

Traducción y edición del inglés:  
Dr. Arturo Ortega Pérez (Universidad Rovira i Virgili. Reus. España)  
María José Moya Villén ([Mi Estrella de Mar](#))

## ENCEFALOMIELITIS MIÁLGICA: CRITERIOS DE CONSENSO INTERNACIONAL

Fecha de aceptación: 15 de julio de 2011  
Publicado en línea: 20 de julio de 2011  
Tipo de artículo: revisión

- Bruce M. Carruthers**, MD, CM FRCP (C) (coordinador): Independiente. Vancouver, BC, Canadá.
- Marjorie I. van de Sande**, BEd, GradDip Ed. (coordinadora): Independiente. Calgary, AB, Canadá.
- Kenny L. De Meirleir**, MD, PhD: Departamento de Fisiología y Medicina, Vrije University of Brussels, Himmunitas Foundation. Bruselas, Bélgica.
- Nancy G. Klimas**, MD: Departamento de Medicina, University of Miami Miller School of Medicine and Miami Veterans Affairs Medical Center. Miami, FL, EE. UU.
- Gordon Broderick**, PhD: Departamento de Medicina, University of Alberta. Edmonton, AB, Canadá.
- Terry Michell**, MA, MD, FRCPath: Asesor honorario del NHS (N. del T.: *National Health Service*) en Peterborough / Cambridge, Lowestoft, Suffolk, Reino Unido.
- Don Staines**, MBBS, MPH, FAFPHM, FAFOEM: Unidad de Salud Pública de Gold Coast. Southport, Queensland; Health Sciences and Medicine, Bond University. Robina, Queensland, Australia.
- A.C. Peter Powles**, MRACP, FRACP, FRCP(C), ABSM: Facultad de Ciencias de la Salud, McMaster University y St. Joseph's Healthcare. Hamilton, ON, Canadá.
- Nigel Speight**, MA, MB, BChir, FRCP, FRCPCH, DCH: Independiente. Durham, Reino Unido.
- Rosamund Vallings**, MNZM, MB, BS, MRCS, LRCP: Howick Health and Medical Centre. Howick, Nueva Zelanda.
- Lucinda Bateman**, MS, MD: Profesora adjunta – Medicina Interna, Medicina General, Fatigue Consultation Clinic, Salt Lake Regional Medical Center, University of Utah. Salt Lake City, UT, EE. UU.
- Barbara Baumgarten-Austrheim**, MD: ME/CFS Center, Oslo University Hospital HF. Noruega.
- David S. Bell**, MD, FAAP: Departamento de Pediatría, State University of New York. Buffalo, NY.
- Nicoletta Carlo-Stella**, MD, PhD: Independiente. Pavia, Italia.
- John Chia**, MD: Harbor-UCLA Medical Center, University of California. Los Angeles; EV Med. Research. Lomita, CA, EE. UU.
- Austin Darragh**, MA, MD, FFSEM (RCPI, RCSI), FRSHFI Biol I (Hon); University of Limerick. Limerick, Irlanda.
- Daehyun Jo**, MD, PhD: Pain Clinic, Konyang University Hospital, Daejeon, Corea.
- Don Lewis**, MD: Donvale Specialist Medical Centre. Donvale, Victoria, Australia.
- Alan R. Light**, PhD; Departamentos de Anestesiología, Neurobiología y Anatomía, University of Utah. Salt Lake City, Utah, EE. UU.
- Sonya Marshall-Gradisbik**, PhD: Health Sciences and Medicine, Bond University. Robina, Queensland, Australia.
- Ismael Mena**, MD: Depart. Medicina Nuclear, Clínica Las Condes. Santiago, Chile.
- Judy A. Mikovits**, PhD: Whittmore Peterson Institute, University of Nevada. Reno, NV EE. UU.
- Kunihisa Miwa**, MD, PhD: Miwa Naika Clinic. Toyama, Japón.
- Modra Murovska**, MD, PhD: A. Kirchenstein Institute of Microbiology and Virology, Riga Stradins University. Riga, Letonia.
- Martin L. Pall**, PhD: Departamento de Bioquímica y Ciencias Médicas Básicas, Washington State University. Portland, OR, EE. UU.
- Staci Stevens**, MA: Departamento de Ciencias del Deporte, University of the Pacific. Stockton, CA EE. UU.

Este es un artículo aceptado que ha sido revisado por expertos (N. del T. *peer-reviewed*) y aprobado para su publicación en el *Journal of Internal Medicine*, pero que está pendiente de corrección de pruebas y edición. Por favor, cite el texto como "Artículo aceptado" doi: 10.1111/j.1365-2796.2011.02428.x.

**Título corto:** EM: criterios de consenso intern.

## Resumen

La etiqueta "*síndrome de fatiga crónica*" (SFC) ha persistido durante muchos años porque no se conocían los agentes causales de la enfermedad. Ahora *a la vista de la investigación más reciente y de la experiencia clínica*, que apuntan con fuerza a la inflamación diseminada y a los trastornos neuropatológicos generalizados, es más apropiado y correcto usar el término "**encefalomielitis miálgica**" (**EM**), porque indica una fisiopatología subyacente. También es coherente con la clasificación neurológica de la EM en la Clasificación Internacional de Enfermedades de la Organización Mundial de la Salud (CIE G93.3).

Es por esto que se constituyó un *grupo de consenso* con expertos de varios países, formado por clínicos, investigadores, docentes y un defensor independiente del enfermo, con el propósito de desarrollar unos **criterios basados en los conocimientos actuales**. En el panel han estado representados trece países y especialistas muy diversos. En conjunto, sus miembros tienen unos cuatrocientos años de experiencia a la vez clínica y docente, han publicado cientos de artículos revisados por expertos, han diagnosticado o tratado a unos cincuenta mil enfermos de EM, y varios miembros son coautores de criterios previos. La sucesión de sugerencias, borradores, repastos y revisiones se han basado en la pericia y experiencia de los miembros del grupo, así como en PubMed y otras fuentes de información médica. Los autores --no patrocinados por ninguna organización--, han conseguido el *100% de consenso* a través de un procedimiento del tipo Delphi.

El **ámbito de este artículo** se limita a los criterios de la EM y a su aplicación. Por consiguiente, los criterios reflejan la complejidad de las *manifestaciones*; y sus *notas operativas* le añaden claridad y especificidad, orientando en la expresión e interpretación de esas manifestaciones. Por su parte, las *pautas de aplicación clínica y de investigación* favorecen la identificación óptima de la EM por parte de los médicos de familia y de otros profesionales sanitarios, mejoran la coherencia internacional de los diagnósticos en niños y adultos enfermos y facilitan la identificación más clara de pacientes para las investigaciones.

## Introducción

La **encefalomielitis miálgica (EM)**, también denominada en la bibliografía **síndrome de fatiga crónica (SFC)**, es una enfermedad compleja, que incluye un trastorno profundo de la regulación del sistema nervioso central (SNC) <sup>[1-3]</sup> y del sistema inmunitario <sup>[4-8]</sup>, un trastorno del metabolismo energético celular y del transporte de iones <sup>[9-11]</sup>, y alteraciones cardiovasculares <sup>[12-14]</sup>. Su *fisiopatología subyacente causa anomalías medibles* en las funciones físicas y cognitivas, y proporciona una base para entender las manifestaciones. Por eso, el desarrollo de unos criterios internacionales de consenso que incorporen los conocimientos actuales debería mejorar la comprensión de la EM por los profesionales sanitarios y beneficiar tanto al médico como al enfermo en la consulta y también a los investigadores clínicos.

El **problema de los criterios muy amplios** <sup>[15,16]</sup> es que no seleccionan grupos homogéneos de enfermos. Es por esto que los cálculos de prevalencia de los Centros para el Control de Enfermedades (CDC) se multiplicaron por diez: desde el 0,24% usando los criterios de Fukuda <sup>[17]</sup>, al 2,54% con los criterios empíricos de Reeves <sup>[16]</sup>.

Jason et al. <sup>[18]</sup> sugieren que hay *fallos en la metodología de Reeves* porque es posible cumplir sus criterios empíricos de EM sin padecer manifestaciones físicas y porque no discriminan a los enfermos con EM/SFC de los que padecen depresión mayor. Pero los *grupos de enfermos que contienen personas sin la enfermedad* llevan a resultados sesgados en las investigaciones, a tratamientos erróneos y al desperdicio de los escasos fondos para la investigación <sup>[19]</sup>.

Respecto a los *criterios de Fukuda*, algunas de sus manifestaciones se solapan con la depresión, mientras que los *criterios canadienses de consenso* <sup>[20]</sup> sí diferencian a los enfermos de EM de aquellos que están deprimidos e identifican a los enfermos más debilitados físicamente y que padecen deterioros más graves, físicos y cognitivos.

### Los criterios de consenso internacional

Para su elaboración se usaron **como base los criterios canadienses de consenso**, pero modificados notablemente. *Ya no se necesita un período de espera de seis meses para el diagnóstico*. Ninguna otra enfermedad tiene criterios diagnósticos que requieran retrasarlo hasta que el enfermo la haya padecido durante seis meses. A pesar de que los plazos de la investigación clínica variarán y pueden ser prolongados, el médico clínico debería dar el diagnóstico cuando esté convencido de que el enfermo padece EM, más que restringirlo durante un período especificado. Los *diagnósticos precoces* pueden llevar a nuevas ideas sobre los estadios iniciales de la patogénesis, y el *tratamiento rápido* puede aliviar la gravedad y el impacto de la enfermedad.

Usar la palabra "**fatiga**" como nombre de una enfermedad le da al término una relevancia exclusiva que ha hecho que sea el criterio que ha causado más confusión y errores. Ninguna otra enfermedad que cause fatiga tiene ligada la "fatiga crónica" a su nombre --por ejemplo el cáncer/fatiga crónica, la esclerosis múltiple/fatiga crónica--, excepto la EM/SFC.

La **fatiga en otras dolencias** es, en general, proporcional a la intensidad o a la duración del esfuerzo, con una rápida recuperación, y reaparición en el mismo grado, ante esfuerzos de igual intensidad o duración, ese día o el siguiente. Sin embargo, el **umbral de fatigabilidad patológicamente bajo de la EM** descrito en los criterios siguientes, a menudo se da con esfuerzos físicos o mentales mínimos y a la vez con una capacidad reducida para emprender la misma actividad el mismo día o siguientes.

Los **criterios de consenso internacional (tabla)** identifican las **pautas características de las agrupaciones de signos y síntomas de la EM** que le son exclusivas y patognomónicas. Su *amplio abanico de manifestaciones* pone sobre aviso a los médicos clínicos sobre ciertas áreas de trabajo y puede identificar manifestaciones críticas con más exactitud <sup>[18-20]</sup>. Las *notas operativas* que siguen a cada criterio orientan sobre la expresión de las manifestaciones y sobre su interpretación en el contexto. Esto ayudará al médico de familia a identificar y tratar a los enfermos de EM en atención primaria.

Tabla

#### ENCEFALOMIELITIS MIÁLGICA: CRITERIOS DE CONSENSO INTERNACIONAL

Adultos y niños • Uso clínico y para la investigación

La **encefalomielitis miálgica** es una enfermedad neurológica adquirida con alteraciones globales complejas. Sus características destacadas son el trastorno patológico de la regulación de los sistemas nervioso, inmunitario y endocrino, con afectación del metabolismo energético celular y del transporte de iones. Aunque los **signos y síntomas** son dinámicamente interactivos y están causalmente conectados, los criterios se agrupan por regiones fisiopatológicas para ofrecer una idea de conjunto.

El paciente deberá cumplir los **criterios** de agotamiento neuroinmunitario post-esfuerzo (A), al menos una manifestación de las tres categorías de deterioro neurológico (B), al menos una manifestación de las tres categorías de deterioro inmunitario/digestivo/genitourinario (C) y al menos una manifestación de deterioro del metabolismo o del transporte de energía (D).

#### A. Agotamiento neuroinmunitario post-esfuerzo (ANPE). Obligatorio

Esta característica fundamental refiere la incapacidad patológica para producir suficiente energía

cuando se requiere, con manifestaciones destacadas principalmente en los ámbitos neuroinmunitarios. Sus características son:

1. **Fatigabilidad física y/o cognitiva intensa y rápida cuando se realiza un esfuerzo**, que *puede ser mínimo* como en las actividades de la vida cotidiana o en las tareas mentales sencillas, puede extenuarle, y causar una recaída.
2. **Agravación de manifestaciones post-esfuerzo**: p.ej. manifestaciones agudas similares a las de la gripe, dolor, y empeoramiento de otras manifestaciones.
3. El agotamiento post-esfuerzo **puede aparecer inmediatamente después de la actividad o retrasarse** unas horas o unos días.
4. **El período de recuperación es prolongado**, por lo general 24 horas o más. Una recaída puede durar días, semanas o más.
5. El **bajo umbral de fatigabilidad física y mental (poca resistencia)** causa una *reducción considerable del nivel de actividad premórbido*.

**Notas operativas:** Para el diagnóstico de EM, la gravedad de las manifestaciones debe ocasionar una reducción considerable del nivel de actividad premórbido del enfermo, de forma *leve* (reducción de aproximadamente el 50% del nivel de actividad premórbido), *moderada* (confinado en casa la mayor parte del tiempo), *grave* (encamado la mayor parte del tiempo), o *muy grave* (postrado completamente en cama y necesitando ayuda para las funciones básicas). Pueden existir fluctuaciones notables en la intensidad y la importancia de las manifestaciones, día a día u hora a hora.

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

## **B. Deterioros neurológicos**

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

### **1. Deterioros neurocognitivos**

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

### **2. Dolor**

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

### **3. Trastornos del sueño**

- a. *Pautas del sueño alteradas*: p. ej. insomnio, sueño prolongado incluso en las siestas, dormir la mayor parte del día y estar despierto la mayoría de la noche, despertar frecuente, despertar mucho antes de lo que lo se hacía antes de la enfermedad, sueños y pesadillas vívidos.

b. *Sueño no reparador*: p. ej. despertar sintiéndose exhausto independientemente de la duración del sueño, somnolencia diurna.

#### 4. Trastornos neurosensitivos, perceptivos y motores

a. *Neurosensitivos y perceptivos*: p. ej. incapacidad para enfocar la vista; sensibilidad a la luz, al ruido, a la vibración, a los olores, a los sabores y al tacto; merma en la percepción de la profundidad.

b. *Motores*: p. ej. debilidad muscular, tics, mala coordinación, sensación de inestabilidad estando erguido, ataxia.

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

#### C. Deterioros inmunológicos, digestivos y genitourinarios

Al menos se requiere una manifestación de tres de las siguientes cinco categorías:

1. **Manifestaciones similares a las de la gripe**, que pueden ser recurrentes o crónicas y típicamente aparecen o empeoran con el esfuerzo. p. ej. dolor de garganta, sinusitis, crecimiento o sensibilidad a la palpación de los ganglios linfáticos cervicales y/o axilares.

2. **Susceptibilidad a las infecciones víricas**, con convalecencias prolongadas.

3. **Aparato digestivo**: p. ej. náuseas, dolor abdominal, distensión, síndrome del intestino irritable.

4. **Genitourinarias**: p. ej. urgencia urinaria, polaquiuria, nicturia.

5. **Hipersensibilidades** a alimentos, medicamentos, olores o productos químicos.

**Notas:** El dolor de garganta, los ganglios linfáticos sensibles y las manifestaciones similares a las de la gripe obviamente no son específicos de la EM, pero su aparición como reacción al esfuerzo es anormal. El enfermo puede sentir la garganta irritada, seca y áspera. Pueden apreciarse hiperemia y semilunas carmesí en las áreas amigdalares, lo que indica activación inmunitaria.

#### D. Deterioro en la producción y el transporte de energía

Se requiere como mínimo una manifestación.

1. **Cardiovascular**: p. ej. incapacidad para tolerar una postura erecta - intolerancia ortostática, hipotensión mediada neuralmente, síndrome de taquicardia ortostática postural, palpitaciones con o sin arritmias cardíacas, mareos.

2. **Respiratoria**: p. ej. disnea, respiración difícil, fatiga de los músculos del tórax.

3. **Pérdida de estabilidad térmica**: p. ej. temperatura corporal por debajo de lo normal, fluctuaciones intensas a lo largo del día, accesos de sudor, sensación recurrente de fiebre con o sin febrícula, extremidades frías.

4. **Intolerancia a temperaturas muy altas o muy bajas**.

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

### Consideraciones pediátricas

Las manifestaciones pueden empeorar más lentamente en niños que en adolescentes o en adultos. Además del agotamiento neuroinmunitario post-esfuerzo, las manifestaciones más destacadas tienden a ser neurológicas: cefaleas, deterioro cognitivo y alteraciones del sueño.

1. **Cefaleas:** Las cefaleas graves o crónicas, son a menudo extenuantes. La migraña puede ir acompañada de una hipotermia rápida, temblores, vómitos, diarrea y debilidad grave.
2. **Deterioros neurocognitivos:** Son frecuentes las dificultades para enfocar la vista o para leer. Los niños pueden volverse disléxicos, algo que puede que sólo se manifieste con la fatiga. El procesamiento enlentecido de la información les dificulta seguir órdenes verbales o tomar apuntes. Todos los deterioros cognitivos empeoran con el esfuerzo mental o físico. Los más mayores no podrán seguir un curso completo.
3. **El dolor puede ser errático y migrar con rapidez. Es frecuente la hiperactividad articular.**

**Notas:** Muchas de sus manifestaciones más llamativas tienden a fluctuar, en gravedad y en importancia, con más rapidez e intensidad que en los adultos.

### Clasificación

**-Encefalomiелitis miálgica.**

**-Encefalomiелitis miálgica atípica:** Cumple los criterios de agotamiento neuroinmunitario post-esfuerzo, pero sólo dos o menos de las otras manifestaciones requeridas. En pocos casos faltan el dolor o los trastornos del sueño.

**Exclusiones:** Como en todo diagnóstico, la exclusión de explicaciones alternativas se logra mediante la anamnesis, la exploración física y los análisis de laboratorio/biomarcadores que sean indicados. Es posible padecer más de una enfermedad, pero es importante identificar y tratar cada una de ellas. *Se excluyen los trastornos psiquiátricos primarios, los trastornos somatomorfos y el abuso de sustancias. En niños, la fobia escolar 'primaria'.*

**Entidades comórbidas:** fibromialgia, síndrome de dolor miofascial, síndrome de la articulación temporomandibular, síndrome del intestino irritable, cistitis intersticial, fenómeno de Raynaud, prolapso de la válvula mitral, migrañas, alergias, hipersensibilidad química múltiple, tiroiditis de Hashimoto, síndrome seco y depresión reactiva. La migraña y el síndrome del intestino irritable pueden preceder a la EM, pero luego asociarse a ella. La fibromialgia se superpone a la EM.

### Los criterios están respaldados por la investigación

Las **manifestaciones** de los criterios están respaldadas por una investigación con más de 2500 enfermos que determinó aquellas de ellas que identificaban con más eficacia a los enfermos de EM [22]. A su vez, las investigaciones sobre la expresión [23-27] y estructura génicas apoyan los criterios a **nivel molecular**, incluyendo las anomalías en el incremento del estrés oxidativo [4, 28], la alteración de la comunicación inmunológica y adrenérgica [29, 30] y la alteración de la expresión de los receptores estrogénicos [31]. Además, la evidencia que apoya una **predisposición genética** en la EM, apunta a **modificaciones** en los genes transportadores de la serotonina [32, 33] y el gen receptor de glucocorticoides [34], así como la implicación del complejo HLA de clase II [35]. Los **efectos combinatorios potenciales** de estas modificaciones apenas han recibido atención [36, 37]. Algunos estudios pioneros de carácter amplio muestran una **ausencia de hallazgos objetivos**, como la falta de relación con el genotipo HLA [38]; y una investigación de enfermos gemelos sugirió que los **factores ambientales** pueden influir más que cualquier predisposición genética en amplios grupos de enfermos [39].

Se han identificado los **problemas subyacentes a los hallazgos inconsistentes** en las investigaciones [40, 41] y entre ellos se encuentra la necesidad de estudios basados en tamaños de muestra mayores con un fenotipo mejor definido; en particular uno que identifique la probable existencia de subgrupos claros de enfermos. En un estudio sobre los criterios empíricos de Reeves [16], Jason et al. [18] publicaron que el 38% de los enfermos diagnosticados de depresión mayor habían sido clasificados erróneamente como afectados por SFC y que sólo el 10% de los enfermos diagnosticados de SFC realmente padecían EM. Por eso, el **objetivo principal de este informe de consenso** es establecer un conjunto de criterios clínicos más selectivo, que pueda *identificar* a los enfermos que padecen agotamiento neuroinmunitario con umbral patológicamente bajo de fatigabilidad y desencadenamiento de manifestaciones en respuesta al esfuerzo. Esto les permitirá ser diagnosticados y reclutados en estudios internacionales como enfermos, de acuerdo a una definición de caso aceptable para médicos e investigadores de todo el mundo.

### A. Agotamiento neuroinmunitario post-esfuerzo (ANPE)

“El **malestar**: una sensación vaga de incomodidad o de fatiga.” [42], es un término inexacto e inadecuado para explicar el umbral de fatigabilidad patológicamente bajo y el desencadenamiento de signos y síntomas que sigue al esfuerzo. El **dolor** y la **fatiga** son señales cruciales de alarma del organismo que enseñan a los enfermos a modificar lo que están haciendo para proteger su cuerpo y evitar daños mayores. El **agotamiento neuroinmunitario post-esfuerzo** es parte de la respuesta de protección general del organismo y se asocia con la disfunción del equilibrio regulador dentro de los sistemas nervioso, inmunitario y endocrino y de sus interacciones, y del metabolismo celular y el transporte de iones [43-47]. El ciclo normal de actividad/descanso, que implica realizar una actividad, cansarse y tomar un descanso mediante el que se restaura la energía, se vuelve disfuncional.

Numerosos artículos documentan **respuestas biológicas** anormales al esfuerzo, como la pérdida de los efectos vigorizantes del ejercicio [20], el bajo umbral del dolor [48-50], la disminución del oxígeno y del volumen/flujo sanguíneo cerebral [51-54], la reducción de la frecuencia cardíaca máxima [55], el deterioro de la entrega de oxígeno a los músculos [56], los niveles elevados de metabolitos del óxido nítrico [57] y el empeoramiento de otras manifestaciones [58]. Los enfermos alcanzan el umbral anaeróbico y su capacidad máxima de ejercicio a unos niveles de consumo de oxígeno mucho menores de lo normal [59]. Los **efectos prolongados del esfuerzo** publicados incluyen señales sensitivas intensas al cerebro [60] que se interpretan como dolor y fatiga [61], incremento en la actividad de las citocinas [62], retraso en la activación de las manifestaciones [63] y un período de recuperación de al menos 48 horas [58]. Cuando se hizo una prueba de ejercicio en dos días consecutivos, algunos enfermos sufrieron una pérdida de hasta el 50% de su capacidad a la hora de producir energía en la segunda evaluación [64]. *Tanto el ejercicio submáximo como el regulado por el propio enfermo causaron malestar post-esfuerzo* [49].

### B. Deterioros neurológicos

Algunos **virus y bacterias** pueden infectar las células nerviosas e inmunitarias y causar inflamación crónica. Los trastornos orgánicos y funcionales [3] en el **encéfalo** y en la **médula espinal** sugieren una disregulación en los circuitos de comunicación y control del SNC [64], que desempeñan papeles fundamentales en el deterioro cognitivo y en las manifestaciones neurológicas [20]. En las *autopsias espinales* se ha observado neuroinflamación en los ganglios de la raíz dorsal, los intermediarios de la información sensorial periférica que viaja al encéfalo (Chaudhuri A. Royal Society of Medicine Meeting 2009). Los *proteomas del líquido cefalorraquídeo* identificados distinguen a los enfermos de los controles sanos y de la enfermedad de Lyme tras su tratamiento [65].

Los *estudios de neuroimagen* muestran lesiones puntiformes irreversibles [66], una reducción de aproximadamente el 10% del volumen de materia gris [67, 68], hipoperfusión [69, 74] e hipometabolismo del tronco encefálico [1]. Las concentraciones elevadas de lactato en el ventrículo lateral son coherentes con la reducción de flujo sanguíneo cortical, la disfunción mitocondrial y el estrés oxidativo [75]. La investigación sugiere que los problemas de regulación del SNC y del sistema nervioso autónomo alteran el procesamiento del dolor y las aferencias sensitivas [48, 61, 76, 77]. La percepción de los enfer-

mos de que las *tareas mentales simples* les requieren un esfuerzo considerable lo respaldan los *estudios de encefalogramas*, que muestran una mayor actividad y el uso de más regiones del cerebro cuando se procesa la información cognitiva auditiva y espacial [78-80]. Son **manifestaciones invalidantes destacadas**, las *deficiencias en la atención y en la memoria de trabajo* [20, 78, 81].

### C. Deterioros inmunitarios

La mayoría de los enfermos padecen una **infección aguda inicial** con manifestaciones similares a las de la gripe, respiratorias, o mixtas. Se ha informado de una **amplia variedad de agentes infecciosos** en los *subgrupos de pacientes*, como el virus relacionado con el virus xenotrópico de la leucemia murina (XMRV) [82] y otros afines al virus de la leucemia murina (MLV) [83], los enterovirus [84-86], el virus de Epstein-Barr [87], los virus del herpes humano 6 y 7 [88-90], la clamidia [91], el citomegalovirus [92], el parvovirus B19 [93] y la *Coxiella burnetti* [87]. Se han investigado la infección crónica del estómago por enterovirus y las concentraciones alteradas de bacterias productoras de ácido láctico D en el tubo digestivo [85, 94].

Posiblemente, la infección inicial **daña parte del SNC y del sistema inmunitario**, causando una alteración grave de la regulación y respuestas anómalas a las infecciones [4]. En las publicaciones se describe una reducción de la señalización y de la función de los linfocitos citolíticos naturales (N. del T. *natural killer*), gráficas anormales del factor de crecimiento, reducción de la aparición de neutrófilos en el aparato respiratorio y perfil Th1 con tendencia a cambiar a Th2 [4-8, 95, 96]. Pueden contribuir a la aparición de las **manifestaciones similares a las de la gripe**, que de forma anormal se desencadenan como respuesta al esfuerzo [5, 95], la activación inmunitaria crónica [27]; los aumentos en las citocinas inflamatorias, en los alelos que favorecen la inflamación [4-8, 97-99] en las quimiocinas y en los linfocitos T; y el trastorno en la regulación del mecanismo de la antivírica Ribonucleasa L (RNasa L) [64, 100-103].

### D. Deterioros en la producción y el transporte de energía

La consistente descripción clínica de **deterioro intenso de la energía** sugiere el trastorno de la regulación del metabolismo energético celular y mitocondrial y del transporte de iones, y una canalopatía [9-11, 103, 104]. Un ciclo bioquímico de retroalimentación definida llamado '**ciclo NO/ONOO**' puede contribuir al mantenimiento del carácter crónico de la EM, la presencia de estrés oxidativo [105-107], el incremento de citocinas inflamatorias [97-99] y el trastorno mitocondrial [108-111] y causar la reducción del flujo sanguíneo y la vasculopatía [109, 110].

El hallazgo de "**corazones pequeños**" con ventrículo izquierdo pequeño y **actividad cardíaca defectuosa** en subgrupos de enfermos [112, 113] apoya los informes previos de disfunción cardíaca y trastorno ventricular izquierdo [114-116], que predisponen a la intolerancia ortostática [14, 117]. La **tensión arterial** baja y su exagerada variación diurna pueden deberse a una anormal regulación de la tensión [118]. Pueden influir en ello una regulación alterada y la reducción de la producción de cortisol durante el ejercicio y después de este. La **intolerancia ortostática** se asocia con el deterioro funcional y la gravedad de manifestaciones [119]. Las **alteraciones vasculares medibles** sugieren que el encéfalo no recibe suficiente flujo sanguíneo cuando se está de pie [12, 117], algo lo que se agrava estando inmóvil, como en la cola de la caja de un supermercado. La intensa reducción de la variabilidad de la frecuencia cardíaca **durante el sueño** se asocia a un descanso de escasa calidad y sugiere un estado persistente de hipervigilancia simpática nocturna [120].

### Uso de los criterios

Los criterios diagnósticos cumplen dos **funciones** necesarias, pero distintas: la primera es diagnosticar a las personas en un contexto clínico y la segunda identificar a grupos de enfermos para trabajos de investigación.

## A. Uso clínico

### 1. Consideraciones generales

- a. **Decida si las pautas del grupo de manifestaciones son coherentes** con las esperadas de la disfunción de un organismo por causas subyacentes.
- b. **Las manifestaciones interactúan de forma dinámica** dentro de un grupo estable porque comparten las mismas causas de fondo. Las observaciones contextuales de los enfermos son esenciales para determinar la expresión de las pautas de esa interacción y la gravedad de su alcance.
- c. **El impacto de la gravedad** de las manifestaciones *debe reducir en un 50% o más la actividad premórbida* del enfermo, para ser diagnosticado de EM (**leve**: reducción de aproximadamente el 50% de la actividad, **moderado**: confinado en casa la mayor parte del tiempo, **grave**: encamado la mayor parte del tiempo, y **muy grave**: postrado en cama y con necesidad de ayuda para las actividades físicas).
- d. **La jerarquía en la gravedad de las manifestaciones** debe revisarse periódicamente para ayudar a orientar y vigilar el tratamiento.
- e. **Criterios para los subgrupos**: La característica distintiva es el *agotamiento neuroinmunológico tras el esfuerzo*. Dentro de ello, puede ser útil *formar subgrupos* en función del *tipo de pautas* de los criterios diagnósticos que representen mejor el grupo de manifestaciones más graves del enfermo: neurológicas, inmunitarias, de metabolización y transporte de energía, o mixtas (con manifestaciones ampliamente repartidas en diversos subgrupos).
- f. **Separe las manifestaciones primarias de las secundarias y de los agravantes**. *Distinga* las manifestaciones primarias complejas debidas al proceso de la enfermedad; de los efectos secundarios de hacer frente a la dolencia, como la ansiedad derivada por la situación económica. *Determine* los efectos y el peso de los agravantes y potenciadores del estrés, como los entornos rápidamente cambiantes y la exposición a toxinas.
- g. **Delimita el peso total de la enfermedad evaluando la gravedad de las manifestaciones, su interacción y el impacto en conjunto**. Tenga en cuenta todos los aspectos de la vida del enfermo: físico, laboral, escolar, social y actividades personales de la vida cotidiana. Los enfermos que establecen *prioridades en sus actividades* pueden ser capaces de llevar a cabo una de ellas que sea importante, eliminando o reduciendo mucho las de otras facetas de su vida.
- h. **La escala internacional de manifestaciones** no debería usarse en la primera visita médica porque puede alterar la evaluación de los resultados y su interpretación, para un enfermo concreto. En cambio, su uso habitual puede ayudar a situar al enfermo dentro de un grupo, a orientar su programa de tratamiento y a vigilar su eficacia.

### 2. Consideraciones pediátricas

- a. **Si es posible, entreviste al menor en presencia de ambos padres** porque cada uno puede recordar diferentes manifestaciones o desencadenantes que ayuden a *determinar el inicio de la enfermedad y cuándo comenzó a interferir en su actividad cotidiana*.
- b. **No puede esperar que los niños estimen su capacidad premórbida con la actual**. Evalúe el *impacto de la enfermedad* comparando sus aficiones, la escuela, su vida social y los deportes previos a la enfermedad, con el nivel de actividad actual.

- c. Los niños pueden mostrarse *irritables* al pedirles que hagan algo cuando se sienten agotados. Por otro lado, a menudo son capaces de *adaptarse a la fatiga* descansando, lo que **puede interpretarse erróneamente como que son vagos**.
- d. **Fobia escolar:** *Fuera del horario escolar*, los enfermos pasan la mayor parte de las horas descansando mientras que los muchachos con fobia escolar se socializan y participan en actividades. Sin embargo, *es posible que la fobia escolar se convierta en trastorno secundario* por matonismo o por las dificultades académicas que la EM ocasiona.
- e. **Evolución natural:** Los niños pueden sufrir una afectación muy grave, pero los que tienen *manifestaciones leves o moderadas* generalmente tienen más probabilidades de que la enfermedad remita, que los adultos. *No pueden realizarse pronósticos precisos*.

## B. Uso en la investigación

Antes de que un enfermo pueda proporcionar conocimientos generales sobre la enfermedad a una investigación, debe *confirmarse su diagnóstico clínico*. Los *datos obtenidos de los enfermos* permiten hacer observaciones significativas y contrastadas, y sugerir hipótesis para poner a prueba, y confirmar o refutar.

### 1. Consideraciones generales

- a. **Los enfermos deben cumplir todos los criterios**, antes de entrar en un estudio epidemiológico. Si en una investigación se incluye subgrupos específicos o personas con EM atípica, debería de indicarse claramente.
- b. **Especificidad:** La obligación de cumplir con las *manifestaciones principales* asegura la selección apropiada de enfermos. Las *recomendaciones principales* promueven la claridad y la precisión. En algunas investigaciones puede ser útil *clasificar* las manifestaciones más molestas en función de su gravedad.
- c. **Fiabilidad:** Las *manifestaciones* no deben verse como una lista de verificación de escaso valor. Los criterios de consenso internacional se centran en *las pautas* de las manifestaciones, lo que incrementa la fiabilidad de los criterios. El uso de la **escala internacional de manifestaciones** garantiza la coherencia en la manera de formular las preguntas e incrementa aún más la fiabilidad de los datos recogidos en diferentes lugares. **Antes de incorporarse a una investigación**, los enfermos deberían contestar la escala internacional de manifestaciones.

### 2. Consideraciones opcionales

En algunas investigaciones puede ser útil *clasificar a los enfermos en subgrupos* para posibilitar su comparación más allá del diagnóstico de EM.

- a. **Inicio:** Infeccioso agudo, o gradual.
- b. **La gravedad en el inicio** puede ser un buen predictor de la gravedad en la fase crónica.
- c. **Gravedad de las manifestaciones:** Leve, moderada, grave y muy grave.
- d. **Subgrupos de los criterios:** Neurológico, inmunitario, de metabolización y transporte de energía, o mixto.

(Sobre la gravedad de las manifestaciones y los subgrupos de los criterios, véase el apartado “Uso clínico”).

## Conclusiones

Los **criterios internacionales de consenso** proporcionan un *marco para el diagnóstico de la EM* que es coherente con las pautas de disfunción fisiopatológica halladas en las investigaciones publicadas y la experiencia clínica. Las **pautas** de las manifestaciones *interactúan dinámicamente* porque están causalmente conectadas. Algunos investigadores han estudiado formalmente esta cuestión usando técnicas estadísticas multivariadas bien consolidadas, como las de análisis de factor común o las de componentes principales, para identificar grupos de manifestaciones <sup>[121, 122]</sup>. Otros han ampliado el uso de estos métodos para guiar el análisis de los *perfiles de expresión génica* <sup>[28]</sup>, y para delimitar *subgrupos de enfermos* <sup>[123]</sup>.

En consonancia con este planteamiento, el panel de expertos está desarrollando una **Escala de Manifestaciones de Consenso Internacional (EMCI)** que se construirá a partir de estas interacciones subyacentes. Sin embargo, el **primer paso necesario** en el establecimiento de un índice cuantitativo para cualquier instrumento diagnóstico es la *especificación de los factores medibles más relevantes* para la enfermedad. Establecer estos criterios fue el **objetivo principal de este trabajo** y creemos que los criterios de consenso internacional ayudarán a clarificar la excepcionalidad de la EM.

Es importante tener en cuenta que el **énfasis primario** debe seguir siendo ante todo la *evaluación clínica*, siendo ulterior la selección de pacientes para la investigación. Por esta razón, *el grupo de expertos está elaborando unas recomendaciones para médicos que incluirán el protocolo diagnóstico basado en los criterios de consenso internacional y unas pautas de tratamiento que reflejen los conocimientos actuales*. **Las personas que cumplan los criterios de consenso internacional padecen encefalomielitis miálgica** y se las debería retirar de los criterios empíricos de Reeves y de los criterios para el síndrome de fatiga crónica del *National Institute for Clinical Excellence* (NICE).

**Estas recomendaciones están diseñadas explícitamente para su uso por médicos de familia** con la esperanza de que mejoren el diagnóstico y el tratamiento rápidos en asistencia primaria. *Puede que desarrollemos una versión corta adicional*, para elaborar un protocolo de diagnóstico abreviado, que se basaría en las relaciones entre manifestaciones.

**Por primera vez se proporcionan usos clínicos, pediátricos y de investigación**, lo que incrementará la comprensión de la encefalomielitis miálgica y la coherencia de los diagnósticos a nivel internacional. Por su parte, los **criterios básicos obligatorios** permitirán recoger datos comparables en distintos lugares y podrán ayudar a desarrollar biomarcadores consistentes, así como nuevos puntos de vista sobre el mecanismo y la etiología de la encefalomielitis miálgica.

**PALABRAS CLAVE:** encefalomielitis miálgica, síndrome de fatiga crónica, criterios, definición, diagnóstico.

## Financiamiento

Este artículo de consenso no ha sido patrocinado. Todos los autores han aportado su tiempo y conocimientos de forma voluntaria y sin recibir retribución, ni honorario alguno.

## Declaración de conflicto de intereses

Los autores han comunicado sus posibles conflictos de intereses y declaran que carecen de ellos.

## Agradecimientos

El grupo de expertos querría agradecer la participación y el apoyo de los enfermos y de sus familias en la investigación aquí descrita y sobre la cual se basan estas recomendaciones.

 **Journal of**  
**INTERNAL MEDICINE**

**Aportación de los autores**

**Coordinadores - concepción, borrador del artículo y revisiones:** B.M. Carruthers, M.I. van de Sande.

**Sugerencias iniciales y revisiones críticas subsiguientes:** K.L. De Meirleir, N.G. Klimas, G. Broderick, T. Mitchell, D. Staines, A.C.P. Powles, N. Speight, R. Vallings, L. Bateman, B. Baumgarten-Austrheim, D.S. Bell, N. Carlo-Stella, J. Chia, A. Darragh, D. Jo, D. Lewis, A.R. Light, S. Marshall-Gradisbik, I. Mena, J.A. Mikovits, K. Miwa, M. Murovska, M.L. Pall, S. Stevens.

**Aprobación final y consenso:** Los autores obtuvieron el 100% de acuerdo en el artículo final de consenso. B. M. Carruthers, M. I. van de Sande, K.L. De Meirleir, N.G. Klimas, G. Broderick, T. Mitchell, D. Staines, A.C.P. Powles, N. Speight, R. Vallings, L. Bateman, B. Baumgarten-Austrheim, D.S. Bell, N. Carlo-Stella, J. Chia, A. Darragh, D. Jo, D. Lewis, A.R. Light, S. Marshall-Gradisbik, I. Mena, J.A. Mikovits, K. Miwa, M. Murovska, M.L. Pall, S. Stevens.

**Coordinadora del consenso:** M.I. van de Sande.

## Referencias

1. Tirelli U, Chierichetti F, Tavio M, Simonelli C, Bianchin G, Zanco P, Ferlin G. *Brain positron emission tomography (PET) in chronic fatigue syndrome: preliminary data*. Amer J Med 1998; 105: 54S-8S. [PMID: 9790483]
2. Cook DB, Lange G, DeLuca J, Natelson BH. *Relationship of brain MRI abnormalities and physical functional status in chronic fatigue syndrome*. Int J Neurosci 2001; 107: 1-6. [PMID: 11328679]
3. Chen R, Liang FX, Moriya J, Yamakaw J, Sumino H, Kanda T, Takahashi T. *Chronic fatigue syndrome and the central nervous system*. J Int Med Res 2008; 36: 867-74. [PMID: 18831878]
4. Broderick G, Fuite J, Kreitz A, Vernon SD, Klimas N, Fletcher MA. *A formal analysis of cytokine networks in chronic fatigue syndrome*. Brain Behav Immun 2010; 24: 1209-17. [PMID: 20447453].
5. Lorusso L, Mikhaylova SW, Capelli E, Ferrari D, Ngonga GK, Ricevuti G. *Immunological aspects of chronic fatigue syndrome*. Autoimmun Rev 2009; 8: 287-91. [PMID: 18801465]
6. Fletcher MA, Zeng XR, Maher K, et al. *Biomarkers in chronic fatigue syndrome: Evaluation of natural killer cell function and dipeptyl peptidase IV*. PLoS ONE 2010; 5: e10817. [PMID: 20520837]
7. Mihaylova I, DeRuyter M, Rummens JL, Basmans E, Maes M. *Decreased expression of CD69 in chronic fatigue syndrome in relation to inflammatory markers: evidence for a severe disorder in the early activation of T lymphocytes and natural killer cells*. Neuro Endocrinol Lett 2007; 28: 477-83. [PMID:17693977]
8. Klimas NG, Salvato FR, Morgan R, Fletcher MA. *Immunologic abnormalities in chronic fatigue syndrome*. J Clin Microbiol 1990; 28: 1403-10. [PMID: 2166084]
9. Myhill S, Booth NE, McLaren-Howard J. *Chronic fatigue syndrome and mitochondrial dysfunction*. Int J Clin Exp Med 2009; 2: 1-16. [PMID: 19436827]
10. Pieczenik SR, Neustadt J. *Mitochondrial dysfunction and molecular pathways of disease*. ExpMolPathol2007;83:84-92. [PMID:17239370]
11. Behan WM, More IA, Behan PO. *Mitochondrial abnormalities in the postviral fatigue syndrome*. Acta Neuropathol 1991; 83: 61-5. [PMID: 1792865]
12. Streeten DH, Thomas D, Bell DS. *The roles of orthostatic hypotension, orthostatic tachycardia and subnormal erythrocyte volume in the pathogenesis of the chronic fatigue syndrome*. Am J Med 2000; 320: 1-8. [PMID: 10910366]
13. Peckerman A, LaManca JJ, Dahl KA, Chemitiganti R, Qureishi B, Natelson BH. *Abnormal impedance cardiography predicts symptom severity in Chronic Fatigue Syndrome*. Am J Med Sci 2003; 326: 55-60. [PMID: 12920435]
14. Hollingsworth KG, Jones DE, Taylor R, Blamire AM, Newton JL. *Impaired cardiovascular response to standing in chronic fatigue syndrome*. Eur J Clin Invest 2010; 40: 608-15. [PMID: 20497461]
15. Sharpe MC, Archard LC, Banatvala JE, et al. *A report – chronic fatigue syndrome: guidelines for research*. J R Soc Med 1991; 84: 118-21. [PMID: 1999813]
16. Reeves WC, Wagner D, Nisenbaum R, et al. *Chronic fatigue syndrome – a clinically empirical approach to its definition and study*. BMC Med 2005; 3: 19. [PMID: 16356178]
17. Fukuda K, Straus SE, Hickie I, Sharpe MC, Dobbins JG, Komaroff A, and the International Chronic Fatigue Syndrome Study Group. *Chronic Fatigue Syndrome: a comprehensive approach to its definition and study*. Ann Intern Med 1994; 121: 953-59. [PMID: 7978722]
18. Jason LA, Najjar N, Porter N, Reh C. *Evaluating the Centers for Disease Control's empirical chronic fatigue syndrome case definition*. J Disabil Pol Studies 2009; 20: 91-100. doi:10.1177/1044207308325995 Accessed on 10/02/2011 at <http://dps.sagepub.com/content/20/2.toc>
19. Jason LA, Choi M. *Dimensions and assessment of fatigue*. In: Watanabe Y, Evengard B, Natelson BH, Jason LA, Kuratsune H, eds. Fatigue Science Human Health. Tokyo: Springer; 2008: 1-16.
20. Carruthers BM, Jain AK, De Meirleir KL, et al. *Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: Clinical Working Case Definition, Diagnostic and Treatment Protocols*. J CFS 2003; 11(1): 7-116. Accessed on 20/03/2011 at <http://www.mefmaction.com/images/stories/Medical/ME-CFS-Consensus-Document.pdf>
21. Jason LA, Torres-Harding SR, Jurgens A, Helgersson J. *Comparing the Fukuda et al. Criteria and the Canadian Case Definition for Chronic Fatigue Syndrome*. J CFS 2004; 12: 37-52. Accessed on 10/02/2011 at <http://www.cfids-cab.org/cfs-inform/CFS.case.def/jason.etal04.pdf>

22. De Becker P, McGregor N, De Meirleir K. *A definition-based analysis of symptoms in a large cohort of patients with chronic fatigue syndrome*. J Intern Med 2001; 250: 234-40. [PMID: 11555128]
23. Rowe KS, Rowe KJ. *Symptom patterns of children and adolescents with chronic fatigue syndrome*. In: Singh NN, Ollendick TH & Singh AN, eds. Intern Perspective Child Adolescence Mental Health. Oxford: Elsevier Science Ltd; 2002; (vol 2): 395 - 421.
24. Kaushik N, Fear D, Richards SC, et al. *Gene expression in peripheral blood mononuclear cells from patients with chronic fatigue syndrome*. J Clin Pathol 2005; 58: 826-832. [PMID: 16049284]
25. Kerr JR, Burke B, Petty R, et al. *Seven genomic subtypes of chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis: a detailed analysis of gene network and clinical phenotypes*. J Clin Pathol 2008; 61: 730-739. [PMID: 18057078]
26. Kerr JR, Petty R, Burke B, Gough J, Fear D, Sinclair LI, et al. *Gene expression subtypes in patients with chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis*. J Infect Dis 2008; 197: 1171-84. [PMID: 18462164]
27. Aspler AL, Bolshin C, Vernon SD, Broderick G. *Evidence of Inflammatory Immune Signalling in Chronic Fatigue Syndrome: A Pilot Study of Gene Expression in Peripheral Blood*. Behav Brain Funct 2008; 4: 44. doi:10.1186/1744-9081-4-44. [PMID: 18822143]
28. Broderick G, Craddock RC, Whistler T, Taylor R, Klimas N, Unger ER. *Identifying illness parameters in fatiguing syndromes using classical projection methods*. Pharmacogenomics 2006; 7: 407-19. [PMID: 16610951]
29. Light AR, White AT, Hughen RW, Light KC. *Moderate exercise increases expression for sensory, adrenergic, and immune genes in chronic fatigue syndrome patients but not in normal subjects*. J Pain 2009; 10: 1099-112. [PMID: 19647494]
30. Light AR, Bateman L, Jo D, Hughen RW, Vanhaisma TA, White AT, Light KC. *Gene expression alterations at baseline and following moderate exercise in patients with Chronic Fatigue Syndrome and Fibromyalgia Syndrome*. J Intern Med 2011 May 26. doi: 10.1111/j.1365-2796.2011.02405.x. [Epub ahead of print] [PMID: 21615807]
31. Gräns H, Nilsson M, Dahlman-Wright K, Evengård B. *Reduced levels of oestrogen receptor beta mRNA in Swedish patients with chronic fatigue syndrome*. J Clin Pathol 2007; 60: 195- 8. [PMID: 16731592]
32. Narita M, Nishigami N, Narita N, Yamaguti K, Okado N, Watanabe Y, Kuratsune H. *Association between serotonin transporter gene polymorphism and chronic fatigue syndrome*. Biochem Biophys Res Commun 2003; 311: 264-6. [PMID: 14592408]
33. Falkenberg VR, Gurbaxani BM, Unger ER, Rajeevan MS. *Functional genomics of serotonin receptor 2A (HTR2A): interaction of polymorphism, methylation, expression and disease association*. Neuromolecular Med 2011; 13: 66-76. [PMID: 20941551]
34. Rajeevan MS, Smith AK, Dimulescu I, Unger ER, Vernon SD, Heim C, Reeves WC. *Glucocorticoid receptor polymorphisms and haplotypes associated with chronic fatigue syndrome*. Genes Brain Behav 2007; 6: 167-76. [PMID: 16740143]
35. Carlo-Stella N, Bozzini S, De Silvestri A, Sbarsi I, Pizzochero C, Lorusso L, Martinetti M, Cuccia M. *Molecular study of receptor for advanced glycation endproduct gene promoter and identification of specific HLA haplotypes possibly involved in chronic fatigue syndrome*. Int J Immunopathol Pharmacol 2009; 22: 745-54. [PMID: 19822091]
36. Goertzel BN, Pennachin C, de Souza Coelho L, Gurbaxani B, Maloney EM, Jones JF. *Combinations of single nucleotide polymorphisms in neuroendocrine effector and receptor genes predict chronic fatigue syndrome*. Pharmacogenomics 2006; 7: 475-83. [PMID: 16610957]
37. Falkenberg VR, Gurbaxani BM, Unger ER, Rajeevan MS. *Functional genomics of serotonin receptor 2A (HTR2A): interaction of polymorphism, methylation, expression and disease association*. Neuromolecular Med 2011; 13: 66-76. [PMID: 20941551]
38. Underhill JA, Mahalingam M, Peakman M, Wessely S. *Lack of association between HLA genotype and chronic fatigue syndrome*. Eur J Immunogenet 2001; 28: 425-8. [PMID: 11422420]
39. Sullivan PF, Evengård B, Jacks A, Pedersen NL. *Twin analyses of chronic fatigue in a Swedish national sample*. Psychol Med 2005; 35: 1327-36. [PMID: 16168155]
40. Landmark-Høyvik H, Reinertsen KV, Loge JH, Kristensen VN, Dumeaux V, Fosså SD, Børresen-Dale AL, Edvardsen H. *The genetics and epigenetics of fatigue*. PM R 2010; 2: 456- 65. [PMID: 20656628]
41. Maher K, Klimas NG, Fletcher MA. *Immunology*. In: Jason LA, Fennell PA, Taylor RR, eds. Handbook of Chronic Fatigues. Hoboken, New Jersey & Canada: John Wiley & Sons; 2003: 124-151.
42. *Dorland's Illustrated Medical Dictionary*. 29th Edition. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 2000: 1049.

43. Jason LA, Helgerson J, Torres-Harding SR, Carrico AW Taylor RR. *Variability in diagnostic criteria for chronic fatigue syndrome may result in substantial differences in patterns of symptoms and disability*. Eval Health Prof 2003; 26: 3-22. [PMID: 12629919]
44. Jason LA, Taylor RR, Kennedy CL, et al. *A factor analysis of chronic fatigue symptoms in a community-based sample*. Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol 2002; 37: 183-89. [PMID: 12027245]
45. Dowsett EG, Ramsay AM, McCartney RA, Bell EJ. *Myalgic Encephalomyelitis – A persistent enteroviral infection?* Postgrad Med J 1990; 66: 526-30. [PMID: 2170962]
46. Lloyd AR, Hickie I, Boughton CF, Spencer O, Wakefield D. *Prevalence of chronic fatigue syndrome in an Australian population*. Med J Aust 1990; 153: 522-28. [PMID: 2233474]
47. Nijs J, Meeus M, McGregor NR, Meeusen R, de Schutter G, van Hoof E, De Meirleir K. *Chronic Fatigue Syndrome: Exercise Performance Related to Immune Dysfunction*. Med Sci Sports Exerc 2005; 37: 1647-54. [PMID: 16260962]
48. Meeus M, Roussel NA, Truijen S, Nijs J. *Reduced pressure pain thresholds in response to exercise in chronic fatigue syndrome but not in chronic low back pain: an experimental study*. J Rehabil Med 2010; 42: 884-90. [PMID: 20878051]
49. Van Oosterwijck J, Nijs J, Meeus M, Lefever I, Huybrechts L, Lambrecht L, Paul L. *Pain inhibition and postexertional malaise in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: an experimental study*. J Intern Med 2010; 268: 265-78. [PMID: 20412374]
50. Whiteside A, Hansen S, Chaudhuri A. *Exercise lowers pain threshold in chronic fatigue syndrome*. Pain 2004; 109: 497-99. [PMID: 15157711]
51. Yoshiuchi K, Farkas I, Natelson BH. *Patients with chronic fatigue syndrome have reduced absolute cortical blood flow*. Clin Physiol Funct Imaging 2006; 26: 83-6. [PMID: 16494597]
52. Goldstein JA. *Chronic Fatigue Syndrome: The Limbic Hypothesis*. Binghampton, New York: Haworth Medical Press; 1993:19, 116.
53. Streeten DH. *Role of impaired lower-limb venous innervation in the pathogenesis of the chronic fatigue syndrome*. Am J Med Sci 2001; 321: 163-67. [PMID: 11269790]
54. Neary PJ, Roberts AD, Leavins N, Harrison MF, Croll JC, Sexsmith JR. *Prefrontal cortex oxygenation during incremental exercise in chronic fatigue syndrome*. Clin Physiol Funct Imag 2008; 28: 364-72. [PMID: 18671793]
55. Van Ness JM, Snell CR, Dempsey WL, Strayer DR, Stevens SR. *Subclassifying chronic fatigue syndrome using exercise testing*. Med Sci Sports Exerc 2003; 35: 908-13. [PMID: 12783037]
56. De Becker P, Roeykens J, Reynders M, McGregor N, De Meirleir K. *Exercise capacity in chronic fatigue syndrome*. Arch Intern Med 2000; 170: 3270-7. [PMID: 11088089]
57. Suárez A, Guillamó E, Roig T, et al. *Nitric oxide metabolite production during exercise in chronic fatigue syndrome: a case-control study*. J Womens Health (Larchmt) 2010; 19: 1073-7. [PMID: 20469961]
58. Van Ness JM, Stevens SR, Bateman L, Stiles TL, Snell CR. *Postexertional malaise in women with chronic fatigue syndrome*. J Women's Health (Larchmt) 2010; 19: 239-244. [PMID: 20095909]
59. Vermeulen RCW, Kurk RM, Visser FC, Sluiter W, Scholte HR. *Patients with chronic fatigue syndrome performed worse than controls in a controlled repeated exercise study despite a normal oxidative phosphorylation capacity*. J Transl Med 2010; 8: 93. doi:10.1186/1479- 5876-8-93. [PMID: 20937116]
60. Demitrack MA, Crofford LJ. *Evidence for and pathophysiologic implication of hypothalamic-pituitary-adrenal axis dysregulation in fibromyalgia and chronic fatigue syndrome*. Ann NY Acad Sci 1998; 840: 684-97. [PMID: 9629295]
61. Light AR, White AT, Hughen RW, Light KC. *Moderate exercise increases expression for sensory, adrenergic and immune genes in chronic fatigue syndrome patients but not in normal subjects*. J Pain 2009; 10: 1099-112. [PMID: 19647494]
62. White AT, Light AR, Hughen RW, Bateman L, Martins TB, Hill HR, Light KC. *Severity of symptom flare after moderate exercise is linked to cytokine activity in chronic fatigue syndrome*. Psychophysiol 2010; 47: 615-24. [PMID: 20230500]
63. Yoshiuchi K, Cook DB, Ohashi K, Kumano H, Kuboki T, Yamamoto Y, Natelson BH. *A real-time assessment of the effect of exercise in chronic fatigue syndrome*. Physiol Behav 2007; 92: 963-8. [PMID: 17655887]
64. Snell CF, VanNess JM, Stayer DF, Stevens SR. *Exercise capacity and immune function in male and female patients with chronic fatigue syndrome (CFS)*. In Vivo 2005; 19: 387-90. [PMID: 15796202]

65. Schutzer SE, Angel TE, Liu T, et al. *Distinct Cerebrospinal Fluid Proteomes Differentiate Post-Treatment Lyme Disease from Chronic Fatigue Syndrome*. PLoS ONE 2011; 6: e17287. [PMID: 21383843]
66. Lange G, Wang S, De Luca J, Natelson BH. *Neuroimaging in chronic fatigue syndrome*. Am J Med 1998; 105: 50S-53S. [PMID: 9790482]
67. de Lange FP, Kalkman JS, Bleijenberg G, Hagoort P, van der Meer JW, Toni I. *Gray matter volume reduction in the chronic fatigue syndrome*. Neuroimage 2005; 26: 777-81. [PMID: 15955487]
68. Okada T, Tanaka M, Kuratsune H, Watanabe Y, Sadato N. *Mechanisms underlying fatigue: A voxel-based morphometric study of chronic fatigue syndrome*. BMC Neurol 2004; 4: 14. [PMID: 15461817]
69. Yoshiuchi K, Frakas J, Natelson B. *Patients with chronic fatigue syndrome have reduced absolute blood flow*. Clin Physiol Funct Imag 2006; 26: 83-6. [PMID: 16494597]
70. Costa DC, Tannock C, Brostoff J. *Brainstem perfusion is impaired in chronic fatigue syndrome*. QJM 1995; 88: 767-73. [PMID: 8542261]
71. Mena I, Villanueva-Meyer J. *Study of Cerebral Perfusion by NeuroSPECT in Patients with Chronic Fatigue Syndrome*. In: Hyde BM, Goldstein J, Levine P, eds. The Clinical and Scientific Basis of Myalgic Encephalomyelitis, Chronic Fatigue Syndrome. Ottawa, Ontario & Ogdensburg, New York State: The Nightingale Research Foundation; 1992: 432-8.
72. Goldberg MJ, Mena I, Darcourt J. *NeuroSPECT findings in children with chronic fatigue syndrome*. J CFS 1997; 3: 61-6. Accessed on 22/03/2011 at <http://publ.ac.uk/archive/journals/jcfs/v03n0197.htm#5neurospect>
73. Ichise M, Salit I, Abbey S, Chung DG, Gray B, Kirsh JC, Freedman M. *Assessment of regional cerebral perfusion by Tc-HMPAO SPECT in Chronic Fatigue Syndrome*. Nucl Med Commun 1995; 13: 767-72. [PMID: 1491843]
74. Biswal B, Kunwar P, Natelson BH. *Cerebral blood flow is reduced in chronic fatigue syndrome as assessed by arterial spin labeling*. J Neurol Sci 2001; 301; 9-11. [PMID: 21167506]
75. Mathew SJ, Mao X, Keegan KA, et al. *Ventricular cerebrospinal fluid lactate is increased in chronic fatigue syndrome compared with generalized anxiety disorder: an in vivo 3.0 T (q)H MRS imaging study*. NMR Biomed 2009; 22: 251-8. [PMID: 18942064]
76. Meeus M, Nijs J, Huybrechts S, Truijen S. *Evidence for generalized hyperalgesia in chronic fatigue syndrome: case control study*. Clin Rheumatol 2010; 29: 393-398. [PMID: 20077123]
77. Siemionow V, Fang Y, Calabrese L, Sahgal V, Yue GH. *Altered central nervous system signal during motor performance in chronic fatigue syndrome*. Clin Neurophysiol 2004; 115: 2372-81. [PMID: 15351380]
78. Lange G, Steffner J, Cook DB, et al. *Objective evidence of cognitive complaints in chronic fatigue syndrome: A BOLD fMRI study of verbal working memory*. Neuroimage 2005; 26: 513-4. [PMID: 15907308]
79. Flor-Henry P, Lind JC, Koles ZJ. *EEG source analysis of chronic fatigue syndrome*. Psychiatry Res 2010; 181: 155-65. [PMID: 20006474]
80. Cook DB, O'Connor PJ, Lange G, Steffner J. *Functional neuroimaging correlates of mental fatigue induced by cognition among fatigue syndrome patients and controls*. Neuroimage 2007; 36: 108-22. [PMID: 17408973]
81. Michiels V, Cluydts R, Fischler B. *Attention and verbal learning in patients with chronic fatigue syndrome*. J Int Neuropsychol Soc 1998; 4: 456-66. [PMID: 9745235]
82. Lombardi VC, Ruscetti FW, Das Gupta J, et al. *Detection of an infectious retrovirus, XMRV, in blood cells of patients with chronic fatigue syndrome*. Science 2009; 326: 585-9. [PMID: 19815723]
83. Lo SC, Pripuzova N, Li B, Komaroff AL, Hung GC, Wang R, Alter HJ. *Detection of MLV-related virus gene sequences in blood of patients with chronic fatigue syndrome and healthy blood donors*. Proc Natl Acad Sci USA 2010; 107: 15874-9. [PMID: 20798047]
84. Chia J, Chia A, Voeller M, Lee T, Chang R. *Acute enterovirus infection followed by myalgia encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome and viral persistence*. J Clin Pathol 2010; 63: 163-8. [PMID: 19828908]
85. Chia J, Chia A. *Chronic fatigue syndrome is associated with chronic enterovirus infection of the stomach*. J Clin Pathol 2008; 61: 43-8. [PMID: 17872383]
86. Chia JK. *The role of enterovirus in chronic fatigue syndrome*. J Clin Pathol 2005; 58: 1126-32. [PMID: 16254097]
87. Zang L, Gough J, Christmas D, et al. *Microbial infections in eight genomic subtypes of chronic fatigue syndrome myalgia encephalomyelitis*. J Clin Pathol 2010; 63: 156-64. [PMID: 19955554]

88. Ablashi DV, Eastman HB, Owen CB. *Frequent HHV-6 antibody and HHV-6 reactivation in multiple sclerosis (MS) and chronic fatigue syndrome (CFS) patients*. J Clin Virol 2000; 16: 179-91. [PMID: 10738137]
89. Chapenko S, Krumina A, Kozierewa S, Nora Z, Sultanova A, Viksna L, Murovska M. *Activation of human herpesviruses 6 and 7 in patients with chronic fatigue syndrome*. J Clin Virol 2006;37Suppl1:S47-S51. [PMID:17276369]
90. Nicolson GL, Gan R, Haiser J. *Multiple co-infections (Mycoplasma, Chlamydia, human herpes virus-6) in blood of chronic fatigue syndrome patients: association with signs and symptoms*. APMIS 2003; 111: 557-66. [PMID: 12887507]
91. Chia JK, Chia LY. *Chronic Chlamydia pneumonia infection: a treatable cause of chronic fatigue syndrome*. Clin Infect Dis 1999; 29: 452-3. [PMID: 10476765]
92. Beqaj SH, Lerner AM, Fitzgerald JD. *Immunoassay with cytomegalovirus early antigens from gene products P52 and CM 2 (UL44 and UL 57) detects active infection in patients with chronic fatigue syndrome*. J Clin Pathol 2008; 61: 623-6. [PMID: 18037660]
93. Kerr JR, Cunniffe VS, Kelleher P, Bernstein RM, Bruce IN. *Successful intravenous immunoglobulin therapy in 3 cases of parvovirus B19-associated chronic fatigue syndrome*. Clin Infect Dis 2003; 36: e100-6. [PMID: 12715326]
94. Sheedy Jr, Richards EH, Wettenhall REH, et al. *Increased D-lactic acid intestinal bacteria in patients with Chronic Fatigue Syndrome*. In Vivo 2009; 23: 621-8. [PMID: 19567398]
95. Brenu EW, Staines DR, Baskurt OK, Ashton K J, Ramos SB, Christy RM, Marshall-Gradisnik SM. *Immune and hemorheological changes in chronic fatigue syndrome*. J Transl Med 2010; 8: 1. [PMID: 20064266]
96. Klimas NG, Koneru AO. *Chronic fatigue syndrome: inflammation, immune function, and neuroendocrine interactions*. Curr Rheumatol Rep 2007; 9: 483-7. [PMID: 18177602]
97. Fletcher MA, Zeng XR, Barnes Z, Levis S, Klimas NG. *Plasma cytokines in women with chronic fatigue syndrome*. J Transl Med 2009; 7: 96. [PMID: 19909538]
98. Cameron B, Hirschberg DL, Rosenberg-Hassan Y, Ablashi D, Lloyd AR. *Serum cytokine levels in postinfective fatigue syndrome*. Clin Infect Dis 2010; 50: 278-9. [PMID: 20034348]
99. Carlo-Stella N, Badulli C, De Sivestri A, et al. *The first study of cytokine genomic polymorphisms in CFS: Positive association of TNF-857 and IFNgamma 874 rare alleles*. Clin Exp Rheumatol 2006; 24: 179-82. [PMID: 16762155]
100. De Meirleir K, Bisbal C, Campine I, De Becker P, Salehzada T, Demette E, Lebleu B. *A 37 kDa 2-5A binding protein as a potential biochemical marker for chronic fatigue syndrome*. Am J Med 2000; 108 (2): 99-105. [PMID: 11126321]
101. Sudolnik RJ, Lombardia V, Peterson DL, et al. *Biochemical evidence for a novel low molecular weight 2-5A-dependent RNase L in chronic fatigue syndrome*. J Interferon Cytokine Res 1997; 17: 377-85. [PMID: 9243369]
102. Nijs J, Frémont M. *Intracellular immune dysfunction in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: state of the art and therapeutic implications*. Expert Opin Ther Targets 2008; 12: 281-9. [PMID: 18269338]
103. Nijs J, De Meirleir K, Meeus M, McGregor Nr, Englebienne P. *Chronic fatigue syndrome: intracellular immune deregulations as a possible etiology for abnormal exercise response*. Med Hypotheses 2004; 62: 759-65. [PMID: 15082102]
104. Wong R, Lopaschuk G, Zhu G, et al. *Skeletal muscle metabolism in the chronic fatigue syndrome. In vivo assessment by 31P nuclear magnetic resonance spectroscopy*. Chest 1992; 102: 1716-22. [PMID: 1446478]
105. Jammes Y, Steinberg JG, Mambri O, Brégeon F, Delliaux S. *Chronic fatigue syndrome: assessment of increased oxidative stress and altered muscle excitability in response to incremental exercise*. J Intern Med 2005; 257: 299-310. [PMID: 15715687]
106. Miwa K, Fujita M. *Fluctuation of serum vitamin E (alphatocopherol) concentrations during exacerbation and remission phases in patients with chronic fatigue syndrome*. Heart Vessels 2010; 25: 319-23. [PMID: 20676841]
107. Richards RS, Wang L, Jelinek H. *Erythrocyte oxidative damage in chronic fatigue syndrome*. Arch Med Res 2007; 38(1): 94-8. [PMID: 1717431]
108. Pall ML, Satterlee JD. *Elevated nitric oxide/peroxynitrite mechanism for the common etiology of multiple chemical sensitivity, chronic fatigue syndrome, and posttraumatic stress disorder*. Ann NY Acad Sci 2001; 933: 323-9. [PMID: 12000033]
109. Kurup RK, Kurup PA. *Hypothalamic digoxin, cerebral chemical dominance and myalgic encephalomyelitis*. Int J Neurosci 2003; 113: 683-701. [PMID: 12745627]

110. Pall ML. *Explaining "Unexplained Illnesses": Disease Paradigm for Chronic Fatigue Syndrome, Multiple Chemical Sensitivity, Fibromyalgia, Post-Traumatic Stress Disorder, Gulf War Syndrome and Others*. Binghamton, NY: Harrington Park (Haworth) Press, 2007.
111. Chaudhuri A, Watson WS, Pearn J, Behan PO. *The symptoms of chronic fatigue syndrome are related to abnormal ion channel function*. Med Hypotheses 2000; 54: 59-63. [PMID: 10790725]
112. Miwa K, Fujita M. *Cardiac function fluctuates during exacerbation and remission in young adults with chronic fatigue syndrome and "small heart"*. J Cardiol 2009; 54: 29-35. [PMID: 19632517]
113. Miwa K, Fujita M. *Small heart syndrome in patients with chronic fatigue syndrome*. Clin Cardiol 2008; 31: 328-33. [PMID: 18636530]
114. Peckerman A, LaManca JJ, Qureishi B, Dahl KA, Golfetti R, Yamamoto Y, Natelson BH. *Baroreceptor reflex and integrative stress responses in chronic fatigue syndrome*. Psychosom Med 2003; 65: 889-95. [PMID: 14508037]
115. Peckerman A, LaManca JJ, Dahl KA, Chemitiganti R, Qureishi B, Natelson BH. *Abnormal impedance cardiography predicts symptom severity in chronic fatigue syndrome*. Am J Med Sci 2003; 326: 55-60. [PMID: 12920435]
116. Lerner AM, Lawrie C, Dworkin HS. *Repetitively negative changing T waves at 24-h electrocardiographic monitors in patients with the chronic fatigue syndrome. Left ventricular dysfunction in a cohort*. Chest 1993; 104: 1417-21. [PMID: 8222798]
117. Rowe PC, Calkins H. *Neurally mediated hypotension and chronic fatigue syndrome*. Am J Med 1998; 105: 15S-21S. [PMID: 9790477]
118. Newton JL, Sheth A, Shin J, Pairman J, Wilton K, Burt JA, Jones DE. *Lower ambulatory blood pressure in chronic fatigue syndrome*. Psychosom Med 2009; 71: 361-5. [PMID: 19297309]
119. Costigan A, Elliott C, McDonald C, Newton JL. *Orthostatic symptoms predict functional capacity in chronic fatigue syndrome: implications for management*. QJM 2010; 103: 589-95. [PMID: 20534655]
120. Burton AR, Rahman K, Kadota Y, Lloyd A, Vollmer-Conna U. *Reduced heart rate variability predicts poor sleep quality in case-control study of chronic fatigue syndrome*. Exp Brain Res 2010; 204: 71-8. [PMID: 20502886]
121. Nisenbaum R, Reyes M, Mawle AC, Reeves WC. *Factor analysis of unexplained severe fatigue and interrelated symptoms: overlap with criteria for chronic fatigue syndrome*. Am J Epidemiol 1998; 148: 72-7. [PMID: 9663406]
122. Priebe S, Fakhoury WK, Henningsen P. *Functional incapacity and physical and psychological symptoms: how they interconnect in chronic fatigue syndrome*. Psychopathology 2008; 41: 339-45. [PMID: 18765959]
123. Carmel L, Efroni S, White PD, Aslaksen E, Vollmer-Conna U, Rajeevan MS. *Gene expression profile of empirically delineated classes of unexplained chronic fatigue*. Pharmacogenomics 2006; 7: 375-86. [PMID: 16610948]

## Correspondencia

**Autor de contacto:** Dr. Bruce Carruthers, 4607 Blenheim St., Vancouver, British Columbia V6L 3A3, Canada. bcarruth@telus.net

**Autor de contacto para la remisión del documento:** Dr. Gordon Broderick, Division of Pulmonary Medicine, Department of Medicine, University of Alberta, WMC 2E4.41 WC Mackenzie Health Sciences Bldg, 8440 – 112 Street, Edmonton AB T6G 2R7, Canada. gordon.broderick@ualberta.ca

**Petición de separatas:** Ms. Marj van de Sande, 151 Arbour Ridge Circle NW, Calgary, Alberta T3G 3V9, Canada. mvandes@shaw.ca

## Dirección actual de los autores

**Dr. Carruthers:** 4607 Blenheim St., Vancouver, BC, V6L 3A3, Canada. bcarruth@telus.net

**Ms. van de Sande:** 151 Arbour Ridge Circle NW, Calgary, AB T3G 3V9, Canada. mvandes@shaw.ca

**Dr. De Meirleir:** Department of Physiology, Vrije University of Brussels, Himmunitas Foundation, Brussels, 1120, Belgium. DE.MEIRLEIR@telenet.be

 **Journal of**  
**INTERNAL MEDICINE**

**Dr. Klimas:** Department of Medicine, University of Miami, 1201 NW 16 St., Miami, FL 33125, USA. nkdoc123@aol.com

**Dr. Broderick:** Division of Pulmonary Medicine, Department of Medicine, University of Alberta, WMC 2E4.41 WC Mackenzie Health Sciences Bldg, 8440 – 112 Street, Edmonton, Alberta, T6G 2R7, Canada. gordon.broderick@ualberta.ca

**Dr. Mitchell:** Lowestoft, Suffolk, NR32 5HD, United Kingdom. terry@gerken.org.uk

**Dr. Staines:** Public Health Medicine and Neuroimmunology, Queensland Health, Gold Coast Public Health Unit, Southport, Queensland 4215; Faculty of Health Sciences and Medicine, Bond University, Robina, Queensland 4229; Australia. Don\_Staines@health.qld.gov.au

**Dr. Powles:** Faculty of Health Sciences, McMaster University and St. Joseph's Healthcare Hamilton, 50 Charlton Ave E., Hamilton, Ontario L0R 1H2, Canada. ppowles@stjosham.on.ca

**Dr. Speight:** Southlands Gilesgate, Durham, DH1 1QN, United Kingdom. speight@doctors.org.uk

**Dr. Vallings:** Howick Health and Medical Centre, 108 Ridge Road, Howick, New Zealand. vallings@xtra.co.nz

**Dr. Bateman:** Fatigue Consultation Clinic, 1002 East South Temple, Suite 408, Salt Lake City, Utah 84102, USA. fcclinic@xmission.com

**Dr. Baumgarten-Austrheim:** ME/CFS Center, Oslo University Hospital HF, Pb 4956 Nydalen, N-0424 Oslo, Norway. uxbaba@ous-hf.no

**Dr. Bell:** 77 South Main Street, Lyndonville NY 14098, NY, USA. dsbellmd@yahoo.com

**Dr. Carlo-Stella:** Menocchio 10, I-27100, Pavia, Italy. nickics@libero.it

**Dr. Chia:** Harbor-UCLA Medical Center, University of California, Los Angeles, CA 90024; EV Med Research, 25332 Narbonne Ave. #170, Lomita, CA 90717, USA. evmed@sbcglobal.net

**Dr. Darragh:** 'Tarabeag', Hill of Tara, Tara, Co Meath, Ireland; Chemical & Environmental Science Department, University of Limerick, Limerick, Ireland. daratara@eircom.net

**Dr. Jo:** Pain Clinic, Konyang University Hospital, Daejeon, Korea. pandjo@paran.com

**Dr. Lewis:** CFS Discovery, Donvale Specialist Medical Centre, Suite 8, 90 Mitcham Road, Donvale, Victoria 3111, Australia. dplewis@cfsdiscovery.oc.au

**Dr. Light:** Depts. of Anesthesiology, Neurobiology and Anatomy, 3C 444 SOM, University of Utah, 30N 1900E, Salt Lake City, Utah 84132, USA. alan.light@hsc.utah.edu

**Dr. Marshall-Gradisnik:** Faculty of Health Sciences and Medicine, Bond University, Robina, Queensland 4229, Australia. smarshal@bond.edu.au

**Dr. Mena:** Depart. Medicina Nuclear, Clinica Las Condes, Santiago, Chile. imenam@gmail.com

**Dr. Mikovits:** Whittemore Peterson Institute for Neuro-Immune Disease, Applied Research Facility, Rm. 401/MS199, 1664 North Virginia St., University of Nevada, Reno, NA 89557, USA. judym@wpinstitute.org

**Dr. Miwa:** Miwa Naika Clinic, Shintomicho 1-4-3, Toyama 930-0002, Japan. k-3wa@pm.ctt.ne.jp

**Dr. Murovska:** A. Kirchenstein Institute of Microbiology and Virology, Riga Stradins University, Rat-supites St. 5, Riga, Latvia, LV-1067. modra@latnet.lv

**Dr. Pall:** Dept. of Biochemistry and Basic Medical Sciences, Washington State University, 638 NE 41st Ave., Portland, OR 97232 USA. martin\_pall@wsu.edu

**Ms. Stevens:** Pacific Fatigue Laboratory, Department of Sport Sciences, University of the Pacific, 3601 Pacific Avenue, Stockton, CA 95211, USA. sstevens@pacific.edu