

PRESENTE Y FUTURO

REVISIÓN DE ACTUALIZACIÓN DE JACC

Síndrome de fatiga crónica y enfermedad cardiovascular

Revisión de actualización de JACC



Benjamin H. Natelson, MD,^a Danielle L. Brunjes, PhD,^b Donna Mancini, MD^b

RESUMEN

La encefalomiелitis miálgica/síndrome de fatiga crónica (EMM/SFC) es una enfermedad médicamente inexplicada que se caracteriza por una fatiga intensa que limita las actividades normales de la vida diaria durante un mínimo de 6 meses, acompañada de problemas consistentes en que el sueño no es reparador, agudización de los síntomas tras un esfuerzo físico o mental (malestar postejercicio [MPE]) y/o declaraciones cognitivas o bien signos fisiológicos de intolerancia ortostática en forma de taquicardia y/o hipocapnia ortostáticas. Aunque rara vez se contempla que tengan una disfunción cardíaca, los pacientes con EMM/SFC presentan con frecuencia un volumen de eyección reducido con una relación inversa significativa entre el gasto cardíaco y la intensidad del MPE. En la cardi resonancia magnética de pacientes con EMM/SFC en comparación con sujetos de control normales se observó una reducción significativa del volumen de eyección y de los volúmenes telesistólico y telediastólico, junto con una reducción de la masa de la pared telediastólica. Otra anomalía cardiovascular es la reducción de la presión arterial nocturna evaluada mediante un registro de 24 horas. También se observa con frecuencia una disfunción del sistema nervioso autónomo con taquicardia y/o hipocapnia ortostáticas posturales. La realización de dos pruebas de estrés cardiorrespiratorio consecutivas puede aportar datos metabólicos que sustenten el MPE. (J Am Coll Cardiol 2021;78:1056-1067) © 2021 American College of Cardiology Foundation.

La encefalomiелitis miálgica/síndrome de fatiga crónica (EMM/SFC) es una enfermedad médicamente inexplicada que se caracteriza por una fatiga intensa que limita las actividades normales de la vida diaria, entre otros síntomas. La fatiga es el síntoma clave para el diagnóstico, y puede tener muchas etiologías que van desde las causas neuromusculares hasta las psiquiátricas, infecciosas, endocrinas y/o cardíacas. Un indicador indirecto frecuente de la fatiga es una reducción de la capacidad funcional, que es determinada predominantemente por la respuesta cardiovascular a la demanda máxima de ejercicio. En esta revisión describi-

remos las anomalías cardíacas que se dan en los pacientes con EMM/SFC y si esos factores cardiovasculares contribuyen a producir este síndrome. Examinaremos la evidencia que indica que en estos pacientes se producen alteraciones cardíacas centrales, incluida una reducción del gasto cardíaco y alteraciones periféricas como la disfunción del sistema nervioso autónomo y/o una miopatía.

IDENTIFICACIÓN CLÍNICA DE LA EMM/SFC

No se diagnostica un síndrome de fatiga crónica si va acompañado de cualquier causa médica de la fatiga grave;



Para escuchar el audio del resumen en inglés de este artículo por el Editor Jefe del JACC, Dr. Valentin Fuster, consulte JACC.org

^a Department of Neurology, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, Nueva York, Nueva York, Estados Unidos; y ^b Division of Cardiology, Department of Medicine, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, Nueva York, Nueva York, Estados Unidos. Barry Hurwitz, PhD, fue Editor Asociado Invitado para este artículo. Javed Butler, MD, MPH, MBA, ha actuado como Editor Jefe Invitado para este artículo.

Los autores atestiguan que cumplen los reglamentos de los comités de estudios en el ser humano y de bienestar animal de sus respectivos centros y las directrices de la *Food and Drug Administration*, incluida la obtención del consentimiento del paciente cuando procede. Puede consultarse una información más detallada en el *Author Center*.

Original recibido el 5 de mayo de 2021; aceptado el 21 de junio de 2021.

**ABREVIATURAS
Y ACRÓNIMOS****EMM/SFC** = encefalomiелitis
miálgica/síndrome de fatiga crónica**IO** = intolerancia ortostática**MPE** = malestar postejercicio**SHPO** = síndrome de hipocapnia
(o hiperventilación) postural
ortostática**STPO** = síndrome de taquicardia
postural ortostática**VFC** = variabilidad de la frecuencia
cardíaca**VO_{2UV}** = gasto de oxígeno en el
umbral ventilatorio

por consiguiente, su prevalencia es baja, de alrededor de un 0,3%, y se da en las mujeres con mayor frecuencia que en los hombres (1,2). Un comité del *Institute of Medicine* llevó a cabo una revisión de la enfermedad (3); los autores respondieron a la inquietud de los pacientes respecto a que el nombre de la enfermedad era estigmatizante (4) y recomendaron que se cambiara la denominación a la de EMM/SFC. Antes de examinar el papel de la enfermedad cardiovascular en la EMM/SFC, será importante describir cómo se establece el diagnóstico. Para facilitar el diagnóstico, se presenta a los pacientes una escala visual analógica mientras se les pregunta sobre sus síntomas (**figura 1**). La EMM/SFC se define como una fatiga médicamente inexplicada que persiste durante un mínimo de 6 meses y que es lo suficientemente intensa como para producir una reducción sustancial (evaluada con una puntuación de como mínimo 3 en la escala visual analógica que se muestra en la **figura 1**) en la actividad realizada en el trabajo, el hogar, eventos sociales o en la escuela. Además, el paciente debe indicar que tiene problemas importantes para tener un sueño reparador, así como un empeoramiento de los síntomas después de atender a una demanda física o emocional leve (a lo que se denomina malestar postejercicio [MPE]), y o bien declaraciones cognitivas o bien signos fisiológicos de intolerancia ortostática (IO) en forma de taquicardia y/o hipocapnia ortostáticas (5). Dado que el diagnóstico implica de por sí una discapacidad, en estos pacientes es frecuente la incapacidad de trabajar (6). Las personas que refieren unos efectos moderados sobre la actividad y/o la carga de síntomas, el diagnóstico (fatiga crónica idiopática) es menos invalidante. La EMM/SFC se manifiesta de ciertas formas estereotipadas. En primer lugar, más de una tercera parte de los pacientes indican que su enfermedad se inició de forma súbita, la mayor parte de las veces con manifestaciones pseudogripales (7), aunque no hay signos concluyentes de una infección en curso. Una comorbilidad principal es un diagnóstico psiquiátrico (la mayor parte de las veces un trastorno depresivo mayor y/o un trastorno de ansiedad generalizada. Pero la frecuencia con la que se dan estos trastornos (7) no difiere sustancialmente de la observada durante la convalecencia que sigue a un infarto de miocardio (8). Es importante señalar que el diagnóstico de EMM/SFC lleva consigo un aumento del riesgo de mortalidad cardiovascular temprana (la media fue de 59 años de edad en los pacientes con EMM/SFC en comparación con la de 78 años en la población general de los Estados Unidos) (9). Un grupo de investigadores sugirió que este riesgo puede estar relacionado con una reducción de las concentraciones de ácidos grasos omega 3 que observaron en la mayor parte de los pacientes con EMM/SFC (10).

PUNTOS CLAVE

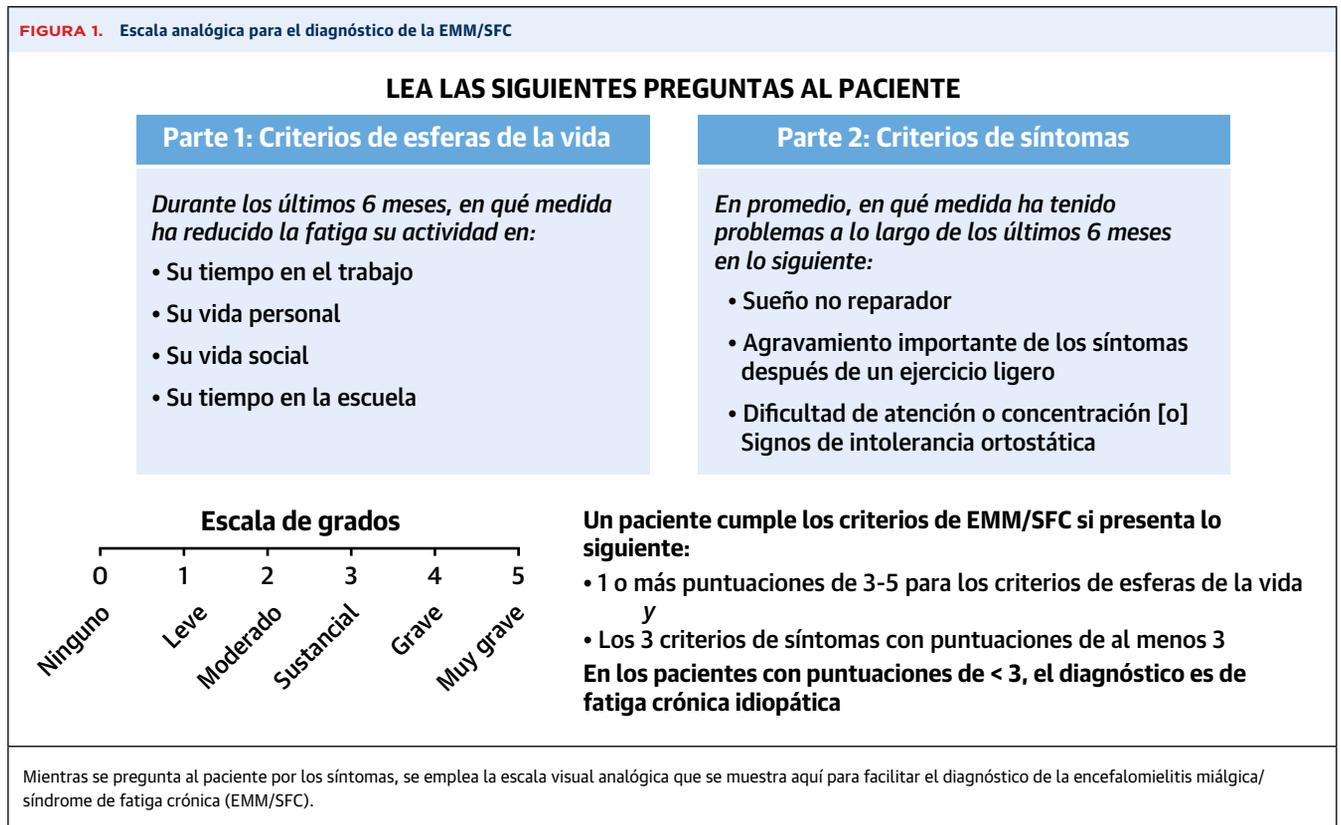
- La EMM/SFC, una entidad clínica de etiología desconocida que se caracteriza por un MPE, se diagnostica con facilidad si se siguen las guías clínicas actuales.
- Los pacientes con EMM/SFC presentan de forma característica un corazón pequeño, un volumen de eyección sistólico bajo y un volumen sanguíneo total bajo, y algunos de ellos tienen una IO.
- Serán necesarios más estudios para establecer el papel que desempeña la baja forma física en la producción de algunas de las manifestaciones de la EMM/SFC.

Dado que el diagnóstico depende de lo declarado por el propio paciente respecto a una amplia gama de síntomas, incluye, por definición, un conjunto de pacientes heterogéneo que va desde los que presentan una manifestación somática de la depresión a los que sufren una enfermedad cerebral (11). Ese es un problema clásico en medicina, que se resuelve con el establecimiento de biomarcadores que permitan una estratificación de un subgrupo de pacientes. Mientras no se disponga de esos biomarcadores, pueden usarse criterios clínicos, como el inicio súbito frente al inicio gradual de la enfermedad, para intentar reducir la heterogeneidad. Sin embargo, puesto que la enfermedad constituye en la actualidad un diagnóstico que solamente se establece cuando se han descartado las posibles causas médicas de fatiga intensa, esto es una limitación para llegar a conocer la fisiopatología y establecer tratamientos específicos.

METODOLOGÍA

Esta revisión se llevó a cabo utilizando el método PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systemic Reviews and Meta-Analysis*). Los artículos se identificaron mediante la base de datos PubMed, y la búsqueda se llevó a cabo entre el 17 de julio de 2020 y el 7 de agosto de 2020. Los términos de búsqueda fueron los siguientes: “chronic fatigue syndrome” AND “heart” OR “cardiovascular” OR “cardiac function” OR post-exertional malaise” OR “postural tachycardia syndrome” OR “physical activity” OR “exercise capacity” OR “CPET.” Una vez excluidas las publicaciones duplicadas, se examinó un total de 760 artículos. Se llevó a cabo una preselección para descartar los artículos no publicados en lengua inglesa y los que no estudiaron poblaciones adultas, así como los publicados antes de 1995. Se hicieron tres excepciones de publica-

FIGURA 1. Escala analógica para el diagnóstico de la EMM/SFC



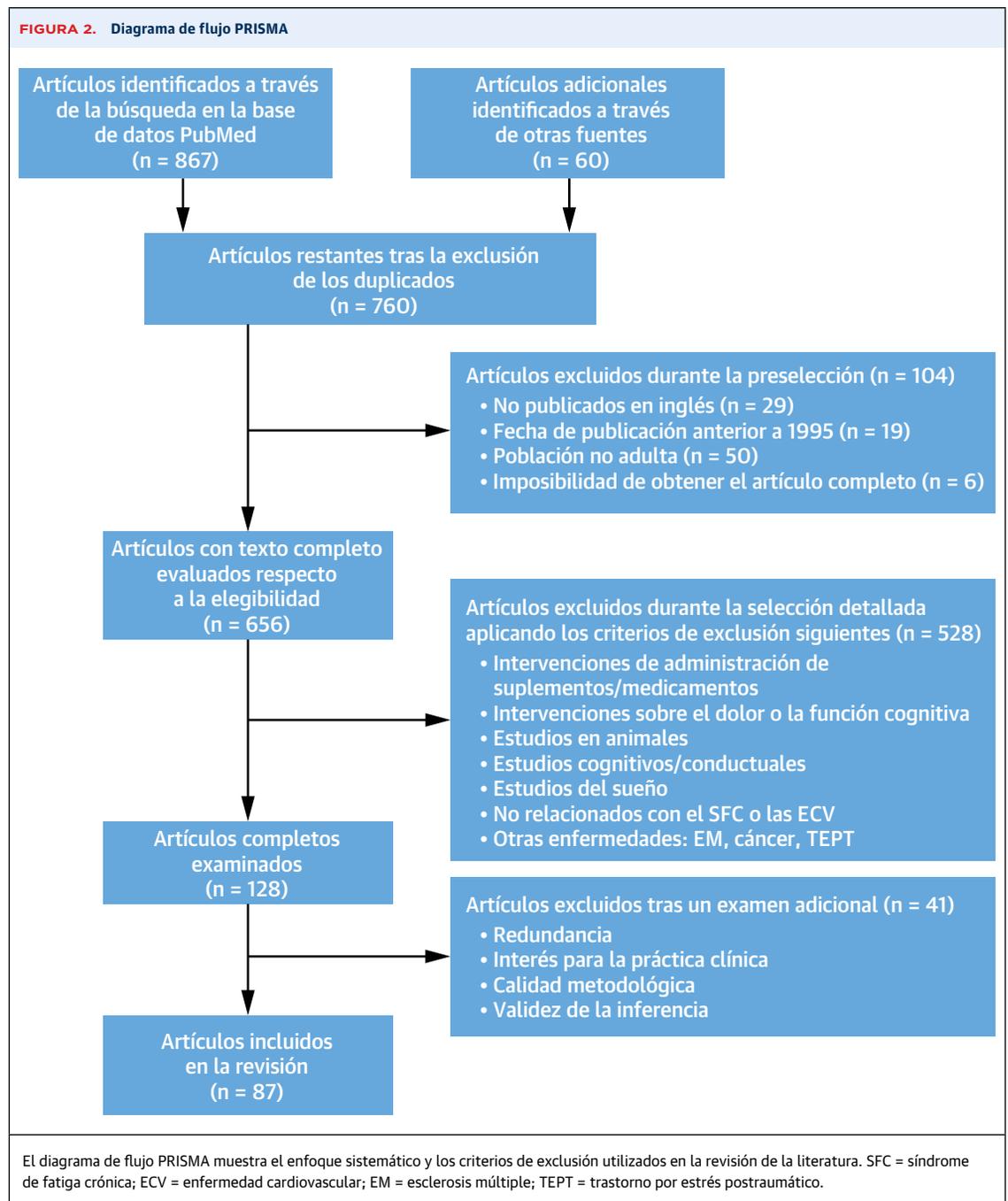
ciones anteriores que continuaban siendo pertinentes para el presente artículo. Se accedió a los 656 artículos restantes para evaluar los criterios de exclusión determinados *a priori*, que incluyeron lo siguiente: 1) estudios de intervención centrados en el dolor o en las alteraciones nutricionales, cognitivas o conductuales; 2) intervenciones con medicación o dispositivos; 3) estudios centrados en otras enfermedades, como la esclerosis múltiple, el cáncer o el trastorno por estrés postraumático; 4) estudios no relacionados con el síndrome de fatiga crónica o con la enfermedad cardiovascular; y 5) estudios en animales. Los artículos se incluyeron o excluyeron en primer lugar en función del título, en segundo lugar según lo indicado en el resumen, y luego, en tercer lugar, mediante un examen del artículo completo. En total, se consideraron para la revisión 128 artículos completos (figura 2). Se evaluaron también los artículos en lo relativo a la redundancia, interés para la práctica clínica, calidad metodológica y validez de la inferencia realizada.

CONEXIÓN CON LA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

DISFUNCIÓN CARDÍACA. Reducción del volumen sistólico. En 11 pacientes con EMM/SFC, seleccionados porque presentaban tandas de ondas T planas o inverti-

das en el registro Holter de 24 horas (12), se realizó una adquisición multisincronizada en estrés y se observó la presencia de anomalías en la fracción de eyección, el movimiento de la pared o el tamaño del corazón (13). En un estudio posterior realizado por el grupo de Natelson con el empleo de cardiografía de impedancia se observó una reducción del volumen sistólico en pacientes con EMM/SFC que se encontraban en el extremo de mayor gravedad del espectro de la enfermedad, según lo determinado por la intensidad y la frecuencia de los síntomas, en comparación con los datos de los sujetos de control sanos y sedentarios equiparables (14). Tiene especial interés el hecho de que se observara una relación inversa significativa entre el gasto cardíaco y la intensidad del MPE referida por el propio paciente, de tal manera que los pacientes con una carga de MPE progresivamente mayor mostraban una reducción progresiva del gasto cardíaco. Dado que en estos pacientes la presión arterial se mantenía, la conclusión fue que en algunos pacientes existía un estado circulatorio de bajo gasto.

Investigadores de Miami, Florida, confirmaron esta observación de un índice de eyección reducido en los pacientes con EMM/SFC que se encontraban también en el extremo de mayor gravedad del espectro de la enfermedad (nuevamente, en comparación con sujetos de control sanos sedentarios) (15). Los investigadores utilizaron los



criterios operativos de “EMM/SFC grave” que había elaborado anteriormente el grupo de Natelson (14,16); aproximadamente la mitad de los pacientes estudiados formaban parte de este grupo de enfermedad grave. Es importante señalar que el grupo de Miami observó que esta reducción estaba en función de la disminución del volumen sanguíneo, que se definió como un descenso de un 8% respecto al volumen sanguíneo total normal, y no era un problema de contractilidad cardíaca. En su análisis se introdujo una corrección respecto a los déficits de

volumen sanguíneo total para las diferencias observadas entre los grupos en cuanto al volumen cardíaco. La frecuencia con la que los sujetos mostraban una reducción del volumen sanguíneo total fue del 63% en el grupo de EMM/SFC grave, del 27% cuando había una EMM/SFC no grave y del 0% en los sujetos de control sedentarios; así pues, alrededor de la mitad de los pacientes tenían un volumen sanguíneo bajo. Los autores sugirieron que un déficit de volumen sanguíneo afectaba al aporte de oxígeno y de nutrientes, y que ello deterioraba la regulación he-

modinámica, dando lugar a fatiga y otros síntomas de EMM/SFC. Otro grupo de investigadores amplió estas observaciones y señaló no solo un menor volumen eritrocitario en los pacientes con EMM/SFC en comparación con los sujetos de control y una reducción significativa del volumen de eyección y de los volúmenes telesistólico y telediastólico, sino también una reducción de la masa de la pared telediastólica en el grupo de pacientes con EMM/SFC según lo determinado por la cardi resonancia magnética (17). Estos investigadores describieron también una buena correlación entre la masa de la pared y el volumen total y una relación negativa significativa entre el volumen plasmático y la intensidad de la fatiga.

Una posible explicación de la reducción de la masa de la pared ventricular en la EMM/SFC puede ser el tamaño total del corazón. De hecho, en el 61% de un grupo de pacientes japoneses con EMM/SFC se observó que se cumplía una definición operativa de un tamaño cardíaco pequeño (razón cardiotorácica calculada $\leq 42\%$ en la proyección anteroposterior de la radiografía de tórax). En la ecocardiografía se identificó un prolapso de la válvula mitral en un 29% de los pacientes con un corazón pequeño en comparación con el 0% en los pacientes en los que la razón cardiotorácica era superior a un 42% (18). En la evaluación cardiológica de estos pacientes se observaron anomalías: en primer lugar, alrededor de una tercera parte de los pacientes refirió disnea de esfuerzo o dolor torácico; una quinta parte presentaba signos de ECG de desviación del eje a la derecha incluido el eje vertical (eje eléctrico de 90°); y se observó una reducción significativa del volumen de eyección y de los índices cardíacos en comparación con los sujetos de control sanos (19). Algunos de estos pacientes mostraron una mejoría clínica, y en ese momento la evaluación de seguimiento mostró un tamaño cardíaco mayor y una mejora del volumen de eyección/gasto cardíaco; la inferencia obvia fue que existía una relación entre la disfunción cardíaca y la gravedad de la enfermedad (20). Otro grupo, con el empleo de espectroscopia de resonancia magnética observó una tendencia a la reducción del fosfato de creatina/trifosfato de adenosina en comparación con los sujetos de control sanos; estos autores clasificaron dicotómicamente a los pacientes en un grupo cardiometabólico cardíaco normal y un grupo de fosfato de creatina/trifosfato de adenosina bajo, y observaron que en el grupo con un deterioro cardíaco había una reducción significativa de la tasa de emisión de protones tanto máxima como inicial (21). Y aún en un estudio más, se observó una reducción de la masa cardíaca, el volumen de eyección, la fracción de eyección y el diámetro telediastólico en los pacientes con EMM/SFC (22).

Es importante señalar que la mayor parte de los estudios comentados en el texto precedente no utilizaron a personas sanas y sedentarias como sujetos de control

para determinar los cambios cardiovasculares indicados, y que la baja forma física podría explicar algunos de estos resultados. Así parece ser, al menos en parte, por lo que respecta a la reducción del volumen plasmático y el pequeño tamaño del corazón. El grupo de Levine señaló que 2 semanas de reposo en cama boca abajo produjeron unos cambios cardiovasculares similares, es decir, reducción del volumen de eyección, el volumen plasmático y la masa ventricular (23). El hecho de no utilizar sujetos de control sedentarios parece explicar la incompetencia cronotrópica descrita en varias ocasiones lo largo de los años en los pacientes con EMM/SFC al realizar una prueba de ejercicio cardi respiratorio (PECR) (24,25). Cook *et al* (26) emparejaron a pacientes con EMM/SFC con sujetos de control sedentarios sanos según el VO_2 máximo real alcanzado; con un emparejamiento cuidadoso en cuanto a la forma física, la frecuencia cardíaca durante la PECR fue igual en los pacientes y en los sujetos de control (26); este efecto ha sido reproducido recientemente en un estudio más amplio en el que se emparejó de manera similar a 99 pacientes con EMM/SFC con 99 sujetos de control sanos, y nuevamente no se observó diferencia alguna de la frecuencia cardíaca a lo largo del tiempo (Dane Cook, comunicación personal, 1 de mayo de 2021). Dado que los valores de VO_2 -máx fueron iguales en los 2 grupos en esos dos estudios, estos son los primeros resultados que permiten inferir que la baja forma física no es la responsable de la fatiga ni de otros síntomas observados en la EMM/SFC.

Aunque estos datos no respaldan la idea de que la baja forma física sea un factor causal en la génesis del complejo sintomático de la EMM/SFC, es probable que esta pueda aumentar la carga de síntomas que un paciente pueda sufrir. La baja forma física inducida por la falta de actividad puede dar lugar a una reducción del volumen sanguíneo total que afecte al volumen de eyección y dé lugar a un aumento de la actividad simpática y una reducción de la actividad parasimpática en el nodo sinusal. La atrofia cardíaca puede producirse después de tan solo 2 semanas de inactividad marcada (23). Además, la falta de actividad puede producir atrofia muscular, con una disminución de la fuerza y la resistencia musculares, alteraciones enzimáticas, disminución de la capilarización, alteraciones en la composición corporal, cambios del volumen plasmático y alteraciones de la función del sistema nervioso autónomo. Por otra parte, la baja forma física puede conducir a una inactividad aún mayor, con lo cual se intensifica la mala condición física y se entra en una espiral descendente. Así pues, la baja forma física causada por el reposo inherente a la presencia de una EMM/SFC puede explicar algunas de las supuestas anomalías cardíacas descritas anteriormente.

Tiene interés señalar que en una publicación reciente sobre el envejecimiento saludable y la función cardiovas-

cular se describe la respuesta hemodinámica al ejercicio a lo largo de 6 décadas de vida (27). Con el avance de la edad se producen cambios funcionales y estructurales que conducen a una reducción del gasto cardíaco en reposo y, puesto que la frecuencia cardíaca en reposo se mantiene generalmente inalterada, a un menor volumen de eyección. En los adultos sanos de edad avanzada, el VO_2 máximo se redujo a causa de un valor más bajo del volumen de eyección, la frecuencia cardíaca máxima y el volumen telediastólico en ejercicio máximo en presencia de unas presiones de llenado ventricular similares, lo cual sugiere una reducción de la reserva inotrópica o posiblemente una reducción de la reserva de Frank-Starling. Así pues, la respuesta al ejercicio en los pacientes con EMM/SFC no difiere de la que se observa en el envejecimiento normal.

Oldham *et al* (28) describieron la respuesta hemodinámica al ejercicio en un grupo de 619 pacientes con disnea inexplicada. Estos autores identificaron a 49 pacientes con un VO_2 máximo bajo que tenían una función biventricular normal pero con un gasto cardíaco máximo bajo, y sin hipertensión pulmonar inducida por el ejercicio. Estos pacientes presentaban una limitación por su incapacidad de aumentar las presiones de llenado durante el ejercicio, y los autores plantearon la hipótesis de que hubiera un fallo de su respuesta de Frank-Starling posiblemente como consecuencia de una vasoconstricción venosa insuficiente. En un subgrupo de 23 pacientes se aplicó una carga de líquido con solución salina normal, seguida de una segunda prueba de ejercicio. La carga de líquido produjo un aumento del gasto cardíaco y del VO_2 en un 70% de esos pacientes. Aunque en estos pacientes no se identificó la presencia de una EMM/SFC, se infiere que muchos de ellos podrían haber tenido ese diagnóstico. Tiene interés señalar que estos autores indicaron que los sujetos con una baja forma física mostraron valores superiores de la presión capilar pulmonar enclavada y la presión AD con el empleo de cargas de trabajo equiparables a las de individuos en buena forma física, si bien sus valores de GC y de VS fueron inferiores. Los pacientes en baja forma física no mostraron el fallo de precarga que se observó en los pacientes que serían más similares a los afectados por una EMM/SFC.

REDUCCIÓN DE LA PRESIÓN ARTERIAL. Se han descrito anomalías diversas de la presión arterial en este trastorno. Aunque en 1 estudio no se observaron diferencias de presión arterial entre los pacientes y los sujetos de control (29), otras investigaciones han descrito una reducción de la presión arterial determinada en un registro de 24 horas, con reducciones tanto de la presión sistólica como de la diastólica (30) o con una reducción de tan solo la presión sistólica (31). Esta reducción de la presión arterial fue más marcada durante la noche que

durante el día, y hubo una relación modesta entre el aumento de la intensidad de la fatiga y la variabilidad entre la PAS diurna y la nocturna a lo largo de 24 horas (30). Estas investigaciones llegaron a la conclusión de que “la PA baja y la regulación de la PA pueden ser factores que contribuyan de manera importante a producir la manifestación del síntoma de fatiga” (30). Aunque este grupo no utilizó a personas sanas sedentarias como sujetos de control, sí usaron a pacientes con fatiga secundaria a una cirrosis biliar primaria que diferían de los pacientes con EMM/SFC porque mostraron una reducción tan solo modesta, pero significativa, de la presión arterial sistólica a lo largo de una jornada de 24 horas. En otro estudio se observó que los pacientes tenían unas arterias más rígidas, lo cual estaba correlacionado con la presión arterial sistólica y con los niveles de proteína C reactiva (32). La disfunción del sistema nervioso autónomo comúnmente descrita en estos pacientes puede contribuir también a producir diferencias en el control de la presión arterial. Eso se comentará en el apartado siguiente.

DISFUNCIÓN DEL SISTEMA NERVIOSO AUTÓNOMO. Ha habido un gran interés por el papel que desempeña la disfunción del sistema nervioso autónomo en la EMM/SFC. Es frecuente que el dolor y la fatiga que experimentan los pacientes estén correlacionados con síntomas de disfunción del sistema nervioso autónomo. Un posible método de investigación para captar la actividad del sistema nervioso autónomo (33,34) consiste en determinar la variabilidad de la frecuencia cardíaca (VFC), lo cual permite evaluar la magnitud de la arritmia sinusal acoplada a la función respiratoria, una variable que permite cuantificar la modulación parasimpática de la frecuencia cardíaca. Se ha observado que las reducciones observadas en esta variable predicen la mortalidad por cualquier causa y los eventos cardiovasculares (35). La relación entre la actividad simpática y la VFC no es tan clara, si bien pueden hacerse algunas inferencias mediante métodos estadísticos para identificar franjas de cambio más lento de la VFC.

Natelson *et al.* han realizado diversos estudios para evaluar la VFC en la SFC. En el primero de ellos, con el empleo de una frecuencia respiratoria pautaada (un método que amplifica la actividad parasimpática acoplada a la respiración) los pacientes con EMM/SFC mostraron una reducción tanto en sedestación como en bipedestación, en comparación con los sujetos de control sanos (36). En un estudio posterior, con el empleo de una provocación ortostática de inclinación de la cabeza hacia arriba, los pacientes con EMM/SFC presentaron un intervalo medio de FR inferior al de los sujetos de control sedentarios (37), lo cual sugería la presencia de una disfunción del sistema nervioso autónomo durante los períodos de tensión gravitacional. En varios estudios se han presentado

evidencias que indican una disminución de la VFC durante el sueño en los pacientes con EMM/SFC (38,39). En el estudio de Togo y Natelson (38), se observó que la disfunción del sistema nervioso autónomo durante el sueño no REM estaba correlacionada con un sueño no reparador (relación esta que podría intensificar el síntoma frecuente de fatiga diurna en los pacientes con EMM/SFC). Un metanálisis (40) respaldó estas observaciones y señaló que los pacientes con EMM/SFC tenían un valor superior del cociente entre potencia de frecuencia baja y potencia de frecuencia alta (que se cree que refleja la actividad simpática) que los sujetos de control, así como una potencia de frecuencia alta inferior. En un estudio reciente importante se ha demostrado la existencia de una buena correlación entre los parámetros de medida de la fatiga y diversas variables de la VFC (41). Estos resultados sugieren que la VFC podría ser un parámetro de valoración objetivo útil en futuros ensayos clínicos.

INTOLERANCIA ORTOSTÁTICA. Otro síntoma frecuente en la EMM/SFC es que el paciente refiera un agravamiento de los síntomas (más problemas cognitivos, fatiga) y/o visión borrosa y aturdimiento al estar de pie (es decir, sensibilidad ortostática referida por el propio paciente). Este síntoma puede reflejar tanto la reducción antes mencionada del volumen sanguíneo como un deterioro del control del sistema nervioso autónomo. En un artículo reciente se ha descrito la presencia de síntomas referidos por el paciente compatibles con una IO en un 86% de los pacientes (42). Se ha observado que los pacientes con estos síntomas muestran una reducción de la función cognitiva después de una provocación ortostática (43). En el caso de que exista una activación del sistema simpático (un subgrupo de los pacientes con IO), otros síntomas podrían consistir en palpitaciones, dolor torácico y temblor. Aunque aproximadamente la mitad de los pacientes que refieren estos síntomas no presentan ninguna anomalía fisiológica durante la provocación ortostática, la anomalía descrita con más frecuencia es el síndrome de taquicardia postural ortostática (STPO). La presencia del STPO se identifica cuando la frecuencia cardíaca de una persona en reposo y en decúbito supino aumenta en 30 latidos/min o cuando la frecuencia cardíaca del sujeto es superior a 120 latidos/min. Varios artículos han señalado que el STPO es frecuente en la EMM/SFC y está relacionado con la intensidad de la fatiga, por lo que es importante detectarlo (42,44). En cambio, en otro artículo se indica que no hubo diferencias en la prevalencia en comparación con los sujetos de control sanos (45).

El STPO se ha descrito en un grupo muy heterogéneo de enfermedades, además de la EMM/SFC, con múltiples subtipos fisiopatológicos diferentes, que incluyen fenotipos neuropáticos, hipovolémicos, hiperadrenérgicos y de hipermovilidad asociada al síndrome de Ehlers-Danlos.

Aunque el STPO es frecuente en la EMM/SFC, no todos los pacientes con STPO presentan una EMM/SFC. Nosotros consideramos la presencia de un STPO y de cualquier otra manifestación fisiológica de IO como una forma de estratificar a los pacientes con EMM/SFC; la inferencia que hacemos es que los pacientes con manifestaciones fisiológicas de IO pueden tener un proceso fisiopatológico subyacente que les cause los síntomas de EMM/SFC en comparación con lo que ocurre en pacientes sin IO.

Varios estudios han comparado la EMM/SFC acompañada de un STPO con los casos en los que no se da esta comorbilidad. En un estudio se observó que los pacientes con un STPO eran de menor edad, referían menos fatiga y somnolencia y tenían unas puntuaciones de depresión inferiores a las de los pacientes sin STPO (46). Otro estudio se realizó de forma similar, pero observó unos niveles superiores de fatiga, una menor duración de la enfermedad y una presión arterial sistólica más baja durante la provocación ortostática (47). En otro estudio, los pacientes con un STPO presentaron una actividad de renina en plasma superior tanto en decúbito supino como en bipedestación (48). En cambio, en otro estudio realizado en el STPO (49) se señaló que, a pesar del volumen plasmático inferior observado en estos pacientes, no se observó un aumento compensatorio de la actividad de aldosterona y de renina plasmática. Por último, en un estudio reciente se observó que los pacientes que referían manifestaciones compatibles con una IO tenían un volumen sanguíneo inferior al de los que no presentaban síntomas (50).

Por lo que respecta a la edad, la tasa de STPO en los adolescentes con EMM/SFC se aproxima al 100% (51), pero la frecuencia con la que se observa es mucho menor en los pacientes adultos (5). Tiene interés un estudio reciente que señala una reducción del flujo sanguíneo cerebral al inclinar la cabeza hacia arriba en la EMM/SFC, a pesar de que no se observara signo alguno de IO (42).

En estudios anteriores se apreció una tasa elevada de hipotensión ortostática que se producía de forma tardía con la inclinación de la cabeza hacia arriba durante 45 minutos (52). Dos grupos de investigación utilizaron el mismo protocolo, pero no pudieron confirmar la existencia de diferencias de presión arterial entre los pacientes y los sujetos de control sanos durante la misma prueba de inclinación de la cabeza hacia arriba durante 45 minutos (53,54). Esta hipotensión ortostática no se observa con frecuencia en una provocación ortostática estandarizada de 10 minutos, excepto en los pacientes que están tomando antihipertensivos. En nuestra experiencia, el desmayo es infrecuente con el empleo de la provocación de 10 minutos.

Para simplificar la evaluación de los pacientes para determinar la posible presencia de IO, hemos adaptado la prueba de apoyo de 10 minutos utilizada inicialmente

por la *National Aeronautics and Space Administration* para evaluar este problema en los astronautas a su regreso (55). Para ello, con el paciente en decúbito supino, determinamos la presión arterial, la frecuencia cardíaca, la frecuencia respiratoria y el CO₂ teleespiratorio una vez por minuto durante varios minutos después de dar al paciente el tiempo suficiente para que estos indicadores fisiológicos alcancen su valor basal; a continuación, pedimos al paciente que se apoye en una pared con los pies juntos y tocando la pared solamente con los omóplatos, y determinamos las mismas variables una vez por minuto durante 10 minutos.

Con el empleo de esta misma prueba de 10 minutos, 1 estudio reciente ha observado que se produce una reducción de la presión del pulso durante la segunda mitad de la prueba de apoyo en los pacientes que han presentado la enfermedad durante < 4 años; se cree que esto constituye un indicador indirecto de la reducción del volumen sanguíneo (56). Una de las razones por la que algunos grupos no han detectado que el STPO sea un problema frecuente en la EMM/SFC puede ser la posible existencia de una forma alternativa de IO. Concretamente, varios grupos han descrito el síndrome de hipocapnia postural ortostática (SHPO) (5,57). Nuestro propio estudio indicó que el SHPO se produce con más frecuencia que el STPO (5). Ocon *et al.* (58) han puesto de manifiesto que el SHPO aparece en primer lugar y es el impulsor de la aparición del STPO. Estos investigadores han demostrado también que, mientras se aplica la provocación ortostática, las capacidades de procesamiento cognitivo de los adultos jóvenes sufren un deterioro (58), pero no se produce ningún cambio en el flujo sanguíneo cerebral. Un resultado negativo importante es que se descartó que la ansiedad fuera un factor causante del STPO (59) o del SHPO (5).

El mecanismo a través del que se produce la IO continúa siendo un objetivo importante para la investigación. En la provocación ortostática, el cambio de postura causa una desviación del volumen plasmático, con una acumulación venosa causada por la gravedad, que conduce a un descenso transitorio del retorno venoso. Esto da lugar a una disminución del gasto cardíaco y de la presión arterial, que tiene dos consecuencias: descarga de los barorreceptores con posterior estimulación simpática para aumentar la frecuencia cardíaca, vasoconstricción y retorno venoso y/o activación de quimiorreceptores que producen una hiperpnea que posiblemente empuja la sangre hacia el interior del tórax. Estos mecanismos compensatorios están deteriorados en el STPO y el SHPO.

Una posible causa de esta disregulación de las respuestas es la hipovolemia sistémica, cuya presencia fue descrita en la EMM/SFC hace muchos años por Streeten y Scullard (60). Joyner y Masuki (61) llegaron a la conclusión de que las manifestaciones fisiológicas de la IO son idénticas a las que se observan en situaciones que produ-

cen una baja forma física notable. Esta conclusión debe matizarse teniendo en cuenta la necesidad de realizar estudios en los que se compare la respuesta fisiológica a la provocación ortostática en estos pacientes con la observada en sujetos de control sedentarios emparejados según sus características. Es importante señalar que existen datos que indican que un programa de mejora suave de la forma física puede mejorar la capacidad de trabajo en la EMM/SFC así como la salud referida por los pacientes (62).

Otro factor de riesgo para la IO (en especial para el STPO) es la coexistencia de la forma de hipermovilidad del síndrome de Ehlers-Danlos (63). Ello se define de manera operativa mediante la puntuación de Beighton como la presencia de hiperflexibilidad en 5 lugares del cuerpo junto con la presencia de artralgia en al menos 4 articulaciones. La evaluación adicional incluye los antecedentes familiares de hipermovilidad con dolor articular, así como los antecedentes de problemas osteomusculares (por ejemplo, dolor de larga evolución, luxaciones) y los signos de problemas del tejido conjuntivo en todo el cuerpo (por ejemplo, hipermovilidad cutánea, hernias, prolapso). Los trastornos cardíacos y vasculares que se producen en el síndrome de Ehlers-Danlos incluyen disfunciones de las válvulas y los vasos sanguíneos, como el prolapso de la válvula mitral y la dilatación de la raíz aórtica. Se sabe que la fatiga es un síntoma manifestado con frecuencia por los pacientes con síndrome de Ehlers-Danlos (64), y, en consecuencia, más del 82% de los pacientes con un síndrome de Ehlers-Danlos del tipo de hipermovilidad cumplieron los criterios diagnósticos de la EMM/SFC (65).

Considerados como grupo, los pacientes con EMM/SFC presentan unos niveles de noradrenalina en sangre elevados en comparación con los sujetos de control cuando se aplica una provocación ortostática (66). Cuando la activación de los barorreceptores produce una activación simpática excesiva, puede producirse una respuesta hipertensiva a la provocación ortostática, es decir, en un paciente sin antecedentes de hipertensión. Esta forma "hiperadrenérgica" del STPO puede tener otros síntomas relacionados con el corazón (67). Gibbons *et al.* (68) utilizaron la existencia de una neuropatía de fibras pequeñas y una elevación de los umbrales sensitivos en el pie para definir un grupo de pacientes con STPO como neuropáticos. Obsérvese que los pacientes del grupo no neuropático muestran signos de aumento de la actividad simpática en la maniobra de Valsalva.

Estos estudios sobre los mecanismos que sugieren posibles subgrupos de causas de IO plantean nuevas preguntas para la investigación futura. Un problema crucial es la falta de un estudio que evalúe todos los posibles subgrupos en una serie amplia de pacientes, con resultados de las pruebas ortostáticas. Por ejemplo, la posibili-

dad de que los pacientes con una biopsia normal para la neuropatía de fibras pequeñas sean los que muestran una respuesta de presión arterial exagerada a la inclinación de la cabeza hacia arriba, es decir, la forma hiperdrenérgica. Y, naturalmente, una cuestión pendiente de resolver es la de si el volumen sanguíneo de los pacientes de estos grupos es normal o está reducido.

MALESTAR POSTEJERCICIO. Una característica clave de la EMM/SFC es el empeoramiento de una amplia gama de síntomas que constituyen la EMM/SFC después de un esfuerzo físico o incluso cognitivo de carácter relativamente menor. Este MPE es frecuente en la EMM/SFC y se cree que es una condición *sine qua non* para la presencia de la enfermedad (3,69). Sorprendentemente, la mayor parte de los datos sobre el MPE proceden de lo indicado por los propios pacientes en un momento distinto del de la aparición real del episodio de MPE. En 1 estudio, un 11% de los pacientes indicaron que había transcurrido un período de como mínimo 24 horas, y la mayor parte de ellos refirieron una duración de los síntomas de como mínimo un día (70). Otro estudio, en el que se utilizó un enfoque epidemiológico, señaló que la mayoría de los pacientes refirieron un empeoramiento de los síntomas que se produjo en un plazo de 2 días tras el ejercicio, y tan solo un 9% indicaron un intervalo de tiempo de como mínimo 5 días antes de que esto sucediera (71). Un grupo de investigadores evaluó a pacientes con MPE una semana después de la realización de una PECR; los pacientes describieron retrospectivamente haber tenido un aumento considerable de los síntomas de EMM/SFC, a menudo de una duración de varios días, que no se observó en los sujetos de control (72). Los pacientes que respondieron al cuestionario *Profile of Mood State* después de la PECR describieron mayor fatiga, dolor y síntomas cognitivos a lo largo de los 3 días de obtención de datos, en comparación con los valores previos a la PECR (73). En cambio, el grupo de Natelson, con el empleo de actigrafía (74) y notificación de los síntomas en tiempo real con el empleo de un ordenador en forma de reloj (75), observaron un retraso de 6 días antes de la reducción de la actividad y el agravamiento de los síntomas después de la realización de la PECR. Así pues, estos estudios confirmaron la aparición de un MPE después del ejercicio, pero señalaron la existencia de un intervalo de tiempo más prolongado hasta la aparición de signos objetivos de su presencia. La variabilidad existente en los resultados de estos diversos estudios sugiere que el MPE puede mostrar diferencias tanto en su intensidad como en su evolución temporal, tal como ha señalado el informe del *Institute of Medicine* sobre la EMM/SFC (3). Otro artículo reciente ha indicado que el MPE es más grave en los pacientes con niveles elevados de lactato en la situación inicial (≥ 2 mmol/l) (76); la confirmación de este resulta-

do será importante. Otro enfoque que ha generado mucho interés ha sido el de utilizar el ejercicio para desencadenar el MPE.

USO DE LA PECR PARA EVALUAR EL MPE. Se han propuesto dos PECR como técnica mediante la cual diagnosticar y cuantificar el MPE en los pacientes con EMM/SFC (77-82). Las pruebas máximas se realizan en 2 días consecutivos en un período de 24 horas. El hecho de no estar familiarizados con las pruebas de PECR y la novedad inherente a su aplicación por primera vez pueden conducir a una variabilidad en las mediciones fisiológicas obtenidas durante esta prueba y a una mejora al repetirla. Sin embargo, no ocurrió así en el caso de los pacientes con EMM/SFC, en los que se puso de manifiesto una reducción del consumo máximo de oxígeno ($VO_{2\text{-máx}}$) y un inicio más temprano del umbral de anaerobiosis, definido como el consumo de oxígeno al umbral ventilatorio (VO_{2UV}). Los autores infirieron que estos cambios eran una manifestación metabólica del MPE, pero no se ha obtenido aún una demostración de la existencia de una relación directa.

Con el ejercicio, se hace necesario un aumento del aporte de oxígeno al músculo esquelético que está realizando el trabajo. El gasto cardíaco, la función pulmonar, la concentración de hemoglobina, la capacidad vasodilatadora de los vasos sanguíneos y el metabolismo del músculo son todos ellos factores clave para determinar la disponibilidad de oxígeno. En los individuos normales sanos, la principal limitación para la realización del ejercicio es la capacidad de aumentar el gasto cardíaco, que se consigue mediante la aceleración de la frecuencia cardíaca, el aumento de la contractilidad gracias a la estimulación por catecolaminas, y el aumento del volumen de eyección a través del mecanismo de Frank-Starling. En ausencia de una incompetencia cronotrópica o de insuficiencia cardíaca, la hipovolemia puede tener una repercusión en el aumento del gasto cardíaco durante el ejercicio. El consumo de oxígeno al umbral de anaerobiosis o de ventilación (VO_{2UV}) es el punto en el que la producción de dióxido de carbono aumenta en relación con el $VO_{2\text{-máx}}$, y es necesario lactato producido a través de la glucólisis (es decir, el metabolismo anaerobio) para satisfacer las demandas metabólicas que no pueden ser sostenidas por mecanismos oxidativos (metabolismo aerobio) por sí solos (83).

La reducción del $VO_{2\text{-máx}}$ y del VO_{2UV} el día 2 de los estudios de 2 PECR en la EMM/SFC puede ser un marcador biológico de la EMM/SFC (77,79). Sin embargo, muchos de estos estudios no dispusieron de un grupo de control comparable, que los investigadores consideraron que no era necesario ya que ninguna de estas dos variables se reduce al repetir la PECR en las personas normales. No obstante, continúa existiendo la duda de si los

sujetos de control sedentarios y en baja forma física presentarán la misma respuesta a las 2 PECR que la que se observa en los sujetos de control sanos más activos.

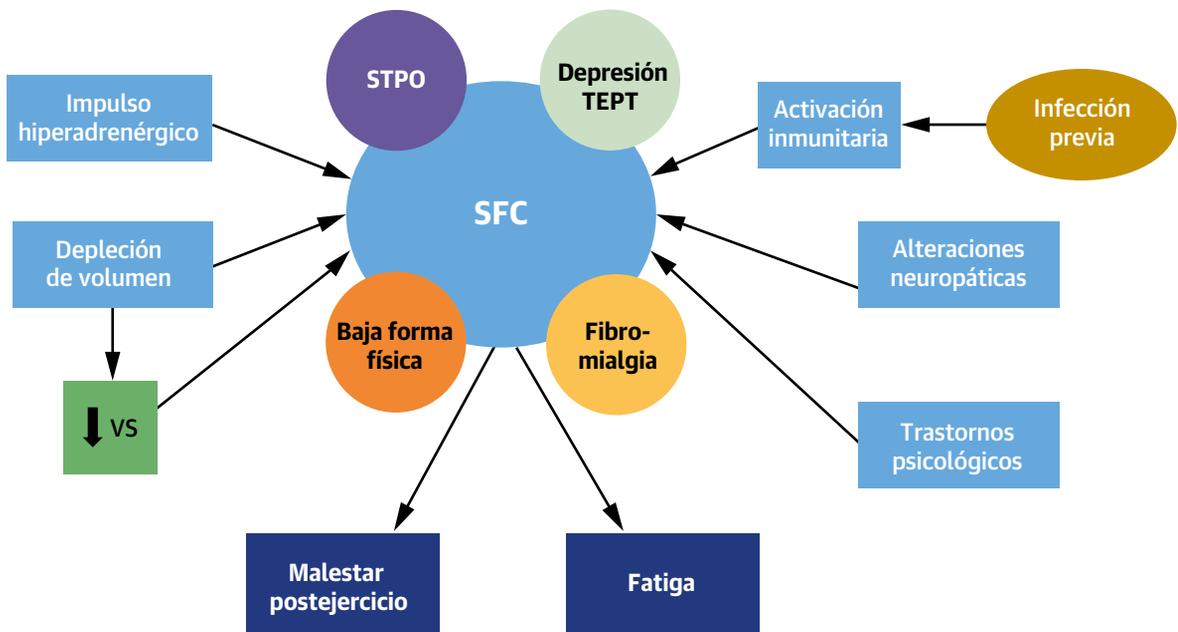
Aunque se observaron resultados similares con una disminución del VO₂-máx y el VO_{2UV} en estudios posteriores (80,81), en investigaciones más recientes no se observó una reducción en el VO₂-máx del día 2, pero continuó habiendo reducciones del VO_{2UV} (81,82). Muy recientemente, un estudio de Noruega ha señalado que el lactato arterial en la PECR del día 2 aumentó al VO_{2UV} en comparación con la PECR del día 1, mientras que se redujo en los sujetos de control sanos (84), lo cual confirma nuevamente la existencia de una anomalía metabólica en la EMM/SFC. Y otro estudio reciente indica que después de la PECR del día 2, las mujeres tendieron a mostrar una discapacidad progresiva que fue paralela a la gravedad inicial de la enfermedad (85). Algunos investigadores (82) atribuyeron la falta de uniformidad de los datos a las diferencias existentes en la intensidad del ejercicio de los pacientes, es decir, al hecho de no poder alcanzar el ejercicio máximo en el día 2. Serán necesarias más investigaciones clínicas para determinar si las pruebas de ejercicio cardiorrespiratorio seriadas pueden constituir una herramienta objetiva para evaluar el MPE y los mecanismos del MPE inducido por el ejercicio no se han determinado todavía (86).

ESTADO ACTUAL DE LA CIENCIA Y PERSPECTIVAS FUTURAS

Dado que la EMM/SFC se diagnostica en función de criterios clínicos, es un síndrome que, de modo muy parecido a lo que ocurre en la insuficiencia cardíaca congestiva, se demostrará que tiene múltiples causas (**ilustración central**). Uno de los revisores de este artículo sugirió que tal vez cabría prever que los trastornos crónicos que limitan la actividad (dolor generalizado o insomnio) produjeran una fatiga intensa y quizás una IO. Dicho revisor sugirió la realización de estudios longitudinales en pacientes jóvenes con EMM/SFC para determinar si las alteraciones cardíacas que se describen aquí se dan o no en el paciente con menos síntomas y qué sucede en las diversas anomalías cardiovasculares cuando la enfermedad muestra oscilaciones a lo largo del tiempo. Hasta la fecha tan solo se han realizado estudios transversales. Los resultados de un estudio longitudinal de ese tipo podrían eliminar algunos de los factores causantes de confusión en nuestra base de conocimientos actual.

La falta de biomarcadores o de signos anatomopatológicos en los órganos ha llevado a la interpretación de que la EMM/SFC pudiera ser una manifestación somática de diagnósticos psiquiátricos como la ansiedad o la depresión mayor. Sin embargo, la base orgánica de la mayor

ILUSTRACIÓN CENTRAL Esquema de los síntomas de la encefalomiелitis miálgica/síndrome de fatiga crónica



Natelson, B.H. et al. *J Am Coll Cardiol.* 2021;78(10):1056-1067.

Representación esquemática de los síntomas de la encefalomiелitis miálgica/síndrome de fatiga crónica (EMM/SFC). STPO = síndrome de taquicardia postural ortostática; TEPT = trastorno por estrés postraumático; VS = volumen sistólico.

parte de los casos de EMM/SFC se ve respaldada por lo que estamos viendo actualmente durante la pandemia de enfermedad por coronavirus de 2019 (COVID-19). En un estudio de la pandemia de SARS de 2003 se señaló que un 27% de los 1994 casos cumplieron los criterios de la EMM/SFC (87). De manera coherente con lo indicado por este estudio, actualmente estamos viendo a muchos pacientes con una afectación relativamente leve por la infección aguda de la COVID-19, pero que describen síntomas compatibles con el diagnóstico de EMM/SFC; muchos de esos pacientes tienen también manifestaciones fisiológicas de IO. Una comparación de los pacientes con una EMM/SFC aparecida después de la COVID-19 con los pacientes en los que la enfermedad no se asocia a una infección de COVID-19 debería ayudarnos a comprender mejor la fisiopatología de ambas situaciones.

CONCLUSIONES

Hay alteraciones cardiovasculares que se asocian a la EMM/SFC, como la reducción del volumen de eyección y del gasto cardíaco en reposo, la reducción del volumen

sanguíneo total y la alteración de la variabilidad de la frecuencia cardíaca con hipotensión postural. Estas alteraciones cardiovasculares pueden contribuir a producir los síntomas y la debilitación que se asocian a este trastorno. Serán necesarias nuevas investigaciones para evaluar si estas alteraciones cardiovasculares se asocian a la fatiga intensa y el MPE de la EMM/SFC y de qué modo lo hace, así como el papel que desempeña la baja forma física en el mantenimiento de los síntomas a lo largo del tiempo.

APOYO DE FINANCIACIÓN Y DECLARACIONES DE INTERESES DE LOS AUTORES

Los autores no tienen ninguna relación que declarar que sea relevante respecto al contenido de este artículo.

DIRECCIÓN PARA LA CORRESPONDENCIA: Dr Danielle L. Brunjes, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, One Gustave L Levy Place, Box 1030, New York, New York 10029, Estados Unidos. Correo electrónico: Danielle.brunjes@mountsinai.org. Twitter: @BrunjesDanielle.

BIBLIOGRAFÍA

1. Jason LA, Richman JA, Rademaker AW, et al. A community-based study of chronic fatigue syndrome. *Arch Intern Med.* 1999;159:2129-2137.
2. Reyes M, Nisenbaum R, Hoaglin DC, et al. Prevalence and incidence of chronic fatigue syndrome in Wichita, Kansas. *Arch Intern Med.* 2003;163(13):1530-1536.
3. IOM. Beyond myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: redefining an illness. *Mil Med.* 2015;180(7):721-723. <https://doi.org/10.7205/MILMED-D-15-00085>
4. Green J, Romei J, Natelson BH. Stigma and chronic fatigue syndrome. *Journal of Chronic Fatigue Syndrome.* 1999;5(2):63-75.
5. Natelson BH, Intriligator R, Cherniack NS, Chandler HK, Stewart JM. Hypocapnia is a biological marker for orthostatic intolerance in some patients with chronic fatigue syndrome. *Dyn Med.* 2007;6:2.
6. Ciccone DS, Natelson BH. Comorbid illness in the chronic fatigue syndrome: A test of the single syndrome hypothesis. *Psychosom Med.* 2003;62(2):268-275.
7. Natelson BH, Lin J-MS, Lange G, Khan S, Stegner A, Unger ER. The effect of comorbid medical and psychiatric diagnoses on chronic fatigue syndrome. *Ann Med.* 2019;51(7-8):371-378.
8. Murphy B, Le Grande M, Alvarenga M, Worcester M, Jackson A. Anxiety and depression after a cardiac event: prevalence and predictors. *Front Psychol.* 2019;10:3010.
9. McManimen SL, Devendorf AR, Brown AA, Moore BC, Moore JH, Jason LA. Mortality in patients with myalgic encephalomyelitis and chronic fatigue syndrome. *Fatigue.* 2016;4(4):195-207.
10. Castro-Marrero J, Zaragozá MC, Domingo JC, Martínez-Martínez A, Alegre J, von Schacky C. Low omega-3 index and polyunsaturated fatty acid status in patients with chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 2018;139:20-24.
11. Natelson BH, Mao X, Stegner AJ, et al. Multimodal and simultaneous assessments of brain and spinal fluid abnormalities in chronic fatigue syndrome and the effects of psychiatric comorbidity. *J Neurol Sci.* 2017;375:411-416.
12. 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(5):1417-1421.
13. Dworkin HJ, Lawrie C, Bohdiewicz P, Lerner AM. Abnormal left ventricular myocardial dynamics in eleven patients with chronic fatigue syndrome. *Clin Nucl Med.* 1994;19(8):675-677.
14. Peckerman A, LaManca JJ, Dahl K, Qureshi B, Natelson BH. Abnormal impedance cardiography predicts symptom severity in chronic fatigue syndrome. *Am J Med Sci.* 2003;326(2):55-60.
15. Hurwitz BE, Coryell VT, Parker M, et al. Chronic fatigue syndrome: illness severity, sedentary lifestyle, blood volume and evidence of diminished cardiac function. *Clin Sci (Lond).* 2009;118(2):125-135.
16. Nelson JJ, Natelson BH, Peckerman A, et al. Medical follow up of Gulf Veterans with severe medically unexplained fatigue: a preliminary study. *Mil Med.* 2001;166:1107-1109.
17. Newton JL, Finkelmeyer A, Petrides G, et al. Reduced cardiac volumes in chronic fatigue syndrome associate with plasma volume but not length of disease: a cohort study. *Open Heart.* 2016;3(1):e000381.
18. Miwa K, Fujita M. Small heart syndrome in patients with chronic fatigue syndrome. *Clin Cardiol.* 2008;31(7):328-333.
19. Miwa K, Fujita M. Cardiovascular dysfunction with low cardiac output due to a small heart in patients with chronic fatigue syndrome. *Intern Med (Tokyo, Japan).* 2009;48(21):1849-1854.
20. 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(1):29-35.
21. 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(7):608-615.
22. Olimulder MA, Galjee MA, Wagenaar LJ, et al. Chronic fatigue syndrome in women assessed with combined magnetic resonance imaging. *Neth Heart J.* 2016;24(12):709-716.
23. Levine BD, Zuckerman JH, Pawelczyk JA. Cardiac atrophy after bed-rest deconditioning - a nonneural mechanism for orthostatic intolerance. *Circulation.* 1997;96(2):517-525.
24. De Becker P, Roeykens J, Reynders M, McGregor N, De Meirleir K. Exercise capacity in chronic fatigue syndrome. *Arch Intern Med.* 2000;160(21):3270-3277.
25. Davenport TE, Lehnen M, Stevens SR, VanNess JM, Stevens J, Snell CR. Chronotropic intolerance: an overlooked determinant of symptoms and activity limitation in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome? *Front Pediatr.* 2019;7:82.

26. Cook DB, Nagelkirk PR, Poluri A, Mores J, Natelson BH. The influence of aerobic fitness and fibromyalgia on cardiorespiratory and perceptual responses to exercise in patients with chronic fatigue syndrome. *Arthritis Rheum.* 2006;54(10):3351-3362.
27. Pandey A, Kraus WE, Brubaker PH, Kitzman DW. Healthy aging and cardiovascular function: invasive hemodynamics during rest and exercise in 104 healthy volunteers. *J Am Coll Cardiol HF.* 2020;8(2):111-121.
28. Oldham WM, Lewis GD, Opatowsky AR, Waxman AB, Systrom DM. Unexplained exertional dyspnea caused by low ventricular filling pressures: results from clinical invasive cardiopulmonary exercise testing. *Pulm Circ.* 2016;6(1):55-62.
29. Duprez DA, De Buyzere ML, Drieghe B, et al. Long- and short-term blood pressure and RR-interval variability and psychosomatic distress in chronic fatigue syndrome. *Clin Sci.* 1998;94(1):57-63.
30. Newton JL, Sheth A, Shin J, et al. Lower ambulatory blood pressure in chronic fatigue syndrome. *Psychosom Med.* 2009;71(3):361-365.
31. Bozzini S, Albergati A, Capelli E, et al. Cardiovascular characteristics of chronic fatigue syndrome. *Biomed Rep.* 2018;8(1):26-30.
32. Spence VA, Kennedy G, Belch JJ, Hill A, Khan F. Low-grade inflammation and arterial wave reflection in patients with chronic fatigue syndrome. *Clin Sci (Lond).* 2008;114(8):561-566.
33. Bertson GG, Bigger Jr JT, Eckberg DL, et al. Heart rate variability: origins, methods, and interpretive caveats. *Psychophysiology.* 1997;34(6):623-648.
34. Cygankiewicz I, Zareba W. Heart rate variability. *Handb Clin Neurol.* 2013;117:379-393.
35. Fang SC, Wu YL, Tsai PS. Heart rate variability and risk of all-cause death and cardiovascular events in patients with cardiovascular disease: a meta-analysis of cohort studies. *Biol Res Nurs.* 2020;22(1):45-56.
36. Sisto SA, Tapp W, Drastal S, et al. Vagal tone is reduced during paced breathing in patients with the chronic fatigue syndrome. *Clin Auton Res.* 1995;5(3):139-143.
37. Yamamoto Y, LaManca JJ, Natelson BH. A measure of heart rate variability is sensitive to orthostatic challenge in women with chronic fatigue syndrome. *Exp Biol Med (Maywood).* 2003;228(2):167-174.
38. Togo F, Natelson BH. Heart rate variability during sleep and subsequent sleepiness in patients with chronic fatigue syndrome. *Auton Neurosci.* 2013;176(1-2):85-90.
39. Boneva RS, Decker MJ, Maloney EM, et al. Higher heart rate and reduced heart rate variability persist during sleep in chronic fatigue syndrome: a population-based study. *Auton Neurosci.* 2007;137(1-2):94-101.
40. Nelson MJ, Bahl JS, Buckley JD, Thomson RL, Davison K. Evidence of altered cardiac autonomic regulation in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2019;98(43):e17600.
41. Escorihuela RM, Capdevila L, Castro JR, et al. Reduced heart rate variability predicts fatigue severity in individuals with chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis. *J Transl Med.* 2020;18(1):4.
42. van Campen CLMC, Verheugt FWA, Rowe PC, Visser FC. Cerebral blood flow is reduced in ME/CFS during head-up tilt testing even in the absence of hypotension or tachycardia: A quantitative, controlled study using Doppler echography. *Clin Neurophysiol Pract.* 2020;5:50-58.
43. van Campen C, Rowe PC, Verheugt FWA, Visser FC. Cognitive function declines following orthostatic stress in adults with myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS). *Front Neurosci.* 2020;14:688.
44. Hoad A, Spickett G, Elliott J, Newton J. Postural orthostatic tachycardia syndrome is an under-recognized condition in chronic fatigue syndrome. *QJM.* 2008;101(12):961-965.
45. Roerink ME, Lenders JW, Schmits IC, et al. Postural orthostatic tachycardia is not a useful diagnostic marker for chronic fatigue syndrome. *J Intern Med.* 2017;281(2):179-188.
46. Lewis I, Pairman J, Spickett G, Newton JL. Clinical characteristics of a novel subgroup of chronic fatigue syndrome patients with postural orthostatic tachycardia syndrome. *J Intern Med.* 2013;273(5):501-510.
47. Reynolds GK, Lewis DP, Richardson AM, Lidbury BA. Comorbidity of postural orthostatic tachycardia syndrome and chronic fatigue syndrome in an Australian cohort. *J Intern Med.* 2014;275(4):409-417.
48. Okamoto LE, Raj SR, Peltier A, et al. Neurohumoral and haemodynamic profile in postural tachycardia and chronic fatigue syndromes. *Clin Sci (Lond).* 2012;122(4):183-192.
49. Raj SR, Biaggioni I, Yamhure PC, et al. Renin-aldosterone paradox and perturbed blood volume regulation underlying postural tachycardia syndrome. *Circulation.* 2005;111(13):1574-1582.
50. van Campen C, Rowe PC, Visser FC. Blood volume status in ME/CFS correlates with the presence or absence of orthostatic symptoms: preliminary results. *Front Pediatr.* 2018;6:352.
51. Stewart JM, Gewitz MH, Weldon A, Arlievsky N, Li K, Munoz J. Orthostatic intolerance in adolescent chronic fatigue syndrome. *Pediatrics.* 1999;103(1):116-121.
52. Bou-Holaigah I, Rowe PC, Kan J, Calkins H. The relationship between neurally mediated hypotension and the chronic fatigue syndrome. *JAMA.* 1995;274(12):961-967.
53. LaManca JJ, Peckerman A, Walker J, et al. Cardiovascular response during head-up tilt in chronic fatigue syndrome. *Clin Physiol.* 1999;19(2):111-120.
54. Jones JF, Nicholson A, Nisenbaum R, et al. Orthostatic instability in a population-based study of chronic fatigue syndrome. *Am J Med.* 2005;118:1415.
55. Bungo MW, Charles JB, Johnson Jr PC. Cardiovascular deconditioning during space flight and the use of saline as a countermeasure to orthostatic intolerance. *Aviat Space Environ Med.* 1985;56(10):985-990.
56. Lee J, Vernon SD, Jeys P, et al. Hemodynamics during the 10-minute NASA Lean Test: evidence of circulatory decompensation in a subset of ME/CFS patients. *J Transl Med.* 2020;18(1):314.
57. Naschitz JE, Rosner I, Rozenbaum M, et al. The capnography head-up tilt test for evaluation of chronic fatigue syndrome. *Semin Arthritis Rheum.* 2000;30(2):79-86.
58. Ocon AJ, Messer ZR, Medow MS, Stewart JM. Increasing orthostatic stress impairs neurocognitive functioning in chronic fatigue syndrome with postural tachycardia syndrome. *Clin Sci (Lond).* 2012;122(5):227-238.
59. Masuki S, Eisenach JH, Johnson CP, et al. Excessive heart rate response to orthostatic stress in postural tachycardia syndrome is not caused by anxiety. *J Appl Physiol (1985).* 2007;102(3):896-903.
60. Stretten DHP, Scullard TF. Excessive gravitational blood pooling caused by impaired venous tone is the predominant non-cardiac mechanism of orthostatic intolerance. *Clin Sci (Lond).* 1996;90:277-285.
61. Joyner MJ, Masuki S. POTS versus deconditioning: the same or different? *Clin Auton Res.* 2008;18(6):300-307.
62. Wallman KE, Morton AR, Goodman C, Grove R, Guillfoyle AM. Randomised controlled trial of graded exercise in chronic fatigue syndrome. *Med J Aust.* 2004;180(9):444-448.
63. Roma M, Marden CL, De Wandele I, Franco-mano CA, Rowe PC. Postural tachycardia syndrome and other forms of orthostatic intolerance in Ehlers-Danlos syndrome. *Auton Neurosci.* 2018;215:89-96.
64. De Wandele I, Rombaut L, Malfait F, De Backer T, De Paeppe A, Calders P. Clinical heterogeneity in patients with the hypermobility type of Ehlers-Danlos Syndrome. *Res Dev Disabil.* 2013;34(3):873-881.
65. Castori M, Celletti C, Camerota F, Grammatico P. Chronic fatigue syndrome is commonly diagnosed in patients with Ehlers-Danlos syndrome hypermobility type/joint hypermobility syndrome. *Clin Exp Rheumatol.* 2011;29(3):597-598.
66. Stretten DH. Role of impaired lower-limb venous innervation in the pathogenesis of the chronic fatigue syndrome. *Am J Med Sci.* 2001;321(3):163-167.
67. Kanjwal K, Saeed B, Karabin B, Kanjwal Y, Grubb BP. Clinical presentation and management of patients with hyperadrenergic postural orthostatic tachycardia syndrome. A single center experience. *Cardiol J.* 2011;18(5):527-531.
68. Gibbons CH, Bonyhay I, Benson A, Wang N, Freeman R. Structural and functional small fiber abnormalities in the neuropathic postural tachycardia syndrome. *PLoS One.* 2013;8(12):e84716.
69. Brown A, Jason LA. Meta-analysis investigating post-exertional malaise between patients and controls. *J Health Psychol.* 2020;25(13-14):2053-2071.
70. Chu L, Valencia IJ, Garvert DW, Montoya JG. Deconstructing post-exertional malaise in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: A patient-centered, cross-sectional survey. *PLoS One.* 2018;13(6):e0197811.

71. Holtzman CS, Bhatia S, Cotler J, Jason LA. Assessment of post-exertional malaise (PEM) in patients with myalgic encephalomyelitis (ME) and chronic fatigue syndrome (CFS): a patient-driven survey. *Diagnosics (Basel)*. 2019;9(1):26. <https://doi.org/10.3390/diagnostics9010026>
72. VanNess JM, Stevens SR, Bateman L, Stiles TL, Snell CR. Postexertional malaise in women with chronic fatigue syndrome. *J Womens Health (Larchmt)*. 2010;19(2):239-244.
73. Meyer JD, Light AR, Shukla SK, et al. Postexertion malaise in chronic fatigue syndrome: symptoms and gene expression. *Fatigue: Biomed Health Behav*. 2013;1(4):190-209.
74. Sisto SA, Tapp WN, LaManca JJ, et al. Physical activity before and after exercise in women with chronic fatigue syndrome. *QJM*. 1998;91(7):465-473.
75. Yoshiuchi K, Cook DB, Ohashi K, et al. A real-time assessment of the effect of exercise in chronic fatigue syndrome. *Physiol Behav*. 2007;92(5):963-968.
76. Ghali A, Lacout C, Ghali M, et al. Elevated blood lactate in resting conditions correlate with post-exertional malaise severity in patients with Myalgic encephalomyelitis/Chronic fatigue syndrome. *Sci Rep*. 2019;9(1):18817.
77. VanNess JM, Snell CR, Stevens SR. Diminished cardiopulmonary capacity during post-exertional malaise. *J Chr Fatigue Syndr*. 2007;14(2):77-85.
78. Vermeulen RC, Kurk RM, Visser FC, Sluiter W, Scholte HR. Patients with chronic fatigue syndrome performed worse than controls in a controlled repeated exercise study despite a normal oxidative phosphorylation capacity. *J Transl Med*. 2010;8:93.
79. Snell CR, Stevens SR, Davenport TE, VanNess JM. Discriminative validity of metabolic and workload measurements for identifying people with chronic fatigue syndrome. *Phys Ther*. 2013;93(11):1484-1492.
80. Keller BA, Pryor JL, Giloteaux L. Inability of myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome patients to reproduce VO₂ peak indicates functional impairment. *J Transl Med*. 2014;12:104.
81. Hodges LD, Nielsen T, Baken D. Physiological measures in participants with chronic fatigue syndrome, multiple sclerosis and healthy controls following repeated exercise: a pilot study. *Clin Physiol Funct Imaging*. 2018;38(4):639-644.
82. Nelson MJ, Buckley JD, Thomson RL, Clark D, Kwiatek R, Davison K. Diagnostic sensitivity of 2-day cardiopulmonary exercise testing in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. *J Transl Med*. 2019;17(1):80.
83. Brooks GA. The science and translation of lactate shuttle theory. *Cell Metab*. 2018;27(4):757-785.
84. Lien K, Johansen B, Veierod MB, et al. Abnormal blood lactate accumulation during repeated exercise testing in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. *Physiol Rep*. 2019;7(11):e14138.
85. van Campen CLM, Rowe PC, Visser FC. Two-day cardiopulmonary exercise testing in females with a severe grade of myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: comparison with patients with mild and moderate disease. *Healthcare (Basel)*. 2020;8(3):192.
86. Bouquet J, Li T, Gardy JL, et al. Whole blood human transcriptome and virome analysis of ME/CFS patients experiencing post-exertional malaise following cardiopulmonary exercise testing. *PLoS One*. 2019;14(3):e0212193.
87. Lam MH, Wing YK, Yu MW, et al. Mental morbidities and chronic fatigue in severe acute respiratory syndrome survivors: long-term follow-up. *Arch Intern Med*. 2009;169(22):2142-2147.

PALABRAS CLAVE disfunción cardíaca, prueba de ejercicio cardiorrespiratorio (PECR), EMM/SFC, intolerancia ortostática