

# **Trabajo de Final de Máster**

Anaís Cuerva Muñoz

Tutor: José Morales Aznar

## ANÁLISIS DE LA FATIGA POST-ESFUERZO A TRAVÉS DE 2 PRUEBAS DE EJERCICIO CARDIOPULMONAR MÁXIMO EN PACIENTES CON SÍNDROME DE FATIGA CRÓNICA.

Máster en Entrenamiento, Actividad Física y Salud

Facultat de Psicologia, Ciències de l'Educació i de l'Esport  
Universitat Ramon Llull  
Curso 2019-2020



UNIVERSITAT  
**RAMON  
LLULL**

# ANÁLISIS DE LA FATIGA POST-ESFUERZO A TRAVÉS DE 2 PRUEBAS DE EJERCICIO CARDIOPULMONAR MÁXIMO EN PACIENTES CON SÍNDROME DE FATIGA CRÓNICA.

Anaís Cuerva Muñoz – Máster en Entrenamiento,  
Actividad Física y Salud.

## **Abstract castellano**

**Marco teórico:** El síndrome de fatiga crónica (CFS) es una enfermedad que se caracteriza por una fatiga incapacitante severa en combinación con otros síntomas, como alteraciones cognitivas y del sueño y dolor musculoesquelético. Una de las particularidades de esta enfermedad es que la fatiga empeora con la realización de un esfuerzo (PEM) y no mejora con el reposo. La etiología es desconocida, por lo que no hay un tratamiento para la causa, sino que solo se puede controlar y minimizar los síntomas. La terapia con actividad física controlada parece tener efectos beneficiosos para los pacientes.

**Objetivos:** Comparar los resultados entre dos pruebas de ejercicio cardiopulmonar máximo (CPET) repetidas, como indicador objetivo del empeoramiento de los síntomas después de un esfuerzo.

**Métodos:** 20 mujeres diagnosticadas con CFS realizaron una CPET incremental en cicloergómetro y lo repitieron al cabo de 24h. Se midió la FC y la temperatura corporal periférica al inicio y final. El lactato se midió al inicio, al final y a los 5 minutos de recuperación. El VO<sub>2</sub> máximo absoluto y relativo y coeficiente respiratorio (RER) se midió durante todo la prueba, para extraer valores al 40%, 60%, 80% y 100% de intensidad máxima, determinada a partir de los vatios máximos de cada día. Se compararon los resultados entre los CPET 1 y 2 de todas las variables a través de *t-Student* de muestras relacionadas o Test de Wilcoxon si no se asumía normalidad con el test de Shapiro-Wilk.

**Resultados:** Se encontraron disminuciones significativas en la producción de lactato y las FC máximas. Se encontró una disminución de los vatios máximos alcanzados, aunque no fue significativa. Las temperaturas basales y finales no mostraron diferencias, pero sí lo hizo el incremento de esta durante el ejercicio, siendo superior el segundo día. El RER al 40 y 60% fue significativamente mayor el segundo día, pero no mostró cambios al 80% ni al 100%. Ni VO<sub>2</sub> absoluto ni relativo ni los METs mostraron diferencia alguna entre los dos CPET.

**Conclusiones:** Las pacientes fueron incapaces de reproducir los valores de la mayoría de variables analizadas evidenciando el empeoramiento de la capacidad funcional al ser expuestas a un esfuerzo. La terapia física puede ser beneficiosa, pero debe prescribirse de manera muy personalizada para evitar la fatiga post-esfuerzo.

**Palabras clave:** síndrome fatiga crónica, test cardiopulmonar, fatiga post-esfuerzo, CPET, incapacidad funcional, terapia física gradual.

## **English version:**

**Background:** Chronic fatigue syndrome (CFS) is an illness characterized by a incapacitating fatigue in combination with other symptoms such as cognitive and sleep disturbances and musculoskeletal pain. Post-exertional malaise (PEM) and delayed recovery are the hallmark symptoms of CFS. The etiology remains unclear, so there is not an effective medical treatment. Graded physical therapy has shown beneficial effects to these patients.

**Objective:** The purpose of this study is to compare results from two repeated cardiopulmonary exercise test (CPET) as indicator of post-exertional malaise.

**Methods:** 20 female subjects diagnosed with CFS performed a CPET by cycling at continuously increased work rate until maximal exertion. Same CPET was repeated 24 hours later. Lactate, heart rate and skin temperature measures were taken before the test and at the end, lactate were also measured after and 5 minutes of recovery. Oxygen consumption ( $VO_2$ ) and respiratory coefficient (RER) were measured at 40%, 60%, 80% and 100% of intensity, determined by the maximum workload of the day (bicycle watts). Data of CPET 1 and CPET 2 were analyzed using paired samples *T-test* or Wilcoxon test if normality were not assumed by Shapiro-Wilk test.

**Results:** CFS patients showed significant decreases from day 1 to day 2 in lactate production and heart rate peak. Workload peak showed a decreased, but it was not statistically significant. Although the skin temperature before and after the test did not differ significantly between day 1 and day 2, the temperature increase was greater at CPET 2. Significant differences were found in RER value at 40% and 60% but not at 80% and 100%. No differences were found in  $VO_2$  absolute or relative and METs between two CPET.

**Conclusions:** CFS patients were unable to reproduce most physiological measures at maximal peaks. This work confirms that functional capacity diminished after exertion. Physical therapy can be beneficial if prescribed in a very personalized way to avoid PEM.

**Keywords:** Chronic fatigue syndrome, cardiopulmonary exercise test, CPET, post-exertional malaise, functional impairment, graded physical therapy.

## INTRODUCCIÓN

El **síndrome de fatiga crónica** (CFS, por sus siglas en inglés) es una condición clínica caracterizada por una fatiga incapacitante severa en combinación con otros síntomas, como alteraciones cognitivas y del sueño y dolor musculoesquelético (1).

La etiología de la enfermedad no está clara pero todo apunta a un origen multifactorial con una predisposición genética, y a la presencia de diferentes precipitantes del entorno. Entre ellos, infecciones virales, alteraciones en el sistema inmunológico, un estrés severo y continuado y la exposición a agentes tóxico-químicos (1,2).

El pronóstico no suele ser bueno, menos de un 5% entran en remisión, el 40% se mantienen oscilantes entre períodos de mejora y empeoramiento y el resto tendrá una tendencia a ir empeorando. En cualquier caso, la gran mayoría de pacientes tendrán una situación de invalidez funcional y requerirán atención especial (2).

### Contexto e historia

Los primeros indicios de la enfermedad aparecen en los años 80 (3). Un número cada vez más elevado de pacientes empiezan a reportar sensación de fatiga constante e incapacitante, sin signos de mejora. En ese momento, se asocia a una reacción psicósomática en respuesta a los factores de estrés de la sociedad moderna. Se definió, también, como mononucleosis crónica, síndrome de fatiga post infección viral... En ese entonces, se le dieron varios nombres y muchas posibles causas.

En 2003, en Atlanta, se define un nombre único; síndrome de fatiga crónica, un nombre que sigue muy establecido en la actualidad, aunque los nuevos conocimientos sobre la enfermedad conllevan a proponer otro distinto; encefalomiелitis miálgica (4). Aunque hay autores que afirman que se trata de dos grupos de pacientes distintos (5,6), en la bibliografía, de momento, los dos términos siguen conviviendo como sinónimos.

### Fisiopatología

Es una enfermedad muy compleja, que presenta una gran desregulación del sistema nervioso central y del sistema inmunológico, una alteración del metabolismo energético celular y del transporte de iones, así como diversas alteraciones del sistema cardiovascular (4).

La alteración cardíaca más presente en estos pacientes es la incompetencia cronotrópica (7), definida por una incapacidad por llegar a la frecuencia cardíaca (FC) máxima estimada por la edad, una FC inadecuada en ejercicios submáximos, una lenta recuperación post-esfuerzo y alteraciones en la variabilidad cardíaca. La revisión sistemática hecha por Davenport (7) demuestra que dicha incompetencia cronotrópica es aun mas acentuada al día siguiente de un esfuerzo. Las causas de la incompetencia en este síndrome no están claras. Si bien está claro que hay un descontrol neural cardíaco, los mecanismos de este no han sido descritos con exactitud.

Además, los pacientes con CFS presentan problemas en la vasodilatación periférica, aparentemente

por alteraciones en la síntesis de óxido nítrico (8). En definitiva, el sistema cardiovascular no responde ni se adapta con normalidad, lo que se traduce en una incapacidad de soportar cualquier esfuerzo físico, por pequeño que sea. De hecho, otra de las características más fácilmente detectables de este síndrome es la intolerancia ortostática, descrita como la incapacidad de mantenerse de pie de manera prolongada, ya que su sistema cardiovascular no logra adaptarse a los cambios de posición provocando inestabilidad y mareos (9). Aunque no hay mucha información en la bibliografía, una de nuestras hipótesis es que habrá alteración de la termorregulación, ya que también depende del sistema nervioso central y del cardiovascular.

La incompetencia cronotrópica y las alteraciones cardiovasculares repercuten directamente sobre el consumo de oxígeno ( $VO_2$ ) de las pacientes. En condiciones normales, el aumento de la FC aumenta el gasto cardíaco y, en consecuencia, el oxígeno disponible en los tejidos. Si no hay una correcta FC el  $VO_2$  se verá disminuido (7).

Las alteraciones del sistema inmunitario también han sido detectadas y evidenciadas por diferentes autores. Los hallazgos más reportados se resumen en un aumento de las citocinas proinflamatorias, células T arreactivas, células NK disfuncionales y alteraciones en las células T CD4+ naive. El perfil inmunológico de las pacientes puede parecer contradictorio, se ha visto que en las primeras etapas de la enfermedad o incluso antes del diagnóstico hay una hiperestimulación del sistema inmunitario, mientras que en etapas más

avanzadas se encuentra una inmunosupresión (10).

El CFS también cursa con dolores de cabeza, alteraciones de los ritmos circadianos, concretamente alteraciones del sueño, además de una alteración de la capacidad cognitiva, sobre todo de la atención, memoria y concentración inmediata. (1).

Todo esto lleva a uno de los síntomas más característicos de esta patología: la debilidad muscular generalizada y la fatiga, siendo esta última muy acentuada después de realizar un pequeño esfuerzo y que no mejora con reposo prolongado. A este hecho se le conoce como fatiga post esfuerzo (PEM, por sus siglas en inglés) y al acentuarse después de un esfuerzo parece poner en evidencia que tiene un origen inflamatorio. Es decir, después de realizar a una actividad física, el sistema inmunológico responde con una inflamación generalizada del organismo, aumentando el cuadro de fatiga (10). Esta característica se puede evidenciar y objetivar realizando una prueba de esfuerzo cardiopulmonar máxima (CPET, por sus siglas en inglés), comúnmente conocida como “prueba de esfuerzo” y repitiéndola al cabo de 24h. Según diversos autores (11–14) realizar un segundo test al cabo de 24h mostrará un comportamiento diferente de los marcadores analizados, aportando unos valores de capacidad funcional inferiores a los del primer día.

El CPET permite conocer la capacidad funcional individual de cada paciente a partir del análisis de diferentes variables fisiológicas y se considera el *gold standard* para medir afectación en varias enfermedades. En el caso concreto de

CFS, la repetición al cabo de 24h evidenciará la fatiga post-esfuerzo, un signo muy característico y casi exclusivo de esta enfermedad. La población sana o con otro tipo de patologías pueden repetir sus resultados al cabo de 24h; la variación de las variables metabólicas es inferior al 8% en individuos sanos (14).

### Diagnóstico

La variabilidad de síntomas es bastante amplia y personal y eso hace que el diagnóstico sea un proceso difícil. El diagnóstico definitivo siempre es clínico pero aun así, es necesario hacer un diagnóstico diferencial con otras enfermedades a través de exámenes físicos, psiquiátricos y pruebas de detección de laboratorio. Por lo que el proceso suele llevar bastante tiempo (1).

A lo largo de los años se han publicado diversos criterios de inclusión y exclusión diagnóstica. Los dos más conocidos y que se siguen utilizando hoy en día son los Criterios de Oxford (15) y los Criterios de Fukuda (16), estos últimos adoptados por el centro de control y prevención de enfermedades. En 2003 se publicaron los llamados Criterios Consenso de Canadá (17), que sirvieron de partida para que en 2011 se publicaran unos criterios internacionales (4). La gran diferencia entre estos criterios internacionales del 2011 y todos los anteriores es que ya no hace falta referir la fatiga y los demás síntomas durante un mínimo de 6 meses, permitiendo que el diagnóstico se pueda dar antes.

Hasta ahora, el poco consenso a la hora de aplicar criterios diagnósticos ha hecho que los estudios epidemiológicos hayan sido prácticamente nulos y la prevalencia e incidencia real de esta enfermedad sea

incierto y variable en función de la aplicabilidad de los criterios (2). Lo que sí ha sido ampliamente comprobado es que afecta en mayor medida a las mujeres que a los hombres, aunque hay variedad de resultados con relación a la ratio (1,18).

### Tratamiento

Como ya hemos podido comprobar, se trata de una enfermedad muy heterogénea que afecta a varios sistemas, sin un origen claro y para la cual no hay cura, por lo que el tratamiento es un aspecto complicado y, de nuevo, poco consensuado.

En su revisión bibliográfica del tratamiento para SFC, Beth Smith y compañeros (19) clasifican los tratamientos en dos grandes grupos: aquellos que abordan la causa de la enfermedad, aunque la etiología siga siendo desconocida intentan incidir en las posibles causas, y aquellos que se focalizan en las consecuencias, es decir, en la mejora de los síntomas.

Los que intentan combatir la causa incluyen tratamiento antiretrovirales y antibióticos, por la gran teoría de que la enfermedad se desarrolla después de una infección aguda por algún tipo de virus o bacteria. También incluyen inmuno-moduladores porque se ha visto que hay una alteración del sistema inmune del paciente, posiblemente como consecuencia de la infección vírica o bacteriana desencadenante. Pero hasta la fecha, ninguno de ellos ha demostrado ser eficaz.

Los tratamientos enfocados a la sintomatología incluyen, por una parte, tratamientos farmacológicos para el

dolor, la fatiga, la disfunción nerviosa y alteración del sueño y, por otra, tratamientos no farmacológicos, donde encontraríamos la terapia cognitiva y la terapia con actividad física.

En este estudio nos centraremos en la terapia a través de la actividad física. En la literatura siempre se hace referencia a un programa de ejercicio físico gradual (GET) en el que la introducción de la intensidad se hace muy paulatinamente (19). A la hora de prescribir actividad física hay que tener en cuenta que el límite superior es muy estricto, hay que conocer el máximo tolerable de la persona para que esta actividad física no genere la inflamación comentada con anterioridad y agudice lo síntomas en vez de ser beneficiosa.

Una revisión sistemática (20) en la que se compara el GET con otros tipos de tratamiento concluye que éste tipo de intervención disminuiría en mayor grado el cuadro de fatiga, lo que aun no está claro son los efectos a largo plazo. Se ha visto que a través de GET se puede mejorar, también, la condición cognitiva de la paciente en términos de tiempo de reacción, procesamiento y tiempo de respuesta en test visuales (21).

No hay ningún tratamiento que haya demostrado, por el momento, una eficacia con un nivel de evidencia científica alta. En todos ellos hay mucha controversia entre investigadores y mucha variabilidad de resultados y, en cualquier dirección, las evidencias son siempre leves o moderadas.

Esta controversia en los beneficios entre un tipo de terapia u otra puede recaer en la heterogeneidad de la enfermedad, la cantidad de síntomas que engloba, el

desconocimiento del origen de la afectación, así como la poca incidencia/prevalencia y, en consecuencia, la poca investigación. Es evidente que falta mucha más investigación con relación a este síndrome para obtener conclusiones robustas.

Ya que no existe un tratamiento que funcione para todos los pacientes, la mejor manera de abordar esta enfermedad es personalizando lo máximo posible, es decir, conseguir encontrar la combinación de fármacos/tratamiento más adecuado para cada paciente en función de sus impresiones y sensaciones de mejora (García-Fructuoso, 2008).

Este trabajo pretende aportar un poco de luz a las características funcionales de una persona con CFS proporcionando unos valores objetivos sobre su capacidad a partir del estudio de diferentes variables fisiológicas en dos CPET con 24 horas de diferencia. Como hemos visto, es la mejor manera de obtener la máxima información sobre los síntomas y la reacción del organismo a los estímulos de actividad física. Conocer el comportamiento de variables fisiológicas relacionadas con el rendimiento físico ayudará a conocer más en profundidad a la enfermedad, permitiendo un enfoque de los tratamientos más adecuado.

Anticiparse a la reacción del organismo frente al esfuerzo, permitirá una adecuada prescripción de una terapia de ejercicio físico gradual consiguiendo unos resultados más beneficiosos para las pacientes.

Para poner en evidencia todo lo mencionado anteriormente se seleccionaron una serie de variables relacionadas con el rendimiento y se compararon entre los dos días.

La **hipótesis** es que las personas diagnosticadas con CFS pierden capacidad funcional después de someterse a un esfuerzo intenso.

El **objetivo** es comparar los resultados entre las dos pruebas cardiopulmonares máximas de días consecutivos y cuantificar las diferencias provocadas por el esfuerzo del primer día.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se trata de un estudio observacional transversal que analiza el comportamiento de diferentes variables fisiológicas relacionadas con la capacidad funcional en pacientes con CFS.

Para realizar el estudio se recogieron datos de pacientes de la clínica LabSportSalud (Cornellà, Barcelona) desde el inicio del 2019 hasta marzo del 2020. Se seleccionaron aquellas que fueran mujeres diagnosticadas con CFS entre 18 y 60 años y que hubieran realizado un primer test y un segundo test al cabo de 24h, para poder comparar los resultados de ambos dos días. Se decidió escoger a mujeres ya que la incidencia es mayor en este grupo de población.

El test se realizó sobre un cicloergómetro equipado con un analizador de gases automático. El modelo usado fue el **MetaLyzer 3B-R3** (Ergospirometer, Metalyzer 3B; Cortex-medical, Leipzig,

Germany) equipado con una máscara bidireccional de intercambio gaseoso (Hans Rudolph, Kansas, USA). Para calcular los valores de referencia antes de cada prueba, el analizador fue calibrado tanto a nivel del ambiente como del volumen de gases. Dicha calibración se realizó través de una bomba de calibración de 3 litros y un gas de calibración (15,12% de O<sub>2</sub>; 5,10% de CO<sub>2</sub>). De esta manera, la maquinaria adquiere un valor de referencia que podrá compararse con la ventilación del sujeto.

Las pruebas se realizaron en un ambiente controlado a  $22 \pm 1^{\circ}\text{C}$  y  $50 \pm 5\%$  de humedad relativa.

Para extraer las frecuencias cardíacas a lo largo de todas las fases de la prueba, las pacientes estuvieron monitorizadas con un electrocardiograma en todo momento. Además, a estas pacientes se les colocó un sensor térmico (thermistor sensor, TSD202D, Biopac Systems Inc., Goleta, CA, USA) para recoger el comportamiento de la temperatura corporal a lo largo de la prueba.

El test inició con una espirometría y una recogida de datos basal, seguido de unos minutos de calentamiento con una resistencia de 0 vatios en el cicloergómetro. Seguidamente, se inició un protocolo incremental que consistió en un aumento de 10 vatios por minuto hasta llegar al máximo tolerado por la persona (14). Se tomaron 3 muestras de lactato de todas las sujetos; justo antes de empezar la prueba, al final y a los cinco minutos de recuperación.

Durante la prueba se usó la Escala de Percepción de Fatiga (Escala de Borg 0-10) para controlar el esfuerzo de las

sujetos. Se consideró esfuerzo máximo cuando la sujeto reportaba una percepción de fatiga de 10 en la escala de Borg (22).

Los datos generados por el analizador de gases fueron exportados a Excel, desde donde se extrajeron los valores a analizar y se recogieron en una base de datos específica. Los datos para análisis fueron:

**FC basal y máxima**  
**Lactato inicial, final y recuperación**  
**Consumo de oxígeno (VO<sub>2</sub>) relativo y absoluto**  
**Vatios máximos**  
**METS máximos**  
**Temperatura inicial y final**  
**Cociente respiratorio (RER)**

Por otro lado, a parte de los valores máximos descritos también interrogamos el comportamiento de algunas variables durante la prueba, es decir, si la dinámica durante la prueba era diferente si comparábamos entre los dos días. Seleccionamos la tasa de intercambio respiratorio (RER) definida como el cociente entre el volumen de CO<sub>2</sub> expirado y el volumen de O<sub>2</sub> inspirado. Este parámetro determina el tipo de sustrato que está usando la persona para obtener energía y, por lo tanto, nos permite saber qué tipo de metabolismo predomina. También sirve para determinar si la prueba ha sido máxima (se considera máxima si RER=1). Para estudiar el comportamiento de RER se utilizaron los vatios máximos de cada sujeto y de cada día, a partir de ese valor se seleccionó el valor de RER que correspondía al 40%, 60%, 80% y el 100% de esa potencia máxima, así como el valor a los 5 minutos de recuperación. Además del RER, también analizamos

por estadios el VO<sub>2</sub> tanto absoluto como relativo para que nos aportasen una información más completa de lo que sucedía durante la prueba los dos días.

### Análisis estadístico

Para el estudio estadístico se usó el programa Jamovi versión 1.2 (23). Para realizar los gráficos se usó el Excel y el Prism 5.03 software (GraphPad).

Se realizaron estudios descriptivos de todas las variables y, posteriormente, se compararon los resultados de todas las variables y muestras entre día 1 y día 2. Para conocer la normalidad de la muestra se usó un test de **Shapiro-Wilk**.

El test estadístico empleado fue una **T-student de muestras relacionadas** o bien un **Test de Wilcoxon** si no se podía asumir la normalidad de la variable. Se asumieron diferencias significativas con  $P < 0,05$ .

### RESULTADOS

La duración media de la prueba ambos días fue de 10 minutos. La estadística descriptiva de las características de las 20 pacientes que participaron en el estudio se recoge en la siguiente tabla (tabla 1):

Descriptivas

	Edad	Altura (m)	Peso (kg)	IMC
N	20	20	20	20
Media	50.5	1.62	69.0	26.5
Mediana	51.5	1.61	63.6	24.5
Desviación estandar	8.94	0.05	16.9	6.35
Mínimo	24	1.48	49.0	18.5
Máximo	65	1.71	110	39.4

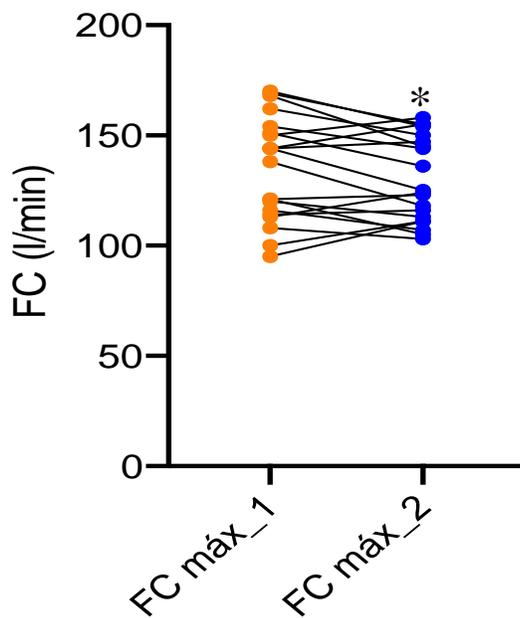
**Tabla 1:** Estadísticos descriptivos de edad, altura, peso y IMC (N=20).

## Sistema cardiovascular

Las alteraciones del sistema nervioso autónomo provocan alteraciones en el sistema cardiovascular de las pacientes. Una de las más representativas es incompetencia cronotrópica, es decir, las FC cardíacas son menores a las correspondidas por edad/sexo (7) Además, también tienen comprometida la vasodilatación periférica.

Se analizaron las FC cardíacas basal y máxima de los dos días y se compararon entre sí. Además, se compararon con la FC esperada por edad usando la fórmula 220-edad.

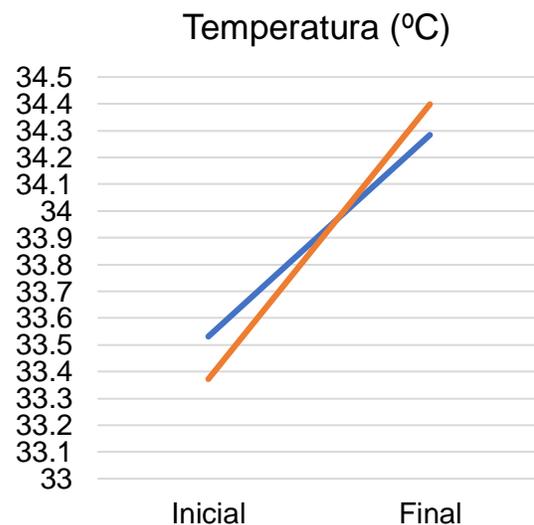
Se encontraron diferencias significativas entre las **FC máximas** de los dos días ( $T_{(19)}=1,88$ ;  $P=0,038$ ) (Gráfica 1), siendo las del segundo día aun más bajas que las del primero, lo que demuestra la dificultad del organismo de recuperarse



**Gráfica 1:** Frecuencias cardíacas (FC) del día 1 (FCmax\_1) y el día 2 (FCmax\_2). Día 1 (media=135; DE=23,8) y día 2 (media=130; DE=19,3). El \* indica significancia ( $p < 0,005$ ).

de un esfuerzo. No se encontraron diferencias entre la FC basal entre los dos días ( $W=66$ ;  $P=0,150$ ), día 1 (media=85,3 DE=14) y día 2 (media=88, DE=14,6). Se encontró que la FC máximas de las sujeto eran un 20% inferiores a las esperadas por su edad el primer día y un 23% el segundo.

En relación con la **termorregulación** (Gráfica 2 y tabla 2A), se monitorizó la temperatura periférica a lo largo de toda la prueba. Aunque no encontramos diferencias significativas entre las temperaturas iniciales ( $T_{(19)}=0,596$ ;  $P=0,058$ ) sí que vemos una ligera disminución el según día. Tampoco hay diferencias entre las temperaturas finales ( $T_{(19)}=-0,505$ ;  $P=0,619$ ), aunque las del segundo día se muestran un poco más elevadas. Sí que encontramos diferencias significativas entre la variación de dicha temperatura, siendo más elevada el segundo día ( $T_{(19)}=-2,130$ ;  $P=0,046$ ).



**Gráfica 2:** Evolución de la temperatura periférica corporal media de las sujeto (n=20) durante los dos días de prueba.

## Vatios

Siendo una prueba máxima los dos días, los **vatios** máximos logrados muestran una disminución entre el primer día (media=72,5; DE=18,8) y el segundo (media=69,8; DE=17,0). Aunque la diferencia no logra superar el nivel de significancia ( $T_{(19)}=1,71$ ;  $P=0,052$ ), consideramos que tiene una importancia y significancia clínica.

## RER

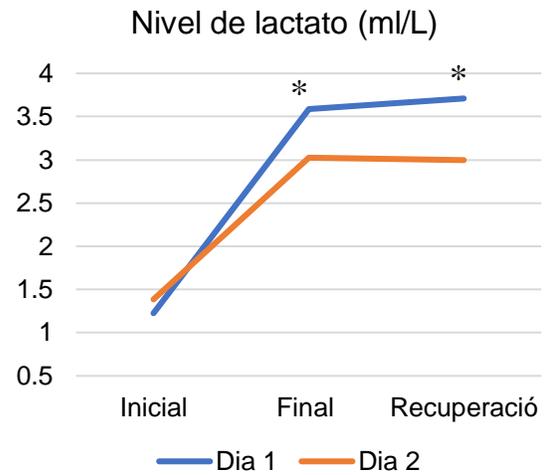
Se analizó la evolución del **RER** a lo largo de las pruebas, tomando como referencia el valor al 40%, 60%, 80% y 100% del máximo de cada día, así como el valor de la recuperación a los 5 minutos (gráfica 4).

Como hemos visto en los resultados de los vatios, los máximos alcanzados fueron inferiores el segundo día, pero aun así se encontraron RER más elevados a la misma intensidad de ejercicio. El RER al 40% ( $T_{(19)}=-2,549$ ;  $P=0,020$ ) y al 60% ( $T_{(19)}=-2,322$ ;  $P=0,032$ ) es significativamente más elevado el segundo día. Al 80%, a 100% y en la recuperación ya no encontramos estas diferencias porque nos acercamos a los valores máximos. Un RER tan similar a intensidades elevadas entre CPET 1 y 2 también sirvió para asegurar que las pruebas fueron máximas en ambos casos.

## Lactato

Teniendo en cuenta los resultados del RER esperaríamos encontrar unos niveles de lactato mucho más elevados durante el CPET 2. Si bien los lactatos iniciales parecen ser ligeramente superiores el día 2, estas diferencias no fueron significativas ( $W=63,5$ ;  $P=0,063$ ).

Además, se encontró una disminución significativa de los lactatos finales entre los dos días ( $T_{(19)}=2,04$ ;  $P=0,028$ ) y de los incrementos, siendo también inferior el segundo día ( $T_{(19)}=2,51$ ;  $P=0,011$ ). En consecuencia, también encontramos unos lactatos inferiores pasados los 5 minutos de recuperación ( $T_{(19)}=2,06$ ;  $P=0,027$ ) (Gráfica 3 y tabla 2B).



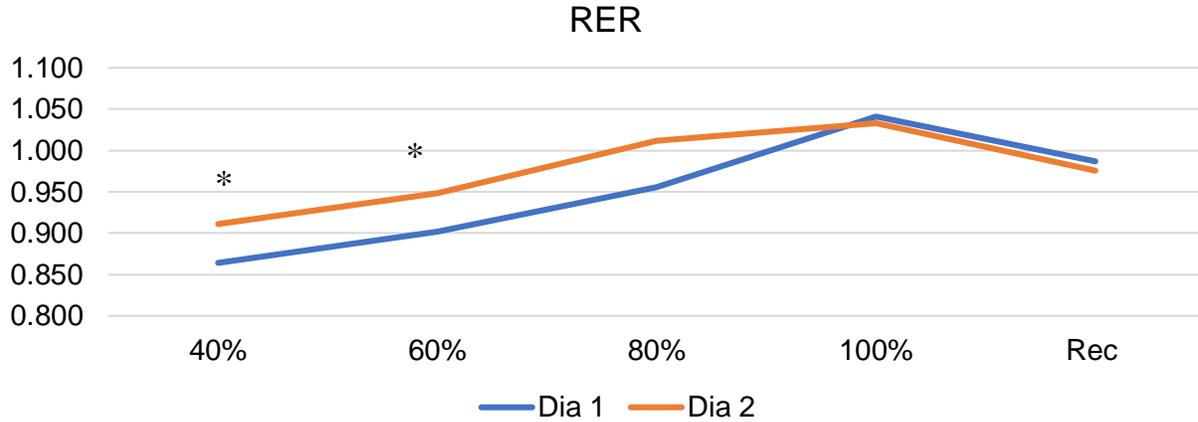
**Gráfica 3:** Evolución de las concentraciones medias de lactato en los dos días de prueba (n=20). El \* muestra significancia ( $p < 0,05$ ).

## VO<sub>2</sub>max y METs

Se analizaron los consumos de oxígeno absolutos (L/min) y relativos (mL/kg/min) en los diferentes estadios (40%, 60%, y 80%) así como los consumos máximos los dos días y, aunque la tendencia muestra una disminución el segundo día, no se encontraron diferencias significativas en ningún caso (Gráfica 5A y 5B). Sí cabe destacar que los VO<sub>2</sub> máx. relativos se sitúan, para todos los percentiles extraídos, muy por debajo de los estimados por edad/sexo, colocando a la gran mayoría de las pacientes por debajo de la categoría “muy pobre”

ambos días (tabla 3A y 3B). Como cabe esperar después de ver los resultados del VO<sub>2</sub> los METs totales tampoco mostraron diferencias entre los dos días

(T<sub>19</sub>)= 0,748, P=0,323), situándose también en valores muy bajos: día 1 (media=5,07; DE=1,219 y día 2 (media=4,96 y DE=1,09).



**Gráfica 4:** Evolución del Coeficiente respiratorio (RER) medio (N=20) a lo largo de las 2 pruebas. El \* muestra significancia estadística (P<0,05).

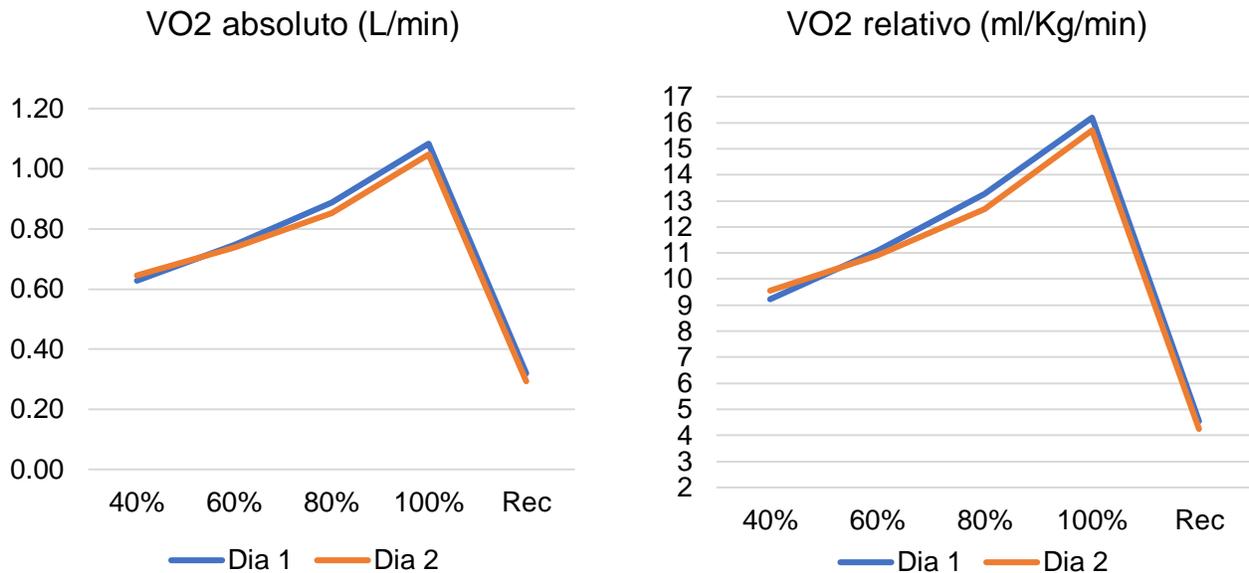
**A** Estadísticos descriptivos de temperatura periférica

	T° In_1	T° In_2	T° Fin_1	T° Fin_2	Dif_1	Dif_2
N	20	20	20	20	20	20
Media	33.5	33.4	34.3	34.4	0.753	1.03
Desviación estándar	1.64	1.41	1.79	1.43	0.481	0.672
Mínimo	30.7	30.8	31.9	32.0	0.00	0.00
Máximo	36.6	36.8	37.0	37.2	1.57	2.09

**B** Estadísticos descriptivos de los niveles de lactato.

	Lactato_in_1	Lactato_in_2	Lactato_fin_1	Lactato_fin_2	Dif_Lac_1	Dif_Lac_2	La-rec_1	La-rec_2
N	20	20	20	20	20	20	20	20
Media	1.23	1.39	3.58	3.02	2.36	1.64	3.71	3.00
Desviación estándar	0.456	0.520	1.66	1.48	1.58	1.44	1.74	1.80
Mínimo	0.500	0.500	1.10	1.60	-0.300	0.00	1.00	1.30
Máximo	2.20	2.50	6.70	8.20	5.70	6.40	6.70	9.30

**Tabla 2: A:** Temperatura periférica inicial (T°In\_1 y 2), final (T°Fin\_1 y 2) e incremento de temperatura (Dif\_1 y 2) de los dos CPET. **B:** Nivel de lactato inicial (Lactato\_in\_1 y 2), final (Lactato\_fin\_1 y 2), diferencia de lactato (Dif\_lac\_1 y 2) y lactato en recuperación (La\_rec\_1 y 2) de los dos días.



**Gráfica 5: A.** Evolución de los valores de VO<sub>2</sub> absoluto durante las dos pruebas. **B.** Evolución de los valores de VO<sub>2</sub> relativo durante las dos pruebas.

**A** Estadísticos descriptivos para VO<sub>2</sub> relativo (ml/Kg/min)

	Edad	VO2max_1	VO2max_2
N	20	20	20
Perdidos	2	2	2
Media	50.5	16.2	15.7
Mediana	51.5	15.9	15.1
Mínimo	24	9.02	9.03
Máximo	65	23.1	24.4
Percentil 25	45.8	13.7	14.1
Percentil 50	51.5	15.9	15.1
Percentil 75	55.0	18.7	17.5

**B** Valores de referencia y clasificación en función del VO<sub>2</sub> relativo para mujeres por grupos de edad (14).

Age	Very Poor	Poor	Fair	Good	Excellent	Superior
13-19	<25.0	25.0-30.9	31.0-34.9	35.0-38.9	39.0-41.9	>41.9
20-29	<23.6	23.6-28.9	29.0-32.9	33.0-36.9	37.0-41.0	>41.0
30-39	<22.8	22.8-26.9	27.0-31.4	31.5-35.6	35.7-40.0	>40.0
40-49	<21.0	21.0-24.4	24.5-28.9	29.0-32.8	32.9-36.9	>36.9
50-59	<20.2	20.2-22.7	22.8-26.9	27.0-31.4	31.5-35.7	>35.7
60+	<17.5	17.5-20.1	20.2-24.4	24.5-30.2	30.3-31.4	>31.4

**Tabla 3: A.** Descriptivos de los valores VO<sub>2</sub>max relativo (ml/Kg/min) medios y por percentiles. **B.** Valores de clasificación de la capacidad funcional a partir del VO<sub>2</sub> extraídos del estudio de Amber (14). Nos permite comparar los valores de cada percentil de edad de la tabla A con la clasificación dada por la tabla B para determinar la capacidad funcional de la muestra. Vemos que todos los percentiles se situarían en la categoría de "muy pobre" (*very poor*).

## DISCUSIÓN

Hay muy pocos estudios que hayan realizados 2 CPET consecutivos para estudiar las diferencias de comportamiento de variables asociadas al rendimiento entre los dos días y que hayan evidenciado la fatiga post esfuerzo (11–13).

### **Sistema cardiovascular**

Sabemos que el sistema cardiovascular presenta alteraciones debido a la disfunción del sistema nervioso autónomo. Estas desregulaciones repercuten directamente sobre la función cardíaca (7), impidiendo lograr FC máximas esperadas a la edad.

Coincidiendo con los resultados encontrados en estudios anteriores (11,13, 24), en este estudio se observó que el pico de FC muestra una disminución significativa respecto al día anterior. Las pacientes no logran repetir las FC máximas a las que llegaron el primer día. Cabe destacar que el pico máximo de FC del primer día ya es muy inferior al esperado por edad (calculado con la fórmula 220-edad). Concretamente, se ve una disminución del 20% respecto al esperado. El segundo día, la disminución es del 23%. Esto demuestra, por un lado, la incompetencia cronotrópica explicada con anterioridad y, por otro, el empeoramiento de los síntomas después de un esfuerzo. Además, no se encontraron diferencias significativas entre las FC basales al inicio de las 2 pruebas, por lo que deducimos que el problema se encuentra en la adaptación del sistema cardiovascular durante el ejercicio.

Respecto a la temperatura, no hay ningún estudio previo que evalúe la respuesta térmica de pacientes con CFS en dos CPET consecutivos. Del análisis de este estudio podemos extraer varias conclusiones. Por un lado, observamos que las temperaturas basales de las pacientes son muy bajas respecto a las temperaturas basales de otros grupos de población. Por otro lado, aunque no se encontraron diferencias entre las temperaturas basales, ni finales de los dos días, siendo ambas muy bajas, sí se encontraron diferencias significativas en el incremento de temperatura, siendo mayor el segundo día. Basándonos en la información teórica sobre la vasodilatación de la enfermedad esperábamos una peor termorregulación el segundo día. Esto demuestra que la etiología y las consecuencias de la disfunción autónoma y del sistema cardiovascular aun no están claras.

Sí que podemos afirmar que el exponer a una paciente con CFS a un esfuerzo máximo tiene repercusiones negativas en su posterior rendimiento.

### **Vatios**

Otra de las primeras cosas que se observaron fue la incapacidad de repetir la misma carga (vatios del cicloergómetro) entre los dos CPET. Basándonos en la literatura (11,13), esperábamos una disminución del pico máximo de potencia al final de la prueba. Aunque la diferencia no logra superar el nivel de significancia ( $p=0,052$ ) podemos afirmar que sí existe una disminución el segundo día, con un descenso de aproximadamente 3 vatios de media. De nuevo, se pone en evidencia la incapacidad por repetir el resultado anterior.

## RER

A partir de la potencia máxima de cada persona y de cada día determinamos 4 estadios en los cuales analizamos la evolución del RER. Siendo el RER un marcador de esfuerzo máximo, no encontramos diferencias entre los picos de RER máximo de los dos días, hecho que nos asegura que los dos días se alcanzaron valores máximos. Por otro lado, sí vemos valores de RER significativamente más altos para el mismo % de potencia relativa entre los dos días (gráfica 4). Nos muestra un estrés anaeróbico mucho más temprano el segundo día, es decir, el umbral anaeróbico aparecerá en intensidades inferiores. Esto se debe, seguramente, a una inflamación sistémica generalizada post-esfuerzo y a una capacidad oxidativa y de transporte de oxígeno empeorada (12).

### Nivel de lactato

Respecto al lactato, Lien et al. (24) no encontraron diferencias entre el grupo control y el grupo de pacientes al inicio del CPET 1. Nosotros también asumimos que el lactato inicial del CPET 1 se encuentra dentro de unos valores normales (media=1,23 y DE=0,456), asumiendo un valor <2mmol/L como valor normal. Los mismos, sí que ven diferencias entre los lactatos iniciales del CPET 2, siendo el grupo de pacientes más elevados. Nuestra tendencia también muestra un aumento, pero las diferencias no llegan a ser significativas (Tala 2B y gráfica 3).

Dos estudios bastante recientes (24,25) relativos al lactato muestran una alteración en el comportamiento del ácido láctico en comparación con sus

respectivos controles. Al día siguiente de un esfuerzo máximo, los niveles de lactato son más elevados que al inicio de la prueba máxima. Además, el punto de acumulación de lactato en sangre en un CPET repetido al cabo de 24h se produce antes, es decir, la curva lactato-potencia se desplaza hacia la izquierda. En nuestro estudio, aun que las diferencias no son significativas, los niveles iniciales de lactato del segundo CPET son más elevados que al inicio de la primera prueba, mostrando una elevada implicación del metabolismo anaeróbico durante las horas posteriores al esfuerzo.

Además de este dato, también fueron analizados los lactatos finales, el incremento de éste y el lactato a los 5 minutos de recuperación. Las concentraciones de lactato finales fueron significativamente inferiores el segundo día, así como el incremento de lactato durante la prueba y, en consecuencia, el nivel de lactato a los 5 minutos de recuperación.

Esto parece ir en contra de lo que se podría esperar si estamos hablando de un estrés anaeróbico temprano y mantenido, pero se corresponde con lo encontrado por Jiménez-Herranz en su tesis doctoral (26), donde también evidenció una disminución de las concentraciones máximas de lactato en el segundo CPET. La explicación de la disminución de dichos niveles no está del todo clara, Jimenez-Herranz hipotetiza que puede ser o bien por una menor capacidad del organismo de producir lactato o bien a una alteración en la entrada/salida de la célula muscular debido a la alteración iónica que provoca el sobreesfuerzo; pacientes con CFS han mostrado una alterada excitabilidad de

membrana de las células musculares que alteraría su capacidad de producir y transportar lactato y iones.

Cabe destacar que en el síndrome de sobreentrenamiento en deportistas ya ha sido evidenciado en numerosas ocasiones (27) que los niveles de lactato máximo están disminuidos, siendo el lactato un marcador diagnóstico. De hecho, algunos autores relacionan el síndrome de sobreentrenamiento de deportistas con la sintomatología de algunas enfermedades, incluida la CFS (28) ya que comparten muchas similitudes.

El lactato, principalmente conocido como producto del metabolismo anaeróbico es, de hecho, una sustancia esencial en el metabolismo, implicado tanto con la producción de energía aeróbica y anaeróbica como en la señalización de muchos otros procesos, que se ven desregulados en diversas afectaciones y enfermedades, como por ejemplo el cáncer. La desregulación del sistema autónomo e inmunitario tanto en fatiga crónica como en sobreentrenamiento podría explicar la disminución de la producción de lactato por parte del organismo (29).

## **VO<sub>2</sub> y METs**

Se calculó el VO<sub>2</sub>máx relativo (mg/kg/min) y el absoluto (L/min). Se consideró oportuno complementar la información del VO<sub>2</sub>max relativo con el absoluto por si las diferencias de IMC de la muestra alteraban los resultados del consumo de oxígeno relativo al peso. En ninguno de los dos casos se encontraron diferencias a lo largo de los estadios ni en los valores máximos.

Según diversos estudios (12,13,24) el VO<sub>2</sub> debería mostrar una disminución el segundo día de prueba en pacientes con CFS. Esta discordancia de resultados podría recaer en lo siguiente: en las muestras de estos mismos autores no hay diferencias significativas entre el VO<sub>2</sub> máximo relativo de pacientes con CFS y grupo control de personas sanas el día 1. En cambio, la muestra de nuestro estudio tiene claramente unos valores muy inferiores de VO<sub>2</sub>máx esperado (tabla 3A y 3B). Esta explicación se ve justificada en la tesis doctoral de Jiménez-Herranz (26), en la que no se ve una disminución significativa del VO<sub>2</sub>max, ni relativo ni absoluto entre los dos CPET y en la que los valores de VO<sub>2</sub>máx. del grupo de CFS son muy inferiores a los esperados por edad y sexo de un grupo sedentario. Estos resultados se relacionan directamente con los de nuestro estudio: valores de VO<sub>2</sub>máx muy inferiores a los esperados (tabla 3) sin una bajada significativa el segundo día. La afectación de nuestras pacientes podría clasificarse como severa y no presentar más margen de empeoramiento, con relación al VO<sub>2</sub>máx.

Relacionado con el consumo de oxígeno encontramos los valores de METs. Como es de esperar después de analizar los resultados del VO<sub>2</sub>, estos tampoco distan entre los dos días. De la misma manera, los METs máximo recogidos durante la primera prueba son muy inferiores a los considerados óptimos para tener buena una calidad de vida (media=4,9 y DE=1,09). Para tener una referencia, la OMS considera que para realizar las tareas domésticas son necesarios entre 3 y 6 METs, lo que significaría que pacientes con CFS estarían trabajando a

más del 80%, e incluso podría llegar al 100% para realizar tareas cotidianas.

## CONCLUSIONES

Por todo lo expuesto anteriormente, hay un evidente deterioro funcional el segundo día provocado por el esfuerzo excesivo del día anterior. Los datos objetivos y cuantificados de todas las variables ponen en evidencia el ya conocido PEM y lo resaltan como una de las características principales de CFS. Además, añade nuevas variables a al conocimiento de la enfermedad, como las temperaturas corporales y la ausencia de producción de lactato el segundo día.

Como hemos visto al principio, es muy difícil tratar todos los síntomas de la enfermedad con éxito, ya que no existe un único fármaco que sea capaz de eliminar o controlar todas las disfunciones que presentan las pacientes con esta enfermedad.

La terapia de actividad física se ha mostrado beneficiosa en muchos casos de CFS pero estos resultados ponen en manifiesto la necesidad de una terapia física muy especializada y personalizadas para evitar el PEM.

Según la OMS, para considerarse no perjudicial un trabajo debe encontrarse por debajo del 40% de la capacidad total máxima de una persona. La validación y aplicación de estas pruebas hacen que podamos conocer los valores de cada persona para prescribirle una actividad que conlleve mejoras en su estado y calidad de vida y no al contrario, provocándole un empeoramiento de sus síntomas.

Este estudio abre las puertas a nuevas investigaciones que acoten el tipo de actividad física adecuada para cada nivel funcional. Además de estudios con más número de pacientes para encontrar explicación a muchos comportamientos observados aquí pero aun sin respuesta.

## LIMITACIONES

El presente estudio presenta algunas limitaciones que pueden haber interferido en los resultados:

Para empezar, aunque no es excesivamente baja teniendo en cuenta el grupo de población de estudio, para sacar conclusiones más contundentes se necesitaría una N más elevada.

Además, no pudimos controlar el entorno de las pacientes ni los días previos a la primera prueba, ni las 24h entre CPET 1 y CPET2, por lo que los factores ambientales de cada sujeto pueden haber influido en los resultados. Por otro lado, hay que tener en cuenta que las sujetos podrían estar recibiendo diferentes tratamientos farmacológicos para tratar su dolencia y estos no se retiraron para participar en el estudio, por lo que los fármacos podrían enmascarar o alterar algunas variables.

Por último, no se pudo realizar una familiarización con la prueba previa al estudio, por lo que los resultados del segundo día podrían haberse visto sobrevalorados por una familiarización de la paciente con la prueba, que no existía el primer día.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Yancey JR, Thomas SM. Chronic fatigue syndrome: Diagnosis and treatment. *Am Fam Physician*. 2012 Oct 15;86(8):741–6.
2. Garcia-fructuoso FJ. Actualización en Síndrome de Fatiga Crónica / Encefalomiелitis Miálgica. *Supl dels Ann Med*. 2008;91.
3. Moss-Morris R, Deary V, Castell B. Chronic fatigue syndrome. In: *Handbook of Clinical Neurology*. Elsevier B.V.; 2013. p. 303–14.
4. Carruthers BM, Van de Sande MI, De Meirleir KL, Klimas NG, Broderick G, Mitchell T, et al. Myalgic encephalomyelitis: International Consensus Criteria. *J Intern Med*. 2011;270(4):327–38.
5. Jason LA, Brown A, Evans M, Sunnquist M, Newton JL. Contrasting chronic fatigue syndrome versus myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. *Fatigue Biomed Heal Behav*. 2013 Jul;1(3):168–83.
6. Maes M, Twisk FNM, Johnson C. Myalgic Encephalomyelitis (ME), Chronic Fatigue Syndrome (CFS), and Chronic Fatigue (CF) are distinguished accurately: Results of supervised learning techniques applied on clinical and inflammatory data. *Psychiatry Res*. 2012 Dec 30;200(2–3):754–60.
7. 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. Vol. 7, *Frontiers in Pediatrics*. Frontiers Media S.A.; 2019.
8. Morris G, Maes M, Berk M, Puri BK. Myalgic encephalomyelitis or chronic fatigue syndrome: how could the illness develop? Vol. 34, *Metabolic Brain Disease*. Springer New York LLC; 2019. p. 385–415.
9. 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 Oct 1;98(43):e17600.
10. Morris G, Puri BK, Walker AJ, Maes M, Carvalho AF, Walder K, et al. Myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: From pathophysiological insights to novel therapeutic opportunities. Vol. 148, *Pharmacological Research*. Academic Press; 2019.
11. Stevens SR, Snell CR, Vanness JM. Diminished Cardiopulmonary Capacity During Post-Exertional Malaise. *J Chronic Fatigue Syndr*. 2007;14(Dmd):77–86.
12. Snell CR, Stevens SR, Davenport TE, Ness JM Van. Discriminative Validity of Metabolic and workload measurements for identifying people with chronic fatigue syndrome. *Am Phys Ther Assoc*. 2013;93(11).
13. 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(1):1–10.
14. Amber B. Decoding the 2-day Cardiopulmonary Exercise Test (CPET) in Chronic Fatigue Syndrome ( ME / CFS ) Testing for Disability at the Workwell

- Foundation. 2019;1–17.
15. Sharpe MC, Archard LC, Preedy VR, Biochemist R, Phd S, Psychologist R, et al. A report-chronic fatigue syndrome: guidelines for research. Vol. 84, Journal of the Royal Society of Medicine. 1991.
  16. Fukuda K, Straus SE, Hickie I, Sharpe MC, Dobbins JG, Komaroff A. The chronic fatigue syndrome: A comprehensive approach to its definition and study. *Ann Intern Med.* 1994 Dec 15;121(12):953–9.
  17. Carruthers BM, Jain AK, De Meirleir KL, Peterson DL, Klimas NG, Lemer AM, et al. Myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: Clinical working case definition, diagnostic and treatment protocols. *J Chronic Fatigue Syndr.* 2003;11(1):7–115.
  18. 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):239–44.
  19. Beth Smith ME, Haney E, McDonagh M, Pappas M, Daeges M, Wasson N, et al. Treatment of myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: A systematic review for a National Institutes of health pathways to prevention workshop. Vol. 162, *Annals of Internal Medicine.* American College of Physicians; 2015. p. 841–50.
  20. Larun L, Brurberg KG, Odgaard-Jensen J, Price JR. Exercise therapy for chronic fatigue syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;2019(10).
  21. Zalewski P, Kujawski S, Tudorowska M, Morten K, Tafil-Klawe M, Klawe JJ, et al. The Impact of a Structured Exercise Programme upon Cognitive Function in Chronic Fatigue Syndrome Patients. *Brain Sci* [Internet]. 2019 Dec 19 [cited 2019 Dec 26];10(1):4. Available from: <https://www.mdpi.com/2076-3425/10/1/4>
  22. Borg GA. Psychophysical Bases of Perceived Exertion. *Medicine & Science in Sports & Exercise.* 1982.
  23. The jamovi project (2020). *jamovi* (Version 1.2) [Computer Software]. Retrieved from <https://www.jamovi.org>
  24. Lien K, Johansen B, Veierød MB, Haslestad AS, Bøhn SK, Melsom MN, et al. Abnormal blood lactate accumulation during repeated exercise testing in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. *Physiol Rep.* 2019 Jun 1;7(11).
  25. Ghali A, Lacout C, Ghali M, Gury A, Beucher A-B, Lozac'h P, et al. Elevated blood lactate in resting conditions correlate with post-exertional malaise severity in patients with Myalgic encephalomyelitis/Chronic fatigue syndrome. *Sci Rep* [Internet]. 2019;9(1):18817. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31827223>
  26. Jiménez-Herranz ME. VALORACIÓN FUNCIONAL EN LOS PACIENTES DIAGNOSTICADOS DE ENCEFALOMIELITIS MIÁLGICA. Univ Complut MADRID Fac Med Dep Med Física y Rehabil ( Hidrol Médica ). 2014;
  27. Meeusen R, Duclos M, Foster C, Fry A, Gleeson M, Nieman D, et al.

- Prevention, diagnosis, and treatment of the overtraining syndrome: Joint consensus statement of the European College of Sport Science and the American College of Sports Medicine. *Med Sci Sports Exerc.* 2013;45(1):186–205.
28. Kreher J. Diagnosis and prevention of overtraining syndrome: an opinion on education strategies. *Open Access J Sport Med.* 2016;Volume 7:115–22.
  29. Brooks GA. Lactate as a fulcrum of metabolism. *Redox Biol* [Internet]. 2020;(January):101454. Available from:  
<https://doi.org/10.1016/j.redox.2020.101454>