

# GUÍA DE CONTROL DEL RITMO (*PACING*) Y GESTIÓN PARA EM/SFC Y COVID PERSISTENTE

## Resumen

- La encefalomiелitis miálgica/síndrome de fatiga crónica (EM/SFC) es una enfermedad neurológica crónica asociada a la infección (G93.32) que presenta síntomas en múltiples sistemas. El malestar post-esfuerzo (PEM) es el síntoma patognomónico de la EM/SFC. El PEM también se ha reportado comúnmente entre las personas con COVID persistente, una enfermedad que se desarrolla después de la infección por SARS-CoV-2.
- El PEM es un empeoramiento de los síntomas después del esfuerzo físico o cognitivo, que a menudo presenta un retraso característico. Las actividades que precipitan el PEM se toleraban previamente antes. Las pruebas de ejercicio cardiopulmonar de dos días (*2 day CPET*) muestran anomalías asociadas con el esfuerzo en personas que experimentan PEM.
- El control del ritmo (*pacing*) es una estrategia de gestión de actividades que equilibra el descanso con la actividad para prevenir y mitigar el PEM.
- Al proporcionar apoyo y educación sobre el ritmo, los profesionales de la salud pueden desempeñar un papel fundamental en la mejora de los resultados de salud en pacientes con EM/SFC y COVID persistente.
  - El monitoreo y la documentación de datos subjetivos y objetivos pueden ayudar a los médicos a identificar comorbilidades tratables comunes en personas con EM/SFC y COVID persistente.
- La documentación médica consistente puede ayudar a los pacientes a acceder a las adaptaciones y protecciones para discapacitados.

## ¿Qué es ME/CFS?

La encefalomiелitis miálgica/síndrome de fatiga crónica (EM/SFC) es una enfermedad neurológica crónica asociada a la infección (G93.32).[1,2] Para ser diagnosticados con EM/SFC, los pacientes deben experimentar un deterioro funcional sustancial durante

seis meses o más, y presentar lo siguiente: 1) malestar post-esfuerzo; 2) fatiga; 3) sueño poco refrescante; y 4) deterioro cognitivo, que se presenta como deterioro de la memoria o la capacidad de concentración, o intolerancia ortostática. [1]

Si bien estos síntomas son todo lo que se requiere para el diagnóstico clínico, la mayoría de los pacientes experimentan una serie de síntomas que se presentan en diferentes sistemas. Otros síntomas comunes incluyen dolor de nuevo tipo o gravedad (incluidos dolores de cabeza), escalofríos o sudores nocturnos, neuropatía periférica, sensibilidad sensorial, alergias o sensibilidades a alimentos, olores o medicamentos previamente tolerados, dolor de garganta y/o ganglios linfáticos hinchados o sensibles, y síntomas gastrointestinales. [3,4]

La EM/SFC se produce en personas de todas las edades, géneros, razas y etnias, aunque se encuentra con más frecuencia en las mujeres. [5,6,7] La prevalencia de la EM/SFC entre las personas transgénero y de género diversas no se ha estudiado a fondo.

**Las personas que viven con EM/SFC tienen una calidad de vida más baja que las personas con otras enfermedades crónicas graves, incluyendo esclerosis múltiple, insuficiencia cardíaca congestiva e insuficiencia renal terminal [8,9] con el 25% de las personas con EM confinadas en casa o en cama. [1]**

La gravedad de la enfermedad puede cambiar en el mismo paciente, tanto a corto como a largo plazo. Los pacientes lo suficientemente bien como para participar en una visita clínica pueden haber descansado días antes y pueden requerir reposo en cama en los días siguientes.

El síntoma patognomónico de EM/SFC es el malestar post-esfuerzo (PEM), [1,10] que es el empeoramiento de los síntomas y/o la aparición de nuevos síntomas después del esfuerzo físico o cognitivo. Lo que constituye un exceso de tiempo difiere en cada persona con EM/SFC, y fluctuará en el mismo individuo con el tiempo. Las actividades que precipitan el PEM se toleraban previamente antes de su inicio.

¿Qué es COVID Persistente?

El COVID persistente [11] (U09.9) es una enfermedad crónica asociada al SARS-CoV-2. Puede ocurrir después de la infección del SARS-CoV-2, independientemente de la gravedad de la presentación aguda, incluidos los casos asintomáticos y aquellos que han sido vacunados.<sup>1</sup> [12] En los Estados Unidos, aproximadamente uno de cada cinco adultos que tuvo COVID-19 experimenta síntomas de COVID persistente. [13] Los síntomas de COVID persistente también pueden fluctuar en intensidad y/o recaer con el tiempo.

La mayoría de las personas con COVID persistente informan que tienen PEM [14,15], y casi la mitad cumplen con los criterios de diagnóstico EM/SFC [16, 17]. Una encuesta de más de 3.700 personas que viven con COVID persistente en 56 países mostró que el 89% informó tener PEM dentro de los siete meses posteriores a una infección sospechosa o confirmada por SARS-CoV-2. [14]

### **Comprender el malestar post-esfuerzo (PEM)**

El malestar post-esfuerzo (PEM), a veces llamado exacerbación de los síntomas post-esfuerzo (PESE), es el empeoramiento de los síntomas y/o la aparición de nuevos síntomas después del esfuerzo físico o cognitivo. El empeoramiento de los síntomas puede desarrollarse durante la actividad, pero generalmente se retrasa de varias horas a varios días, y la recuperación puede llevar días, semanas o incluso meses. [18, 19] Los pacientes a menudo describen la aparición repentina de fatiga debilitante, dolor y otros síntomas de PEM como un "*crash*".

El PEM se produce en respuesta al esfuerzo previamente tolerado. Ducharse, cocinar, tener conversaciones o leer son cosas que podrían desencadenar el PEM en personas previamente sanas. Además, la actividad que se tolera en un día puede no ser tolerada en un día de menor energía por el mismo individuo.

Los pacientes que experimentan PEM pueden notar una mayor dificultad para hablar, leer y comunicarse, aumentos en los síntomas de dolor y neuropatía, síntomas similares a los de la gripe como fiebre o las glándulas linfáticas inflamadas, y sensibilidad sensorial reactiva. Los pacientes pueden informar que se sienten "apesados" y tienen problemas para sentarse o incluso darse la vuelta en la cama.

PEM es un conjunto único de síntomas, incongruente con las experiencias de fatiga después del exceso de esfuerzo en individuos sanos.[19, 20] El desacondicionamiento físico se asocia con la reducción de la capacidad cardíaca medida por la disminución del gasto cardíaco en el ejercicio máximo en individuos sanos, [21,22] mientras que las personas con EM/SFC muestran un aumento del gasto cardíaco en el ejercicio máximo. [23] En las pruebas de ejercicio cardiopulmonar de dos días (CPET de 2 días), las personas con PEM muestran una respuesta alterada al ejercicio en comparación con los controles sanos y descondicionados. [24] Esta respuesta alterada incluye una disminución de la carga de trabajo y la incapacidad para aumentar el consumo de oxígeno, la frecuencia cardíaca y la presión arterial sistólica durante el esfuerzo físico. [24-28]

La terapia de ejercicio graduada (GET) es un aumento gradual de la actividad física supervisada por el médico a lo largo del tiempo. **Si bien el GET puede ser útil en el contexto de otras enfermedades y trastornos, puede conducir a disminuciones en el funcionamiento en pacientes con PEM.** Múltiples encuestas de pacientes indican que las personas con PEM pueden deteriorarse con el tiempo si se manejan con GET. [29] En un estudio (n=954), el 74% de estos pacientes informaron un deterioro; [30] en otro, el 81% de los encuestados informaron un empeoramiento de los síntomas o ningún cambio. [31] La mayoría de las personas con EM/SFC están ansiosas por volver a su trabajo, familia y vida social, y necesitan poco aliento para ser más activas; más bien, necesitan el apoyo para descansar y controlar su actividad en función de sus síntomas.

Si bien la fisiopatología del malestar post-esfuerzo no se entiende completamente, hay más evidencia que vincula la sintomatología con la disfunción metabólica, incluida la disfunción bioenergética; respuesta endotelial anómala; cambios en la función cerebral y la cognición alterada; intolerancia ortostática; cambios en la metilación y la acetilación con implicaciones para la expresión génica y la función de las proteínas; y cambios en el microbioma intestinal. [20, 32-37]

*Recomendar a alguien que tiene PEM que aumente gradualmente los niveles de ejercicio o actividad causa daño - físico y emocional -a veces irreversible, y puede acelerar la progresión de la enfermedad. [29] Es importante que los médicos entiendan que los pacientes que experimentan PEM no necesitan ser presionados para aumentar los niveles de actividad; deben ser alentados a detenerse, descansar y acelerar para*

*aumentar sus posibilidades de ralentizar la progresión de la enfermedad y ganar calidad de vida.*

### **¿Qué puede desencadenar el malestar post-esfuerzo?**

Identificar los desencadenantes del malestar post-esfuerzo es un aspecto importante del manejo de la enfermedad. Sin embargo, algunos disparadores son más fáciles de evitar que otros, y ningún gatillo se puede controlar todo el tiempo. Por lo tanto, el objetivo del ritmo es minimizar el malestar posterior al examen en lugar de eliminarlo. Mantener una actividad diaria y un diario de síntomas puede ayudar a los pacientes a aprender a identificar los eventos y actividades que desencadenan el PEM. Los posibles desencadenantes incluyen, entre otros:

- Físico (actividades de la vida diaria, el trabajo, el ejercicio)
- Cognitivo (lectura/escritura, largas conversaciones)
- Sensorial (ruidos fuertes y repetitivos, luces brillantes o intermitentes)
- Emocional (interactuantes desafiantes, eventos trágicos)
- Cambios hormonales (por ejemplo, cambios durante el ciclo menstrual)
- Ambiental (proximidad a los alérgenos, cambios en el clima, cambios estacionales, cambios de temperatura)

### **El control del ritmo (pacing) para prevenir y mitigar el post-esfuerzo**

Actualmente, no hay cura para EM/SFC o COVID persistente. Los datos demuestran que las personas con PEM que son capaces de controlar el ritmo (*pacing*) tienen menos síntomas, una mejor calidad de vida y tienen más probabilidades de mejorar el funcionamiento físico y la gravedad de la fatiga. [38,39]

El control del ritmo (*pacing*) implica evaluar con precisión los recursos físicos, mentales y emocionales mientras se da lugar a factores que no se pueden controlar, ajustando iterativamente el descanso y la actividad según sea necesario. Lo que constituye un nivel sostenible de actividad diferirá de persona a persona, y la línea de base de un individuo fluctúa con el tiempo. Los pacientes que pueden caminar bien están activos cuando pueden y descansan cuando están cansados. Pueden planificar un descanso adicional antes y después de las actividades extenuantes para prevenir y mitigar el PEM. [10]

El control del ritmo adecuado implica crear conciencia de los niveles de actividad diaria que no desencadenan la recaída de los síntomas a través de la PEM. Las personas con EM/SFC y COVID persistente necesitan aliento y apoyo para detenerse, descansar y mantener el ritmo, para que puedan adaptarse a la vida diaria y evitar desencadenar PEM.

Tenga en cuenta que el 25% de los pacientes con EM/SFC tienen una presentación de enfermedad grave, lo que significa que están confinados en casa o en cama. [1] Los pacientes muy graves pueden experimentar dificultades para moverse y comunicarse. [40] Es poco probable que el manejo de la actividad a través del ritmo sea útil en pacientes con movilidad muy limitada.

El control del ritmo (*pacing*) es más fácil decirlo que hacerlo, y el costo emocional de evaluar y aceptar los propios límites de la actividad debe ser reconocido por los médicos. Además, el control del ritmo requiere acceso a recursos que permitan a las personas tomarse un tiempo libre del trabajo, para descansar y adaptar las actividades de la vida diaria. Algunas personas no pueden seguir el ritmo adecuadamente debido a la falta de acceso a la licencia por enfermedad remunerada, los ingresos insuficientes, el escaso apoyo social para los cuidadores, la vivienda inadecuada, entre otros problemas socioeconómicos generalizados que afectan a las personas con EM/SFC y COVID persistente. Los médicos deben trabajar para entender lo que se puede hacer dentro del contexto de cada paciente. A continuación se presentan algunas formas en que los médicos pueden trabajar con los pacientes que presentan PEM para ayudarlos a identificar los desencadenantes, manejar los síntomas y aprender a detenerse, descansar y caminar.

## **Cuotas de energía**

Términos como el presupuesto energético (*energy budget*) o el sobre energético (*energy envelope*) pueden ayudar a las personas a conceptualizar las limitaciones energéticas en las enfermedades crónicas. La teoría de la cuchara (*spoon theory*) es una analogía que se usa con frecuencia entre las personas con enfermedades cansas para comunicar su energía disponible, su naturaleza finita y que incluso las actividades cotidianas como comer, ducharse y leer todavía usan energía.

En teoría de la cuchara, una cuchara representa una unidad de energía. Cada día una persona tiene un número limitado de cucharas disponibles. Si una persona con EM/SFC usa más del número asignado de cucharas diarias, puede desencadenar el malestar post-esfuerzo.

## **Más allá del ritmo: estrategias específicas de gestión de actividades**

### Cortar la actividad por la mitad:

Reducir la actividad diaria a la mitad puede ayudar a una persona con EM/SFC o COVID persistente a encontrar un nivel de actividad de referencia donde es menos probable que se produzca PEM, con el entendimiento de que la línea de base puede mejorar o empeorar con el tiempo.

### Preparándose para el esfuerzo anticipado :

Alentar a los pacientes a prepararse para el sobreesfuerzo anticipado, como asistir a una boda, dar una conferencia o tener invitados en la casa, puede ayudarles a planificar el empeoramiento de la enfermedad antes de que ocurra. Preparar comidas, pedir ayuda adicional a amigos o familiares y planificar actividades relajantes y de baja energía pueden mitigar el PEM después del esfuerzo necesario.

Las personas con EM/SFC y COVID persistente todavía pueden planificar un malestar post-esfuerzo inesperado debido a factores fuera de su control asegurándose de que los medicamentos se ordenen con prontitud, que los bocadillos y los electrolitos bien tolerados estén disponibles, y aclarando las expectativas con amigos y familiares.

Algunas personas con EM/SFC y COVID persistente han descubierto que estar inactivos antes de los esfuerzos planificados, como asistir a una boda o dar una charla, puede ayudar a mitigar los efectos del malestar después del ejercicio. Esta estrategia se llama descanso radical. Algunos pacientes se benefician de pasar su tiempo o descansar en una habitación silenciosa, oscura o con poca luz, lejos de los estímulos sensoriales. [41]

## **Documentación de EM/SFC y COVID persistente**

### Documentar las medidas de resultados (PROM) comunicados por el paciente.

Los PROMs que no tensan al encuestado pueden ayudar a diagnosticar y documentar la fatiga y PEM. [42] La documentación adecuada puede ayudar a los pacientes a acceder a las protecciones y adaptaciones para discapacitados. Los PROMs que han diferenciado de forma fiable a los pacientes con EM/SFC de los controles sanos incluyen la escala de gravedad de la fatiga (FSS) y el Cuestionario de síntomas de DePaul para PEM (DSQ-PEM) y su versión pediátrica (DSQ-PSQ). [43]

### Supervisar los valores objetivos.

Puede ser útil correlacionar la información del diario de síntomas y el registro de actividad del paciente con valores objetivos como la frecuencia cardíaca, la saturación de oxígeno, la presión arterial y la variabilidad de la frecuencia cardíaca (HRV). Los pacientes pueden acceder a estos datos utilizando dispositivos portátiles, oxímetros de dedos y monitores de presión arterial.

Reducir la actividad para mantener los signos vitales dentro de los límites normales puede ayudar a prevenir o mitigar el PEM. Algunos dispositivos se pueden programar para alertar al usuario cuando su frecuencia cardíaca alcanza un cierto valor. Anime a los pacientes a programar sus dispositivos para alertar por debajo del valor identificado como desencadenante del PEM, de modo que puedan detener o ralentizar su actividad.

Los datos recopilados por los dispositivos portátiles también pueden ayudar a los médicos a identificar enfermedades comórbidas y trastornos de la disfunción autonómica, como el POTS [44] y la hipotensión ortostática (OH). [45]

## **Recursos adicionales**



## **Guías de pacing para personas con enfermedades que limitan la energía :**

### Guías de control del ritmo para personas con enfermedades que limitan la energía :

MEAction's Pacing and Management Guides for ME/CFS (adulta, pediatra, clínico):

<https://www.meaction.net/resource/pacing-and-management-guide/>;

Bateman Horne Center's The ME/CFS Crash Survival Guide:

<https://batemanhornecenter.org/education/mecfs-guidebook/>

### Malestar después del esfuerzo:

Long COVID Physio:

<https://longcovid.physio/post-exertional-malaise>

### COVID persistente :

Preguntas y respuestas de la Organización Mundial de la Salud :

[https://www.who.int/news-room/questions-and-answers/item/coronavirus-disease-\(covid-19\)-post-covid-19-condition](https://www.who.int/news-room/questions-and-answers/item/coronavirus-disease-(covid-19)-post-covid-19-condition)

### Manejo de la disautonomía :

Peter Rowe, Chronic Fatigue Clinic, Johns Hopkins;

<https://www.dysautonomiainternational.org/pdf/RoweOlsummary.pdf>

### Spoon Theory (Teoría de la cuchara) :

Spoon Theory en ME-pedia:

[https://me-pedia.org/wiki/Spoon\\_theory](https://me-pedia.org/wiki/Spoon_theory)

## **Obras Citadas**

1. Institute of Medicine. 2015. Beyond Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: Redefining an Illness. Washington, DC: The National Academies Press. <https://doi.org/10.17226/19012>.
2. World Health Organization 2023. International Classification of Diseases, "ICD-11". [icd.who.int](http://icd.who.int). Retrieved November 14, 2022.
3. Carruthers BM, Van De Sande MI. Myalgic Encephalomyelitis/ Chronic Fatigue Syndrome: A Clinical Case Definition and Guidelines for Medical Practitioners An Overview of the Canadian Consensus Document; 2005. <http://www.haworthpress.com>. Accessed December 8, 2020.

4. Carruthers BM, van de Sande MI, De Meirleir KL, et al. Myalgic encephalomyelitis: International Consensus Criteria. *Journal of Internal Medicine*. 2011;270(4):327-338. doi:10.1111/j.1365-2796.2011.02428.x
5. Lim EJ, Ahn YC, Jang ES, Lee SW, Lee SH, Son CG. Systematic review and meta-analysis of the prevalence of chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis (CFS/ME). *J Transl Med*. 2020;18(1):100. Published 2020 Feb 24. doi:10.1186/s12967-020-02269-0
6. Jason LA, Taylor RR, Kennedy CL, et al. Chronic fatigue syndrome: sociodemographic subtypes in a community-based sample. *Eval Health Prof*. 2000;23(3):243-263. doi:10.1177/01632780022034598
7. Steele L, Dobbins JG, Fukuda K, et al. The epidemiology of chronic fatigue in San Francisco. *Am J Med*. 1998;105(3A):83S-90S. doi:10.1016/s0002-9343(98)00158-2
8. Falk Hvidberg M, Brinth LS, Olesen AV, Petersen KD, Ehlers L. The Health-Related Quality of Life for Patients with Myalgic Encephalomyelitis / Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS). *PLoS One*. 2015;10(7):e0132421. Published 2015 Jul 6. doi:10.1371/journal.pone.0132421
9. Kingdon CC, Bowman EW, Curran H, Nacul L, Lacerda EM. Functional Status and Well-Being in People with Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome Compared with People with Multiple Sclerosis and Healthy Controls. *Pharmacoecon Open*. 2018;2(4):381-392. doi:10.1007/s41669-018-0071-6
10. Myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS). Centers for Disease Control and Prevention. <https://www.cdc.gov/me-cfs/index.html>. Published November 4, 2022. Accessed November 14, 2022.
11. World Health Organization 2022. Coronavirus disease (COVID-19): Post COVID-19 condition. [https://www.who.int/news-room/questions-and-answers/item/coronavirus-disease-\(covid-19\)-post-covid-19-condition](https://www.who.int/news-room/questions-and-answers/item/coronavirus-disease-(covid-19)-post-covid-19-condition). Retrieved November 14, 2022.
12. Al-Aly Z, Bowe B, Xie Y. Long COVID after breakthrough SARS-CoV-2 infection. *Nat Med*. 2022;28(7):1461-1467. doi:10.1038/s41591-022-01840-0
13. Bull-Otterson L, Baca S, Saydah S, et al. Post-COVID Conditions Among Adult COVID-19 Survivors Aged 18–64 and ≥65 Years — United States, March 2020–November 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2022;71:713–717. DOI: <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm7121e1>external icon
14. Davis HE, Assaf GS, McCorkell L, et al. Characterizing long COVID in an international cohort: 7 months of symptoms and their impact. *EClinicalMedicine*. 2021;38:101019. doi:10.1016/j.eclinm.2021.101019
15. Décary S, Gaboury I, Poirier S, et al. Humility and Acceptance: Working Within Our Limits With Long COVID and Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome. *J Orthop Sports Phys Ther*. 2021;51(5):197-200. doi:10.2519/jospt.2021.0106
16. Komaroff

- AL, Bateman L. Will COVID-19 Lead to Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome?. *Front Med (Lausanne)*. 2021;7:606824. Published 2021 Jan 18. doi:10.3389/fmed.2020.606824
17. Komaroff AL, Lipkin WI. Insights from myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome may help unravel the pathogenesis of postacute COVID-19 syndrome. *Trends Mol Med*. 2021;27(9):895-906. doi:10.1016/j.molmed.2021.06.002
18. Hartle M, Bateman L, & Vernon SD. Dissecting the nature of post-exertional malaise, Fatigue: *Biomedicine, Health & Behavior*, 2021;9:1, 33-44, DOI: 10.1080/21641846.2021.1905415
19. 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. Published 2018 Jun 1. doi:10.1371/journal.pone.0197811
20. van Campen CLMC, Visser FC. Female Patients with Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome or Idiopathic Chronic Fatigue: Comparison of Responses to a Two-Day Cardiopulmonary Exercise Testing Protocol. *Healthcare (Basel)*. 2021;9(6):682. Published 2021 Jun 5. doi:10.3390/healthcare9060682
21. Saltin B, Blomqvist G, Mitchell JH, Johnson RL Jr, Wildenthal K, Chapman CB. Response to exercise after bed rest and after training. *Circulation*. 1968;38(5 Suppl):VII1-VII78.
22. Singh I, Joseph P, Heerdt PM, et al. Persistent Exertional Intolerance After COVID-19: Insights From Invasive Cardiopulmonary Exercise Testing. *Chest*. 2022;161(1):54-63. doi:10.1016/j.chest.2021.08.010
23. Joseph P, Arevalo C, Oliveira RKF, et al. Insights From Invasive Cardiopulmonary Exercise Testing of Patients With Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome. *Chest*. 2021;160(2):642-651. doi:10.1016/j.chest.2021.01.082
24. Vermeulen RC, Vermeulen van Eck IW. Decreased oxygen extraction during cardiopulmonary exercise test in patients with chronic fatigue syndrome. *J Transl Med*. 2014;12:20. Published 2014 Jan 23. doi:10.1186/1479-5876-12-20
25. Cook DB, VanRiper S, Dougherty RJ, et al. Cardiopulmonary, metabolic, and perceptual responses during exercise in Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS): A Multi-site Clinical Assessment of ME/CFS (MCAM) sub-study. *PLoS One*. 2022;17(3):e0265315. Published 2022 Mar 15. doi:10.1371/journal.pone.0265315
26. Nelson MJ, Buckley JD, Thomson RL, Bellenger CR, Davison K. Markers of Cardiac Autonomic Function During Consecutive Day Peak Exercise Tests in People With Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome. *Front Physiol*. 2021;12:771899. Published 2021 Dec 14. doi:10.3389/fphys.2021.771899
27. Davenport TE, Stevens SR, Stevens J, Snell CR, Van Ness JM. Properties of measurements obtained during cardiopulmonary exercise testing in individuals with

- Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome. *Work*. 2020;66(2):247-256.  
doi:10.3233/WOR-203170
28. Keller BA, Pryor JL, Giloteaux L. Inability of myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome patients to reproduce VO<sub>2</sub> peak indicates functional impairment. *J Transl Med*. 2014;12:104. Published 2014 Apr 23. doi:10.1186/1479-5876-12-104
29. Vink M, Vink-Niese A. Graded exercise therapy for myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome is not effective and unsafe. Re-analysis of a Cochrane review. *Health Psychol Open*. 2018;5(2):2055102918805187. Published 2018 Oct 8.  
doi:10.1177/2055102918805187
30. Geraghty K, Hann M, Kurtev S. Myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome patients' reports of symptom changes following cognitive behavioural therapy, graded exercise therapy and pacing treatments: Analysis of a primary survey compared with secondary surveys. *J Health Psychol*. 2019;24(10):1318-1333.  
doi:10.1177/1359105317726152
31. Oxford Brookes University, Oxford Clinical Allied Technology and Trials Services Unit (OxCATTS). Evaluation of a survey exploring the experiences of adults and children with ME/CFS who have participated in CBT and GET interventional programmes. <https://www.meaction.net/wp-content/uploads/2019/04/NICE-Patient-Survey-Outcomes-CBT-and-GET-Oxford-Brookes-Full-Report-03.04.19.pdf>. Published February 27, 2019. Accessed November 11, 2022.
32. White AT, Light AR, Hughen RW, et al. Severity of symptom flare after moderate exercise is linked to cytokine activity in chronic fatigue syndrome. *Psychophysiology*. 2010;47(4):615-624. doi:10.1111/j.1469-8986.2010.00978.x
33. Shukla SK, Cook D, Meyer J, et al. Changes in Gut and Plasma Microbiome following Exercise Challenge in Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS). *PLoS One*. 2015;10(12):e0145453. Published 2015 Dec 18.  
doi:10.1371/journal.pone.0145453
34. Cook DB, Light AR, Light KC, et al. Neural consequences of post-exertion malaise in Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome. *Brain Behav Immun*. 2017;62:87-99.  
doi:10.1016/j.bbi.2017.02.009
35. McGregor NR, Armstrong CW, Lewis DP, Gooley PR. Post-Exertional Malaise Is Associated with Hypermetabolism, Hypoacetylation and Purine Metabolism Deregulation in ME/CFS Cases. *Diagnostics (Basel)*. 2019;9(3):70. Published 2019 Jul 4.  
doi:10.3390/diagnostics9030070
36. Bond J, Nielsen T, Hodges L. Effects of Post-Exertional Malaise on Markers of Arterial Stiffness in Individuals with Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(5):2366. Published 2021 Feb 28.  
doi:10.3390/ijerph18052366

37. Wirth KJ, Scheibenbogen C. Pathophysiology of skeletal muscle disturbances in Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS). *J Transl Med.* 2021;19(1):162. Published 2021 Apr 21. doi:10.1186/s12967-021-02833-2
38. Bested AC, Marshall LM. Review of Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: an evidence-based approach to diagnosis and management by clinicians. *Rev Environ Health.* 2015;30(4):223-249. doi:10.1515/reveh-2015-0026
39. Jason L, Benton M, Torres-Harding S, Muldowney K. The impact of energy modulation on physical functioning and fatigue severity among patients with ME/CFS. *Patient Educ Couns.* 2009;77(2):237-241. doi:10.1016/j.pec.2009.02.015
40. Montoya JG, Dowell TG, Mooney AE, Dimmock ME, Chu L. Caring for the Patient with Severe or Very Severe Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome. *Healthcare (Basel).* 2021;9(10):1331. Published 2021 Oct 6. doi:10.3390/healthcare9101331
41. Bateman L, Bested AC, Bonilla HF, et al. Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: Essentials of Diagnosis and Management. *Mayo Clin Proc.* 2021;96(11):2861-2878. doi:10.1016/j.mayocp.2021.07.004
42. Murdock KW, Wang XS, Shi Q, Cleeland CS, Fagundes CP, Vernon SD. The utility of patient-reported outcome measures among patients with myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. *Qual Life Res.* 2017;26(4):913-921. doi:10.1007/s11136-016-1406-3
43. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS) Common Data Elements Project. Myalgic Encephalomyelitis Chronic Fatigue Syndrome. <https://www.commondataelements.ninds.nih.gov/Myalgic%20Encephalomyelitis/Chronic%20Fatigue%20Syndrome>. Published 2018, Updated January 2020. Accessed November 15, 2022.
44. Ormiston CK, Świątkiewicz I, Taub PR. Postural orthostatic tachycardia syndrome as a sequela of COVID-19 [published online ahead of print, 2022 Jul 16]. *Heart Rhythm.* 2022;19(11):1880-1889. doi:10.1016/j.hrthm.2022.07.014
45. Shah B, Kunal S, Bansal A, et al. Heart rate variability as a marker of cardiovascular dysautonomia in post-COVID-19 syndrome using artificial intelligence. *Indian Pacing Electrophysiol J.* 2022;22(2):70-76. doi:10.1016/j.ipej.2022.01.004