

# ENCEFALOMIELITIS MIALGICA / SINDROME DE FATIGA CRÓNICA, UNA MANADA QUE NO SE PUEDE ELIMINAR CON UNA SOLA BALA.

Dra. M<sup>a</sup> Elena Castejón-de la Encina

Académica Numeraria de la Academia de Enfermería de la Comunidad Valenciana.

Doctora en Ciencias de la Salud.

La **encefalomielitis miálgica/síndrome de fatiga crónica** (EM/SFC) es una enfermedad reconocida por la OMS, y está clasificada con el código específico G93.32 para la EM/SFC en el ICD-10-CM INDEX (Abril 2024)<sup>(1)</sup> y no se considera enfermedad rara en Europa, según su código ORPHA. Sin embargo, la realidad clínica y social es de desconocimiento absoluto hacia la enfermedad, su diagnóstico y síntomas, además de la estigmatización hacia los enfermos que reciben tanto de los profesionales sanitarios como de su red social. Derivado de esto y de su baja calidad de vida<sup>(2)</sup>, la EM/SFC tiene un gran enorme impacto negativo en todos los aspectos biopsicosociales de los pacientes afectados<sup>(3)</sup>. Con diferentes hipótesis sobre su etiología, generalmente se presenta después de una infección<sup>(4),(5)</sup>, y sin un tratamiento terapéutico eficaz y consensuado.

Ante el desconocimiento de biomarcadores<sup>(6),(7)</sup> o pruebas diagnósticas específicas, actualmente su diagnóstico es clínico bajo la evaluación de diferentes *Criterios de Consenso Internacional*<sup>(8)</sup>, siendo controvertida la necesidad de padecer los síntomas de la enfermedad durante más de 6 meses para su diagnóstico<sup>(9)</sup> en adultos y de 3 meses en niños, y los Criterios del Institute of Medicine of the National Academies estadounidenses<sup>(10)</sup>, que integran a la nomenclatura anterior la enfermedad de intolerancia al esfuerzo sistémico (EIES). Aunque la realidad de los enfermos en España actualmente es de diagnosticar la EM/SFC tras pasar por la valoración de numerosos especialistas de neurología, reumatología, endocrino, medicina interna, psiquiatría, etc. y múltiples pruebas diagnósticas inespecíficas, hasta que se descartan todo el cúmulo de patologías que puedan cursar con síntomas parecidos. Hasta llegar a este descarte pueden pasar años sin un autocuidado del paciente que puede provocar un aumento considerable en la severidad de su caso.

En Europa, la EM/SFC afecta entre el 0,1% y el 2,2% de la población, más común en las mujeres<sup>(11)</sup>. Según *Rimes et al*<sup>(12)</sup> su prevalencia en adolescentes de 11 a 15 años era del 0,1% y la incidencia se estima en 5 nuevos casos por 1000 adolescentes cada 6 meses. A

estos datos habría que añadir la prevalencia añadida por los enfermos de COVID persistente<sup>(13)</sup>, bien por haber padecido la enfermedad o por efecto de la vacuna recibida del virus SARCOV-2<sup>(14)</sup>. Pero estos datos no dejan de ser una estimación puesto que existe un gran número de enfermos sin diagnosticar en estadios iniciales.

En relación a la fisiopatología, la evidencia emergente respalda que el metabolismo energético se ve afectado en la EM/SFC, con los efectos de una tensión energética elevada y una utilización alterada de ácidos grasos y aminoácidos como combustibles catabólicos<sup>(2)</sup>, siendo el principal nutriente energético en estos pacientes los hidratos de carbono. El estrés oxidativo como respuesta a la gran cantidad de radicales libres también es fruto de la disfunción mitocondrial y causa de muchos de los síntomas de la enfermedad. También se ha sugerido que en la EM/SFC se desencadena una respuesta inmunitaria aberrante, con posibles funciones de la autoinmunidad, la desregulación inmunitaria y la inflamación. <sup>(15),(16), (17),(18)</sup>

**Tabla 1. Características y función de los principales tejidos que representan los tres pilares de la (EM/SFC).<sup>(19)</sup>**

SISTEMAS	TEJIDO/CÉLULA	CARACTERÍSTICAS	REF.
<b>SISTEMA NERVIOSO CENTRAL</b>	Neuronas	La sintomatología está relacionada con una variedad de alteraciones neurológicas crónicas por diferentes causas, distorsiones y cronicidad, asociadas en la señalización sensorial nociva y la activación neuroinmune.	(20)
	Células de la glía	Hay una permeabilidad significativa de la barrera hematoencefálica, activación de la microglía a través de la señalización de receptores tipo peaje	(21)
<b>SISTEMA INMUNOLÓGICO</b>	Linfocitos TH1 Y TH2	Sesgo significativo hacia las respuestas inmunes TH2 en pacientes con EM/SFC que conduce a un sesgo de las células efectoras de memoria hacia la capacidad de respuesta tipo 2	(22)
	Células NK	Reducción de la actividad citotóxica en el EM/SFC, lo que conduce a una mayor susceptibilidad a la infección.	(23)
	Linfocitos B	Persistencia de células autorreactivas que pueden generar autoanticuerpos durante infecciones comunes.	(24)
<b>SISTEMA ENDOCRINO</b>	Eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal (HPA)	Mayor retroalimentación negativa inducida por corticosteroides, cortisol basal bajo, variación diurna atenuada y menor capacidad de respuesta al desafío.	(25)

HPA: hipotalámico-pituitario-suprarrenal.

Los efectos fisiopatológicos incluyen neuroinflamación<sup>(26)</sup>, anomalías neuroendocrinas, anomalías del sistema nervioso autónomo, alteraciones del metabolismo energético, disfunción mitocondrial y cambios inmunológicos<sup>(14)</sup>. En el estudio de *Patrick Neary et al*<sup>(27)</sup> verificaron que los pacientes de EM/SFC tienen una respuesta de oxigenación en el córtex prefrontal alterada tras realizar un ejercicio incremental, cuando se realiza hasta el límite de tolerancia del paciente, probablemente relacionada con reducciones en el flujo sanguíneo cerebral regional, lo que en última instancia afecta el impulso neuronal y posiblemente a otras funciones del sistema nervioso central. El nivel de reducción de volumen sanguíneo en la corteza prefrontal derecha se asoció con la gravedad de la fatiga<sup>(28)</sup>. A esto añadir que, en el estudio de *Jensen et al*<sup>(29)</sup>, observaron que en la EM/SFC están presentes autoanticuerpos catalíticos que provocan la degradación de la proteína básica de mielina (PBM) provocando la desmielinización con diferencias entre la sustancia blanca y gris. Esto respondería a los problemas asociados con el sistema nervioso autónomo.<sup>(30),(31),(32),(33)</sup>

Los **principales síntomas** se exponen en la Tabla 2.

Se propone una clasificación en función de si la sintomatología va de leve a grave<sup>(30)</sup>:

Grado I: Leve. La actividad del paciente se reduce a la mitad de lo que hacía con anterioridad. Estos pacientes pueden trabajar o estudiar a un ritmo tranquilo, participar en actividades sociales y familiares y realizar actividades de la vida diaria.

Grado II: Moderado. Vida limitada a las tareas básicas y la actividad del paciente se reduce a una tercera parte de lo que hacía con anterioridad. Pueden perder su trabajo habitual si no pueden abordar las 8 horas de trabajo diario ni estar de pie en periodos prolongados.

Grado III: Grave. Encamamiento predominante. Sin poder hacer ni una mínima actividad continuada. Apenas pueden salir a la calle. Se trasladan en silla de ruedas.

Grado IV: Muy grave. Pacientes confinados en cama y dependientes de ayuda para sus funciones físicas. Habitualmente con fotofobia e intolerancia a los ruidos.

Para que un enfermo de EM/SFC sea encuadrado en un grado de severidad es imprescindible realizar la valoración fisiológica repetida en dos momentos diferentes,

**Tabla 2. Síntomas más comunes de la EM/SFC.**

SISTEMA	CAUSA	SINTOMA	CARACTERÍSTICAS
<b>SISTEMA NERVIOSO CENTRAL</b>	Disminución del oxígeno en las neuronas por disminución del volumen sanguíneo en el cerebro, especialmente en el córtex prefrontal.	Déficit cognitivo	Baja velocidad de procesamiento mental, deterioro de la memoria de trabajo, aprendizaje deficiente de nueva información, dificultad para recuperar palabras, disminución de la concentración y la capacidad de atención e incapacidad para realizar múltiples tareas. Fatiga mental descrita por los pacientes como “Niebla mental”.
		Hipersensibilidad sensorial	Fotosensibilidad. Dificultad para soportar ruidos o gritos.
		Alteraciones del sueño	Insomnio, sueño entrecortado y no reparador. También puede cursar con hipersomnio diurno.
	Neuroinflamación debida a la inflamación de la microglía y astrocitos, sistema inmunitario cerebral, y al estrés oxidativo.	Dolor de cabeza	Especialmente presente cuando hay neuroinflamación.
		Acúfenos	Ruidos en los oídos, o en uno de ellos sin mediar estados de ansiedad.
	<b>SISTEMA NERVIOSO AUTÓNOMO</b> <sup>(31)</sup>		Hipotensión ortostática
		Taquicardia ortostática	Incremento de 30 latidos por minuto (lpm) o una frecuencia cardíaca superior a 120 lpm.
		Disfunción del control de la temperatura corporal	Febrícula de aparición repetida o tras ejercicio físico o mental.
		Alteraciones de la sudoración	Diaforesis nocturna.

	<p>Incapacidad para realizar ejercicios</p> <p>Fatiga persistente tras ejercicio que no cesa a pesar del descanso. Se conoce como Síndrome de fatiga post esfuerzo.</p> <p>Ganas de orinar frecuente.</p>
<b>SISTEMA INMUNOLÓGICO</b>	<p>Dolor en garganta</p> <p>Dolor e inflamación fluctuante en las articulaciones</p> <p>Ganglios inflamados</p> <p>Inflamación<sup>(31),(22)</sup></p>
<b>SISTEMA NEUROENDOCRINO<sup>(32)</sup></b>	<p>Intolerancia al estrés</p> <p>Ansiedad</p> <p>Otros</p> <p>Producidos por la falta de secreción de neurotransmisores, cortisol, etc.</p>
<b>SISTEMA GASTROINTESTINAL</b>	<p>Síntomas de intestino irritable</p> <p>Diarrea o estreñimiento pertinaz que precisa de medicación y medidas higiénico dietéticas.</p> <p>Digestiones lentas</p> <p>Metabolismo enlentecido.</p> <p>Disbiosis intestinal<sup>(33)</sup></p> <p>Intestino permeable. Ataques de gases frecuentes.</p>

Elaboración propia.

separados por 24h. Se realiza la prueba NASA para valorar la intolerancia ortostática; la valoración funcional del paciente valorando indicadores cardiovasculares, ventilatorios, metabólicos y termorreguladores, obteniendo como resultado las unidades de energía (METS) para consumir al realizar las actividades diarias, de manera particular, según la gravedad evaluada; valoración de la Escala de Fatiga de Borg<sup>(34)</sup>; y, por último, la valoración neurocognitiva<sup>(35)</sup> realizada por un neuropsicólogo especializado cuyo objetivo es evaluar el deterioro cognitivo que también marcará la severidad de la enfermedad.

El conjunto de este tipo de pruebas es imprescindible para la identificación de necesidades de los enfermos, gravedad y cuidados. Es importante resaltar aquí que la severidad va en aumento si el paciente supera su cantidad de METS diarios pudiendo cronificarse su situación en el grado IV. De nuevo, son pruebas de un alto coste económico, que actualmente sólo se realizan en un par de clínicas, en toda España, (y no con un mismo protocolo) lo que conlleva que los pacientes deban viajar largas distancias, con el esfuerzo y sufrimiento que ello conlleva. Sin olvidar que aquellos con nivel III deben moverse con silla de ruedas y los de grado IV están encamados. Estas pruebas de valoración deberían ser implantadas en todas las autonomías y en el sistema público de salud ya que tienen un elevado índice de coste beneficio.

Como resumen de todo lo expuesto a lo largo de este artículo, la persona que sufre esta enfermedad debe pasar por más de 6 especialistas diagnosticando finalmente la EM/SFC por descarte de otras enfermedades. Cuando finalmente se consigue llegar al diagnóstico es imprescindible su valoración fisiológica y neurocognitiva para poder encuadrar su nivel de gravedad y el nivel de actividad diaria que su cuerpo puede absorber para evitar cronificarse en el grado más severo.

Cuando el paciente tiene que afrontar el conjunto de síntomas que engloba la patología y debe adaptarse a su capacidad de acción, la sociedad no tiene recursos para ello. No se asume la discapacidad en función de su estado neurocognitivo ni orgánico; no se contempla la necesidad de disponer de ayudas económicas para adquirir una silla de ruedas ya que no se contempla su discapacidad motora. No se acepta su incapacidad laboral teniendo que recurrir a la vía judicial con el coste económico y familiar que ello supone ya que, como consecuencia, pierden sus trabajos y con ello su poder adquisitivo.

Socialmente esta enfermedad está denigrada como “*enfermedad de los vagos*” desde que se pasó a denominar “*Síndrome de fatiga crónica*”, cuando en realidad la fatiga es uno de sus síntomas, pero no el más importante ni definitivo. Los enfermos se deben quedar en casa y eso produce un aislamiento de toda relación social, salvo los días en los que los síntomas dan una tregua y externamente no se aprecia ningún signo de la existencia de enfermedad lo que facilita el prejuicio de quien desconoce sus fases.<sup>(30)</sup>

Para abordar la actitud terapéutica es necesario contar con un equipo multidisciplinar de expertos en esta enfermedad en relación a su disciplina: médico de familia, enfermera comunitaria, psicólogo, psiquiatra, neurólogo, reumatólogo, endocrino, fisioterapeuta y nutricionista. Desde el sistema de salud público se debería tener en cuenta que estas personas no pueden desplazarse habitualmente al centro sanitario facilitando su acceso a través de la atención domiciliaria o la flexibilidad de horarios.

Por este motivo, es imprescindible que el paciente sea el protagonista de su autocuidado, sabiendo reconocer sus límites y adoptando las medidas necesarias en cada momento. Gracias a la teoría de Dorothea Orem<sup>(36)</sup> podemos ajustar los cuidados necesarios según las situación y severidad de cada individuo<sup>(37)</sup>, y, por tanto, de su grado de independencia.

En la Tabla 3 se exponen los cuidados que enfermería debe conocer para educar a los enfermos de EM/SFC y valorar su evolución dentro de la cronicidad como líder del equipo multidisciplinar.<sup>(38)</sup>

**Tabla 3. Cuidados y control de la evolución de la enfermedad.**

<b>PERSONA RESPONSABLE</b>	<b>ACTIVIDAD O CUIDADO</b>	<b>PREVENCIÓN SECUNDARIA</b>
<b>NUTRICIONISTA ENFERMERIA</b>	Nutrición equilibrada, con suficiente aporte proteico, grasas vegetales e hidratos de carbono.  Dieta antiinflamatoria incluyendo alimentos como jengibre, cúrcuma hidrolizada con pimienta <sup>(39)</sup> , vinagre de manzana y prebióticos/probióticos.  Elaborada según los METS personalizados/gasto calórico diario.	Obesidad Hipercolesterolemia Desnutrición Sarcopenia Resistencia a la insulina

	Retirar el gluten por su carácter proinflamatorio.	
	Control de estreñimiento/diarrea y educación al paciente en medidas dietéticas.	
<b>NUTRICIONISTA</b>	Valoración antropométrica inicial y cada 6 meses en los estadios III y IV.	Obesidad Sarcopenia Hidratación Acumulación de grasas Enfermedades cardiovasculares
	<u>Toma de suplementos dietéticos pautados:</u> Coenzima Q10 (400mg) + selenio (200µgr) <sup>(40),(41)</sup>  Melatonina (1mg) + Zinc (10mg) <sup>(42)</sup>  Omega 3 <sup>(43)</sup>  Pyrroloquinoline quinone disodium salt (20mg) <sup>(44),(45),(46)</sup>  Probióticos- psicobióticos <sup>(47)</sup>	
<b>PACIENTE</b>	Realizar actividades diarias según unidades METS.  Meditación diaria.  Seguir dieta según gasto calórico y pautas nutricionista/enfermería.  Hidratación.  Planificación de tareas según estado físico y cognitivo diario.  Realizar tareas cognitivas según evolución.  Gimnasia pasiva (electroestimulador no más de 2 horas al día) o actividad según METS/día. (Ej. Yoga, pilates, estiramientos, etc.)	Mejora nivel cognitivo  Obesidad Osteoporosis natural Insomnio
<b>FISIOTERAPEUTA OSTEÓPATA</b>	Planificar tareas básicas en función de la cantidad de METS de cada paciente.	Anquilosamiento Dolor articular y muscular



	Educación en la realización de gimnasia pasiva en el domicilio a través de electroestimulador a pacientes en grado III y IV..	Sarcopenia Depresión Retorno venoso Linfedema
<b>ENFERMERIA</b>	Educación al paciente a limitar su actividad diaria/METS.	Agravamiento de la enfermedad
	Controles analíticos para evaluar la evolución en la cronicidad: glucosa, lactato, saturación de oxígeno en sangre. <sup>(34)</sup>	
<b>PSICÓLOGO</b>	Aportar herramientas para que el paciente pueda aceptar y adaptarse a los síntomas, a las limitaciones y cronicidad de la enfermedad.	
	Controlar la evolución neurocognitiva del paciente.	Agravamiento de la enfermedad
	Educación al paciente a realizar tareas para manejar diariamente su actividad cognitiva.	Depresión
	Enseñar métodos adecuados a cada persona para realizar meditación diaria, incluyendo sesiones con EMDR ( <i>Eye Movement Desensitisation and Reprocessing</i> ). <sup>(48)</sup> Apoyo emocional.	
<b><u>OTRAS TERAPIAS ELEGIBLES:</u></b>		
<b>ACUPUNTURA/MOXIBUSTIÓN<sup>(49)</sup> TERAPIA SACROCRANEAL MUSICOTERAPIA BIODANZA</b>	Siempre que se puedan llevar a cabo en el domicilio del paciente u on-line en el caso de "musicoterapia" y "biodanza".	Agravamiento de la enfermedad Depresión
	Informar y guiar a los enfermos sobre los recursos a solicitar:	
	Discapacidad según grado de severidad. Ayudas a la dependencia. Incapacidad laboral. Sufragación de silla de ruedas.	Pérdida de poder adquisitivo.

## **Conclusión**

Como conclusión a este artículo expresar a los profesionales sanitarios, en especial a enfermería, la necesidad de cambiar su modelo mental que rige los prejuicios sobre los enfermos de EM/SFC. El principal objetivo de este manuscrito es despertar en ellos la

necesidad de formación e investigación para acompañarles durante una enfermedad crónica discapacitante que puede abarcar todos los ciclos de su vida.

A sus familiares y cuidadores concienciar de la relevancia que tiene confiar en el propio criterio del enfermo a la hora de decidir que no puede realizar las tareas o paseos que serían deseables y apoyarse en asociaciones con los mismos problemas e intereses. Ellos son fundamentales para la óptima evolución de la enfermedad.

Y, por último, como enfermera que estudia cada uno de los aspectos de esta enfermedad, dirigirme a los verdaderos protagonistas, a los enfermos que, hasta tener un diagnóstico se sienten perdidos dentro de esa “niebla mental” e incapacidad para llevar su vida cotidiana, abandonados por el sistema de salud y, en una segunda fase, por los servicios sociales. La investigación está incrementándose internacionalmente, la visibilidad social está en aumento y los recursos sociales se conseguirán gracias a vuestra acción, lucha y asociacionismo y, aunque la cronicidad y discapacidad es evidente, es preciso siempre tener una mirada amplia para ver más allá.

### **Agradecimientos**

Quisiera agradecer a la Academia de Enfermería de la Comunidad Valenciana la publicación de este artículo dando visibilidad a la EM/SFC entre los profesionales de la enfermería, líderes en cuidados de los pacientes crónicos. En especial al Dr. Manuel Lillo Crespo por su incondicional apoyo e interés por esta enfermedad.

Por último, agradecer a uno de mis mentores, el Dr. Javier Montero Pérez por su inestimable apoyo a esta línea de investigación.

## Referencias bibliográficas

1. Códigos de la ICD-10-CM Actualización de codificación médica. [Internet]. Centros para la Prevención y control de las enfermedades; 2024. [citado 21 de abril de 2024]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/me-cfs/es/proveedores-de-servicios-de-salud/diagnostico/icd-10.html>
2. Roberts D. Chronic fatigue syndrome and quality of life. *Patient Relat Outcome Meas.* 2018;9:253-62.
3. Sandvik MK, Sørland K, Leirgul E, Rekeland IG, Stavland CS, Mella O, et al. Endothelial dysfunction in ME/CFS patients. *Ngo DT. PLOS ONE.* 2023;18(2):e0280942.
4. Hoel F, Hoel A, Pettersen IKN, Rekeland IG, Risa K, Alme K, et al. A map of metabolic phenotypes in patients with myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. *JCI Insight.* 2021;6(16):e149217.
5. Schreiner P, Harrer T, Scheibenbogen C, Lamer S, Schlosser A, Naviaux RK, et al. Human Herpesvirus-6 Reactivation, Mitochondrial Fragmentation, and the Coordination of Antiviral and Metabolic Phenotypes in Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome. *ImmunoHorizons.* 2020;4(4):201-15.
6. Domingo JC, Battistini F, Cordobilla B, Zaragoza MC, Sanmartin-Sentañes R, Alegre-Martin J, et al. Association of circulating biomarkers with illness severity measures differentiates myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome and post-COVID-19 condition: a prospective pilot cohort study. *J Transl Med.* 2024;22(1):343.
7. Maksoud R, Magawa C, Eaton-Fitch N, Thapaliya K, Marshall-Gradisnik S. Biomarkers for myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS): a systematic review. *BMC Med.* 2023;21(1):189.
8. Fukuda K, Straus SE, Hickie I, Sharpe MC, Dobbins JG, Komaroff A. The Chronic Fatigue Syndrome: A Comprehensive Approach to Its Definition and Study. *Annals of internal medicine.* 1994;121(12):953-959.
9. Carruthers BM, Van De Sande MI, De Meirleir KL, Klimas NG, Broderick G, Mitchell T, et al. Myalgic encephalomyelitis: International Consensus Criteria. *J Intern Med.* 2011;270(4):327-38.
10. Clayton EW. Beyond Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: An IOM Report on Redefining an Illness. *JAMA.* 2015;313(11):1101.
11. Lim EJ, Ahn YC, Jang ES, Lee SW, Lee SH, Son CG. Systematic review and meta-analysis of the prevalence of chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis (CFS/ME). *J Transl Med.* 2020;18(1):100.

12. Rimes KA, Goodman R, Hotopf M, Wessely S, Meltzer H, Chalder T. Incidence, Prognosis, and Risk Factors for Fatigue and Chronic Fatigue Syndrome in Adolescents: A Prospective Community Study. *Pediatrics*. 2007;119(3):e603-9.
13. Komaroff AL, Lipkin WI. ME/CFS and Long COVID share similar symptoms and biological abnormalities: road map to the literature. *Front Med*. 2023;10:1187163.
14. Taquet M, Dercon Q, Luciano S, Geddes JR, Husain M, Harrison PJ. Incidence, co-occurrence, and evolution of long-COVID features: A 6-month retrospective cohort study of 273,618 survivors of COVID-19. Kretzschmar MEE. *PLOS Med*. 2021;18(9):e1003773.
15. Ryabkova VA, Gavrilova NY, Poletaeva AA, Pukhalenko AI, Koshkina IA, Churilov LP, et al. Autoantibody Correlation Signatures in Fibromyalgia and Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: Association with Symptom Severity. *Biomedicines*. 2023;11(2):257.
16. Sotzny F, Blanco J, Capelli E, Castro-Marrero J, Steiner S, Murovska M, et al. Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome – Evidence for an autoimmune disease. *Autoimmun Rev*. 2018;17(6):601-9.
17. Blomberg J, Gottfries CG, Elfaitouri A, Rizwan M, Rosén A. Infection Elicited Autoimmunity and Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: An Explanatory Model. *Front Immunol*. 2018;9:229.
18. Rekeland IG, Fosså A, Lande A, Ktoridou-Valen I, Sørland K, Holsen M, et al. Intravenous Cyclophosphamide in Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome. An Open-Label Phase II Study. *Front Med*. 2020;7:162.
19. Cortes Rivera M, Mastronardi C, Silva-Aldana C, Arcos-Burgos M, Lidbury B. Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: A Comprehensive Review. *Diagnostics*. 2019;9(3):91.
20. Komaroff AL. Advances in Understanding the Pathophysiology of Chronic Fatigue Syndrome. *JAMA*. 2019;322(6):499-500.
21. Noda M, Ifuku M, Hossain MdS, Katafuchi T. Glial Activation and Expression of the Serotonin Transporter in Chronic Fatigue Syndrome. *Front Psychiatry*. 2018;9:589.
22. Skowera A, Cleare A, Blair D, Bevis L, Wessely SC, Peakman M. High levels of type 2 cytokine-producing cells in chronic fatigue syndrome. *Clin Exp Immunol* 2004;135(2):294-302.
23. Rivas JL, Palencia T, Fernández G, García M. Association of T and NK Cell Phenotype With the Diagnosis of Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS). *Front Immunol*. 2018;9:1028.
24. Bradley AS, Ford B, Bansal AS. Altered functional B cell subset populations in patients with chronic fatigue syndrome compared to healthy controls. *Clin Exp Immunol*. 2013;172(1):73-80.

25. Huth TK, Eaton-Fitch N, Staines D, Marshall-Gradisnik S. A systematic review of metabolomic dysregulation in Chronic Fatigue Syndrome/Myalgic Encephalomyelitis/Systemic Exertion Intolerance Disease (CFS/ME/SEID). *J Transl Med.* 2020;18(1):198.
26. He Q, Sawada M, Yamasaki N, Akazawa S, Furuta H, Uenishi H, et al. Neuroinflammation, Oxidative Stress, and Neurogenesis in a Mouse Model of Chronic Fatigue Syndrome, and the Treatment with Kampo Medicine. *Biol Pharm Bull.* 2020;43(1):110-5.
27. Patrick Neary J, Roberts ADW, Leavins N, Harrison MF, Croll JC, Sexsmith JR. Prefrontal cortex oxygenation during incremental exercise in chronic fatigue syndrome. *Clin Physiol Funct Imaging.* 2008;28(6):364-72.
28. Nakatomi Y, Mizuno K, Ishii A, Wada Y, Tanaka M, Tazawa S, et al. Neuroinflammation in Patients with Chronic Fatigue Syndrome/Myalgic Encephalomyelitis: An <sup>11</sup>C-(R)-PK11195 PET Study. *J Nucl Med.* 2014;55(6):945-50.
29. Jensen MA, Dafoe ML, Wilhelmy J, Cervantes L, Okumu AN, Kipp L, et al. Catalytic Antibodies May Contribute to Demyelination in Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome. *Biochemistry.* 2024;63(1):9-18.
30. Habermann-Horstmeier L, Horstmeier LM. Systemisches Denken, subjektive Befunde und das diagnostische „Schubladendenken“ bei ME/CFS – Eine vorwiegend qualitative Public-Health-Studie aus Patientensicht. *DMW - Dtsch Med Wochenschr.* 2024;149(04):e19-36.
31. Gaglio CL, Islam MF, Cotler J, Jason LA. Orthostatic intolerance and neurocognitive impairment in Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS). *Epidemiol Methods.* 2022;11(1):20210033.
32. Raij T, Raij K. Association between fatigue, peripheral serotonin, and L-carnitine in hypothyroidism and in chronic fatigue syndrome. *Front Endocrinol.* 2024;15:1358404.
33. Martín F, Blanco-Suárez M, Zambrano P, Cáceres O, Almirall M, Alegre-Martín J, et al. Increased gut permeability and bacterial translocation are associated with fibromyalgia and myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: implications for disease-related biomarker discovery. *Front Immunol.* 2023;14:1253121.
34. Aguirre-Chang G, Trujillo A. \_Análisis de Gases Venosos (AGV) y de Lactato en Long COVID o PACS, Síndrome Post-Vacuna, MIS-C, SFC/EM, Fibromialgia, SQM, Artritis, Sjögren, Lupus, otras enfermedades autoinmunes, POTS, Disautonomía, SED, MCAS, Disfunción Mitocondrial, EBV, Lyme y otras Enfermedades con Fatiga y/o Dolor Crónico. *ResearchGate.* 2021.

35. Domic-Siede M, Irani M, Ramos-Henderson M, Calderón C, Ossandón T, Perrone-Bertolotti M. La planificación cognitiva en el contexto de la evaluación neuropsicológica e investigación en neurociencia cognitiva: una revisión sistemática. *Ter Psicológica*. 2022;40(3):367-95.
36. Younas A. A Foundational Analysis of Dorothea Orem's Self-Care Theory and Evaluation of Its Significance for Nursing Practice and Research. *Creat Nurs*. 2017;23(1):13-23.
37. Dorronzoro-Zubiete E, Castro-Marrero J, Ropero J, Sevillano-Ramos JL, Dolores Hernández M, Sanmartín Sentañes R, et al. Personalized Management of Fatigue in Individuals With Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome and Long COVID Using a Smart Digital mHealth Solution: Protocol for a Participatory Design Approach. *JMIR Res Protoc*. 2024;13:e50157.
38. Oter-Quintana C, Esteban-Hernández J, Cuéllar-Pompa L, Gil-Carballo MC, Brito-Brito PR, Martín-García A, et al. Nursing Diagnoses of Individuals with Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: Research Protocol for a Qualitative Synthesis. *Healthcare*. 2022;10(12):2506.
39. Hegde M, Girisa S, BharathwajChetty B, Vishwa R, Kunnumakkara AB. Curcumin Formulations for Better Bioavailability: What We Learned from Clinical Trials Thus Far? *ACS Omega*. 2023;8(12):10713-46.
40. Castro-Marrero J, Domingo JC, Cordobilla B, Ferrer R, Giralt M, Sanmartín-Sentañes R, Alegre-Martín J. Does Coenzyme Q10 Plus Selenium Supplementation Ameliorate Clinical Outcomes by Modulating Oxidative Stress and Inflammation in Individuals with Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome? *Antioxid Redox Signal*. 2022;36(10-12):729-739.
41. Castro-Marrero J, Segundo MJ, Lacasa M, Martínez-Martínez A, Sentañes RS, Alegre-Martín J. Effect of Dietary Coenzyme Q10 Plus NADH Supplementation on Fatigue Perception and Health-Related Quality of Life in Individuals with Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: A Prospective, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Nutrients*. 2021;13(8):2658.
42. Castro-Marrero J, Zaragoza MC, López-Vílchez I, Galmés JL, Cordobilla B, Maurel S, Domingo JC, Alegre-Martín J. Effect of Melatonin Plus Zinc Supplementation on Fatigue Perception in Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Antioxidants (Basel)*. 2021;10(7):1010.
43. Castro-Marrero J, Zaragoza MC, Domingo JC, Martínez-Martínez A, Alegre J, von Schacky C. Low omega-3 index and polyunsaturated fatty acid status in patients with

- chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2018;139:20-24.
44. Li J, Zhang J, Xue Q, Liu B, Qin R, Li Y, et al. Pyrroloquinoline quinone alleviates natural aging-related osteoporosis via a novel MCM3-Keap1-Nrf2 axis-mediated stress response and Fbn1 upregulation. *Aging Cell*. 2023;22(9):e13912.
45. Tamakoshi M, Suzuki T, Nishihara E, Nakamura S, Ikemoto K. Pyrroloquinoline quinone disodium salt improves brain function in both younger and older adults. *Food Funct*. 2023;14(5):2496-501.
46. Jonscher KR, Chohanadisai W, Rucker RB. Pyrroloquinoline-Quinone Is More Than an Antioxidant: A Vitamin-like Accessory Factor Important in Health and Disease Prevention. *Biomolecules*. 2021;11(10):1441.
47. Kim N, Yun M, Oh YJ, Choi HJ. Mind-altering with the gut: Modulation of the gut-brain axis with probiotics. *J Microbiol*. 2018;56(3):172-82.
48. Scelles C, Bulnes LC. EMDR as Treatment Option for Conditions Other Than PTSD: A Systematic Review. *Front Psychol*. 2021;12:644369.
49. Fang Y, Yue BW, Ma HB, Yuan YP. Acupuncture and moxibustion for chronic fatigue syndrome: A systematic review and network meta-analysis. *Medicine*. 2022;101(31):e29310.