]
7. Institute of Medicine (IOM). *Beyond Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: Redefining an Illness*; The National Academies Press: Washington, DC, USA, 2015.
8. Nacul, L.; O'Boyle, S.; Palla, L.; Nacul, F.E.; Mudie, K.; Kingdon, C.C.; Cliff, J.M.; Clark, T.G.; Dockrell, H.M.; Lacerda, E.M. How Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS) Progresses: The Natural History of ME/CFS. *Front. Neurol.* **2020**, *11*, 826. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
9. Roberts, E.; Wessely, S.; Chalder, T.; Chang, C.-K.; 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*, 1638–1643. [[CrossRef](#)]
10. Smith, W.R.; Noonan, C.; Buchwald, D. Mortality in a cohort of chronically fatigued patients. *Psychol. Med.* **2006**, *36*, 1301–1306. [[CrossRef](#)]
11. McManimen, S.L.; Devendorf, A.R.; Brown, A.A.; Moore, B.C.; Moore, J.H.; Jason, L.A. Mortality in patients with myalgic encephalomyelitis and chronic fatigue syndrome. *Fatigue Biomed. Health Behav.* **2016**, *4*, 195–207. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
12. Nacul, L.C.; Lacerda, E.M.; Pheby, D.; Champion, P.; Molokhia, M.; Fayyaz, S.; Leite, J.C.; Poland, F.; Howe, A.; Drachler, M.L. Prevalence of myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS) in three regions of England: A repeated cross-sectional study in primary care. *BMC Med.* **2011**, *9*, 91. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
13. Estevez-Lopez, F.; Castro-Marrero, J.; Wang, X.; Bakken, I.J.; Ivanovs, A.; Nacul, L.; Sepulveda, N.; Strand, E.B.; Pheby, D.; Alegre, J.; et al. Prevalence and incidence of myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome in Europe—the Euro-epiME study from the European network EUROMENE: A protocol for a systematic review. *BMJ Open* **2018**, *8*, e020817. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
14. Valdez, A.R.; Hancock, E.E.; Adebayo, S.; Kiernicki, D.J.; Proskauer, D.; Attewell, J.R.; Bateman, L.; Demaria, A., Jr.; Lapp, C.W.; Rowe, P.C.; et al. Estimating Prevalence, Demographics, and Costs of ME/CFS Using Large Scale Medical Claims Data and Machine Learning. *Front. Pediatr.* **2019**, *6*, 412. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
15. Bakken, I.J.; Tveito, K.; Gunnes, N. Two age peaks in the incidence of chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis: A population-based registry study from Norway 2008–2012. *BMC Med.* **2014**, *12*, 167.
16. Kingdon, C.C.; Bowman, E.W.; Curran, H.; Nacul, L.; Lacerda, E.M. Functional Status and Well-Being in People with Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome Compared with People with Multiple Sclerosis and Healthy Controls. *Pharm. Open* **2018**, *2*, 381–392. [[CrossRef](#)]
17. Nacul, L.C.; Lacerda, E.M.; Champion, P.; Pheby, D.; de L Drachler, M.; Leite, J.C.; Poland, F.; Howe, A.; Fayyaz, S. The functional status and well being of people with myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome and their carers. *BMC Public Health* **2011**, *11*, 402. [[CrossRef](#)]
18. Kennedy, G.; Underwood, C.; Belch, J.J. Physical and functional impact of chronic fatigue syndrome/myalgic

- encephalomyelitis in childhood. *Pediatrics* **2010**, *125*, e1324–e1330. [[CrossRef](#)]
19. Jason, L.A.; Benton, M.C.; Valentine, L.; Johnson, A.; Torres-Harding, S. The economic impact of ME/CFS: Individual and societal costs. *Dyn. Med.* **2008**, *7*, 6. [[CrossRef](#)]
 20. Lloyd, A.R.; Pender, H. The economic impact of chronic fatigue syndrome. *Med. J. Aust.* **1992**, *157*, 599–601. [[CrossRef](#)]
 21. Hunter, R.M.; James, M.; Paxman, J. *Counting the Cost—Chronic Fatigue Syndrome/Myalgic Encephalomyelitis*; 2020health, The Optimum Health Clinic Foundation: London, UK, 2017.
 22. Pheby, D.F.; Araja, D.; Berkis, U.; Brenna, E.; Cullinan, J.; De Korwin, J.D.; Gitto, L.; Hughes, D.A.; Hunter, R.M.; Trepel, D.; et al. The Development of a Consistent Europe-Wide Approach to Investigating the Economic Impact of Myalgic Encephalomyelitis (ME/CFS): A Report from the European Network on ME/CFS (EUROMENE). *Healthcare* **2020**, *8*, 88. [[CrossRef](#)]
 23. Castro-Marrero, J.; Faro, M.; Zaragoza, M.C.; Aliste, L.; de Sevilla, T.F.; Alegre, J. Unemployment and work disability in individuals with chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis: A community-based cross-sectional study from Spain. *BMC Public Health* **2019**, *19*, 840. [[CrossRef](#)]
 24. Lacerda, E.M.; Mcdermott, C.; Kingdon, C.C.; Butterworth, J.; Cliff, J.M.; Nacul, L. Hope, disappointment and perseverance: Reflections of people with Myalgic encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS) and Multiple Sclerosis participating in biomedical research: A qualitative focus group study. *Health Expect.* **2019**, *22*, 373–384. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
 25. Bhatia, S.; Olczyk, N.; Jason, L.A.; 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. *Am. J. Soc. Sci. Humanit.* **2019**, *5*, 104–115. [[CrossRef](#)]
 26. Mudie, K.; Esteves-Lopez, F.; Sekulik, S.; Ivanovs, A.; Sepulveda, N.; Zalewsky, P.; Mengshoel, A.M.; de Korwin, J.; Hinic Capo, N.; Alegre-Martin, J.; et al. Recommendations for Epidemiological Research in ME/CFS from the EUROMENE Epidemiology Working Group. *Preprints* **2020**, 2020090744. [[CrossRef](#)]
 27. Fukuda, K.; Straus, S.E.; Hickie, I.; Sharpe, M.C.; Dobbins, J.G.; Komaroff, A. The chronic fatigue syndrome: A comprehensive approach to its definition and study. International Chronic Fatigue Syndrome Study Group. *Ann. Intern. Med.* **1994**, *121*, 953–959. [[CrossRef](#)]
 28. Friedberg, F.; Batemen, L.; Bested, A.C.; Davenport, T.; Friedman, K.J.; Gurwitt, A.; Jason, L.A.; Lapp, C.W.; Stevens, S.R.; Underhill, R.A.; et al. *ME/CFS: A Primer for Clinical Practitioners*; IACFS/ME: International Association for Chronic Fatigue Syndrome/Myalgic Encephalomyelitis: Chicago, IL, USA, 2012.
 29. Editorial. What's in a name? Systemic exertion intolerance disease. *Lancet* **2015**, *385*, 663, (21 February 2015). Available online: www.thelancet.com (accessed on 5 May 2021). [[CrossRef](#)]
 30. Jason, L.A.; Jordan, K.; Miike, T.; Bell, D.S.; Lapp, C.; Torres-Harding, S.; Rowe, K.; Gurwitt, A.; de Meirleir, K.; van Hoof, E.L.S. A Pediatric Case Definition for Myalgic Encephalomyelitis and Chronic Fatigue Syndrome. *J. Chronic Fatigue Syndr.* **2006**, *13*, 1–44. [[CrossRef](#)]
 31. Faro, M.; Sáez-Francàs, N.; Castro-Marrero, J.; Aliste, L.; Collado, A.; Alegre, J. Impacto de la fibromialgia en el síndrome de fatiga crónica. *Med. Clín.* **2014**, *142*, 519–525. [[CrossRef](#)]
 32. Ferrari, R.; Russell, A.S. A Questionnaire Using the Modified 2010 American College of Rheumatology Criteria for Fibromyalgia: Specificity and Sensitivity in Clinical Practice. *J. Rheumatol.* **2014**, *40*, 1590. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
 33. Wolfe, F.; Clauw, D.J.; Fitzcharles, M.A.; Goldenberg, D.L.; Häuser, W.; Katz, R.L.; Mease, P.J.; Russell, A.S.; Russell, I.J.; Walitt, B. 2016 Revisions to the 2010/2011 fibromyalgia diagnostic criteria. *Semin. Arthritis Rheum.* **2016**, *46*, 319–329. [[CrossRef](#)]
 34. Lapp, C.W. Initiating Care of a Patient with Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS). *Front. Pediatr.* **2019**, *6*, 415. [[CrossRef](#)]
 35. Beighton, P.; Solomon, L.; Soskolne, C.L. Articular mobility in an African population. *Ann. Rheum. Dis.* **1973**, *32*, 413–418. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
 36. Bragée, B.; Michos, A.; Drum, B.; Fahlgren, M.; Szulkin, R.; Bertilson, B.C. Signs of Intracranial Hypertension, Hypermobility, and Craniocervical Obstructions in Patients with Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome. *Front. Neurol.* **2020**, *11*. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
 37. Nacul, L.C.; Mudie, K.; Kingdon, C.C.; Clark, T.G.; Lacerda, E.M. Hand Grip Strength as a Clinical Biomarker for ME/CFS and Disease Severity. *Front. Neurol.* **2018**, *9*, 992. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
 38. Hickie, I.; Davenport, T.; Vernon, S.D.; Nisenbaum, R.; Reeves, W.C.; Hadzi-Pavlovic, D.; Lloyd, A. Are chronic fatigue and chronic fatigue syndrome valid clinical entities across countries and health-care settings? *Aust. N. Z. J. Psychiatry* **2009**, *43*, 25–35. [[CrossRef](#)]
 39. Boda, W.L.; Natelson, B.H.; Sisto, S.A.; Tapp, W.N. Gait abnormalities in chronic fatigue syndrome. *J. Neurol. Sci.* **1995**, *131*, 156–161. [[CrossRef](#)]
 40. Twisk, F. The status of and future research into Myalgic Encephalomyelitis and Chronic Fatigue Syndrome: The need of accurate diagnosis, objective assessment, and acknowledging biological and clinical subgroups. *Front. Physiol.* **2014**, *5*, 109. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
 41. Nacul, L.; De Barros, B.; Kingdon, C.C.; Cliff, J.M.; Clark, T.G.; Mudie, K.; Dockrell, H.M.; Lacerda, E.M. Evidence of Clinical Pathology Abnormalities in People with Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS) from an Analytic Cross-Sectional Study. *Diagnostics* **2019**, *9*, 41. [[CrossRef](#)]
 42. Tomas, C.; Finkelmeyer, A.; Hodgson, T.; Maclachlan, L.; Macgowan, G.A.; Blamire, A.M.; Newton, J.L. Elevated brain natriuretic peptide levels in chronic fatigue syndrome associate with cardiac dysfunction: A case control study. *Open Heart* **2017**, *4*, e000697. [[CrossRef](#)]
 43. Guenther, S.; Loebel, M.; Mooslechner, A.A.; Knops, M.; Hanitsch, L.G.; Grabowski, P.; Wittke, K.; Meisel, C.; Unterwalder, N.; Volk, H.D.; et al. Frequent IgG subclass and mannose binding lectin deficiency in patients with chronic fatigue syndrome.

- Hum. Immunol.* **2015**, *76*, 729–735. [CrossRef]
44. National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS). Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome. 2018. Available online: <https://www.commondataelements.ninds.nih.gov/Myalgic%20Encephalomyelitis/Chronic%20Fatigue%20Syndrome#pane-166> (accessed on 11 April 2021).
45. Rowe, K.S. Long Term Follow up of Young People with Chronic Fatigue Syndrome Attending a Pediatric Outpatient Service. *Front. Pediatr.* **2019**, *7*, 21. [CrossRef]
46. Williams, M.V.; Cox, B.; Lafuse, W.P.; Ariza, M.E. Epstein-Barr Virus dUTPase Induces Neuroinflammatory Mediators: Implications for Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome. *Clin. Ther.* **2019**, *41*, 848–863. [CrossRef]
47. Shimosako, N.; Kerr, J.R. Use of single-nucleotide polymorphisms (SNPs) to distinguish gene expression subtypes of chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis (CFS/ME). *J. Clin. Pathol.* **2014**, *67*, 1078–1083. [CrossRef] [PubMed]
48. Zhang, L.; Gough, J.; Christmas, D.; Matthey, D.L.; Richards, S.C.; Main, J.; Kerr, J.R. Microbial infections in eight genomic subtypes of chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis. *J. Clin. Pathol.* **2010**, *63*, 156–164. [CrossRef]
49. Kerr, J.R.; Petty, R.; Burke, B.; Gough, J.; Fear, D.; Sinclair, L.I.; Matthey, D.L.; Richards, S.C.M.; Montgomery, J.; Baldwin, D.A.; et al. Gene expression subtypes in patients with chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis. *J. Infect. Dis.* **2008**, *197*, 1171–1184. [CrossRef] [PubMed]
50. Kerr, J.R.; Burke, B.; Petty, R.; Gough, J.; Fear, D.; Matthey, D.L.; Axford, J.S.; Dalgleish, A.G.; Nutt, D.J. Seven genomic subtypes of chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis: A detailed analysis of gene networks and clinical phenotypes. *J. Clin. Pathol.* **2008**, *61*, 730–739. [CrossRef] [PubMed]
51. Hives, L.; Bradley, A.; Richards, J.; Sutton, C.; Selfe, J.; Basu, B.; Maguire, K.; Sumner, G.; Gaber, T.; Mukherjee, A.; et al. Can physical assessment techniques aid diagnosis in people with chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis? A diagnostic accuracy study. *BMJ Open* **2017**, *7*, e017521. [CrossRef]
52. EMERGE Australia. Pacing. Available online: <https://www.emerge.org.au/Handlers/Download.ashx?IDMF=2a2287ee-b84d-428f-b72e-00da812ddd7c> (accessed on 6 May 2021).
53. CureME. Samples and Data. Available online: <https://cureme.lshtm.ac.uk/researchers/431-2> (accessed on 6 May 2021).
54. Lacerda, E.M.; Bowman, E.W.; Cliff, J.M.; Kingdon, C.C.; King, E.C.; Lee, J.S.; Clark, T.G.; Dockrell, H.M.; Riley, E.M.; Curran, H.; et al. The UK ME/CFS Biobank for biomedical research on Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS) and Multiple Sclerosis. *Open J. Biomesour.* **2017**, *4*, 91. [CrossRef]
55. Hays, R.D.; Sherbourne, C.D.; Mazel, R.M. The RAND 36-Item Health Survey 1.0. *Health Econ.* **1993**, *2*, 217–227. [CrossRef]
56. Varni, J.W.; Seid, M.; Kurtin, P.S. PedsQL™ 4.0: Reliability and Validity of the Pediatric Quality of Life Inventory™ Version 4.0 Generic Core Scales in Healthy and Patient Populations. *Med. Care* **2001**, *39*, 800–812. [CrossRef]
57. Johns, M.W. A new method for measuring daytime sleepiness: The Epworth sleepiness scale. *Sleep* **1991**, *14*, 540–545. [CrossRef]
58. Northwestern University. Health Measures. 2020. Available online: <https://www.healthmeasures.net/explore-measurement-systems/neuro-qol> (accessed on 11 April 2021).
59. Zigmond, A.S.; Snaith, R.P. The Hospital Anxiety and Depression Scale. *Acta Psychiatr. Scand.* **1983**, *67*, 361–370. [CrossRef] [PubMed]
60. Spitzer, R.L.; Kroenke, K.; Williams, J.B.; Löwe, B. A brief measure for assessing generalized anxiety disorder: The GAD-7. *Arch. Intern. Med.* **2006**, *166*, 1092–1097. [CrossRef] [PubMed]
61. Krupp, L.B.; Larocca, N.G.; Muir-Nash, J.; Steinberg, A.D. The fatigue severity scale. Application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus. *Arch. Neurol.* **1989**, *46*, 1121–1123. [CrossRef]
62. Huskisson, E.C. Measurement of pain. *Lancet* **1974**, *2*, 1127–1131. [CrossRef]
63. Tseng, B.Y.; Gajewski, B.J.; Kluding, P.M. Reliability, responsiveness, and validity of the visual analog fatigue scale to measure exertion fatigue in people with chronic stroke: A preliminary study. *Stroke Res. Treat.* **2010**, 412964. [CrossRef] [PubMed]
64. Buysse, D.J.; Reynolds, C.F.; Monk, T.H.; Berman, S.R.; Kupfer, D.J. The Pittsburgh Sleep Quality Index: A new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res.* **1989**, *28*, 193–213. [CrossRef]
65. Sletten, D.M.; Suarez, G.A.; Low, P.A.; Mandrekar, J.; Singer, W. COMPASS 31: A refined and abbreviated Composite Autonomic Symptom Score. *Mayo Clin. Proc.* **2012**, *87*, 1196–1201. [CrossRef]
66. Wolfe, F.; Clauw, D.J.; FitzCharles, M.; Goldenberger, D.; Häuser, W.; Katz, R.S.; Russell, I.J.; Mease, P.J. 2016 Revisions to the 2010/2011 Fibromyalgia Diagnostic Criteria. Abstract Number: 997. American College of Rheumatology/Association of Rheumatology Professionals Annual Meeting 2016, Washington DC, USA. Available online: <https://acrabstracts.org/abstract/2016-revisions-to-the-20102011-fibromyalgia-diagnostic-criteria/> (accessed on 16 May 2021).
67. Andersson, G.; Rozenal, A.; Shafran, R.; Carlbring, P. Long-term effects of internet-supported cognitive behaviour therapy. *Expert Rev. Neurother.* **2018**, *18*, 21–28. [CrossRef]
68. Geraghty, K.J.; Blease, C. Cognitive behavioural therapy in the treatment of chronic fatigue syndrome: A narrative review on efficacy and informed consent. *J. Health Psychol.* **2018**, *23*, 127–138. [CrossRef]
69. Vink, M.; Vink-Niese, A. The draft updated NICE guidance for ME/CFS highlights the unreliability of subjective outcome measures in non-blinded trials. *J. Health Psychol.* **2021**, 1359105321990810. [CrossRef]
70. Escorihuela, R.M.; Capdevila, L.; Castro, J.R.; Zaragoza, N.C.; Maurel, S.; Alegre, J.; Castro-Marrero, J. Reduced heart rate variability predicts fatigue severity in individuals with Chronic Fatigue Syndrome/Myalgic Encephalomyelitis. *J. Transl. Med.* **2020**, *18*, 4. [CrossRef] [PubMed]
71. Haß, U.; Herpich, C.; Norman, K. Anti-Inflammatory Diets and Fatigue. *Nutrients* **2019**, *11*, 2315. [CrossRef] [PubMed]
72. Jason, L.; Muldowney, K.; Torres-Harding, S. The Energy Envelope Theory and myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. *AAOHN J. Off. J. Am. Assoc. Occup. Health Nurses* **2008**, *56*, 189–195.