

Encefalomiéлитis Miálgica:

Criterios de Consenso Internacional (ICC)

Bruce M Carruthers, MD, CM, FRCP(C) (coeditor); Independent, Vancouver, B.C., Canada

Marjorie I van de Sande, BEd, GradDip Ed (coeditor); Independent, Calgary, AB, Canada

Kenny L De Meirleir, MD, PhD; Department of Physiology and Medicine, Vrije University of Brussels, Himmunitas Foundation, Brussels, Belgium.

Nancy G Klimas, MD; Department of Medicine ,University of Miami Miller School of Medicine and Miami Veterans Affairs Medical Center, Miami, FL, USA

Gordon Broderick, PhD; Department of Medicine, University of Alberta, Edmonton, AB, Canada

Terry Mitchell, MA, MD, FRCPath; Honorary Consultant for NHS at Peterborough/Cambridge, Lowestoft, Suffolk, United Kingdom.

Don Staines, MBBS, MPH, FAFPHM, FAFOEM; Gold Coast Public Health Unit, Southport, Queensland; Health Sciences and Medicine, Bond University, Robina, Queensland, Australia AC

Peter Powles, MRACP, FRACP, FRCP(C), ABSM; Faculty of Health Sciences, McMaster University and St. Joseph's Healthcare Hamilton, Hamilton, ON, Canada.

Nigel Speight, MA, MB, BChir, FRCP, FRCPCH, DCH; Independent, Durham, United Kingdom

Rosamund Vallings, MNZM, MB, BS, MRCS, LRCP; Howick Health and Medical Centre, Howick, New Zealand.

Lucinda Bateman, MS, MD; Fatigue Consultation Clinic, Salt Lake Regional Medical Center: adjunct faculty – Internal Medicine, Family Practice, University of Utah, Salt Lake City, UT, USA.

Barbara Baumgarten-Austrheim, MD; ME/CFS Center, Oslo University Hospital HF, Norway.
David S Bell, MD, FAAP; Department of Paediatrics, State University of New York, Buffalo, NY.

Nicoletta Carlo-Stella, MD, PhD; Independent, Pavia, Italy

Criterios de Consenso Internacional (ICC) para la Encefalomiéltis Miálgica

John Chia, MD; Harbor-UCLA Medical Center, University of California, Los Angeles; EV Med Research, Lomita, CA, USA

Austin Darragh, MA, MD, FFSEM. (RCPI, RCSI), FRSHFI Biol I (Hon); University of Limerick, Limerick, Ireland

Daehyun Jo, MD, PhD; Pain Clinic, Konyang University Hospital, Daejeon, Korea

Don Lewis, MD; Donvale Specialist Medical Centre, Donvale, Victoria, Australia

Alan R Light, PhD; Depts of Anesthesiology, Neurobiology and Anatomy, University of Utah, Salt Lake City, Utah, USA.

Sonya Marshall-Gradisbik, PhD; Health Sciences and Medicine, Bond University, Robina, Queensland, Australia.

Ismael Mena, MD; Depart. Medicina Nuclear, Clinica Las Condes, Santiago, Chile

Judy A Mikovits, PhD; Whittemore Peterson Institute, University of Nevada, Reno, NV USA

Kunihisa Miwa, MD, PhD; Miwa Naika Clinic, Toyama, Japan

Modra Murovska, MD, PhD; A. Kirchenstein Institute of Microbiology and Virology, Riga Stradins University, Riga, Latvia,

Martin L Pall, PhD; Department of Biochemistry & Basic Medical Sciences, Washington State University, Portland, OR, USA

Staci Stevens, MA; Department of Sports Sciences, University of the Pacific, Stockton, CA USA.

Se trata de un artículo aceptado que ha sido peer-reviewed y aprobado para ser publicado en la revista *Journal of Internal Medicine*, pero que todavía tiene que ser sometido a edición de copia y a la prueba de corrección. Por favor citen este artículo como "Artículo aceptado"; doi: 10.1111/j.1365- 2796.2011.02428.x De [The Journal of Internal Medicine](#), Julio 2011 (manuscrito aceptado el 15 de Julio 2011 y publicado online el 20 de Julio 2011)- Título actual: ME: Intl. Consensus Criteria.

Criterios de Consenso Internacional (ICC) para la Encefalomiелitis Miálgica

Abstracto

La etiqueta “síndrome de fatiga crónica” (SFC) ha persistido durante muchos años por falta de conocimiento de los agentes etiológicos y del proceso de la enfermedad. En vista de recientes investigaciones y la experiencia clínica que apunta fuertemente a inflamación generalizada y neuropatología multisistémica, es más apropiado y correcto de utilizar el término “encefalomiелitis miálgica” (EM) porque indica una subyacente patofisiología. También es consistente con la clasificación neurológica de EM en la Clasificación Internacional de Enfermedades de la Organización Mundial de la Salud (ICD G93.3). Consecuentemente se formó un Panel de Consenso Internacional que consistía de médicos clínicos, investigadores, profesores de facultad y un independiente defensor del paciente con el objetivo de desarrollar criterios basados en los conocimientos actuales. Estaban representados trece países y un amplio rango de especialidades. En su conjunto, los miembros tienen aproximadamente 400 años de experiencia, tanto clínica, como en la enseñanza, han escrito cientos de publicaciones peer reviewed, diagnosticado o tratado aproximadamente 50.000 pacientes con EM y varios miembros son coautores de los criterios anteriores. Se ha utilizado la expertise y experiencia de los miembros del panel y a PubMed y a otras fuentes médicas en una progresión de sugerencias/borradores/revisiones/visiones globales. Los autores, libres de cualquier organización de patrocinio, consiguieron un consenso del 100% mediante un proceso tipo Delphi.

El alcance de este documento está limitado a los criterios de la EM y su aplicación. Por esto, los criterios reflejan la compleja sintomatología. Las notas operacionales aumentan la claridad y la especificidad al proporcionar orientación en la expresión y la interpretación de los síntomas. Las guías de aplicación clínica e investigacional promueven un óptimo reconocimiento de la EM por los médicos de atención primaria y demás profesionales de la salud, mejoran la consistencia del diagnóstico a nivel internacional de pacientes adultos y pediátricos y facilitan una más clara identificación de pacientes para estudios investigacionales.

Criterios de Consenso Internacional (ICC) para la Encefalomiелitis Miálgica

Introducción

La encefalomiелitis miálgica (EM), a la que la literatura también se refiere como síndrome de fatiga crónica (SFC), es una enfermedad compleja que implica una profunda desregulación del sistema nervioso central (SNC) [1-3] y del sistema inmune [4-8], disfunción del metabolismo de energía celular y del transporte de iones [9-11] y de anomalías cardiovasculares [12-14]. La patofisiología subyacente produce anomalías medibles del funcionamiento físico y cognitivo y proporciona una base para comprender la sintomatología. Por esto el desarrollo de Criterios de Consenso Internacionales que incorporan el conocimiento actual deberían avanzar la comprensión de la EM por los profesionales de la salud y beneficiar, tanto al médico y al paciente en el entorno clínico, como los investigadores clínicos.

El problema con criterios incluyentes amplios [15, 16] es que no seleccionan de manera homogénea a grupos de pacientes. Las estimaciones de prevalencia de los Centros para Control de Enfermedades de los EEUU (Centers for Disease Control o CDC por sus siglas en inglés) incrementa por 10 desde el 0.24% con los criterios de Fukuda [17] hasta el 2.54% si se utilizan los criterios empíricos de Reeves [16]. Jason et al. [18] sugieren que hay defectos en la metodología de Reeves porque es posible cumplir los criterios empíricos para la EM sin tener ningún síntoma físico y porque no discrimina a los pacientes de EM/SFC de los con Depresión Mayor. Grupos de pacientes que incluyen a personas que no tienen la enfermedad, llevan a hallazgos parciales en las investigaciones, tratamientos inapropiados y despilfarro de los insuficientes fondos para investigar [19].

Algunos síntomas de los criterios de Fukuda solapan con la depresión, mientras que los criterios del Consenso de Canadá [20] diferencian a los pacientes con EM de los deprimidos e identifican a pacientes que son más físicamente debilitados y que tienen mayores deterioros funcionales físicos y cognitivos [21].

Criterios de Consenso Internacionales

Los Criterios de Consenso de Canadá se utilizaron como punto de partida, pero se hicieron significativos cambios. Ya no se requiere el periodo de espera de seis meses antes del diagnóstico. No hay criterios de ninguna otra enfermedad que requieren esperar con el diagnóstico hasta que el paciente haya sufrido la enfermedad durante seis meses. A pesar de que los periodos de investigación clínica variarán y pueden ser prolongados, el médico tiene que hacer el diagnóstico en cuanto esté satisfecho que el paciente tenga EM, en vez de restringir el diagnóstico por un factor de tiempo especificado. Los diagnósticos tempranos pueden obtener nuevas ideas respecto las fases tempranas de la patogénesis; el rápido tratamiento puede disminuir la severidad y el impacto.

Utilizar “fatiga” como nombre de una enfermedad le da un énfasis exclusivo y ha sido el criterio más confuso y mal utilizado. Ninguna otra enfermedad con fatiga tiene “fatiga crónica” unida a su nombre – por ejemplo cáncer/fatiga crónica, esclerosis múltiple/fatiga crónica – excepto EM/SFC. En otras enfermedades la fatiga es usualmente proporcional al esfuerzo o la

Criterios de Consenso Internacional (ICC) para la Encefalomiéltis Miálgica

duración con una rápida recuperación, y se repetirá en la misma medida con el mismo esfuerzo o duración ese mismo día o el siguiente. El umbral patológicamente bajo de fatiga en la EM descrito en estos criterios ocurre a menudo con un mínimo esfuerzo físico o mental, y con una reducida capacidad para llevar a cabo la misma actividad el mismo día o varios días después.

Los Criterios de Consenso Internacionales (Tabla 1) identifican los patrones característicos únicos y distintos del grupo de síntomas de la EM. El amplio espectro de síntomas alerta a los médicos a áreas de patología y puede identificar los síntomas críticos más correctamente [18-20]. Las notas de funcionamiento después de cada criterio proporcionan orientación en la expresión de los síntomas y en la interpretación contextual. Esto ayudará al médico de atención primaria en la identificación y el tratamiento de pacientes con EM en el ámbito de atención primaria.

Tabla 1 ENCEFALOMIELITIS MIÁLGICA: CRITERIOS DE CONSENSO INTERNACIONAL

Adultos y pediátricos • Clínicos e Investigaciones

La Encefalomiéltis Miálgica es una enfermedad neurológica adquirida con complejas disfunciones globales. Características prominentes son desregulación patológica de los sistemas nervioso, inmune e endocrino, con deterioro del metabolismo de la energía celular y del transporte de iones. Aunque los signos y síntomas son dinámicamente interactivos y causalmente conectados, los criterios están agrupados por regiones de patofisiología para proporcionar un enfoque general.

Un paciente cumplirá los criterios de agotamiento neuroinmune postesfuerzo (A), al menos un síntoma de tres categorías de deterioro neurológico (B), al menos un síntoma de tres categorías de deterioro inmune/gastrointestinal/genitourinario (C), y al menos un síntoma de deterioro del metabolismo/transporte de energía (D).

A. Agotamiento neuroinmune postesfuerzo (PENE pen'-e) Obligatorio

Esta característica cardinal es una incapacidad patológica para producir energía suficiente a demanda, con síntomas prominentes sobre todo en las regiones neuroinmunes. Características son las siguientes:

1. Marcada y rápida fatigabilidad física y/o cognitiva en respuesta al esfuerzo, que puede ser mínimo, como las actividades de la vida diaria o simples tareas mentales; puede ser debilitante y provocar una crisis.
2. Exacerbación de síntomas postesfuerzo: por ejemplo, agudos síntomas estilo gripe, dolor y empeoramiento de otros síntomas.

Criterios de Consenso Internacional (ICC) para la Encefalomiелitis Miálgica

3. Agotamiento postesfuerzo que puede ocurrir inmediatamente después de la actividad, o no aparecer hasta horas o días más tarde.
4. El período de recuperación es prolongado, por lo general precisa 24 horas o más. Una crisis puede durar días, semanas o más.
5. Bajo umbral de fatigabilidad física y mental (falta de aguante) que se traduce en una reducción sustancial del nivel de actividades previo a la enfermedad.

Notas de funcionamiento: Para el diagnóstico de EM, la gravedad de los síntomas tiene que resultar en una reducción significativa del nivel premórbido de actividades del paciente. Leve (una reducción aproximada del 50% en el nivel de actividades previo a la enfermedad), moderada (mayormente confinado en casa), severo (mayormente confinado en cama), o muy severo (totalmente postrado en cama y necesita ayuda con las funciones básicas). Puede haber una marcada fluctuación en la gravedad y la jerarquía de los síntomas de un día a otro y de una hora a otra. Considerar los efectos de actividades, el contexto y la interactividad.

Tiempo de recuperación: por ejemplo, independientemente del tiempo de recuperación de un paciente de leer 1/2 hora, precisará mucho más tiempo para recuperarse de ir a comprar durante 1/2 hora y aún más si se repite al día siguiente - si es capaz. Los que descansan antes de una actividad o han adaptado su nivel de actividades a su limitada energía pueden tener períodos de recuperación más cortos que aquellos que no acompañan sus actividades de manera adecuada.

Impacto: por ejemplo un excelente atleta puede tener una reducción del 50% en su nivel de actividades previo a la enfermedad y aún así es más activo que una persona sedentaria.

A. Deterioro neurológico

Al menos un síntoma de tres de las cuatro siguientes categorías de síntomas

1. Deterioros neurocognitivos

a. Dificultades para procesar información: pensamiento más lento, deterioro de la concentración ej. *confusión, desorientación, sobrecarga cognitiva, dificultades para tomar decisiones, el habla más lenta, dislexia adquirida o por esfuerzo.*

b. Pérdida de memoria a corto plazo ej. *Dificultades para recordar que uno quería decir, que estaba diciendo, encontrar palabras, recordar información, pobre memoria de trabajo.*

2. Dolor

a. Cefaleas: ej. *Dolores de cabeza crónicos, generalizados que a menudo implican dolor de ojos, detrás de los ojos o en la parte trasera de la cabeza que pueden estar asociados con tensión muscular cervical; migraña; cefaleas tensionales.*

Criterios de Consenso Internacional (ICC) para la Encefalomiелitis Miálgica

b. Se puede experimentar dolor significativo en músculos, uniones músculo-tendón, articulaciones, abdomen o pecho. Es de naturaleza no inflamatorio y a menudo migra. *ej. hiperalgesia generalizada, dolor generalizado (puede cumplir los criterios de la fibromialgia), dolor miofascial o irradiando.*

3. Alteraciones del sueño

a. Alteración de los patrones del sueño: *ej. insomnio, prolongado sueño incluyendo siestas, dormir la mayor parte del día y estar despierto la mayor parte de la noche, frecuentes despertares, despertar mucho más temprano que antes de enfermar, sueños vívidos/pesadillas.*

b. Sueño no reparador: *ej. Despertar sentirse agotado no importa la duración del sueño, somnolencia diurna.*

4. Alteraciones neurosensoriales, perceptuales y motoras

a. Neurosensorial y perceptual: *ej. Incapacidad para enfocar la visión, sensibilidad a luz, ruido, vibraciones, olores, sabores y tacto; deterioro de la percepción de la profundidad.*

b. Motora: *ej. Debilidad muscular, espasmos, pobre coordinación, sentirse inestable sobre los pies, ataxia.*

Notas: las alteraciones neurocognitivas, informadas u observadas, se vuelven más pronunciadas con fatiga.

Fenómenos de sobrecarga puede ser evidentes cuando se realizan dos tareas de forma simultánea. Reacción anormal a la luz - fluctuación o reducción de las respuestas de acomodación de las pupilas con retención de reacción. Los trastornos del sueño suelen expresarse típicamente por sueño prolongado, a veces extremo, en la fase aguda y a menudo evolucionan hacia una marcada inversión del sueño en la fase crónica. Los trastornos motores pueden no ser evidentes en los casos leves o moderados, pero en casos severos se puede observar andar anormal (“tandem gait”) y positivo Romberg test.

A. Alteraciones inmunes, gastrointestinales y genitourinarias

Al menos un síntoma de tres de las siguientes cinco categorías de síntomas

1. Síntomas estilo gripe pueden ser recurrentes o crónicos y se activan o empeoran típicamente con el esfuerzo. *ej. dolor de garganta, sinusitis, nódulos linfáticos cervicales y/o axilares pueden agrandar o ser sensibles a la palpación.*

2. Susceptibilidad a infecciones virales con prolongados periodos de recuperación

3. Tracto gastrointestinal: *ej. nausea, dolor abdominal, hinchazón, síndrome de colon irritable*

Criterios de Consenso Internacional (ICC) para la Encefalomiелitis Miálgica

4. Genitourinario: *ej. Urgencia o frecuencia urinaria, nocturia*

5. Sensibilidades a alimentos, medicamentos, olores o productos químicos.

Notas: dolor de garganta, nódulos linfáticos sensibles y síntomas estilo gripe son obviamente no específicos para la EM, pero es anormal su activación en reacción al esfuerzo. La garganta puede doler, sentirse seca y picar. Se pueden ver en las fosas tonsilares inyecciones fauciales y crimson crescents, que son indicación de activación inmune.

D. Alteraciones de producción/transporte de energía: Al menos un síntoma

1. Cardiovascular: *ej. Incapacidad para tolerar postura vertical – intolerancia ortostática, hipotensión mediada neuralmente, síndrome de taquicardia ortostática postural, palpitaciones con o sin arritmias cardiacas, ligereza en cabeza/mareos.*

2. Respiratorios: *ej. Hambre de aire, dificultad para respirar, fatiga de los músculos de la pared torácica.*

3. Pérdida de estabilidad termostática: *ej. Temperatura corporal subnormal, marcadas fluctuaciones diurnas; episodios de sudoración, recurrentes sensaciones febriles con o sin febrícula, extremidades frías.*

4. Intolerancia a extremos de temperatura

Notas: la intolerancia ortostática puede estar retardada en varios minutos. Los pacientes con intolerancia ortostática pueden exhibir moteado en las extremidades, palidez extrema o fenómeno de Raynaud. En la fase crónica, las lunas de las uñas puede retroceder.

Consideraciones pediátricas

Los síntomas pueden progresar más lentamente en los niños que en los adolescentes o en los adultos. Además del agotamiento neuroinmune postesfuerzo, los síntomas más prominentes tienden a ser neurológicos: cefaleas, alteraciones cognitivas y del sueño.

1. Cefaleas: Los dolores de cabeza, severos o crónicos, a menudo son debilitadores. La migraña puede ir acompañada de una rápida caída de la temperatura, temblores, vómitos, diarrea y debilidad severa.

2. Alteraciones neurocognitivas: Las dificultades para enfocar los ojos y para leer son habituales. Los niños se pueden volver disléxicos, lo cual solo puede hacerse evidente cuando están fatigados. El lento procesamiento de la información dificulta el seguir instrucciones auditivas o tomar apuntes. Todas las alteraciones cognitivas empeoran con el esfuerzo físico o mental. Los jóvenes no serán capaces de mantener un programa escolar completo.

Criterios de Consenso Internacional (ICC) para la Encefalomiелitis Miálgica

3. El dolor parece ser errático y migran rápidamente. Es común la hipermovilidad articular.

Notas: La fluctuación de la jerarquía de la severidad de numerosos prominentes síntomas tiende a variar más rápidamente y dramáticamente que en los adultos.

Clasificación

___ Encefalomiелitis Miálgica

___ Encefalomiелitis Miálgica Atípica: cumple los criterios del agotamiento neuroinmune postesfuerzo, pero tiene dos o menos que los requeridos de los restantes síntomas de los criterios. En casos raros puede ausente el dolor y las alteraciones del sueño.

Exclusiones: Como en todos los diagnósticos, se consigue la exclusión de otros diagnósticos explicativos mediante el historial del paciente, su examen físico y las pruebas de laboratorio/biomarcadores como indicado. Es posible tener más de una enfermedad, pero es importante que cada una sea identificada y tratada. Se excluyen desordenes psiquiátricos primarios, desorden somatomorfo y abuso de sustancias. Pediátrico: fobia escolar 'primaria'.

Entidades Comórbidas: Fibromialgia, Síndrome de Dolor Miofascial, Síndrome Articular Témporomandibular, Síndrome de Colon Irritable, Cistitis Intersticial, Fenómeno de Raynaud, Prolapso de la válvula Mitral, Migrañas, Alergias, Sensibilidad Química Múltiple, Tiroiditis de Hashimoto, Síndrome de Sicca, Depresión Reactiva. *La migraña y el síndrome de colon irritable pueden precede la EM, pero se vuelven asociadas con ella. La Fibromialgia solapa.*

Los criterios están apoyados por las investigaciones

Los síntomas en los criterios están apoyados por un estudio de más de 2.500 pacientes que determinó cuáles síntomas tuvieron la mayor eficacia a la hora de identificar a los pacientes con EM [22]. Investigaciones de la expresión génica [23-27] y de la estructura apoyan también los criterios a nivel molecular e incluyen anomalías en el incremento del estrés oxidativo [4, 28], de la alterada señalización inmune y adrenérgica [29, 30] y de la alterada expresión del receptor del estrógeno [31]. Además, la evidencia que apoya una predisposición genética para la EM apunta a modificaciones en los genes transportadores de serotonina [32, 33], el gen receptor glucocorticoide [34] y de implicación HLA clase II [35]. Los potenciales efectos combinatorios de estas modificaciones han recibido una atención limitada [36, 37]. Algunos de los primeros estudios de base amplia demuestran una falta de hallazgos objetivos, como la no asociación con el genotipo HLA [38]. Un estudio en pacientes de un registro de gemelos sugirió

Criterios de Consenso Internacional (ICC) para la Encefalomiélgica

que factores ambientales pueden superar cualquier predisposición genética en una amplia población de pacientes con base amplia [39].

Se han identificado problemas subyacentes de hallazgos inconsistentes en investigaciones [40, 41] que incluyen la necesidad de basar los estudios en muestras más grandes con un fenotipo definido de manera más clara; en particular uno que reconoce la probable existencia de significativos subgrupos dentro de la población de pacientes. En un estudio de los criterios empíricos de Reeves [16], Jason et al [18] informaron que el 38% de los pacientes diagnosticados con Desorden Depresivo Mayor estaban erróneamente clasificados con SFC y que solo el 10% de los pacientes identificados como teniendo SFC realmente tenían EM. En consecuencia, el objetivo primario de este informe de consenso es establecer un juego más selectivo de criterios clínicos que identificarían a pacientes con agotamiento neuroinmune con un umbral patológicamente bajo de fatigabilidad y una crisis de síntomas en respuesta al esfuerzo. Esto permitirá que pacientes sean internacionalmente diagnosticados y enrolados en estudios bajo una definición de caso que es aceptable para médicos y investigadores de todo el mundo.

A. Agotamiento Neuroinmune Post-Esfuerzo (PENE pen' -e)

“Malestar – una sensación vaga de malestar o fatiga” [42] es una palabra inexacta y inadecuada para el umbral patológicamente bajo de fatigabilidad y una crisis de síntomas en respuesta al esfuerzo. Dolor y fatiga son señales cruciales de bioalarma que instruyen a los pacientes a modificar lo que están haciendo para proteger el cuerpo y prevenir más daño. El agotamiento neuroinmune post esfuerzo es parte de la respuesta protectora del cuerpo global y está asociada con disfunción en el equilibrio regulador dentro y entre los sistemas nervioso, inmune e endocrino, y el metabolismo celular y el transporte de iones [43-47]. Se vuelve disfuncional el ciclo normal actividad/descanso, que implica hacer una actividad, fatigarse y descansar con lo cual se restaura la energía.

Numerosos artículos documentan respuestas biológicas anormales al esfuerzo, como la pérdida de los efectos vigorizantes del ejercicio [20], disminución del umbral del dolor [48-50], disminución del flujo/volumen del oxígeno y de la sangre cerebral [51-54], disminución del ratio cardíaco máximo [55], deterioro del suministro de oxígeno a los músculos [56], elevados niveles de metabolitos del óxido nítrico [57] y empeoramiento de otros síntomas [58]. Los pacientes alcanzan el umbral anaeróbico y el ejercicio máximo con un nivel de consumo de oxígeno mucho más bajo [59]. Los efectos prolongados informados del esfuerzo incluyen elevada señalización sensorial al cerebro [60] que es interpretado como dolor y fatiga [61], elevada actividad de citocinas [62], retraso en la activación de síntomas [63] y un periodo de recuperación de al menos 48 horas [58]. Cuando se da una prueba de ejercicio en dos días consecutivos, algunos pacientes experimentaban una caída de hasta el 50% de su capacidad para producir energía en la segunda evaluación [64]. Tanto el ejercicio submáximo, como el

Criterios de Consenso Internacional (ICC) para la Encefalomiélgica

fisiológico autolimitado (“self-paced physiologically limited”) resultó en malestar postesfuerzo [49].

B. Deterioros neurológicos

Algunos virus y bacterias pueden infectar células inmunes y neurales y causar inflamación crónica. Anomalías estructurales y funcionales patológicas [3] en el cerebro y la espina dorsal sugieren desregulación del sistema control del SNC y de la red de comunicaciones [64], que juegan papeles cruciales en el deterioro cognitivo u los síntomas neurológicos [20]. En autopsias espinales se ha observado neuroinflamación de los ganglios de la raíz dorsal, porteros (“gatekeepers”) de la información sensorial periférica que viaja al cerebro. (Chaudhuri A. Royal Society of Medicine Meeting 2009) Proteomas en el líquido cefalorraquídeo identificados distinguen los pacientes de controles sanos y de enfermedad de Lyme después del tratamiento [65].

Estudios con neuroimágenes informan de irreversibles lesiones en forma de puntas (“punctuate lesions”) [66], una reducción de aproximadamente el 10% del volumen de la materia gris [67, 68], hipoperfusión [69-74] y hipometabolismo del tronco cerebral [1]. Elevados niveles del lactato lateral ventricular son consistentes con disminución del flujo sanguíneo cortical, disfunción de mitocondrias y de estrés oxidativo [75]. Las investigaciones sugieren que la desregulación del SNC y del sistema nervioso autónomo altera el procesamiento del dolor y del input sensorial [48, 61, 76, 77]. La percepción de los pacientes que tareas mentales simples requieren un esfuerzo substancial es apoyada por estudios con escáneres cerebrales que indican una mayor actividad en la fuente y que se utilizan más regiones del cerebro cuando se procesa información cognitiva auditiva y espacial [78-80]. La pobre capacidad atencional y memoria de trabajo son prominentes síntomas incapacitantes [20, 78, 81].

C. Deterioros inmunes

La mayoría de los pacientes tienen un comienzo infeccioso agudo con síntomas estilo gripe y/o respiratorios. Se ha informado de un amplio rango de agentes infecciosos en subgrupos de pacientes, incluyendo el virus relacionado con el virus xenotrópico de leucemia murina (XMRV) [82] y otros virus relacionados con los virus de leucemia murina (MLV) [83], enterovirus [84-86], Epstein Barr virus [87], herpes virus 6 y 7 humano s [88-90], Clamidia [91], citomegalovirus [92], parvovirus B19 [93] y Coxiella burnetti [87]. Se ha investigado la infección crónica por enterovirus en el estómago y alteración de los niveles de bacterias que producen ácido láctico D en el tracto gastrointestinal [85, 94]. Posiblemente la infección inicial daña parte del SNC y del sistema inmune causando profunda desregulación y respuestas anormales a infecciones [4]. Las publicaciones describen disminución de la señalización y del funcionamiento de las

Criterios de Consenso Internacional (ICC) para la Encefalomiélitis Miálgica

células natural killer, crecimiento anormal de los perfiles del factor de crecimiento, disminución de las explosiones respiratorias de los neutrófilos y Th1, con un cambio hacia el perfil Th2 [4-8, 95, 96]. Una activación inmune crónica [27], incrementos de las citocinas inflamatorias, alelos proinflamatorios [4-8, 97-99], chemocinas y linfocitos T y la desregulación de la vía de la ribonucleasa L antiviral (RNase L) [64, 100-103] pueden jugar un papel en la causa de los síntomas estilo gripe, que brotan de manera aberrante en respuesta al esfuerzo [5, 95].

D. Producción de energía/deterioros en el transporte

La imagen clínica consistente del profundo deterioro de energía sugiere que haya desregulación del metabolismo de mitocondrias y de la energía celular, y de transporte iónico, y canalopatía [9- 11, 103, 104]. Un círculo de feedback bioquímico positivo, llamado el ‘ciclo NO/ONOO’ puede jugar un papel en el mantenimiento de la naturaleza crónica de la EM, la presencia de estrés oxidativo [105-107], la elevación de citocinas inflamatorias [97-99] y la disfunción mitocondrial [108-111], y resultar en una reducción del flujo de sangre y en vasculopatía [109, 110].

Hallazgos de “corazón pequeño” con pequeña cámara ventricular izquierda y pobre actuación cardiaca en subgrupos de pacientes [112, 113] apoyan informes previos de disfunción cardiaca y ventricular izquierda [114-116], que predisponen a intolerancia ortostática [14, 117]. La baja tensión sanguínea y la exagerada variación diurna pueden deberse a una anormal regulación de la presión sanguínea [118]. Puede estar implicado un control alterado y una reducida producción de cortisol durante y después del ejercicio. La intolerancia ortostática está asociada con un deterioro funcional y la severidad de los síntomas [119]. Anomalías vasculares medibles sugieren que el cerebro no recibe suficiente volumen de sangre en circulación en una postura vertical [12, 117], lo cual es intensificado cuando se está de pie en un sitio, como la cola en la caja de la tienda.

Una significativa reducción de la variabilidad del ratio cardiaco durante el sueño se asocia con una pobre calidad del sueño y sugiere un estado dominante de hipervigilancia simpática nocturna [120].

Aplicación de los criterios

Los criterios diagnósticos sirven dos funciones necesarias, pero divergentes – la primera es diagnosticar las personas en un entorno clínico y la segunda es identificar grupos de pacientes para estudios.

Criterios de Consenso Internacional (ICC) para la Encefalomiélitis Miálgica

A. Aplicación clínica

1. Consideraciones generales

a. Determinar si los patrones de los clústeres de síntomas son congruentes con los esperados para la disfunción de un subyacente sistema causal.

b. Los síntomas interactúan dinámicamente dentro de un clúster estable porque comparten las mismas raíces causales profundas. Las observaciones contextuales del paciente son esenciales para determinar la expresión de la interacción de patrones de síntomas y la severidad de su impacto.

c. El impacto de la severidad sintomática tiene que resultar en una reducción del 50% o más del nivel **premórbido** de actividades del paciente para poder diagnosticar la EM. **Leve**: aproximadamente 50% de reducción de la actividad, **moderada**: sobre todo confinado en casa, **severa**: sobre todo confinado en cama, y **muy severa**: confinado en cama y dependiente de ayuda para sus funciones físicas.

d. Se debe determinar periódicamente la **jerarquía de la severidad de los síntomas** para ayudar a orientar y monitorizar el tratamiento.

e. Subgrupos en los criterios: el agotamiento neuroinmune postesfuerzo es la característica distintiva. Puede ayudar a hacer subgrupos según cuáles de los otros patrones diagnósticos de los criterios representan mejor el clúster de los síntomas más severos de un paciente: neurológicos, inmunes, transporte/metabolismo de energía o ecléctico (síntomas ampliamente distribuidos entre los subgrupos).

f. Separar síntomas primarios de secundarios y agravantes. Distinguir los complejos de síntomas primarios formados por un proceso de enfermedad de los efectos secundarios de arreglárselas con la enfermedad, como la ansiedad sobre las finanzas. Determinar los efectos y la tara de los agravantes y los que aumentan el estrés, como el rápido ritmo del entorno y la exposición a toxinas.

g. Determinar la carga total de la enfermedad valorando la severidad, interacción y el impacto global de los síntomas. Considerar todos los aspectos de la vida del paciente – actividades físicas, ocupacionales, educacionales, sociales y personales de su vida diaria. Los pacientes que priorizan sus actividades pueden ser capaces de hacer una actividad importante eliminando o reduciendo severamente actividades en otros aspectos de su vida.

h. La Escala Internacional de Síntomas no debe ser parte de la entrevista clínica inicial porque podría molestar al peso y el significado de los resultados obtenidos para un paciente individual. Cuando se utiliza periódicamente, puede ayudar a posicionar al paciente dentro de un grupo, orientar al programa del tratamiento y monitorizar su efectividad.

Criterios de Consenso Internacional (ICC) para la Encefalomiélitis Miálgica

2. Consideraciones pediátricas

a. Si es posible, entrevistar al/a la joven con ambos padres porque cada uno puede recordar diferentes síntomas o eventos interactivos que pueden ayudar a determinar el inicio y cuando la enfermedad empezó a interferir con el funcionamiento diario.

b. No se puede esperar que niños comparen su funcionamiento antes de enfermar, con el funcionamiento actual. Valorar el impacto comparando actividades de ocio, educacionales, sociales y deportivos en los que participaba el niño/la niña antes de la enfermedad con el nivel de actividades actual.

c. Pueden parecer irritable los niños cuando se les pide de hacer algo cuando se sienten agotados. Al otro lado, a menudo son capaces de acomodar la fatiga descansando, lo cual puede interpretarse inapropiadamente como si fuera vago.

d. **Fobia escolar:** los pacientes jóvenes pasan la mayor parte del tiempo fuera del colegio descansando, mientras que los niños con fobia escolar socializan y participan en actividades. No obstante, es posible que la fobia a la escuela se vuelva síntoma secundario por la intimidación (“bullying”) o por problemas académicos por tener EM.

e. **Curso natural:** los niños pueden estar muy severamente afligidos, pero los con síntomas leves a moderados generalmente tienen más probabilidad de entrar en remisión que los adultos. La prognosis no se puede predecir con certitud.

B. Aplicación en investigaciones

Hay que confirmar un diagnóstico clínico antes de que un paciente pueda proporcionar conocimiento general útil sobre la enfermedad. Los datos obtenidos de los pacientes permiten hacer observaciones controladas y con sentido y sugieren que haya que testar las hipótesis para confirmar o rechazarlas.

1. Consideraciones generales

a. **Los pacientes tienen que cumplir todos los criterios** para estudios epidemiológicos. En caso de incluir subgrupos específicos o EM atípico en una investigación, hay que indicarlo claramente.

b. **Especificidad:** El hecho que los síntomas críticos sean obligatorios, asegura la correcta selección de los pacientes. Las principales directrices de funcionamiento aumentan la claridad

Criterios de Consenso Internacional (ICC) para la Encefalomiélitis Miálgica

y la especificidad. Clasificar la jerarquía de los síntomas más problemáticos puede ser útil en algunos estudios.

c. **Fiabilidad:** Los síntomas no deben verse como una lista de control nominal. Los criterios de consenso internacional se centran en patrones de síntomas, lo que aumenta su fiabilidad. La **Escala Internacional de Síntomas** garantiza la coherencia en la forma de formular las preguntas y aumenta la fiabilidad adicional de los datos recogidos en diferentes lugares. Los pacientes deben completar la Escala Internacional de Síntomas **antes de entrar en una investigación**.

2. Consideraciones opcionales

Puede ser útil en algunos estudios clasificar a los pacientes en subgrupos, porque permite comparar pacientes dentro del diagnóstico de EM.

a. **Comienzo:** infeccioso agudo.

b. **Severidad del comienzo** puede ser un buen predictor de la severidad en la fase crónica.

c. **Severidad de síntomas:** leve, moderada, severa, muy severa.

d. **Subgrupos de los criterios:** neurológico, inmune, metabolismo/transporte de energía o ecléctico.

(Ver la aplicación clínica para la severidad de síntomas y los subgrupos de los criterios.)

Conclusiones

Los Criterios de Consenso Internacional proporcionan un marco para el diagnóstico de la EM consistente con los patrones de la disfunción patofisiológica que emerge de los hallazgos investigacionales publicados y de la experiencia clínica. Los patrones de síntomas interactúan de manera dinámica porque se conectan causalmente. Esto ha sido abordado formalmente por algunos investigadores que han utilizado técnicas estadísticas bien establecidas multivariadas, como el factor común o análisis de componente principal para identificar constructos de síntomas [121, 122]. Otros han extendido el uso de tales métodos para guiar el análisis de perfiles de expresión de genes [28] y para delinear subgrupos de pacientes [123]. Consistente con este abordaje, el panel está desarrollando una Escala de Síntomas del Consenso Internacional (“International Consensus Symptom Scale (ICSS)”) que se construirá en estas interacciones subyacentes. Sin embargo, el primer paso necesario para establecer una

Criterios de Consenso Internacional (ICC) para la Encefalomiелitis Miálgica

puntuación cuantitativa de los instrumentos diagnósticos es la especificación de los factores medibles más relevantes de la enfermedad. El establecimiento de estos criterios fue el objetivo principal de este trabajo y creemos que los Criterios de Consenso Internacional ayudarán a aclarar la firma única de la EM. Es importante denotar que el énfasis actual tiene que seguir siendo ante todo una valoración clínica, y la selección de sujetos para las investigaciones vendrá más adelante.

Por este motivo el panel está desarrollando la Guía para los Médicos (“Physicians’ Guidelines”) que incluirá un protocolo diagnóstico basado en los Criterios de Consenso Internacional y una guía del tratamiento que reflejan el conocimiento actual. Las personas que cumplen los Criterios de Consenso Internacional tienen encefalomiелitis miálgica y deben ser retiradas de los criterios empíricos de Reeves y de los criterios NICE del Instituto Nacional para la Excelencia Clínica (“National Institute for Clinical Excellence”) para el síndrome de fatiga crónica.

Esta guía está específicamente diseñada para el médico de atención primaria con la esperanza de mejorar un rápido diagnóstico y tratamiento por los profesionales de salud de primera línea. Esto podría resultar en el desarrollo de una versión adicional de forma corta que se construiría en las relaciones entre los síntomas para formular un abreviado protocolo de screening.

Por primera vez se proporcionan aplicaciones clínicas, pediátricas e investigacionales, que avanzarán la comprensión de la encefalomiелitis miálgica y aumentarán internacionalmente la consistencia de los diagnósticos. Los criterios fundamentales obligatorios permiten que se reúnan datos comparables en diversos lugares y pueden ayudar en el desarrollo de biomarcadores consistentes y en más conocimientos sobre el mecanismo y la etiología de la encefalomiелitis miálgica.

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

Financiación: Este documento de consenso está libre de patrocinio. Todos los autores contribuyeron con su tiempo y experiencia de forma voluntaria y ninguno ha recibido ningún pago u honorarios.

Declaración de conflicto de interés: Todos los autores han revelado posibles conflictos de interés y todos los miembros declaran que no tienen intereses en conflicto.

Agradecimientos: El panel quiere agradecer la participación y el apoyo de los pacientes y de sus familias en la investigación descrita en este documento y en el que se basa esta guía.

Contribuciones de autores:

Coeditores – concepción, borrador del documento y revisiones: B.M. Carruthers, M.I. van de Sande.

Criterios de Consenso Internacional (ICC) para la Encefalomiéltis Miálgica

Sugestiones iniciales y subsiguientes revisiones críticas: 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: Había un consenso del 100% entre los autores en el documento de consenso final. 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. 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. *ExpMolPathol*2007;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]

Criterios de Consenso Internacional (ICC) para la Encefalomiélitis Miálgica

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, Najar 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, Helgerson 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]

Criterios de Consenso Internacional (ICC) para la Encefalomiélitis Miálgica

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, Vanhaitsma 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, Sbarsil, 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, Edvardson 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]

Criterios de Consenso Internacional (ICC) para la Encefalomiélitis Miálgica

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. VanNess 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. VanNess 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]

Criterios de Consenso Internacional (ICC) para la Encefalomiélgica

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, Tonil. 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://bubl.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]

Criterios de Consenso Internacional (ICC) para la Encefalomiélitis Miálgica

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 myalgic 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, Koziereva 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;37 Suppl1: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]

Criterios de Consenso Internacional (ICC) para la Encefalomiéltis Miálgica

95. Brenu EW, Staines DR, Baskurt OK, Ashton KJ, 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 IFN gamma 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, Mambrini 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]

Criterios de Consenso Internacional (ICC) para la Encefalomiélitis Miálgica

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, La Manca 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, La Manca 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, Aslaxson E, Vollmer-Conna U, Rajeevan MS. Gene expression profile of empirically delineated classes of unexplained chronic fatigue. *Pharmacogenomics* 2006; 7: 375-86. [PMID: 16610948]

Dirección de correspondencia.

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

Autor de correspondencia para sumisión de documentos: 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

Peticiones para reimpresiones sencillas: Ms. Marj van de Sande, 151 Arbour Ridge Circle NW, Calgary, Alberta T3G 3V9, Canada. mvandes@shaw.ca

Criterios de Consenso Internacional (ICC) para la Encefalomiélitis Miálgica

Direcciones actuales de 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

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, Lydonville 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

Criterios de Consenso Internacional (ICC) para la Encefalomiélgica

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. imenamd@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, Ratsupites 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