

Gradu Amaierako Lana / Trabajo de Fin de Grado

Medikuntza Gradua / Grado en Medicina

Fatiga post-COVID 19 y correlación anatómo-clínica

Comparativa con el Síndrome de Fatiga Crónica

Autor:

Patric Guillermo Callero Hernández

Director:

Jose Vicente Lafuente Sánchez

© 2021, Patric Guillermo Callero Hernández

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN.....	1
2. OBJETIVOS	7
2.1 GENERALES	7
2.2 ESPECÍFICOS.....	7
3. MATERIALES Y MÉTODOS.....	8
4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	12
4.1 IMPLICACIONES DEL SISTEMA NERVIOSO EN LA INFECCIÓN POR SARS-COV-2	12
4.2 ENTRADA DEL SARS-COV-2 AL SISTEMA NERVIOSO Y MECANISMOS DE DAÑO NEUROLÓGICO.....	15
4.3 SÍNTOMAS ASOCIADOS A LA COVID-19 Y HALLAZGOS ANATOMO- CLÍNICOS	18
4.4 LA COVID-19 PERSISTENTE.....	20
4.5 LA FATIGA.....	23
4.6 EL SÍNDROME DE FATIGA CRÓNICA/ ENCEFALOMIELITIS MIÁLGICA	24
4.7 SÍNTOMAS EN EL SFC/EM Y HALLAZGOS ANATOMO-CLÍNICOS.....	27
4.8 DESCRIPCIÓN DE LA CASUÍSTICA ESTUDIADA	32
4.9 SIMILITUDES Y DISIMILITUDES ENTRE LA COVID-19 PERSISTENTE Y EL SFC/EM	39
5. CONCLUSIONES:.....	44
6. BIBLIOGRAFÍA	45
ANEXO	51

1. INTRODUCCIÓN

Durante el mes de diciembre de 2019, los habitantes de la ciudad china de Wuhan (provincia de Hubei) sufrieron la aparición de un brote de neumonía viral, causado por un virus de la familia *Coronaviridae*.

El denominado SARS-CoV-2, es un virus encapsulado cuyo material genético se compone de ARN de cadena única y polaridad positiva. De la envoltura que lo recubre, proviene el término “coronavirus”, que tanto se ha extendido entre la población mundial. Asimismo, se nombra como COVID-19 (“*coronavirus disease 2019*”) a la enfermedad que este produce. Enfermedad que fue declarada pandemia por la Organización Mundial de la Salud el 11 de marzo de 2020.^{1,2}

La infección por coronavirus en humanos se relaciona clásicamente con enfermedad del tracto respiratorio de gravedad media o alta. Es común la presencia de fiebre elevada, tos e inflamación del tejido pulmonar, entre otros hallazgos. Cuando la infección es grave, puede aparecer disfunción orgánica y causar el deceso del paciente.

En esta misma línea, cabe señalar que el síndrome respiratorio agudo-severo (SARS, por sus siglas en inglés) es una enfermedad respiratoria viral, causada por cepas de la familia *Coronaviridae* (SARS-CoV y SARS-CoV-2). Cepas cuyo origen se ha determinado como animal. Concretamente, se ha establecido que los mercados de comida animal del sur de China son el origen más probable, pues son lugares donde se hace posible la adaptación a un nuevo huésped: el ser humano.²

De manera similar al SARS-CoV-2, surgió entre los años 2002-2003, un brote de enfermedad respiratoria viral por SARS-CoV en la provincia de Guandong (China). Se convirtió rápidamente en epidemia, extendiéndose por la región Asia-Pacífico. Fueron cerca de 8.000 las personas que contrajeron la infección, de las que 774 fallecieron.

Posteriormente, en el año 2012, surgió un nuevo brote epidémico por una cepa distinta de coronavirus. El MERS-CoV, por sus siglas del inglés: “*Middle East respiratory syndrome coronavirus*”, fue causante de enfermedad respiratoria grave en Oriente Medio, alcanzando una tasa de letalidad del 34% (siendo un 10% la establecida para el SARS-CoV). Infectó cerca de 2.500 individuos, provocando el fallecimiento a 858 de ellos.³

El SARS-CoV, el MERS-CoV y el SARS-CoV-2 son considerablemente similares en lo que atañe a su secuencia genómica. Precisamente, el SARS-CoV y el SARS-CoV-2 comparten hasta un 79.5% de su genoma. Aun así, el SARS-CoV-2 presenta diferencias estructurales que hacen de este un virus menos letal (tasa de letalidad: 1,54%), pero con una facilidad de transmisión mucho mayor. Razón que explica por qué la mortalidad total por SARS-CoV-2 supera a la del SARS-CoV y el MERS-CoV en conjunto.

La experiencia epidemiológica dicta que los virus con mayor patogenicidad suelen asociar menor transmisibilidad. Es el caso del virus Ébola, el aviar H7N9, el SARS-CoV o el MERS-CoV. Microorganismos cuyas tasas de letalidad son elevadas con respecto a la del SARS-CoV-2, pero que no han conseguido extenderse geográficamente tanto como este último. Como dato de interés, cabe comentar que se han notificado casos de SARS-CoV-2 en todos los continentes excepto en el continente antártico.²

Además de los presentados hasta ahora, hay otros coronavirus humanos endémicos a nivel mundial (las cepas 229E, OC43, NL63 y HKU1). Son causantes del 15-30% de las infecciones del tracto respiratorio superior, entre las que encontramos el resfriado común.¹

Lejos de causar un simple resfriado, el SARS-CoV-2 difiere de estos en la estructura vírica. Cabe señalar cuatro proteínas que son necesarias para el ensamblaje y la actividad del virus. Estas son: la glucoproteína S (de superficie); la E (de envoltura); la M (de membrana) y la N (de la nucleocápside). Dichas proteínas determinan la alta capacidad de adhesión a la célula huésped y alta tasa de replicación que le caracterizan y probablemente faciliten su transmisibilidad.³

Además, es importante destacar que la proteína de superficie, la proteína S, ha demostrado ser necesaria para la entrada del virus en la célula huésped. Pues la interacción de la proteína S del SARS-CoV-2 con el receptor para la enzima convertidora de angiotensina-2 (ACE-2) permite la invasión de las células hospedadoras.^{2,4}

El receptor ACE-2 forma parte del sistema renina-angiotensina, encargado de mantener la homeostasis de la tensión arterial y del balance entre agua y sal de nuestro

organismo. Está presente en el corazón, el riñón y los testículos. También, lo encontramos ampliamente distribuido en el pulmón, hígado, intestino y cerebro. De manera que, estos órganos, serán objetivos posibles para el SARS-CoV-2.⁵

Las últimas revisiones sobre la COVID-19, explican que el virus muestra especial tropismo por el parénquima pulmonar, generando grave daño en los alveolos y provocando neumonía bilateral. Motivo por el cual, también se conoce a la enfermedad como: “neumonía contagiosa severa específica”.

En la COVID-19 el periodo de incubación es de entre 3 y 6 días, tras los que el paciente puede comenzar a sufrir síntomas como: fiebre, tos, mialgia, fatiga, dolor de cabeza, hemoptisis, incluso diarrea. En determinados pacientes, cuando el virus alcanza los pulmones se da una inflamación severa del intersticio pulmonar, que deriva en síndrome de distress respiratorio agudo (SDRA, sinónimo de SARS). Estos pacientes suelen ser personas con más de 50 años, donde la severidad de la enfermedad es mayor. Aún así, se ha demostrado que individuos más jóvenes con enfermedades crónicas primarias (hipertensión arterial y diabetes mellitus) son susceptibles de sufrir fallo respiratorio y también presentan mal pronóstico.^{2,3}

El desarrollo del SDRA durante la infección por SARS-CoV-2, se ha relacionado con respuestas inflamatorias exageradas y no controladas, secundarias a desequilibrios en el sistema inmune y a un fenómeno conocido como “tormenta de citoquinas”. Y es que, esta respuesta inflamatoria descontrolada genera daños, no sólo en pulmón, sino también en cerebro, hígado, corazón, etc., y en última instancia, lleva al fallo multiorgánico y al deceso del paciente.²

Por todo ello, y a pesar de que en la actualidad el término “COVID-19” se asocie casi inexorablemente a enfermedad del tracto respiratorio, se sabe con certeza que el SARS-CoV-2 suscita patología en otros muchos órganos. En concreto, es interesante la relación que pueda tener este virus con la patología neurológica al asociarse los síntomas más severos con un descenso en la calidad de vida y a un incremento de la mortalidad.⁶ De hecho, algunos autores proponen que la aparición de síntomas neurológicos se da en más de un tercio de los pacientes afectados de COVID-19.⁷

Estas manifestaciones se concretan en fatiga “central”, anosmia, ageusia o ataxia dentro del espectro clínico de la COVID-19. Planteando la posibilidad de que el virus

pueda mostrar un especial tropismo por el tejido nervioso, pero teniendo presente que no siempre hay afectación neurológica.

Así, la presencia del SARS-CoV-2 en territorio neural ha sido confirmada tras hallazgos post-mortem en individuos fallecidos a causa de la COVID-19. El análisis microscópico (microscopía electrónica de transmisión) ha permitido a los investigadores detectar partículas víricas en el interior de células endoteliales y epiteliales que conforman las barreras hematoencefálica y hemato-LCR, respectivamente. Asimismo, han sido observadas en vesículas dentro de los somas neuronales.⁸

El conocimiento sobre la afectación cerebral que el virus provoca ha ido creciendo en estos últimos meses. Cada vez son más los casos comunicados y los metaanálisis que se publican asociando la infección con patología neurológica.

Se ha descrito la aparición de alteraciones cerebrovasculares, con daño hipóxico agudo en el cerebro y en el cerebelo de los pacientes.⁹ También, casos de encefalitis y meningitis,¹⁰ así como se ha llegado a hablar de la posibilidad de que pueda desencadenar la aparición de enfermedades neurodegenerativas como la enfermedad de Parkinson.¹¹

Entre todo ello, ha suscitado nuestra atención un rasgo común en muchos de los pacientes que han superado la COVID-19: la fatiga. En un relato de Paul Garner, conocido epidemiólogo y bioestadístico británico, infectado por SARS-CoV-2 durante Mayo de 2020, cuenta que tras pasar la enfermedad no era capaz de desempeñar las tareas diarias que hasta entonces realizaba. “No esperes ser capaz de hacer lo que hacías antes”, relata el autor.¹²

Se ha observado que cierto número de personas, una vez superan la enfermedad, experimentan síntomas a largo plazo de carácter incapacitante y que pueden suponer un descenso importante en la calidad de vida.¹³ Entre ellos, fatiga persistente de carácter central, junto a otra pléyade de manifestaciones muy limitantes como (dolor, trastornos del sueño, malestar post-esfuerzo, disautonomía, etc). Todas ellas aparecen tras la fase aguda vírica, sin encontrar una causa que pudiera explicar tal estado del sujeto.

Cabe destacar que ya previamente se había descrito en la bibliografía un cuadro clínico que aparece en algunos pacientes tras el Síndrome respiratorio agudo severo (SARS) y que se caracteriza por fatiga persistente, mialgias difusas, astenia, depresión y alteraciones del sueño.¹⁴

El término fatiga (sinónimo de astenia) hace referencia a un síntoma de características subjetivas y de difícil valoración, que tiene un componente multidimensional: sensorial, motor, cognitivo y emocional. Implicando tanto marcadores bioquímicos como inmunes.¹⁵

La fatiga es entendida como una sensación abrumadora de agotamiento físico y/o mental que se presenta asociada a una limitación de las actividades diarias.¹⁶

En relación al tiempo de evolución, la fatiga puede encuadrarse clínicamente en tres categorías: fatiga aguda (< 1 mes), fatiga prolongada (> 1 mes), fatiga crónica (> 6 meses).¹⁵ Dentro de este concepto de fatiga, se puede diferenciar (aunque están estrechamente relacionadas) una fatiga “periférica”, “central” y “mental”.

Esta diferenciación anatómica que lleva a hablar de fatiga “central” o “periférica” se establece según sea el origen de la fatiga proximal o distal a la unión neuromuscular, respectivamente. De forma que, la fatiga “central” es aquella en la que se da una alteración en la actividad del sistema nervioso central o en los circuitos nerviosos previos a la unión neuromuscular y que derivan en una disminución en la capacidad de contracción muscular. Mientras que, la fatiga “periférica” tiene el mismo resultado, pero hace referencia a alteraciones generadas a nivel muscular: alteraciones del pH, temperatura, perfusión, etc. Motivo por el cual, la conocemos también como fatiga muscular.¹⁷ Por otro lado, tenemos la fatiga mental que es entendida como la disminución temporal de la función cognitiva, es decir, se representa como la incapacidad para llevar a cabo ejercicios de cognición que permiten que un sujeto desarrolle su actividad diaria normal. La fatiga mental resulta en una menor capacidad para trabajar o estudiar por parte del sujeto que la sufre.¹⁸

En determinados aspectos, la clínica relatada por los pacientes con COVID persistente recuerda a la sufrida por enfermos de Síndrome de Fatiga Crónica o Encefalomiелitis Miálgica (SFC/EM).

Las manifestaciones clínicas del SFC/EM son: la fatiga, como síntoma cardinal, más enfermedad post-esfuerzo, disfunción neurocognitiva, disfunción del sistema inmune y neuroendocrino, manifestaciones del sistema nervioso autónomo (SNA), dolor, alteraciones del sueño y otras manifestaciones (cardíacas, gastrointestinales, oculares, emocionales, etc).^{19,20,21}

Existen características clínicas en común en ambos procesos: COVID persistente y SFC/EM, la aparición de fatiga crónica (> 6 meses), asociada a otros síntomas como puede ser el malestar post-esfuerzo, febrícula, adenopatías, problemas cognitivos, alteraciones de sueño, disautonomía, etc.²²

Así, se plantea la realización de este trabajo con la intención de abordar la correlación anatómico-clínica en este síndrome de nueva aparición (el COVID persistente) y cotejarlo con lo que sabemos del SFC/EM para averiguar hasta qué punto pueden ser semejantes. La posible existencia de similitudes entre ambos escenarios clínicos puede contribuir a la mejora del manejo de estos pacientes por parte de los profesionales sanitarios.

2. OBJETIVOS

2.1 GENERALES

Dilucidar la evidencia de la que se dispone en la actualidad sobre la fatiga crónica que se presenta en los afectados de COVID persistente y estudiar la correlación anatomo-clínica en estos pacientes, así como en el SFC/EM para observar hasta qué punto ambas patologías comparten características fisiopatológicas.

2.2 ESPECÍFICOS

- Identificar la evidencia existente sobre la presencia del SARS-CoV-2 en territorio neurológico.
- Profundizar en la clínica neurológica que aparece durante la COVID-19.
- Establecer los avances en la correlación anatomo-clínica en los pacientes afectados con la COVID-19.
- Analizar el concepto de COVID persistente.
- Profundizar en el SFC/EM, en sus síntomas principales y las alteraciones anatómicas presentes en los pacientes.
- Realizar un análisis descriptivo a partir de los datos obtenidos durante la entrevista clínica a pacientes diagnosticados de COVID persistente y de SFC/EM: establecer puntos en común y discrepancias.
- Determinar posibles similitudes en la fisiopatología y en la clínica entre el COVID persistente y el SFC/EM.

3. MATERIALES Y MÉTODOS

En primer lugar, se ha realizado una revisión narrativa para profundizar en el conocimiento sobre la fatiga crónica tras la COVID-19 (COVID persistente). Con la intención de realizar una búsqueda adecuada de publicaciones, se ha hecho uso de la plataforma PubMed, perteneciente a la base de datos Medline de Biblioteca Nacional de Medicina de Estados Unidos. Otra fuente de información fue la base de datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS).

En la búsqueda se han seleccionado los artículos científicos que incluían los siguientes términos y operadores booleanos: “COVID 19” OR “SARS-CoV-2” AND “nervous system” OR “neurologic” OR “fatigue” OR “chronic fatigue” OR “persistent symptoms”. Además, en todos los casos se emplearon los siguientes filtros: “free full text”; “humans”; “MEDLINE”; y para limitar los resultados se asociaron combinaciones con los filtros: “5 years” o “1 year”; “review” o “systematic review”.

Tabla 1. Combinaciones de términos y operadores booleanos empleadas y sus respectivos resultados.

Palabra clave	Operador booleano	Palabra clave	Filtros	Resultados
“COVID 19”	AND	“neurologic”	“5 years”; “systematic review”	26
“COVID 19”	AND	“fatigue”	“5 years”; “systematic review”	27
“COVID 19”	AND	“chronic fatigue”	“1 year”; “review”	8
“COVID 19”	AND	“peristent symptoms”	“1 year”; “review”	63
“SARS-CoV-2”	AND	“nervous system”	“1 year”; “review”	196

Se leyeron los resúmenes de todos los artículos encontrados y se descartaron aquellos que no contenían información relevante para este trabajo. Por otro lado, se han utilizado también publicaciones procedentes de la bibliografía de varios de los artículos seleccionados tras la búsqueda.

Por otra parte, para desarrollar el contenido referente al síndrome de fatiga crónica/encefalomiелitis miálgica (SFC/EM) se llevó a cabo una búsqueda en la plataforma PubMed con los siguientes términos y operadores booleanos: “Chronic Fatigue Syndrome” OR “Myalgic Encephalomyelitis” OR “CFS/ME” AND “biomarkers” OR “autonomic disfunction” OR “nervous system” OR “immune system”. Además, se empleó un repositorio de publicaciones, actualizado hasta noviembre de 2020, de la Asociación para la EM de Reino Unido: “*Index of ME/CFS Published Research*”.

En segundo lugar, con la intención de aportar más información al estudio y poder valorar con criterio propio el tipo de paciente que se estudia, se han llevado a cabo 17 entrevistas clínicas a sujetos con SFC/EM (10) y COVID persistente (7).

Los entrevistados son participantes en dos proyectos de investigación que están en curso actualmente:

1. “*Estudio mediante RMN-funcional cerebral (morfometría, tractografía, espectroscopia y BOLD) en pacientes diagnosticados de Síndrome de Fatiga Crónica/Encefalomiелitis Miálgica*” (código CEISH 2016/137MR1, renovación Acta 114/2019 del 28 de junio de 2019) guiado por el Prof. José-Vicente Lafuente.
2. “*Caracterización clínica, neuropsicológica y psicopatológica y afectación del sistema nervioso vegetativo del Síndrome de Fatiga Crónica (SFC) en pacientes con cuadros idiopáticos y tras infección por SARS-Cov2*” (código CEImE PI2020210) guiado por el Dr. Juan Carlos Gómez-Esteban.

Se realizaron encuentros en el período comprendido desde febrero a abril de 2021. Teniendo en cuenta la situación actual de pandemia y que los pacientes residían en diferentes provincias del País Vasco, se decidió contactar a través de una plataforma de videoconferencia (Skype). Cada entrevista se desarrolló bajo la supervisión del Dr. José-Vicente Lafuente Sánchez o el Dr. Iñigo Murga Gandasegui, pero fueron guiadas por el autor de este trabajo. Además, se intentó seleccionar un horario cómodo y adaptado a la patología de los participantes (entre las 17.00 y las 18.30 horas). Las entrevistas tuvieron una duración aproximada de 30 minutos.

Para valorar de manera objetiva la sintomatología y obtener unos resultados que pudieran ser comparados entre individuos se han empleado dos cuestionarios clínicos: el DePaul abreviado y el COMPASS-31.

En primer lugar, el cuestionario DePaul abreviado con 14 ítems permite al investigador realizar una aproximación al diagnóstico de SFC/EM, pues informa de la presencia de algunos síntomas característicos de esta patología como, por ejemplo: la fatiga física, el malestar post-esfuerzo, la fatiga mental, la disfunción del sistema nervioso autónomo (SNA), entre otros. Se valora cada manifestación clínica según frecuencia y severidad en base a una escala del 0 al 4, donde 0 es “ausencia” y 4 es “todo el tiempo” o “muy severo”, respectivamente.

El cuestionario DePaul posibilitará analizar si la sintomatología sufrida por los pacientes con COVID persistente se asemeja a la de los pacientes con SFC/EM y en qué sistema o en qué síntoma esta semejanza aparece.

El segundo de ellos, el COMPASS-31, evalúa las manifestaciones clínicas relacionadas con la disautonomía. El cuestionario cuenta con 31 cuestiones con múltiple respuesta. Las preguntas recogen las siguientes esferas relacionadas con el SNA: intolerancia ortostática, vasomotor, secretomotor, gastrointestinal, vejiga y pupilomotor. La puntuación máxima es de 75 puntos, y según el resultado podemos clasificar las manifestaciones del SNA en ausente (0 puntos), leve (<30 puntos), moderado (30-53 puntos) o severo (>53 puntos). También se puede aislar el resultado de cada esfera para identificar los sistemas más afectados.

En lo que respecta al contenido de la entrevista, se puede estructurar en tres partes diferenciadas:

A. Parámetros de condición clínica de cada paciente: al inicio de la reunión se identifica al paciente; se le pregunta por su edad, sexo, índice de masa corporal (IMC), tensión arterial (TA), y frecuencia cardíaca (FC); se investiga sobre posibles antecedentes familiares de SFC/EM o patología reumática.

B. Entrevista guiada según grupo muestral:

- Si se trata de un paciente diagnosticado de SFC/EM: año del diagnóstico; especialidad médica que realiza el diagnóstico;

comienzo de los síntomas; causa; comienzo agudo o progresivo; evolución de la patología.

- Si se trata de un paciente diagnosticado de COVID persistente: estado previo a la enfermedad; fecha de resultado positivo para COVID-19; inicio de los síntomas y cuáles fueron; curso de la enfermedad; complicaciones; síntomas tras la resolución; pruebas complementarias para evaluar su estado tras la enfermedad.
- En común a ambos grupos de trabajo se propone una escala EVA (mm) para valoración de la fatiga y otra para el dolor sufridos en los últimos 6 meses.

C. Se ponen en conocimiento de los investigadores las dudas que hayan podido surgir al completar los cuestionarios. Se pregunta por las comorbilidades y por los fármacos que se toman a diario. Y, por último, se le pide al paciente que identifique su funcionalidad diaria por medio de una escala Karnofsky.

La escala de funcionalidad Karnofsky, permite clasificar la capacidad que tiene un individuo para llevar a cabo las tareas de la vida diaria. Se rige según una escala de 0 a 100 puntos, siendo 0 el paciente fallecido y 100 un paciente del que no hay evidencia de enfermedad y realiza sus actividades diarias con normalidad.

Por último, es posible comentar que dado lo reciente de la pandemia por SARS-CoV-2, la búsqueda de participantes ha sido especialmente complicada y la muestra es limitada. Por esta razón, nuestra intención no es obtener unos resultados estadísticamente significativos, sino ampliar el conocimiento sobre el tipo de paciente al que nos enfrentamos y llevar a cabo un análisis descriptivo de los resultados obtenidos, que favorezca la comprensión de la patología. Asimismo, se ha de resaltar la experiencia que hemos adquirido como investigadores, durante el proceso de captación, selección y trato con los pacientes, además de mejorar nuestras habilidades de entrevista clínica.

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La infección por SARS-CoV-2 destaca por la afectación del aparato respiratorio: tos, expectoración, secreción nasal, disnea, etc., pudiendo encontrar otros signos como fiebre, mialgias o cefaleas producto de la respuesta inmune. Sin embargo, en determinados casos, encontramos que esta afectación respiratoria se asocia a manifestaciones neurológicas que agravan el cuadro clínico. Siendo este fenómeno común en individuos cuya enfermedad respiratoria se considera grave.¹

Algunos ejemplos documentados de virus respiratorio que ocasionalmente provocan afectación del sistema nervioso son: el virus de la gripe, el virus respiratorio sincitial o el *Paramyxovirus*. Pudiendo causar meningitis, encefalitis, crisis epilépticas, mielitis o, incluso, síndrome de Guillain-Barré.^{2,7}

De la misma manera, la pandemia de la COVID-19 ha suscitado que entre los afectados se diesen manifestaciones neurológicas, de forma que ha promovido la investigación sobre el SARS-CoV-2 desde el campo de la neurología.

4.1 IMPLICACIONES DEL SISTEMA NERVIOSO EN LA INFECCIÓN POR SARS-COV-2

Según Carod-Artal FJ (2020), el convencimiento de que haya afectación del Sistema Nervioso Central (SNC) por el SARS-CoV-2 se basa en la experiencia previa con virus respiratorios y de la misma familia (*Coronaviridae*). Esto es así, porque se ha demostrado la presencia de secuencias genómicas del SARS-CoV en el cerebro de pacientes fallecidos a causa de SARS.¹

Asimismo, se documentaron complicaciones neurológicas en infecciones por este virus, de la misma manera que aparecen manifestaciones neurológicas en pacientes con COVID-19.

En cualquier caso, como explica Wang L et al. (2020), la evidencia principal proviene de dos artículos de neuropatología que demuestran el carácter neuroinvasivo del SARS-CoV-2. El primero de ellos, fue publicado por Moriguchi y colaboradores en marzo de 2020 y la segunda publicación fue presentada por Paniz-Mondolfi y colaboradores en abril de ese mismo año.⁶

Moriguchi et al. (2020), describe el caso de un paciente de 24 años que consulta por dolor de cabeza, fatiga generalizada y fiebre. Tras la exploración y las pruebas de imagen iniciales, se le diagnostica de meningitis y neumonía viral. Además, se halla positividad para SARS-CoV-2 por medio de la reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR, por sus siglas en inglés) en muestra de líquido cefalorraquídeo (LCR), pero no en nasofaringe.¹⁰

El estudio por resonancia magnética nuclear (RMN) reveló cambios que sugerían ventriculitis y encefalitis a nivel del lóbulo temporal medial derecho y en el hipocampo (**Figura 1**). Los autores los atribuyeron a la infección por SARS-CoV-2, pues el estado de salud previo de la paciente y la secuencia temporal así lo indicaban.

Por su parte, Paniz-Mondolfi y colaboradores (2020), por medio de estudios post-mortem, identificaron la presencia del SARS-CoV-2 en tejido cerebral de un paciente hispano de 74 años.⁸

El paciente, que en el momento del ingreso estaba diagnosticado de enfermedad de Parkinson, acudió al centro de atención sanitaria por un cuadro de fiebre y confusión, resultando positivo para SARS-CoV-2 en RT-PCR de muestra nasofaríngea. Tras 11 días de ingreso se descompensa y fallece.

El estudio con microscopía electrónica de transmisión en los exámenes post-mortem confirmó la presencia del virus en el SNC:

- Presencia de partículas víricas de 80-110 nm en secciones de lóbulo frontal que correspondían al SARS-CoV-2.
- Partículas virales SARS-CoV-2 distribuidas individualmente y en pequeñas vesículas endoteliales a ambos lados de la pared endotelial. Este hallazgo sugiere tránsito del virus desde las células endoteliales de la circulación microvascular cerebral hasta las células neuronales.
- Cuerpos neuronales que contienen vacuolas citosólicas con partículas virales SARS-CoV-2 en su interior.

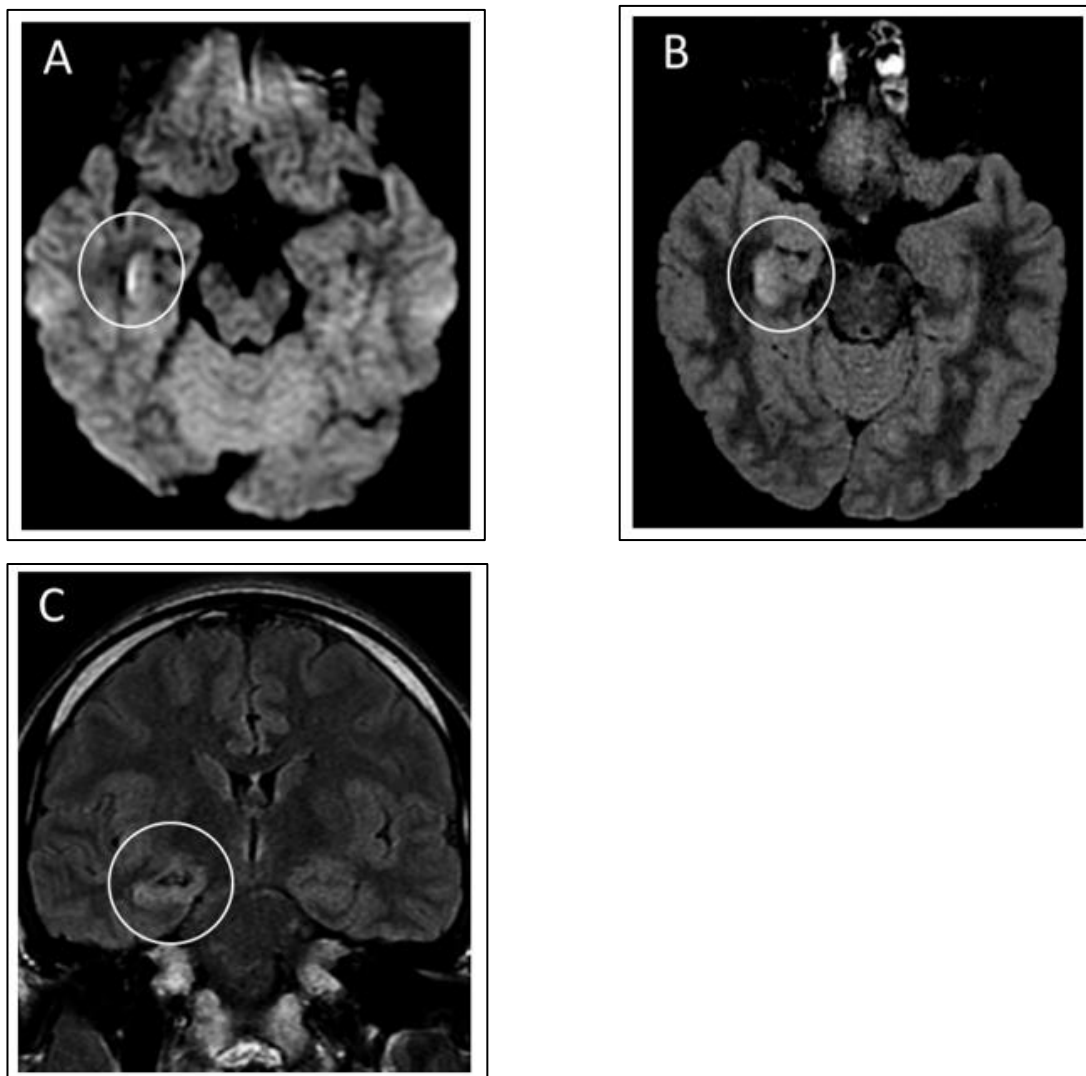


Figura 1. RMN cerebral realizada tras 20 horas del ingreso del paciente.

A: imágenes de secuencias ponderadas por difusión (DWI, por sus siglas en inglés) que muestran hiperintensidad a lo largo de la pared del cuerno inferior en el ventrículo lateral derecho.

B,C: imágenes de secuencias de recuperación de la inversión atenuada de fluido (FLAIR, por sus siglas en inglés) que muestran hiperintensidad en el lóbulo temporal medial y en el hipocampo, y asocian atrofia hipocampal. Estos hallazgos indican ventriculitis lateral derecha y encefalitis en lóbulo temporal medial e hipocampo.

Fuente: Moriguchi et al. 2020.

La evidencia complementaria incluye numerosas publicaciones que recogen las complicaciones neurológicas observadas en los pacientes diagnosticados de COVID-19. Se han documentado encefalopatías, accidentes cerebrovasculares isquémicos, encefalopatías necrotizantes y Síndrome de Guillain-Barré, entre otros. Además, dichos procesos se apoyan en hallazgos de neuroimagen en los que se han detectado

infartos, microhemorragias, rasgos de síndrome encefalopático reversible posterior e, incluso, exacerbación de enfermedades desmielinizantes.^{6,23,24}

4.2 ENTRADA DEL SARS-COV-2 AL SISTEMA NERVIOSO Y MECANISMOS DE DAÑO NEUROLÓGICO

Basándose en la observación y la experiencia previa con virus de la familia *Coronaviridae*, se han propuesto dos vías potenciales para el daño del SNC generado por el SARS-CoV-2: (A) la invasión directa del tejido nervioso; y, (B) las respuestas inflamatorias exageradas.

A) En lo que respecta a la invasión directa, se ha de destacar el trabajo de Mondolfi y colaboradores (2020). Según este, la presencia de partículas virales que traspasan la barrera endotelial hacia el tejido neuronal, lleva a proponer la vía hematogena como una de las formas de entrada al SNC. Por la cual, el SARS-CoV-2, a través de la sangre, infectaría las células endoteliales de la barrera hematoencefálica (BHE) en la microvascularización del encéfalo, desde las que accedería al tejido nervioso.⁸ Esta hipótesis se refuerza por el hecho de que se haya descrito la presencia del receptor ACE2 (conocido por ser la “puerta de entrada” del virus a la célula) en el SNC bajo condiciones fisiológicas.⁴ Además, resulta interesante que la presencia en el paciente de comorbilidades como la diabetes mellitus y la hipertensión arterial potencian la expresión de este receptor en el cerebro, y con ello la capacidad de invasión neurológica del virus.²⁵

Algunos investigadores sugieren la transmisión neuronal retrógrada como mecanismo probable. Siendo esta entendida como la invasión de los nervios periféricos terminales, para el posterior avance retrógrado de la infección hasta el SNC. Dicha teoría se apoya en el hecho de que otros coronavirus, como el SARS-CoV, han sido capaces de acceder al cerebro a través de la disrupción del epitelio nasal (desde el que se diseminan siguiendo el recorrido nervioso).^{6,24,25}

En este sentido, cabe destacar que la expresión del receptor ACE2 es elevada en las células “de soporte” y otras células no neuronales del neuroepitelio olfatorio humano.

Un estudio realizado por Meinhardt y colaboradores (2020), analizó la mucosa olfatoria y otras regiones del SNC para determinar posibles vías de entrada del SARS-CoV-2. En él se incluyeron 33 pacientes fallecidos en el contexto de la COVID-19. De forma que, en la evaluación de la carga viral por medio de RT-PCR, observaron que los niveles más altos de RNA viral se encontraban en la mucosa olfatoria. También determinaron niveles altos en la mucosa oral y en la conjuntiva, estableciendo como rutas potenciales para la entrada del virus, la vía oftálmica y la oral. En contraposición, se estudió tejido de la pared de la arteria carótida para valorar la presencia de partículas virales (vía hematológica). De las 13 muestras que analizaron de arteria carótida, 12 de ellas resultaron negativas. La muestra positiva pertenecía a un sujeto que en el momento de su deceso padecía enfermedad aguda por SARS-CoV-2.⁷

En cualquier caso, la vía de entrada sistémica, a través de la circulación arterial, no queda descartada, pues ha sido demostrada en otros coronavirus como el SARS-CoV. Por tanto, si tenemos en cuenta que la secuencia de RNA del SARS-CoV y la del SARS-CoV-2 son similares hasta en un 80% y entendemos con ello que los mecanismos de infección de ambos serán muy parecidos,^{4,8} es una teoría que se ha de considerar.

- B) Por otra parte, las respuestas inflamatorias no controladas pueden contribuir, en última instancia, al daño cerebral y a la aparición de síntomas neurológicos durante la COVID-19.

Como antecedente, es posible destacar una publicación de Sadasivan y colaboradores (2014), en la que se demuestra cómo una cepa de virus influenza (CA/09) caracterizado por no ser neurotrópico, es capaz de inducir una reacción degenerativa en el cerebro, con la participación de la microglía. Activación provocada por la síntesis descontrolada de moléculas proinflamatorias como el interferón gamma (IFN γ), el factor de necrosis tumoral alfa (TNF α) y la interleucina-6 (IL-6).²⁶

A tal efecto, se ha evidenciado que en la fase temprana de la COVID-19 se incrementa la secreción de estas citoquinas inflamatorias: IFN γ , TNF α , IL-1 β , IL-4 e IL-10. Esta secreción molecular se debe a la rápida replicación del virus y al

daño celular secundario. De manera que, cuando se descontrola su síntesis (casos severos) son capaces de inducir síntomas neurológicos y provocar neuroinflamación.⁶

Este fenómeno, por el cual se da un gran aumento en la síntesis de citoquinas proinflamatorias se denomina “cascada de citoquinas”. Es común su aparición en los casos severos de COVID-19 (junto a linfopenia y neutrofilia) y se asocia a aumento en la permeabilidad vascular, coagulopatía y disfunción multiorgánica. Las IL-6, IL-1 β , TNF α , IFN γ entre otros factores proinflamatorios, son cruciales para su consecución.

El efecto inflamatorio no se limita a estas moléculas. Los anticuerpos neutralizantes (anti-proteína S IgG), reconocidos como aquellos que controlan el virus y promueven la recuperación, son también capaces de generar daño secundario mediante la alteración de la respuesta inmune. Este fenómeno se demostró en el SARS-CoV, donde estos anticuerpos facilitaban el daño pulmonar severo.⁶

Según Hao Li et al. (2020), en los pacientes con síndrome respiratorio agudo grave (SARS) estos autoanticuerpos frente a la proteína de la espícula (anti-proteína S IgG) son capaces de interaccionar con las células epiteliales y endoteliales, generando en ellas un fenómeno de toxicidad celular (citotoxicidad). Asimismo, defienden que los anticuerpos secretados para combatir la infección por SARS-CoV-2 son capaces de atacar antígenos propios localizados fisiológicamente en las células endoteliales de los vasos cerebrales, así como, una vez que el virus atraviesa la BHE, antígenos presentes en las células neuronales, dando lugar a edema cerebral y signos de encefalitis autoinmune.⁴

Por último, cabe comentar que recientemente Thakur K y sus colaboradores (2021) llevaron a cabo un estudio neuropatológico en 41 pacientes fallecidos por la COVID-19. En este observan que el daño neurológico se debe a eventos hipóxicos y/o isquémicos, así como a la activación de la microglía que acaba por destruir el tejido neuronal. Además, sugieren que dicha activación no es resultado de la invasión directa del virus, sino que se produce por la inflamación sistémica ya que en ningún caso se

detectan niveles víricos suficientes en el cerebro como para correlacionarlo con las alteraciones vistas.²⁷

Por ello, según la evidencia científica, sabemos que el SARS-CoV-2 provoca alteraciones en el sistema nervioso central y periférico y da lugar a una amplia variedad de síntomas. Aun así, no se ha establecido que la afectación neurológica sea por invasión directa del virus, una posibilidad que resulta del estudio de otros virus con capacidad neuroinvasiva como el SARS-CoV. La tendencia de publicación actual parece decantarse por el daño neurológico generado a través de la afectación sistémica y los fenómenos inflamatorios e inmunológicos que esta conlleva.^{28,29}

4.3 SÍNTOMAS ASOCIADOS A LA COVID-19 Y HALLAZGOS ANATOMO-CLÍNICOS

La sintomatología asociada a la COVID-19 destaca por la gran variabilidad, en lo que a formas de presentación respecta. Cada paciente sufre la enfermedad de manera distinta y con unas manifestaciones propias, resultantes de la interacción entre el virus, su sistema inmune y tejidos afectados.

De esta forma, los estudios realizados hasta la fecha han determinado que las manifestaciones clínicas más frecuentes de la COVID-19 son: fiebre, tos seca, disnea, mialgias y fatiga, entre otros.^{1,2,3} Sin embargo, un número considerable de infectados pueden ser asintomáticos o presentar síntomas leves (cefalea, tos, anosmia, ageusia). Según Buitrago-García y colaboradores (2020), la proporción de asintomáticos frente a la población infectada es cercana al 20%, siendo estos menos contagiosos que aquellos con un curso sintomático.³⁰ Incluso, algunos de los individuos, con la evolución de la infección, pueden sufrir SARS que, a su vez, puede llevar a insuficiencia respiratoria con hipoxia o a fallo multiorgánico, y con ello al deceso del paciente. La tasa de letalidad por COVID-19 es cercana al 1,54%, según lo que expone la OMS.³¹

Atendiendo a la gravedad del cuadro, es posible categorizar la enfermedad en leve, moderada o severa. Los cuadros leves o moderados son aquellos que no llegan a desarrollar neumonía o sí lo hacen, pero con una afectación pequeña del parénquima

pulmonar. Por otro lado, en los casos severos se observa disnea (frecuencia respiratoria > 30/minuto) e hipoxemia y precisan cuidados intensivos. En este punto, la afectación pulmonar es bilateral con infiltrados visibles en la radiografía de tórax.²⁵

Si se enfoca la línea de investigación en las manifestaciones neurológicas de la COVID-19, es posible hacer una diferenciación entre tres tipos: (A) enfermedades neurológicas asociadas a la infección; (B) síntomas neurológicos inespecíficos; y (C) síntomas neurológicos específicos.⁶

- A) En primer lugar, se describe la plausibilidad de que aparezca una infección por SARS-CoV-2 en el contexto de una enfermedad neurológica previa. De forma que, las manifestaciones neurológicas serán previas a la infección y el paciente será más susceptible a contraer la COVID-19, pues está en un peor estado de salud. Un ejemplo claro, podría ser la enfermedad cerebrovascular o también, la lesión cerebral traumática.
- B) En segundo lugar, los síntomas neurológicos inespecíficos son aquellos que aparecen primero, causados por la respuesta sistémica al virus y, en parte, por su comportamiento neuroinvasivo, dando lugar a: fatiga, dolor de cabeza, mialgia, confusión, anorexia, náuseas y vómitos.³² Se considera que son los primeros síntomas neurológicos en aparecer en la infección por COVID-19 y, en ocasiones, los únicos.
- C) En tercer y último lugar, se proponen como manifestaciones neurológicas específicas aquellas que tienen lugar como consecuencia de la implicación directa del SARS-CoV-2 en el daño neurológico: encefalitis, meningitis, mielitis, convulsiones, síndrome de Guillain-Barré, etc. En algunos casos, el daño está generado por la actividad citotóxica del virus, pero es común que sea la respuesta inmune tardía y descontrolada (en forma de cascada de citoquinas) la que lo provoque.⁴

Con respecto a estos síntomas, la correlación anatomo-clínica en ocasiones no es concordante, hay pacientes que no presentan alteraciones visibles en las pruebas de imagen, mientras que en otros se ha detectado patología vascular como hemorragias

subaracnoideas, accidentes cerebrovasculares isquémicos agudos o infartos hemorrágicos de variable extensión.^{23,27,33}

Otros estudios muestran casos en los que la RNM revela edema cerebral e hiperintensidades en zonas de la corteza cerebral visual, en relación con cuadros de encefalopatía por SARS-CoV-2;²⁵ y áreas hiperintensas en los ventrículos laterales, en la región mesial del lóbulo temporal y en el hipocampo, asociados a casos de encefalitis.

A pesar de ello, la presencia de estas alteraciones no muestra un patrón de afectación propio de la COVID-19. Se han observado como hallazgos aislados y, por tanto, no es posible demostrar causalidad, no pudiendo servir como explicación para la gran variedad de manifestaciones observadas.

4.4 LA COVID PERSISTENTE

Según la experiencia actual, la persistencia de síntomas tras la COVID-19 es frecuente entre la población adulta. Su frecuencia de aparición y su carácter inhabilitante han puesto los focos de atención sobre este fenómeno patológico.

En un estudio llevado a cabo por el Centro de Control de Enfermedades y Prevención de EE. UU. (2020) se determinó que de una muestra compuesta por 274 individuos diagnosticados de COVID-19, el 35% (95 individuos) no habían recuperado su estado normal de salud tras 2-3 semanas desde la infección. Además, observaron que los síntomas que más frecuentemente persistían eran la tos (no resuelta en el 43%) y la fatiga (no resuelta en el 35%).¹³

Asimismo, otro análisis de síntomas prolongados en el tiempo desarrollado por Assaf G y colaboradores (2020) recogió 640 participantes. De ellos, el 90'6% no se habían recuperado aún de la infección tras 40 días y referían como síntomas principales fatiga, disfunción cognitiva y pérdida de atención, escalofríos, alteraciones del sueño, síntomas disautonómicos (mareos y síncope, hipotensión ortostática, etc.) entre otros.³⁴

En este sentido, la serie más amplia realizada en nuestro contexto es la comunicada en un seminario web de la Fundación Ramón Areces el pasado día 18 de mayo de 2021,

realizada por la Sociedad Española de Medicina General y de Familia (SEMG) sobre una población de 2.120 pacientes diagnosticados de COVID-19. En esta, se cifran 1.834 pacientes con síntomas compatibles de COVID persistente, es decir, el 86%.³⁵

A día de hoy no se ha llegado a establecer con certeza a qué escenario clínico se le denomina como “COVID persistente”. Sin embargo, la Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria (semFYC) y la Sociedad Catalana de Medicina Familiar y Comunitaria (CAMFiC), propone llamar “COVID persistente” a «aquellas manifestaciones causadas por la infección aguda cuya duración es muy superior a la descrita en la mayoría de pacientes infectados y para las que no se encuentra una causa que justifique su persistencia». Además, proponen una serie de criterios de inclusión y exclusión para aproximar su diagnóstico (**Tabla 2**).³⁶

Se ha de diferenciar de otros casos en los que las manifestaciones persistentes derivan de secuelas físicas o psíquicas identificadas y atribuibles a la infección (secuelas post-COVID-19); las manifestaciones ya estaban presentes antes de la infección (reagudización de patología previa); o incluso cuando estas manifestaciones no estaban presentes durante la infección y se presentan una vez se resuelve (síntomas post-COVID-19) (**Figura 2**).

Es razonable entonces decir que el espectro de síntomas de la COVID persistente será igual al de la enfermedad aguda, con la apreciación de que estos han de estar presentes en el paciente desde el comienzo y mantenerse como mínimo 4 semanas.

El motivo por el cual ocurre la persistencia de estas manifestaciones clínicas aún no se ha dilucidado. Se plantean diferentes hipótesis como la viremia persistente a causa de una respuesta débil de anticuerpos; recaídas o reinfecciones; reacciones inflamatorias y reacciones inmunes que exceden el control del organismo; etc.³⁶ Además, se ha de tener en cuenta que la presentación de la COVID persistente se considera independiente de la gravedad de la fase aguda.³⁵

Tabla 2. Criterios de inclusión y exclusión para poder aplicar el término de COVID persistente

CRITERIOS DE INCLUSIÓN
<ol style="list-style-type: none"> 1. Confirmación de la infección por SARS-CoV-2 2. El síntoma/síntomas han persistido en el tiempo más allá de las 4 semanas desde el inicio del primer síntoma/síntomas atribuibles a la infección aguda por SARS-CoV-2 3. El síntoma/síntomas persistentes formaron parte de la presentación clínica de la infección aguda por SARS-CoV-2
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN
<ol style="list-style-type: none"> 1. El síntoma/síntomas ya existía antes de la infección aguda por SARS-CoV-2 (en este caso se utilizará el término síntomas o patologías previas agravadas o reactivadas por la COVID-19) 2. El síntoma/síntomas no forman parte de la presentación clínica de la infección aguda por SARS-CoV-2, pero aparece en la fase posviral una vez resuelta la infección aguda (en este caso se utilizará el término síntomas o patologías COVID-19 posvirales o postinfección) 3. El síntoma/síntomas no forman parte de la presentación clínica de la infección aguda por SARS-CoV-2, pero aparecen como consecuencia del daño órgano-específico causado por una COVID-19 grave (en este caso se utilizará el término síntomas o patologías como secuela de la COVID-19)

Fuente: Manifestaciones persistentes de la COVID-19. SEMFYC y CAMFIC 2020.

Cabe destacar, dentro del espectro de síntomas de la COVID persistente, que la fatiga es uno de los síntomas más frecuentemente identificado por estos pacientes. Tal y como se revela al inicio de este apartado, según Tenforde W y colaboradores (2020) está presente en el 35% de los pacientes con síntomas persistentes.¹³ Es más, la semFYC propone que la cifra puede alcanzar hasta el 50%,³⁶ y en el seminario web de la Fundación Ramón Areces, Lorenzo Armenteros (portavoz de la SEMG) revela que hasta el 90% de los pacientes presentan fatiga de carácter fluctuante.³⁵

Los pacientes que sufren fatiga durante un periodo sustancial de tiempo la reconocen como una de las principales causas del descenso en la calidad de vida. Además, es complicada de valorar y manejar dada la subjetividad que conlleva su interpretación y el desconocimiento de su etiología. Por este motivo, es importante tratar de analizar otras patologías que tengan la fatiga como síntoma principal para averiguar si hay puntos en común que puedan servir al médico para guiar el manejo de estos pacientes. En este sentido, se ha de destacar que la naturaleza profunda y prolongada de la fatiga en algunos pacientes con COVID persistente comparte características con el SFC/EM.

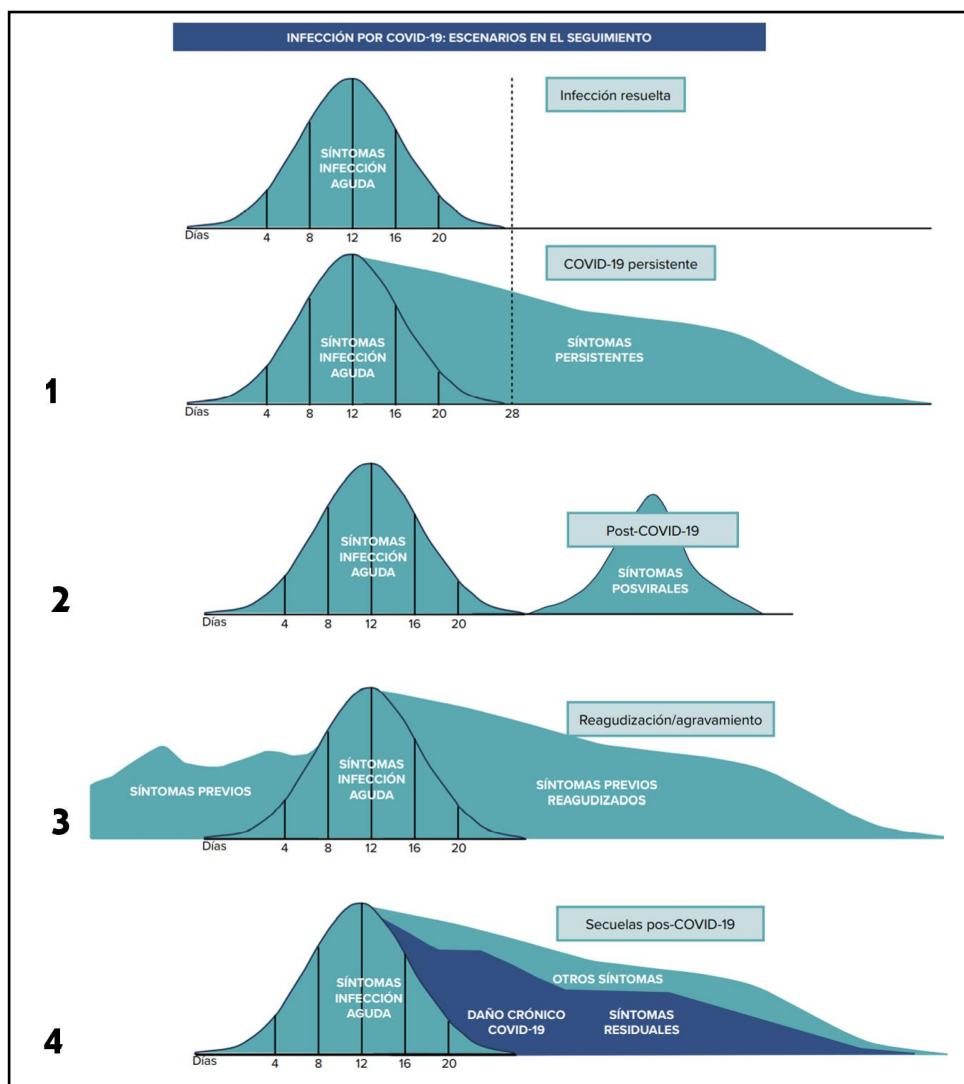


Figura 2. Representación gráfica pragmática de las manifestaciones clínicas que pueden aparecer después de sufrir la COVID-19.

1. COVID persistente.
2. Post-COVID-19: síntomas no presentes durante la infección que se presentan tras la resolución.
3. Reagudización: síntomas presentes antes de la infección y que aparecen o se agravan tras esta.
4. Secuelas post-COVID-19: manifestaciones persistentes que derivan de secuelas físicas o psíquicas identificadas y atribuibles a la infección.

Fuente: Manifestaciones persistentes de la COVID-19. SEMFYC y CAMFIC 2020.

4.5 LA FATIGA

A la hora de revisar la literatura sobre la “fatiga” salta a la vista que es un concepto complejo de definir. Esto es así porque se ha de diferenciar entre cómo un individuo percibe la fatiga (entendida como un síntoma subjetivo) y cómo esa fatiga se hace

visible y valorable para el examinador, por medio de la disfunción motora o cognitiva (fatiga que se representa por medio de una incapacidad objetiva y observable).³⁷

Podemos definir la fatiga como una sensación abrumadora de agotamiento físico y/o mental que se presenta asociada a limitación de las actividades diarias,¹⁶ también como la dificultad para iniciar o mantener actividades voluntarias.¹⁸

En la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-10), capítulo XVIII de “Síntomas, signos y hallazgos anormales clínicos y de laboratorio, no clasificados en otra parte”, encontramos que la fatiga/astenia son incluidos bajo el código R53.³⁸

Es común que la fatiga se presente en una persona de forma aguda y que desaparezca tras un periodo de reposo, apareciendo como una respuesta fisiológica del organismo. Sin embargo, cuando la fatiga se prolonga en el tiempo (> 6 meses) se habla de fatiga crónica, que puede ser irreversible y hacer sospechar que haya un fenómeno patológico tras ella, pues es un síntoma común a muchas enfermedades.³⁷

Si se examina con detenimiento, se puede establecer una diferenciación entre fatiga física y mental. La fatiga física es aquella que provoca una disminución en la capacidad de contracción muscular. Puede ser central o periférica, según sea el origen proximal o distal a la unión neuromuscular, respectivamente.¹⁷ En cambio, si se habla de fatiga mental se entiende como la incapacidad o dificultad para llevar a cabo tareas de cognición, como estudiar, trabajar, etc.¹⁸

4.6 EL SÍNDROME DE FATIGA CRÓNICA/ ENCEFALOMIELITIS MIÁLGICA

Cuando se habla del síndrome de fatiga crónica/encefalomielitis miálgica (SFC/EM) se hace referencia a un síndrome con criterios definidos y de etiología desconocida, bajo el cual subyace una alteración de múltiples sistemas, «como corresponde a una enfermedad con repercusión multisistémica».³⁹ Se trata de una condición clínica discapacitante, caracterizada por la presencia de fatiga intensa (persistente durante al menos 6 meses) asociada a deterioro cognitivo y disfunción autonómica (intolerancia ortostática, mareos, sudores, etc.), endocrina e inmune, además de una gran variedad

de síntomas clínicos: mala calidad del sueño, dolor muscular, dolor multiarticular sin inflamación, cefalea (**Figura 3**).

Los pacientes afectados de esta patología sufren una reducción substancial de los niveles previos de actividad ocupacional, educacional, social y personal, que conforman su estilo de vida.⁴⁰ Si se atiende a la experiencia obtenida con las entrevistas clínicas llevadas a cabo en los pacientes con SFC/EM, la sensación transmitida es de cansancio severo continuo. Refieren percibir la fatiga desde primera hora de la mañana y se asocia tanto a debilidad física como cognitiva.

La nomenclatura del síndrome de fatiga crónica/ encefalomiélitis miálgica no siempre fue así. Históricamente, la tendencia en investigación y publicación sobre el SFC/EM separaba ambos términos, tratándolos individualmente. De esta forma, el primero de ellos en acuñarse fue el de “encefalomiélitis miálgica benigna” (EM benigna), propuesto por Donald Acheson en 1956.⁴¹

Hasta 1987, la EM benigna se presentaba como un síndrome que provocaba dolor muscular persistente, cefaleas, fatiga, alteraciones en la conducta (labilidad emocional, irritabilidad y depresión) y en el sistema reticuloendotelial (adenopatías, hepatitis y esplenomegalia), entre otros síntomas. A partir de este año, la División de Enfermedades Virales (*Center for Disease Control and Prevention, CDC, EE.UU*) propone una nueva nomenclatura: “síndrome de fatiga crónica” (SFC), que referenciaba un «cuadro clínico de fatiga crónica (más de 6 meses de evolución), con fácil fatigabilidad física y cognitiva, de naturaleza desconocida, asociada a otros síntomas como febrícula, adenopatías, dolor de garganta, etc.».⁴⁰

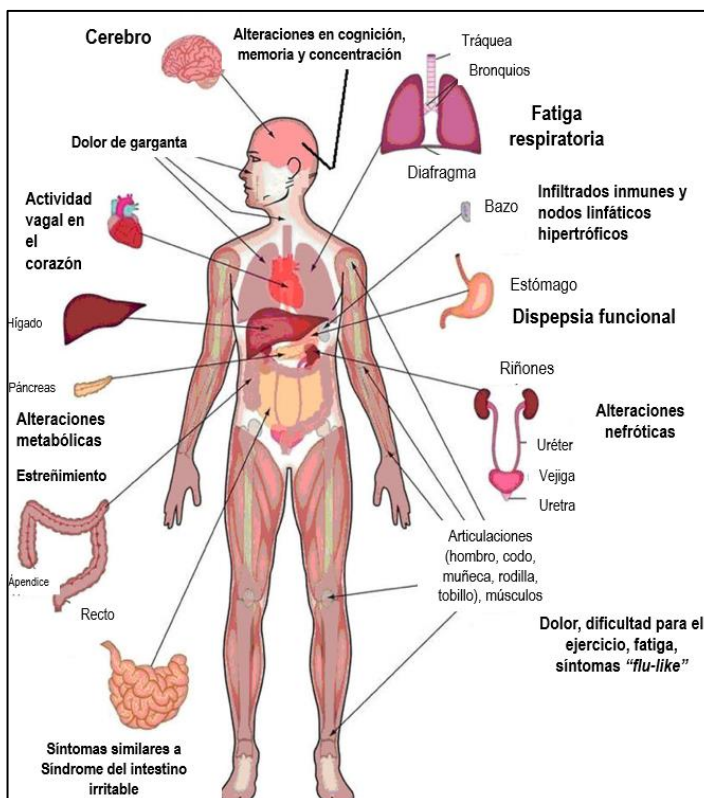


Figura 3. Manifestaciones orgánicas del SFC/EM.

Fuente: Bjørklund et al., 2019.

[Adaptación al castellano por Patric G. Callero Hernández].

Lejos de imponerse el SFC como concepto único, será equiparado a la EM por un simposio que tuvo lugar en la Universidad de Cambridge en 1990. Ambas entidades se considerarán asimilables, aunque haya debate al respecto, presentando múltiples criterios diagnósticos, cambios, y nuevas propuestas. Dándose de esta manera el origen del cuadro clínico conocido como SFC/EM.²¹

Esto lleva a despertar interés de investigadores que tratarán de establecer protocolos y criterios diagnósticos que integren el conocimiento sobre esta enfermedad.⁴⁰

El diagnóstico de SFC/EM es un proceso complejo. Por lo general, la media de tiempo desde el comienzo de síntomas hasta el diagnóstico es de 5 años.⁴² Se ha de sospechar en aquel paciente que cuente una fatiga cuya evolución sea superior a 6 meses y que le impida o dificulte realizar las actividades diarias que acostumbraba. Además, es un diagnóstico por exclusión de otras causas y se ha de emplear unos criterios clínicos.

Los más usados, tanto desde el punto de vista diagnóstico como de investigación, son los Criterios de Fukuda o también denominados del CDC-1994.

De acuerdo con Fukuda (1994) para llegar al diagnóstico de SFC/EM el paciente ha de presentar un criterio mayor: la fatiga crónica idiopática que no desaparece con el descanso y reduce sustancialmente la actividad; y además, cumplir 4 criterios menores de los siguientes: alteración reciente de la concentración o de la memoria; odinofagia; adenopatías cervicales o axilares dolorosas; mialgias; poliartralgias sin signos de flogosis; cefalea de inicio reciente o diferente de la habitual; sueño no reparador; malestar postesfuerzo de duración superior a 24 horas.¹⁹

4.7 SÍNTOMAS EN EL SFC/EM Y HALLAZGOS ANATOMO-CLÍNICOS

Tal y como se muestra, el abanico de manifestaciones clínicas en el SFC/EM es amplio. Sin embargo, nos centraremos en cuatro síntomas pues son los que, según la experiencia con nuestros pacientes, más pueden contribuir a explicar lo que ocurre en el COVID-19 persistente.

Malestar post-esfuerzo (PEM)

Esta nomenclatura hace referencia a la aparición de cansancio extremo, dolor, déficits cognitivos y otros síntomas tras la realización de un esfuerzo. Además, el paciente que lo sufre tarda días, semanas, incluso meses en volver a su estado funcional basal.⁴² Es uno de los síntomas más característicos de la SFC/EM, pues según Castro-Marrero (2017) se encuentra presente hasta en el 98'9% de los pacientes.⁴⁴

Para que aparezca el malestar post-esfuerzo en un paciente, no es necesario que realice un esfuerzo excesivo. De hecho, algunos autores como Cortés-Rivera y sus colaboradores (2020), la definen como la presencia de «fatiga severa tras un mínimo esfuerzo físico o mental».⁴⁰

Se proponen varias hipótesis para explicar su consecución, como la disfunción vascular; la desregulación del sistema nervioso periférico; o la disfunción de la médula espinal. En línea con esto, se ha demostrado la hipoperfusión en áreas del cerebro como la corteza prefrontal y el tronco del encéfalo.⁴⁵

En cualquier caso, se plantea un origen más específico: la mitocondria. La mitocondria es el orgánulo celular responsable de la producción energética por lo que no resultaría extraño que un mal funcionamiento de esta fuera el origen de dicho síntoma. En concreto, la disfunción mitocondrial vendría determinada por el daño mitocondrial y la inhibición del metabolismo oxidativo como consecuencia de un estrés oxidativo excesivo y prolongado tras el esfuerzo.⁴³

Por ello, si tras un esfuerzo se manifiesta la disfunción del sistema vascular (traducido en un menor aporte sanguíneo y, consecuentemente, de oxígeno) a un mal funcionamiento de la mitocondria (no se emplea bien ese oxígeno) podemos encontrar una explicación a la aparición de esta fatiga o malestar.

Alteraciones en la función cognitiva

La presencia de disfunción cognitiva en los pacientes con SFC/EM es muy frecuente, estando presente hasta en el 85% de los afectados. El abanico de manifestaciones neurológicas es muy amplio. Jason et al. explican que en esta enfermedad es posible encontrar desde dificultad en la atención, concentración y memoria hasta problemas en la velocidad de procesamiento de información, en la comprensión e, incluso, en la fluidez verbal.⁴³

No hay una explicación reconocida para el origen de estos síntomas. Se han propuesto varias teorías. Entre ellas, se ha de destacar la posibilidad de que sean resultado de un proceso inflamatorio crónico en el parénquima cerebral, pues se han publicado datos que sugieren que los pacientes tienen mayor captación del radiotrazador: 11C-(R)-PK11195, indicando una mayor activación de la glía. Este fenómeno es mayor en regiones como la amígdala, el tálamo y el mesencéfalo, pudiendo relacionarse con la disfunción cognitiva. Otra teoría propuesta se basa en un mal funcionamiento de los sistemas dopaminérgicos, pero no ha tenido tanta aceptación como la primera.⁴³

En cualquier caso, encontramos alteraciones neuroanatómicas en los pacientes con SFC/EM que no se han encontrado en los controles. Imágenes de resonancia magnética nuclear (RMN) revelan hiperintensidades con forma punteada en la materia blanca de algunas regiones cerebrales, como los lóbulos frontales y el centro semioval, además

de una reducción generalizada de la materia gris y blanca en el SNC.⁴⁵ En este sentido, Barnden y colaboradores (2011) descubrieron que la disminución de la materia blanca en el mesencéfalo se asociaba a un incremento en la duración de la **fatiga**. Así como, que la atrofia de materia gris en el troncoencéfalo provocaba alteraciones en la **tensión arterial**.⁴⁶ En este mismo sentido, se ha establecido una correlación entre el grado de disminución del volumen del córtex prefrontal y la severidad de la fatiga, así como, la reducción de la funcionalidad en el paciente con SFC/EM.⁴⁰

Otros estudios han demostrado reducciones en la materia gris de los lóbulos occipitales y en los giros angulado y parahipocampal. También, reducciones de la materia blanca en el fascículo arcuato, un conjunto de fibras nerviosas que conecta áreas cerebrales involucradas en el lenguaje y el habla.⁴³ Esto puede explicar las deficiencias que tienen algunos enfermos en la fluidez verbal y en la comprensión.

Sin embargo, a pesar de que los hallazgos sean variados y puedan relacionarse con la aparición de ciertas manifestaciones neurológicas e incluso con su severidad, no aparecen en todos los pacientes con SFC/EM y no hay evidencia de su causa primaria. De hecho, otras patologías como la depresión muestran cambios similares,⁴⁵ por lo que no estamos ante alteraciones específicas de la SFC/EM y no podrían usarse para facilitar el diagnóstico o clasificar a los pacientes por su gravedad.

Por último, cabe destacar que, además de las alteraciones anatómicas halladas en RNM, se han llevado a cabo estudios de neuroimagen funcional para entender mejor el proceso de disfunción cognitiva. Por medio de tomografía computarizada por emisión de fotón único (*SPECT*) y tomografía por emisión de positrones (*PET*) se ha evidenciado que en el SFC/EM existe menor flujo sanguíneo cerebral global.⁴³ Asimismo, se ha visto déficits de perfusión e hipometabolismo en zonas localizadas como el troncoencéfalo y el lóbulo frontal, hallazgos que no se han encontrado en otras enfermedades comórbidas como la depresión.⁴⁵

Alteraciones en el sistema nervioso autónomo

El sistema nervioso autónomo (SNA) se divide en tres componentes: el sistema nervioso simpático (SNS); el sistema nervioso parasimpático (SNP) y el sistema nervioso entérico (SNE). Las neuronas del SNA parten del tronco encefálico y llevan a cabo funciones en diferentes órganos como el corazón; estómago e intestino; pulmón; riñón e hígado entre muchos otros, y contribuyen a la homeostasis y el normal funcionamiento del organismo (**Figura 4**).

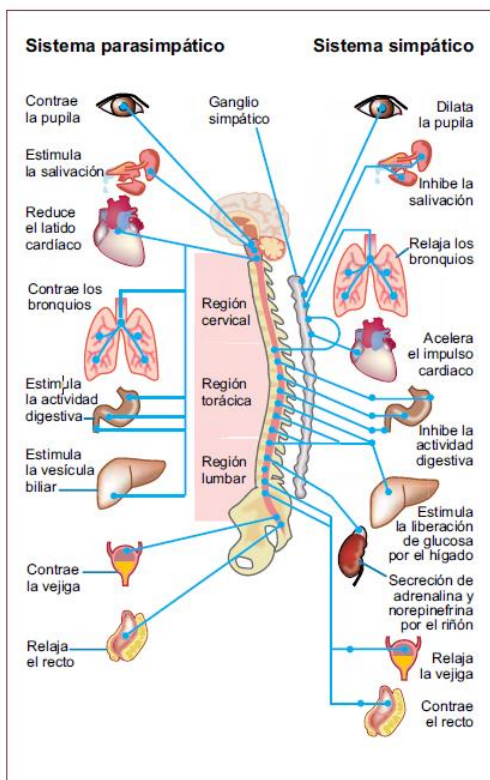


Figura 4. Anatomía del Sistema nervioso autónomo. Funciones de los sistemas nerviosos simpático y parasimpático por estructuras.

Fuente: "Trastornos del Sistema Nervioso Autónomo", por Tijero, B., & Gomez, JC., 2020, Anejo Health Communications.

Cuando se da un trastorno que modifica o interfiere en la función del SNA encontraremos una gran variedad de manifestaciones clínicas. Entre ellas, las más habituales son: hipotensión ortostática (que puede derivar desmayos), alteraciones visuales, síncope, disfunción del sistema urinario (alteraciones en la frecuencia miccional; incontinencia de esfuerzo), disfunciones sexuales (impotencia; pérdida de la lívido), trastornos intestinales (diarrea; incontinencia rectal) y alteraciones en la sudoración.

En el caso concreto del SFC/EM, la presencia de estos síntomas disautonómicos se refleja como un componente importante en el deterioro de la calidad de vida. Aun así, los encontramos con menor frecuencia que la disfunción cognitiva o el malestar post-esfuerzo. Siendo estos últimos considerados síntomas primarios de la enfermedad.⁴³

Según un estudio de prevalencia de síntomas realizado por Castro-Marrero y sus colaboradores (2017) en 1757 pacientes españoles con SFC/EM, los síntomas disautonómicos más frecuentemente encontrados fueron: mareo (83%); hipotensión ortostática (78%); incoordinación motora (76'6%); vértigo (76'4%); y palpitaciones frecuentes (74'8%). Otros de frecuencia ligeramente menor fueron: problemas en la acomodación visual, disminución de la lívido, disbiosis intestinal, etc.⁴⁴

No existe una causa clara para explicar cuál es el mecanismo fisiopatológico que lleva a los pacientes con SFC/EM a presentar estos síntomas, pero el hecho de que se manifiesten en otras enfermedades como el Parkinson o la esclerosis múltiple lleva a pensar un componente común de daño neurológico. Tanto es así, que el hecho demostrado de que en el SFC/EM haya una atrofia en la materia gris del troncoencéfalo o se dé una reducción en la perfusión sanguínea y el metabolismo de este,⁴⁵ puedan ser los mecanismos desencadenantes. De hecho, tal y como se expone en párrafos previos, hay una relación entre estos hallazgos anatómicos y funcionales y las alteraciones de la tensión arterial.⁴⁶

Disfunción inmune

A pesar de que la patogénesis del SFC/EM sigue sin conocerse, gran parte de la evidencia científica señala que un mal funcionamiento del sistema inmunológico podría ser el principal mecanismo de daño multisistémico en esta enfermedad.⁴²

Esta desregulación inmune se ha asociado a un componente infeccioso como factor precipitante. Es decir, la presencia de alteraciones en el sistema inmune se ha visto sobre todo en aquellos pacientes dónde el inicio de los síntomas ha sido motivado por una infección.⁴³ Asociación que no resulta extraña pues es común la relación entre las enfermedades infecciosas y la disfunción inmune, como ocurre por ejemplo con el

Streptococcus Pyogenes y la fiebre reumática o con el virus Epstein-Barr y el linfoma de Burkitt.

En este sentido, se ha documentado que ciertos virus como el herpes virus humano tipo 6, el parvovirus B19 o el Epstein-Barr y algunas bacterias intracelulares pueden desencadenar el SFC/EM.⁴⁷

Según Castro-Marrero y colaboradores (2017), los síntomas relacionados con el sistema inmune que se observan con mayor frecuencia son: artralgias (85%); entumecimiento matutino (80%); fiebre y dolor de garganta recurrente (72%). Las demás manifestaciones serán producto de las infecciones reiterativas que se dan en estos pacientes.⁴⁴

Para explicar por qué se producen estos síntomas, Yang et al. (2019) comenta que la presencia de grandes cantidades de citoquinas proinflamatorias como el IFN γ , TNF α , IL-1 y IL-6 se ha evidenciado en pacientes con SFC/EM.⁴⁸ Asimismo, Ghali y sus colaboradores (2020) explican que altos niveles de estas moléculas parecen ser responsables de algunas de las manifestaciones de la enfermedad como la **fatiga** y los síntomas “*flu-like*”, similares a los de la gripe (tos, dolor de garganta, dolores musculares, etc.). Asimismo, proponen que el motivo por el cual los pacientes tienen más susceptibilidad a infecciones virales es porque hay menor actividad de las células NK, que son las encargadas de destruir las células del organismo infectadas por virus y otros microbios.⁴²

4.8 DESCRIPCIÓN DE LA CASUÍSTICA ESTUDIADA

Los datos obtenidos de las entrevistas clínicas a pacientes diagnosticados de COVID persistente se presentan resumidos (**Tabla 3**), así como aquellos procedentes de los pacientes con SFC/EM (**Tabla 4**). Se añade al anexo la información completa con los resultados de los cuestionarios de valoración de síntomas.

Es necesario aclarar, que en ningún caso el grupo de pacientes afectados de SFC/EM había padecido la COVID-19 hasta la fecha de realización de las entrevistas.

Las entrevistas clínicas han permitido estudiar la sintomatología que afecta a estos pacientes diagnosticados de COVID persistente y de SFC/EM y observar de qué forma estos síntomas repercuten en su calidad de vida. Asimismo, conocer datos como el tipo de paciente, cómo fue el inicio de los síntomas, cómo ha sido la evolución del cuadro, etc., nos ayuda a determinar posibles características compartidas entre ambos grupos.

Se han de destacar varios aspectos dentro del grupo de 7 pacientes con COVID persistente. El primero de ellos es el predominio del sexo femenino (5) frente al masculino (2). Además, resalta que la media de edad es de 42 años, siendo la paciente más joven de 28 años y la más mayor de 54. En lo que respecta al curso de la infección, cabe señalar que 4 pacientes precisaron ingreso hospitalario, de los que 3 tuvieron un curso moderado y 1 de ellos severo. Los 3 pacientes restantes presentaron un curso leve de la infección.

Si nos detenemos a valorar la sintomatología en los pacientes con COVID persistente vemos que la fatiga, la fiebre y la disnea fueron los síntomas más frecuentes durante la infección. La fatiga fue el síntoma que se mantuvo en todos los individuos, pero en algunos casos se asocia también a mareos y disnea. La media de tiempo de evolución de la clínica tras la infección es de 9 meses, pero 3 de los pacientes la sufren desde hace 1 año. En este sentido, destaca la tendencia a la mejora de las manifestaciones clínicas, según lo transmitido por los pacientes.

Tabla 3. Descriptiva de datos obtenidos tras las entrevistas clínicas en pacientes con **COVID persistente**.

Paciente	1	2	3	4	5	6	7
Sexo	Femenino	Femenino	Masculino	Masculino	Femenino	Femenino	Femenino
Edad	45	28	43	49	41	34	54
IMC	20.2 kg/m ²	21.8 kg/m ²	23.84 kg/m ²	27.43 kg/m ²	18.97 kg/m ²	21.88 kg/m ²	23.45 kg/m ²
Fecha del diagnóstico	31 agosto 2020	Abril de 2020	9 abril 2020	26 marzo 2020	29 septiembre 2020	12 junio 2020	9 noviembre 2020
Curso de la enfermedad	Leve	Leve	Leve	Severo	Moderado	Moderado	Moderado
Síntomas durante enfermedad	Anosmia, ageusia, cefalea, fatiga, palpitaciones y disnea	Anosmia, fiebre y fatiga	Fiebre, fatiga, diarrea, disfonía, tos y dolor	Disnea, fiebre y fatiga	Fiebre, náuseas, vómitos y fatiga	Disnea, fiebre y fatiga	Disnea, fiebre y fatiga
Síntomas persistentes	Fatiga, disnea, mareos, taquicardia	Fatiga, mareos, lumbalgia, disfunción cognitiva	Poliartralgias, disnea, mareos y fatiga	Fatiga	Fatiga	Fatiga	Fatiga
Evolución de los síntomas	Mejora	Mejora	Mejora	Estable	Empeora	Empeora	Mejora
Antecedentes familiares	No	No	No	No	No	No	No
Fatiga (escala EVA)	60 mm (severa)	70 mm (severa)	10 mm (muy leve)	90 mm (muy severa)	80 mm (muy severa)	70 mm (severa)	50 mm (moderada)
Dolor (escala EVA)	50 mm (moderado)	30 mm (leve)	60 mm (severo)	0 mm	70 mm (severo)	70 mm (severo)	50 mm (moderado)
Karnofsky	70 puntos	60 puntos	70 puntos	90 puntos	80 puntos	60 puntos	80 puntos
Comorbilidades	No	No	Insomnio	No	No	No	Vitiligo; psoriasis
Tratamiento habitual	No	No	Zolpidem	No	Propranolol (episodios recientes de palpitaciones)	No	Corticoides

Tabla 4. Descriptiva de datos obtenidos tras las entrevistas clínicas en pacientes con **SFC/EM**.

Paciente	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Sexo	Masculino	Masculino	Femenino	Femenino	Femenino	Femenino	Femenino	Femenino	Femenino	Femenino
Edad	61	48	49	45	54	59	50	43	53	48
IMC	18.46 kg/m ²	25.77 kg/m ²	25.1 kg/m ²	24.98 kg/m ²	32.89 kg/m ²	22 kg/m ²	25.04 kg/m ²	18.46 kg/m ²	25.77 kg/m ²	25.1 kg/m ²
Fecha del diagnóstico	2007	2015	2010	2001	2010	2015	2020	2017	2011	2011
Fecha inicio síntomas	1984	2008	2008	1991	2002	2014	Infancia	2016	2001	2003
Especialidad que hace el diagnóstico	Reumatología	Neurología	Reumatología	Medicina Interna	Medicina de familia	Reumatología	Medicina Interna	Medicina Interna	Medicina Interna	Medicina Interna
Causa	Desconocida	Infección	Desconocida	Desconocida	Cirugía	Infección	Desconocido	Infección	Cirugía	Estrés agudo
Inicio	Progresivo	Agudo	Progresivo	Progresivo	Progresivo	Agudo	Progresivo	Agudo	Progresivo	Progresivo
Evolución	Empeora	Mejora	Empeora	Empeora	Empeora	Empeora	Empeora	Mejora	Empeora	Empeora
Antecedentes familiares	No	No	No	No	No	No	No	No	Sí	No
Fatiga (escala EVA)	70 mm (severa)	70 mm (severa)	70 mm (severa)	75 mm (severa)	75 mm (severa)	90 mm (muy severa)	90 mm (muy severa)	30 mm (leve)	70 mm (severa)	80 mm (muy severa)
Dolor (escala EVA)	40 mm (moderado)	0 mm	60 mm (severo)	50 mm (moderado)	20 mm (leve)	50 mm (moderado)	40 mm (moderado)	50 mm (moderado)	80 mm (muy severo)	70 (severo)
Karnofsky	70 puntos	70 puntos	60 puntos	60 puntos	70 puntos	50 puntos	80 puntos	90 puntos	80 puntos	60 puntos
Comorbilidades	Hipotiroidismo primario	Ansiedad grave	Parálisis del sueño; fibromialgia; POTS	Hipotiroidismo subclínico, POTS; depresión mayor	Hipotiroidismo subclínico; DM; HTA	Síndrome de piernas inquietas; POTS	Hipotiroidismo autoinmune; DM; HTA	Migrañas; fibromialgia; sensibilidad química múltiple	No (según lo referido)	Fibromialgia; hipercolesterolemia; hipotiroidismo
Tratamiento habitual	Naltrexona; levotiroxina; pentoxifilina; inmunoférón	Escitalopram	Ivabradina; hidrocortisona; Lorazepam; cabergolina	Ivabradina; bupropión; levotiroxina	Levotiroxina; sitagliptina	Gabapentina; clonazepam	Levotiroxina; zolpidem; lorazepam	Triptanes; corticoides	Alopurinol; AAS; lormetazepam	Levotiroxina; amitriptilina

En contraposición, las entrevistas a los pacientes con SFC/EM revelan cuadros clínicos de larga evolución y que tienden al empeoramiento. Lo que puede verse motivado por la dificultad del diagnóstico del síndrome. En el 80% de los pacientes entrevistados el diagnóstico se demoraba una media de casi 6 años (5'87). De hecho, en dos individuos concretos, caso número 1 y caso número 7 de los pacientes SFC/EM, los diagnósticos tardaron más de 20 años.

De los síntomas, la fatiga se considera el síntoma cardinal pues es el más frecuentemente referido en los pacientes de ambos grupos. Cuentan la fatiga como física y mental, que no les permite en algunos casos realizar las actividades básicas del día a día y supone una sensación de pérdida motivacional. A pesar del carácter subjetivo de este síntoma, se ha tratado de cuantificar su impacto por medio de la escala EVA (**Figura 5**).

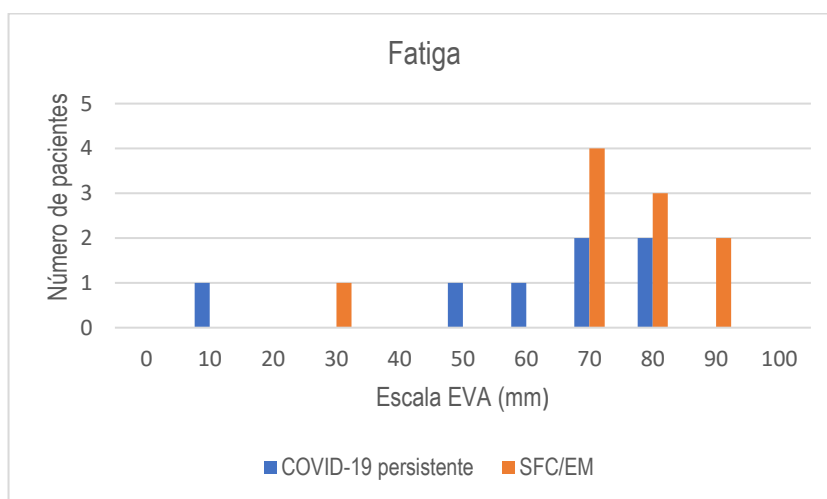


Figura 5. Cuantificación de la fatiga sufrida por los pacientes en los últimos 6 meses por medio de una escala EVA (mm) en los grupos COVID persistente y SFC/EM.

Tal y como se puede observar, la fatiga referida por los pacientes diagnosticados de COVID persistente se distribuye en valores más bajos que la de los pacientes con SFC/EM. En este sentido, los resultados del cuestionario DePaul abreviado contribuyen a establecer cómo de intensa ha sido la fatiga en los últimos seis meses y con qué frecuencia ha aparecido. De forma que, en el grupo COVID persistente salta a la vista que la tendencia es a presentar fatiga severa, estando presente la mayor parte del tiempo o incluso todo el tiempo (**Figura 6**).

Por otro lado, el cuestionario DePaul abreviado también ha permitido que se tengan en cuenta otros síntomas como el malestar post-esfuerzo, las alteraciones cognitivas y aquellos derivados del mal funcionamiento de sistema nervioso autónomo (disautonómicos). Así, se ha visto que la frecuencia de aparición y la severidad de estos alcanza resultados muy similares entre los dos grupos estudiados.

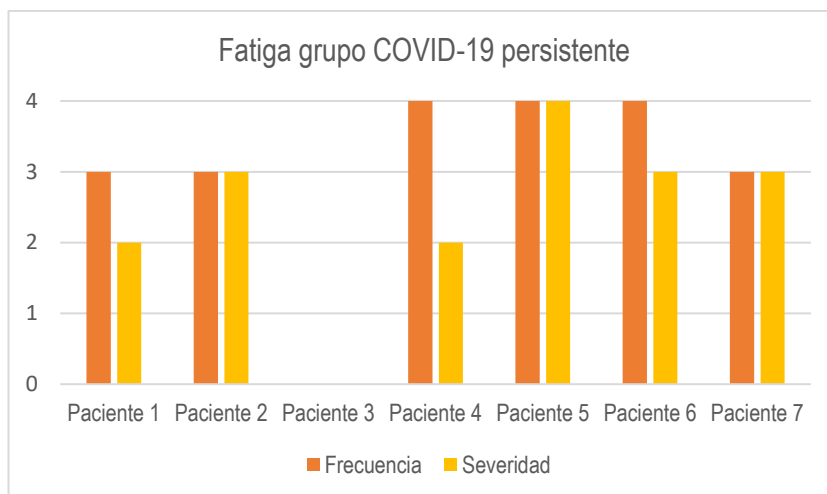


Figura 6. Resultados del análisis de la fatiga por medio del cuestionario DePaul abreviado en el grupo COVID persistente.

En el eje vertical, se establece una valoración numérica que representa una característica según frecuencia/severidad: 0= "ausencia"; 1= "raras veces"/"leve"; 2= "algunas veces"/"moderado"; 3= "la mayor parte del tiempo"/"severo"; 4= "todo el tiempo"/"muy severo".

En concreto, los síntomas disautonómicos, típicos en los pacientes diagnosticados de SFC/EM, se han evaluado con el cuestionario COMPASS-31. De manera que resulta destacable su aparición en el grupo COVID persistente, en algunos casos de manera muy pronunciada (**Figura 7**)

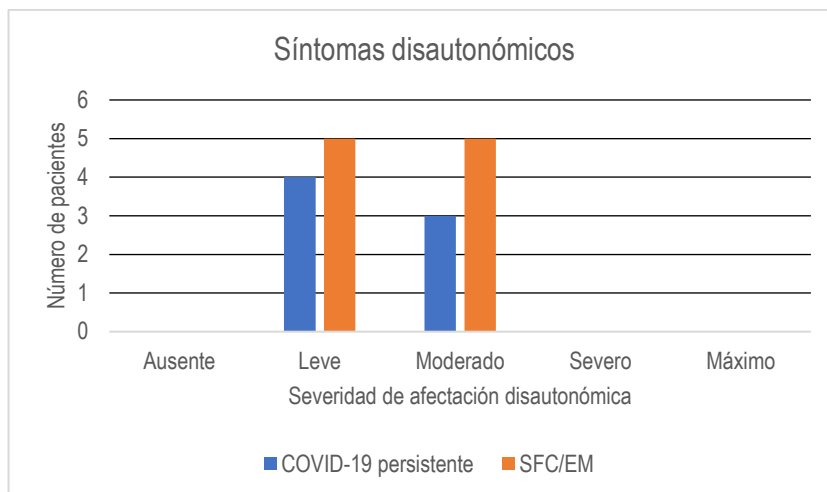


Figura 7. Resultados del cuestionario COMPASS-31 para valoración de la disautonomía en los grupos COVID persistente y SFC/EM.

Por último, por medio de la escala Karnofsky se ha comprobado cómo ambas patologías tienen en común una reducción substancial de la funcionalidad del paciente (**Figura 8**). Tanto la COVID persistente como el SFC/EM son consideradas como discapacitantes y provocan un notable descenso de la calidad de vida. Según los resultados, las puntuaciones del grupo COVID persistente son muy parecidas a las del SFC/EM, estando en la mayoría de los casos entre los 80 y los 60 puntos, lo que indica que son pocos los que pueden desempeñar un trabajo (mantienen el empleo 2 pacientes del grupo COVID persistente) y algunos pueden requerir ayuda para las tareas diarias (3 pacientes del grupo COVID persistente).

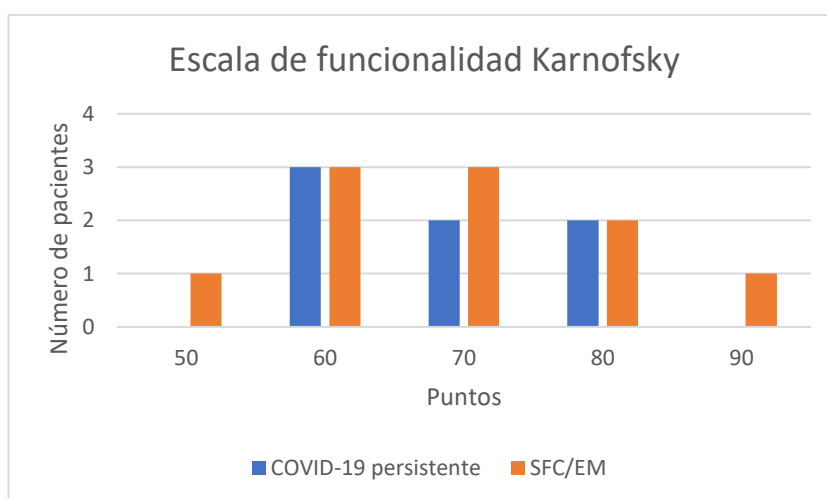


Figura 8. Resultados de la escala Karnofsky para valoración de la funcionalidad en los grupos COVID persistente y SFC/EM.

4.9 SIMILITUDES Y DISIMILITUDES ENTRE LA COVID-19 PERSISTENTE Y EL SFC/EM

El escenario clínico que se presenta con la COVID persistente es ciertamente similar al del SFC/EM. En los dos se observan síntomas como la fatiga, el malestar post-esfuerzo, la disfunción cognitiva y la disautonomía. Además, las respuestas inmunes que exceden del control propio del organismo son un factor común que perpetúa estos cuadros.

Si hablamos de características epidemiológicas, resalta que el SFC/EM afecta a personas adultas jóvenes de 20 a 40 años y es 2-3 veces más frecuente en mujeres que en los varones.⁴⁹ Ocurriendo de forma muy similar en la COVID persistente, dónde se calcula que es 2 veces más común en mujeres y la media de edad de presentación recae en los 45 años.³⁶ En relación con esto, encontramos una publicación de Pedersen et al. (2019) que estudia los factores que predisponen a sufrir SFC/EM tras la infección por el virus de Epstein-Barr. En ella se explica que pertenecer al sexo femenino predispone a sufrir fatiga crónica tras la infección aguda.⁵⁰

Se sabe que en las enfermedades autoinmunes exista una clara preponderancia del sexo femenino frente al masculino. De manera que, el motivo de que haya un predominio femenino puede tener relación con el papel de los estrógenos en la inducción de autoinmunidad. Se han descrito dos posibles vías en relación con la actividad estrogénica: a) que aumenten la producción de IFN- γ y de esta forma la expresión de HLA de clase II, y b) que activen linfocitos B con potencial autorreactivo.⁵¹

Es conocida la relación entre las enfermedades infecciosas y la presencia de síntomas como la fatiga. En muchos casos, cuando aparece una infección (sea causada por un virus o una bacteria) los procesos inmunes e inflamatorios que se suceden en el organismo dan lugar a manifestaciones inespecíficas como la fiebre, la fatiga y las mialgias. Concretamente, parece que la respuesta proinflamatoria mediada por las citoquinas es el fenómeno principal que causa estos síntomas.⁵²

De hecho, Yang y colaboradores (2019) reportan la importancia de la inflamación en la patogénesis del SFC/EM. Explican que las respuestas inflamatorias mediadas por algunas citoquinas como el TNF- α , IFN- α e IFN- γ , IL-6 e IL-1 son responsables de las alteraciones en el sistema nervioso central de los pacientes y derivan en la

sintomatología propia de la enfermedad.⁴⁸ Además, este fenómeno se ha asociado a una mayor duración de los síntomas en los pacientes diagnosticados de SFC/EM.⁵³

Dichas afirmaciones se respaldan en la evidencia de que en muchas ocasiones el SFC/EM viene precedido de una infección vírica que provoca el descontrol de los mecanismos inmunes^{53,54} y se observa, en los pacientes, niveles mayores de citoquinas proinflamatorias respecto a individuos sanos.⁴⁷

Es interesante también, comentar que cuando se hace uso del interferón (IFN) como tratamiento para una patología determinada la queja más frecuente entre los pacientes es la “fatiga severa”; siendo esta uno de los principales efectos adversos del IFN.⁴⁸

En la COVID-19 también se ha visto este descontrol inflamatorio. La intensidad de la “tormenta de citoquinas” es la que en última instancia provoca la aparición del síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA). Es un fenómeno que conlleva gran deterioro del paciente pues la respuesta inmune exagerada escapa de los mecanismos de control y puede derivar en fallo multiorgánico, causando el deceso del individuo.²

No todos los pacientes infectos por SARS-CoV-2 sufren el SDRA, pero sí se ha probado que niveles elevados de citoquinas proinflamatorias se asocian con la severidad de la enfermedad.²⁵ Además, se ha propuesto que la secreción descontrolada de estas moléculas se relaciona con complicaciones post-infecciosas, entre ellas fatiga, dolor y alteraciones cognitivas.⁵⁴

Razones que llevan a plantear la posibilidad de que la fatiga y los demás síntomas observados tanto en la COVID persistente como en el SFC/EM puedan generados por esta falta de regulación inflamatoria, o al menos, sea un factor determinante para su mantenimiento en el tiempo.

Si se trata de valorar la fatiga y descubrir qué mecanismos son los que la producen se encuentran dificultades. La presencia de síntomas como el malestar post-esfuerzo, las alteraciones en la memoria verbal, la fluidez del habla, la comprensión, la incapacidad funcional derivada de todo ello, así como de constantes mareos, palpitaciones, problemas en el sueño, etc., probablemente conduzcan al paciente a una experiencia continua de fatiga. Y es que, en realidad la fatiga, tomada como una experiencia subjetiva, es el conjunto de todos estos síntomas que provocan la pérdida de motivación para realizar las actividades diarias en los afectados. Por lo que quizá no

exista una etiología clara y única que poder señalar, pero sí se encuentren hallazgos aislados que contribuyan a su consecución.

En el análisis de los síntomas de la COVID persistente llevado a cabo por Assaf y sus colaboradores (2020), se relata que la fatiga, la sensación de “niebla mental” (*brain fog*) y las dificultades en la concentración son síntomas más frecuentes y duraderos que otros como la tos seca o la disnea.³⁵ Asimismo, la niebla mental y las alteraciones cognitivas son manifestaciones muy características de los pacientes con SFC/EM. Motivo por el cual, nos hace pensar que pueda haber mecanismos de daño neurológico compartidos entre ambas patologías.

De hecho, existen alteraciones neuroanatómicas observables en el SFC/EM que se han relacionado con la fatiga y que posiblemente puedan ser partícipes en la fatiga presente en la COVID persistente.

Se ha demostrado que en los pacientes con SFC/EM aparecen lesiones hiperintensas (vistas con RNM) y atrofia en la sustancia blanca a nivel del córtex prefrontal. Además, se correlaciona con la severidad de la fatiga (a mayor atrofia, mayor severidad)⁴⁵ y esta misma atrofia en el mesencéfalo favorece el mantenimiento de la fatiga a largo plazo.³⁹

En esta línea, una publicación de Manjaly y colaboradores (2019) analiza cómo las lesiones en la materia blanca favorecen la aparición de la fatiga en los pacientes con esclerosis múltiple. Proponen dos formas posibles. Por un lado, que la velocidad de transmisión sea más lenta y menos eficaz, reduciendo la activación de receptores sinápticos relacionados con la actividad motora y cognitiva. Por otro lado, que se dé una interrupción en la comunicación entre regiones del cerebro involucradas en la fatiga, como aquellas que permiten la planificación motora y su ejecución.³⁷

Aun así, a pesar de que esta sea una hipótesis demostrada en diversos estudios, hay otros tantos que no han encontrado esta asociación entre el daño en la materia blanca y la aparición de fatiga.⁵⁵

De forma similar, se han visto casos de COVID-19 con hiperintensidades en la materia blanca, así como atrofia del tejido neuronal,¹⁰ pero han sido hallazgos aislados. En una serie de 142 autopsias a pacientes fallecidos a causa de la COVID-19, publicada por Mukerji y Solomon (2020) se explica que el 65% de los exámenes cerebrales no

desvelaban alteraciones visibles. Los demás casos mostraban lesiones hemorrágicas en su mayoría.²⁸

Por este motivo, la atrofia del tejido cerebral y en concreto de la sustancia blanca, no es un punto común entre la infección por SARS-CoV-2 y el SFC/EM. Es decir, no se podría achacar a este hallazgo la aparición de la fatiga en la COVID persistente, cuando sí que existe esta posibilidad en el síndrome de fatiga crónica/ encefalomiелitis miálgica.

En la COVID persistente, además de la fatiga, aparecen otros síntomas como disnea, mareos, síncope, hipotensión ortostática, náuseas, diarrea, etc.³⁴ Síntomas, que corresponden a la disfunción del sistema nervioso autónomo (SNA) y que también aparecen en algunos pacientes con SFC/EM.

Para explicar estas manifestaciones se ha de hablar del tronco del encéfalo (TE), pues participa en varias funciones del organismo como son la función respiratoria, cardiovascular y gastrointestinal. Además, aquí se encuentran los núcleos parasimpáticos del SNA estrechamente relacionados con dichas funciones.

En el tronco del encéfalo residen estructuras relacionadas con la función respiratoria cuyo daño podría dar lugar a síntomas como la tos y la disnea. Los mareos, la hipotensión ortostática y los síncope pueden ser provocados también por alteraciones en estas regiones que intervienen en la regulación del ritmo cardíaco. Asimismo, encontramos núcleos que regulan la función gastrointestinal (núcleo del tracto solitario y núcleo dorsal motor del vago), donde su afectación podría explicar la diarrea y los vómitos referidos por los pacientes con COVID persistente y también de los pacientes con SFC/EM.

Cabe comentar, que en el SFC/EM se ha encontrado una atrofia en la materia gris del troncoencéfalo, así como, reducciones en la perfusión sanguínea y el metabolismo de este, que se han relacionado con algunos de los síntomas disautonómicos referidos por los pacientes (alteraciones de la tensión arterial).⁴⁶

En la COVID persistente no se han demostrado hallazgos similares a nivel del tronco del encéfalo. Aun así, sí que se ha evidenciado intensa activación de la microglía a este nivel que podría explicar los síntomas referidos por los pacientes.²⁸ Además, esto

sugiere que el daño del TE en esta patología proviene de la respuesta inflamatoria sistémica al virus, y no tanto a alteraciones estructurales locales.

5. CONCLUSIONES:

La irrupción de la pandemia COVID-19 ha supuesto un grave problema de salud para nuestra sociedad, no solo por la extensión de la infección entre la población o por su letalidad, sino también por la incertidumbre que genera su evolución a medio o largo plazo.

Se ha visto que el SARS-CoV-2 no parece limitarse a la afectación del tracto respiratorio, provocando incluso síntomas de índole neurológica. En este sentido, la evidencia actual está dividida, pues encontramos publicaciones que proponen la invasión directa del SNC por el virus frente a otros tantos estudios que sostienen que el daño neurológico se produce de manera indirecta, a través de la respuesta inflamatoria sistémica.

Con todo ello, se ha evidenciado la relación, al menos aparente, entre la sintomatología de la COVID persistente y el SFC/EM. En ambas patologías encontramos una afectación notable de la situación funcional del paciente, caracterizada por la presencia de fatiga física y mental de larga duración. Asimismo, parece haber similitudes en cuanto al perfil epidemiológico del paciente tipo (mujer de 40-45 años) y en otros aspectos como el perfil molecular al estar aumentadas las moléculas pro-inflamatorias (citoquinas).

Sin embargo, de momento al menos, no se ha encontrado evidencia suficiente como para concluir que la COVID persistente pueda ser un estadio inicial en el desarrollo del SFC/EM. Es decir, que estos pacientes vayan a acabar siendo diagnosticados de SFC/EM en un futuro.

Las entrevistas clínicas a pacientes, dentro de sus limitaciones (muestra pequeña; poco conocimiento de la COVID persistente; situación de pandemia), han permitido que conozcamos la experiencia vital que supone padecer estas patologías y nos han mostrado las dificultades que sufren estos pacientes, en cuanto al desconocimiento por parte del médico y la tardanza en el diagnóstico.

Por tanto, es necesario que se incremente el estudio, sobre todo de los mecanismos fisiopatológicos que están por detrás de la COVID persistente, para así desarrollar métodos preventivos y de tratamiento precoz para este síndrome de nueva aparición.

6. BIBLIOGRAFÍA

1. Carod-Artal FJ. Complicaciones neurológicas por coronavirus y COVID-19. *Rev Neurol* 2020;70 (09):311-322.
2. Dhama K, Khan S, Tiwari R, Sircar S, Bhat S, Malik YS, et al. Coronavirus Disease 2019–COVID-19. *Clin Microbiol Rev.* 2020;33:e00028-20.
3. Madabhavi I, Sarkar M, Kadakol N. COVID-19: a review. *Monaldi Archives for Chest Disease.* 2020;90:1298.
4. Li H, Xue Q, Xu X. Involvement of the nervous system in SARS-CoV-2 infection. *Neurotox Res.* 2020 Jun;38(1):1-7.
5. Li Y, Zhou W, Yang L, You R. Physiological and pathological regulation of ACE2, the SARS-CoV-2 receptor. *Pharmacol Res.* 2020 Jul;157:104833.
6. Wang L, Shen Y, Li M, Chuang H, Ye Y, Zhao H, et al. Clinical manifestations and evidence of neurological involvement in 2019 novel coronavirus SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol.* 2020 Oct;267(10):2777-2789.
7. Meinhardt J, Radke J, Dittmayer C, Franz J, Thomas C, Mothes R, et al. Olfactory transmucosal SARS-CoV-2 invasion as a port of central nervous system entry in individuals with COVID-19. *Nat Neurosci.* 2021 Feb;24(2):168-175.
8. Paniz-Mondolfi A, Bryce C, Grimes Z, Gordon RE, Reidy J, Lednicky J, et al. Central nervous system involvement by severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2). *J Med Virol.* 2020 Jul;92(7):699-702.
9. Solomon IH, Normandin E, Bhattacharyya S, Mukerji SS, Keller K, Ali AS, et al. Neuropathological Features of Covid-19. *N Engl J Med.* 2020 Sep 3;383(10):989-992.
10. Moriguchi T, Harii N, Goto J, Harada D, Sugawara H, Takamino J, et al. A first case of meningitis/encephalitis associated with SARS-Coronavirus-2. *Int J Infect Dis.* 2020 May;94:55-58.
11. Cohen ME, Eichel R, Steiner-Birmanns B, Janah A, Ioshpa M, Bar-Shalom R, et al. A case of probable Parkinson's disease after SARS-CoV-2 infection. *Lancet Neurol.* 2020 Oct;19(10):804-805.
12. Paul Garner. Covid-19 and fatigue: a game of snakes and ladders. *BMJ.* 2020 May.
13. Tenforde MW, Kim SS, Lindsell CJ, Billig E, Shapiro NI, Files DC, et al. Symptom Duration and Risk Factors for Delayed Return to Usual Health Among

- Outpatients with COVID-19 in a Multistate Health Care Systems Network — United States, March–June 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020;69:993-998.
14. Moldofsky H, Patcai J. Chronic widespread musculoskeletal pain, fatigue, depression and disordered sleep in chronic post-SARS syndrome; a case-controlled study. *BMC Neurol*. 2011 Mar 24;11:37.
 15. Watanabe Y, Evengard B, Natelson BH, Jason LA, Kuratsune H. *Fatigue Science for Human Health*. 1st ed. Japan: Springer; 2008.
 16. Krupp LB, Alvarez LA, LaRocca NG, Scheinberg LC. Fatigue in multiple sclerosis. *Arch Neurol*. 1988 Apr;45(4):435-7.
 17. Carroll TJ, Taylor JL, Gandevia SC. Recovery of central and peripheral neuromuscular fatigue after exercise. *J Appl Physiol* (1985). 2017 May 1;122(5):1068-1076.
 18. Mizuno K, Tanaka M, Yamaguti K, Kajimoto O, Kuratsune H, Watanabe Y. Mental fatigue caused by prolonged cognitive load associated with sympathetic hyperactivity. *Behav Brain Funct*. 2011 May 23;7:17.
 19. Fukuda K, Straus SE, Hickie I, Sharpe MC, Dobbins JG, Komaroff A. The chronic fatigue syndrome: a comprehensive approach to its definition and study. International Chronic Fatigue Syndrome Study Group. *Ann Intern Med*. 1994 Dec 15;121(12):953-9.
 20. Carruthers BM, Jain AK, De Meirleir KL, Peterson DL, Klimas NG, Lerner AM, et al. Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: Clinical working case definition, diagnostic and treatment protocols. *J Chron Fatigue Synd*. 2003; 11(1).
 21. Carruthers BM, van de Sande MI, De Meirleir KL, Klimas NG, Broderick G, Mitchell T, Staines D, et al. Myalgic encephalomyelitis: International Consensus Criteria. *J Intern Med*. 2011 Oct;270(4):327-38.
 22. Perrin R, Riste L, Hann M, Walther A, Mukherjee A, Heald A. Into the looking glass: Post-viral syndrome post COVID-19. *Med Hypotheses*. 2020 Nov;144:110055.

23. Paterson RW, Brown RL, Benjamin L, Nortley R, Wiethoff S, Bharucha T, et al. The emerging spectrum of COVID-19 neurology: clinical, radiological and laboratory findings. *Brain*. 2020 Oct 1;143(10):3104-3120.
24. Mahammedi A, Saba L, Vagal A, Leali M, Rossi A, Gaskill M, et al. Imaging of Neurologic Disease in Hospitalized Patients with COVID-19: An Italian Multicenter Retrospective Observational Study. *Radiology*. 2020 Nov;297(2):E270-E273.
25. Gark RK. Spectrum of Neurological Manifestations in Covid-19: A Review. *Neurol India* 2020;68:560-72.
26. Sadasivan S, Zanin M, O'Brien K, Schultz-Cherry S, Smeyne RJ. Induction of microglia activation after infection with the non-neurotropic A/CA/04/2009 H1N1 influenza virus. *PLoS One*. 2015 Apr 10;10(4):e0124047.
27. Thakur KT, Miller EH, Glendinning MD, Al-Dalahmah O, Banu MA, Boehme AK. COVID-19 neuropathology at Columbia University Irving Medical Center/New York Presbyterian Hospital. *Brain*. 2021 Apr 15:awab148.
28. Mukerji SS, Solomon IH. What can we learn from brain autopsies in COVID-19? *Neurosci Lett*. 2021 Jan 18;742:135528.
29. Yachou Y, El Idrissi A, Belapasov V, Ait Benali S. Neuroinvasion, neurotropic, and neuroinflammatory events of SARS-CoV-2: understanding the neurological manifestations in COVID-19 patients. *Neurol Sci*. 2020 Oct;41(10):2657-2669.
30. Buitrago-Garcia D, Egli-Gany D, Counotte MJ, Hossmann S, Imeri H, Ipekci AM, Salanti G, Low N. Occurrence and transmission potential of asymptomatic and presymptomatic SARS-CoV-2 infections: A living systematic review and meta-analysis. *PLoS Med*. 2020 Sep 22;17(9):e1003346.
31. Ioannidis JPA. Tasa de letalidad por la infección de la COVID-19 calculada a partir de los datos de seroprevalencia [Internet]. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2021 [consultado: 18/03/2021]. Disponible en: <https://www.who.int/bulletin/volumes/99/1/20-265892-ab/es/?fbclid=IwAR0ARDQzil6paaLslB23U1oEd9RhNKgEgh2rQqMddcAJsjGkK43UIoIxNB8>
32. Asadi-Pooya AA, Simani L. Central nervous system manifestations of COVID-19: A systematic review. *J Neurol Sci*. 2020 Jun 15;413:116832.
33. Ramón y Cajal-Agüeras S . La COVID-19 y la patología: ¿qué sabemos?. *An Ranm*. 2020 Jun;137(02): 133-9.

34. Assaf G, Davis H, McCorkell L, Wei H, Brooke O, Akrami A, et al. An analysis of the prolonged COVID-19 symptoms survey by Patient-Led Research Team. Londres: Patient-Led Research Collaborative; 2020. Disponible en: <https://patientresearchcovid19.com/research/report-1/>
35. Paño JR, Armenteros L, de la Rosa X, Regidor PA. Síndrome Post-Covid, una enfermedad inflamatoria no resuelta. En: Ciencias de la vida y de la Materia, Fundación Ramón Areces; 2021 May 18; Madrid.
36. Brito-Zerón P, Conangla L, Kostov B, Moragas A, Ramos-Casals M, Sequeira E, et al. Manifestaciones persistentes de la COVID-19: guía de práctica clínica. 1ª ed. Barcelona: Sociedad Catalana de Medicina Familiar i Comunitària; 2020.
37. Manjaly ZM, Harrison NA, Critchley HD, Do CT, Stefanics G, Wenderoth N, et al. Pathophysiological and cognitive mechanisms of fatigue in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2019 Jun;90(6):642-651.
38. Organización Mundial de la Salud. Clasificación Internacional de Enfermedades: 11ª edición [Internet]. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2021 [consultado: 24/03/2021]. Disponible en: <https://icd.who.int/es>
39. Murga I, Lafuente JV. De la neuroastenia a la enfermedad postesfuerzo: evolución de los criterios diagnósticos del síndrome de fatiga crónica/encefalomielitis miálgica. *Aten Primaria*. 2019;51(9):579-585.
40. Cortés Rivera M, Mastronardi C, Silva-Aldana CT, Arcos-Burgos M, Lidbury BA. Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: A Comprehensive Review. *Diagnostics (Basel)*. 2019 Aug 7;9(3):91.
41. Acheson ED. A new clinical entity? *Lancet*. 1956;26:789-90.
42. Ghali A, Richa P, Lacout C, Gury A, Beucher AB, Hamedan C, et al. Epidemiological and clinical factors associated with post-exertional malaise severity in patients with myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. *J Transl Med*. 2020 Jun 22;18(1):246.
43. Jason LA, Zinn ML, Zinn MA. Myalgic Encephalomyelitis: Symptoms and Biomarkers. *Curr Neuroparmacol*. 2015;13(5):701-34.
44. Castro-Marrero J, Faro M, Aliste L, Sáez-Francàs N, Calvo N, Martínez-Martínez A, et al. Comorbidity in Chronic Fatigue Syndrome/Myalgic Encephalomyelitis:

- A Nationwide Population-Based Cohort Study. *Psychosomatics*. 2017 Sep-Oct;58(5):533-543.
45. Fischer DB, William AH, Strauss AC, Unger ER, Jason L, Marshall GD Jr, et al. Chronic Fatigue Syndrome: The Current Status and Future Potentials of Emerging Biomarkers. *Fatigue*. 2014 Jun 1;2(2):93-109.
 46. Barnden LR, Crouch B, Kwiatek R, Burnet R, Mermona A, Chryssidis S, et al. A brain MRI study of chronic fatigue syndrome: evidence of brainstem dysfunction and altered homeostasis. *NMR Biomed*. 2011;30(1-2):9-11.
 47. Sotzny F, Blanco J, Capelli E, Castro-Marrero J, Steiner S, Murovska M, et al. Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: Evidence for an autoimmune disease. *Autoimmun Rev*. 2018 Jun;17(6):601-609.
 48. Yang T, Yang Y, Wang D, Li C, Qu Y, Guo J, et al. The clinical value of cytokines in chronic fatigue syndrome. *J Transl Med*. 2019 Jun 28;17(1):213.
 49. Regal RJ. Diferencias epidemiológicas entre los pacientes con síndrome de fatiga crónica y fibromialgia evaluados en la Unidad Médica de Valoración de Incapacidades de Madrid. *Med Segur Trab*. 2016;62(245):360-7.
 50. Pedersen M, Asprusten TT, Godang K, Leegaard TM, Osnes LT, Skovlund E, et al. Predictors of chronic fatigue in adolescents six months after acute Epstein-Barr virus infection: A prospective cohort study. *Brain Behav Immun*. 2019 Jan;75:94-100.
 51. Pérez-Arellano JL. Sisinio de Castro: manual de patología general. 7^a ed. Barcelona: Elsevier España; 2013.
 52. Estévez-López F, Mudie K, Wang-Steverding X, Bakken IJ, Ivanovs A, Castro-Marrero J, et al. Systematic Review of the Epidemiological Burden of Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome Across Europe: Current Evidence and EUROMENE Research Recommendations for Epidemiology. *J Clin Med*. 2020 May 21;9(5):1557.
 53. Blomberg J, Gottfries CG, Elfaitouri A, Rizwan M, Rosén A. Infection Elicited Autoimmunity and Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: An Explanatory Model. *Front Immunol*. 2018 Feb 15;9:229.
 54. Islam MF, Cotler J, Jason LA. Post-viral fatigue and COVID-19: lessons from past epidemics. *Fatigue*. 2020;8(2):61-9.

55. Gobbi C, Rocca MA, Riccitelli G, Pagani E, Messina R, Preziosa P, et al. Influence of the topography of brain damage on depression and fatigue in patients with multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2014 Feb;20(2):192-201.

ANEXO

1. DESCRIPTIVA DE CASOS SFC/EM

Caso número 1: paciente de sexo masculino, 61 años. Índice de Masa Corporal (IMC) 18.46 Kg/m²; tensión arterial (TA) 105/70 mmHg; frecuencia cardíaca (FC) 56 latidos/min.

Se le diagnostica de SFC/EM en 2007 por el servicio de reumatología, pero debuta con síntomas de fatiga en 1984. El paciente desconoce la causa desencadenante de su patología, aun así, reconoce que la sintomatología tuvo un inicio progresivo (larvado). Existe un claro deterioro desde el inicio hasta la actualidad. No tiene antecedentes familiares de SFC/EM u otra patología reumática (ej. Fibromialgia).

Clínicamente percibe la fatiga sufrida en los últimos 6 meses, según EVA, como severa (≥ 70 mm). Para el dolor indica un nivel más bajo, de carácter moderado (< 40 mm).

Los datos referentes a frecuencia y severidad de la sintomatología (cuestionario abreviado DePaul) en los últimos seis meses pueden estructurarse:

Tabla 1. Frecuencia y severidad de la sintomatología según cuestionario abreviado DePaul.

Síntomas	Frecuencia ^a	Severidad ^a
1. Fatiga/cansancio extremo	la mayor parte del tiempo	moderado
2. Dolor o fatiga al día siguiente después de actividades diarias no extenuantes	algunas veces	moderado
3. El ejercicio mínimo te cansa físicamente	la mayor parte del tiempo	moderado
4. No sentirse recuperado después de levantarse por la mañana	todo el tiempo	moderado
5. Dolor o molestias en los músculos	raras veces	moderado
6. Hinchazón	raras veces	moderado
7. Problemas para recordar cosas	algunas veces	moderado
8. Dificultad para prestar atención durante un período prolongado	todo el tiempo	moderado
9. Problemas del intestino irritable (diarrea/estreñimiento)	raras veces	moderado
10. Se siente inestable de pie, como si se fuera a caer	todo el tiempo	moderado

11. Extremidades frías (por ejemplo, brazos, piernas, manos)	la mayor parte del tiempo	moderado
12. Sentir calor o frío sin motivo	raras veces	moderado
13. Síntomas similares a los de la gripe	raras veces	moderado
14. Algunos olores, alimentos, medicamentos o productos químicos le ocasionan malestar general	algunas veces	moderado

^a **Nota. Frecuencia:** 0=ausente. 1=un poco de tiempo (raras veces - 1 mes). 2=la mitad del tiempo (algunas veces - 2, 3 meses). 3=la mayor parte del tiempo (4, 5 meses). 4=todo el tiempo (6 meses). **Severidad:** 0=ausente. 1=leve (me deja realizar actividades). 2=moderado (me deja realizar actividades con limitaciones). 3=severo (grave - me deja en casa). 4=muy severo (muy grave - me lleva a urgencias).

El resultado (cuestionario COMPASS-31) de las manifestaciones del Sistema Nervioso Autónomo (SNA) ha sido: 21/75 (leve).

Presenta como comorbilidad: hipotirodismo primario. Respecto a los fármacos que toma a diario: naltrexona (antagonista de los opioides), levotiroxina (hormona tiroidea), pentoxifilina (hemorreológico), también asocia un complemento nutracéutico (inmunofeón).

El análisis de la funcionalidad mediante escala Karnofsky (últimos 6 meses) refleja 70 puntos, es decir, el sujeto cuida de sí mismo, pero es incapaz de llevar a cabo tareas cotidianas con normalidad o mantener una actividad laboral.

Caso número 2: paciente de sexo masculino, 48 años. Índice de Masa Corporal (IMC) 25.77 Kg/m²; tensión arterial (TA) 125/80 mmHg; frecuencia cardíaca (FC) 72 latidos/min.

Se le diagnostica SFC/EM en 2015 por el servicio de neurología, pero debuta con síntomas de fatiga en 2008. El paciente cuenta una infección como causa desencadenante de su patología. Además, reconoce que la sintomatología tuvo un inicio abrupto (agudo). La evolución de su enfermedad ha sido a mejor con el paso del tiempo. No tiene antecedentes familiares de SFC/EM u otra patología reumática (ej. fibromialgia).

Clínicamente percibe la fatiga sufrida en los últimos 6 meses, según EVA, como severa (≥ 70 mm). Indica ausencia para el dolor (0 mm)

Los datos referentes a frecuencia y severidad de la sintomatología (cuestionario abreviado DePaul) en los últimos seis meses pueden estructurarse:

Tabla 2. Frecuencia y severidad de la sintomatología según cuestionario abreviado DePaul.

Síntomas	Frecuencia	Severidad
1. Fatiga/cansancio extremo	la mayor parte del tiempo	moderado
2. Dolor o fatiga al día siguiente después de actividades diarias no extenuantes	algunas veces	severo
3. El ejercicio mínimo te cansa físicamente	la mayor parte del tiempo	severo
4. No sentirse recuperado después de levantarse por la mañana	todo el tiempo	moderado
5. Dolor o molestias en los músculos	raras veces	leve
6. Hinchazón	ausente	ausente
7. Problemas para recordar cosas	algunas veces	moderado
8. Dificultad para prestar atención durante un período prolongado	la mayor parte del tiempo	severo
9. Problemas del intestino irritable (diarrea/estreñimiento)	ausente	ausente
10. Se siente inestable de pie, como si se fuera a caer	ausente	ausente
11. Extremidades frías (por ejemplo, brazos, piernas, manos)	ausente	ausente
12. Sentir calor o frío sin motivo	ausente	ausente
13. Síntomas similares a los de la gripe	todo el tiempo	moderado
14. Algunos olores, alimentos, medicamentos o productos químicos le ocasionan malestar general	raras veces	leve

El resultado (cuestionario COMPASS-31) de las manifestaciones del SNA ha sido: 23/75 (leve).

Presenta como comorbilidad: ansiedad grave. Respecto a los fármacos que toma a diario: escitalopram (inhibidor de la recaptación de serotonina).

El análisis de la funcionalidad mediante escala Karnofsky (últimos 6 meses) refleja 70 puntos, es decir, el sujeto cuida de sí mismo, pero es incapaz de llevar a cabo tareas cotidianas con normalidad o mantener una actividad laboral.

Caso número 3: paciente de sexo femenino, 49 años. Índice de Masa Corporal (IMC) 25.1 Kg/m²; tensión arterial (TA) 100/60 mmHg; frecuencia cardíaca (FC) 60 latidos/min.

Se le diagnostica SFC/EM en 2010 por el servicio de reumatología, pero debuta con síntomas de fatiga en 2008. La paciente desconoce la causa desencadenante de su patología, aun así, reconoce que la sintomatología tuvo un inicio progresivo (larvado). La evolución de su enfermedad ha sido a peor con el paso del tiempo. No tiene antecedentes familiares de SFC/EM u otra patología reumática (ej. fibromialgia).

Clínicamente percibe la fatiga sufrida en los últimos 6 meses, según EVA, como severa (≥ 70 mm). Para el dolor indica un nivel menor, de carácter moderado (≥ 60 mm).

Los datos referentes a frecuencia y severidad de la sintomatología (cuestionario abreviado DePaul) en los últimos seis meses pueden estructurarse:

Tabla 3. Frecuencia y severidad de la sintomatología según cuestionario abreviado DePaul.

Síntomas	Frecuencia	Severidad
1. Fatiga/cansancio extremo	todo el tiempo	severo
2. Dolor o fatiga al día siguiente después de actividades diarias no extenuantes	todo el tiempo	severo
3. El ejercicio mínimo te cansa físicamente	todo el tiempo	severo
4. No sentirse recuperado después de levantarse por la mañana	todo el tiempo	moderado
5. Dolor o molestias en los músculos	todo el tiempo	moderado
6. Hinchazón	ausente	ausente
7. Problemas para recordar cosas	algunas veces	leve
8. Dificultad para prestar atención durante un período prolongado	la mayor parte del tiempo	moderado
9. Problemas del intestino irritable (diarrea/estreñimiento)	algunas veces	leve
10. Se siente inestable de pie, como si se fuera a caer	todo el tiempo	severo
11. Extremidades frías (por ejemplo, brazos, piernas, manos)	raras veces	ausente
12. Sentir calor o frío sin motivo	ausente	ausente
13. Síntomas similares a los de la gripe	todo el tiempo	severo

14. Algunos olores, alimentos, medicamentos o productos químicos le ocasionan malestar general	todo el tiempo	leve
--	----------------	------

El resultado (cuestionario COMPASS-31) de las manifestaciones del SNA ha sido: 29/75 (leve).

Presenta como comorbilidad: parálisis del sueño; fibromialgia; síndrome de taquicardia postural ortostática (POTS). Respecto a los fármacos que toma a diario: ivabradina (cronotropo negativo); hidrocortisona (antiinflamatorio esteroideo); Lorazepam (benzodiazepina); cabergolina (agonista de receptores de dopamina).

El análisis de la funcionalidad mediante escala Karnofsky (últimos 6 meses) refleja 60 puntos, es decir, el sujeto cuida de sí mismo para la mayor parte de sus necesidades, pero requiere ayuda ocasional de otros.

Caso número 4: paciente de sexo femenino, 45 años. Índice de Masa Corporal (IMC) 24.98 Kg/m²; tensión arterial (TA) 110/75 mmHg; frecuencia cardíaca (FC) 68 latidos/min.

Se le diagnostica SFC/EM en 2001 por el servicio de medicina interna, pero debuta con síntomas de fatiga en 1991. La paciente desconoce la causa desencadenante de su patología, aun así, reconoce que la sintomatología tuvo un inicio progresivo (larvado). La evolución de su enfermedad ha sido a peor con el paso del tiempo. No tiene antecedentes familiares de SFC/EM u otra patología reumática (ej. fibromialgia).

Clínicamente percibe la fatiga sufrida en los últimos 6 meses, según EVA, como severa (≥ 75 mm). Para el dolor indica un nivel menor, de carácter moderado (≤ 50 mm).

Los datos referentes a frecuencia y severidad de la sintomatología (cuestionario abreviado DePaul) en los últimos seis meses pueden estructurarse:

Tabla 4. Frecuencia y severidad de la sintomatología según cuestionario abreviado DePaul.

Síntomas	Frecuencia	Severidad
1. Fatiga/cansancio extremo	todo el tiempo	severo

2. Dolor o fatiga al día siguiente después de actividades diarias no extenuantes	todo el tiempo	severo
3. El ejercicio mínimo te cansa físicamente	todo el tiempo	muy severo
4. No sentirse recuperado después de levantarse por la mañana	todo el tiempo	muy severo
5. Dolor o molestias en los músculos	ausente	ausente
6. Hinchazón	la mayor parte del tiempo	moderado
7. Problemas para recordar cosas	todo el tiempo	severo
8. Dificultad para prestar atención durante un período prolongado	todo el tiempo	muy severo
9. Problemas del intestino irritable (diarrea/estreñimiento)	todo el tiempo	moderado
10. Se siente inestable de pie, como si se fuera a caer	la mayor parte del tiempo	severo
11. Extremidades frías (por ejemplo, brazos, piernas, manos)	la mayor parte del tiempo	severo
12. Sentir calor o frío sin motivo	la mayor parte del tiempo	severo
13. Síntomas similares a los de la gripe	la mayor parte del tiempo	severo
14. Algunos olores, alimentos, medicamentos o productos químicos le ocasionan malestar general	la mayor parte del tiempo	severo

El resultado (cuestionario COMPASS-31) de las manifestaciones del SNA ha sido: 37/75 (moderado).

Presenta como comorbilidad: hipotiroidismo subclínico; POTS; depresión mayor. Respecto a los fármacos que toma a diario: ivabradina (cronotropo negativo); bupropión (antidepresivo); levotiroxina (hormona tiroidea).

El análisis de la funcionalidad mediante escala Karnofsky (últimos 6 meses) refleja 60 puntos, es decir, el sujeto cuida de sí mismo para la mayor parte de sus necesidades, pero requiere ayuda ocasional de otros.

Caso número 5: paciente de sexo femenino, 54 años. Índice de Masa Corporal (IMC) 32.89 Kg/m²; tensión arterial (TA) 140/80 mmHg; frecuencia cardíaca (FC) 80 latidos/min.

Se le diagnostica SFC/EM en 2010 por el servicio de medicina de familia, pero debuta con síntomas de fatiga en 2002. La paciente reconoce que la sintomatología tuvo un inicio progresivo (larvado) e identifica una cirugía (suprarrenalectomía derecha por adenoma no funcionante) como evento desencadenante. La evolución de su enfermedad ha sido a peor con el paso del tiempo. No tiene antecedentes familiares de SFC/EM u otra patología reumática (ej. fibromialgia).

Clínicamente percibe la fatiga sufrida en los últimos 6 meses, según EVA, como severa (≥ 75 mm). Para el dolor indica un nivel menor, de carácter leve (≤ 20 mm).

Los datos referentes a frecuencia y severidad de la sintomatología (cuestionario abreviado DePaul) en los últimos seis meses pueden estructurarse:

Tabla 5. Frecuencia y severidad de la sintomatología según cuestionario abreviado DePaul.

Síntomas	Frecuencia	Severidad
1. Fatiga/cansancio extremo	la mayor parte del tiempo	moderado
2. Dolor o fatiga al día siguiente después de actividades diarias no extenuantes	todo el tiempo	severo
3. El ejercicio mínimo te cansa físicamente	todo el tiempo	moderado
4. No sentirse recuperado después de levantarse por la mañana	todo el tiempo	severo
5. Dolor o molestias en los músculos	la mayor parte del tiempo	moderado
6. Hinchazón	todo el tiempo	severo
7. Problemas para recordar cosas	la mayor parte del tiempo	moderado
8. Dificultad para prestar atención durante un período prolongado	todo el tiempo	moderado
9. Problemas del intestino irritable (diarrea/estreñimiento)	todo el tiempo	moderado
10. Se siente inestable de pie, como si se fuera a caer	algunas veces	leve
11. Extremidades frías (por ejemplo, brazos, piernas, manos)	raras veces	ausente
12. Sentir calor o frío sin motivo	la mayor parte del tiempo	moderado
13. Síntomas similares a los de la gripe	la mayor parte del tiempo	moderado
14. Algunos olores, alimentos, medicamentos o productos químicos le ocasionan malestar general	algunas veces	moderado

El resultado (cuestionario COMPASS-31) de las manifestaciones del SNA ha sido: 29/75 (leve).

Presenta como comorbilidad: hipotiroidismo subclínico; diabetes mellitus (DM); hipertensión arterial (HTA).

Respecto a los fármacos que toma a diario: levotiroxina (hormona tiroidea); sitagliptina (antidiabético).

El análisis de la funcionalidad mediante escala Karnofsky (últimos 6 meses) refleja 70 puntos, es decir, el sujeto cuida de sí mismo, pero es incapaz de llevar a cabo una actividad o trabajo normal.

Caso número 6: paciente de sexo femenino, 59 años. Índice de Masa Corporal (IMC) 22 Kg/m²; tensión arterial (TA) 100/70 mmHg; frecuencia cardíaca (FC) 93 latidos/min.

Se le diagnostica SFC/EM en 2015 por el servicio de reumatología, pero debuta con síntomas de fatiga en 2014. La paciente reconoce que la sintomatología tuvo un inicio agudo e identifica una gastroenteritis aguda como evento desencadenante. La evolución de su enfermedad ha sido a peor con el paso del tiempo. No tiene antecedentes familiares de SFC/EM u otra patología reumática (ej. fibromialgia).

Clínicamente percibe la fatiga sufrida en los últimos 6 meses, según EVA, como muy severa (≥ 90 mm). Para el dolor indica un nivel menor, de carácter moderado (≤ 50 mm).

Los datos referentes a frecuencia y severidad de la sintomatología (cuestionario abreviado DePaul) en los últimos seis meses pueden estructurarse:

Tabla 6. Frecuencia y severidad de la sintomatología según cuestionario abreviado DePaul.

Síntomas	Frecuencia	Severidad
1. Fatiga/cansancio extremo	todo el tiempo	severo
2. Dolor o fatiga al día siguiente después de actividades diarias no extenuantes	todo el tiempo	severo
3. El ejercicio mínimo te cansa físicamente	todo el tiempo	severo

4. No sentirse recuperado después de levantarse por la mañana	todo el tiempo	severo
5. Dolor o molestias en los músculos	todo el tiempo	moderado
6. Hinchazón	todo el tiempo	moderado
7. Problemas para recordar cosas	todo el tiempo	severo
8. Dificultad para prestar atención durante un período prolongado	todo el tiempo	severo
9. Problemas del intestino irritable (diarrea/estreñimiento)	la mayor parte del tiempo	moderado
10. Se siente inestable de pie, como si se fuera a caer	todo el tiempo	severo
11. Extremidades frías (por ejemplo, brazos, piernas, manos)	todo el tiempo	moderado
12. Sentir calor o frío sin motivo	todo el tiempo	severo
13. Síntomas similares a los de la gripe	todo el tiempo	severo
14. Algunos olores, alimentos, medicamentos o productos químicos le ocasionan malestar general	todo el tiempo	moderado

El resultado (cuestionario COMPASS-31) de las manifestaciones del SNA ha sido: 42/75 (moderado).

Presenta como comorbilidad: síndrome de piernas inquietas; POTS.

Respecto a los fármacos que toma a diario: gabapentina (tratamiento del dolor neuropático); clonazepam (miorrelajante).

El análisis de la funcionalidad mediante escala Karnofsky (últimos 6 meses) refleja 50 puntos, es decir, requiere ayuda considerable de otros y cuidados especiales frecuentes.

Caso número 7: paciente de sexo femenino, 50 años. Índice de Masa Corporal (IMC) 25.04 Kg/m²; tensión arterial (TA) 100/90 mmHg; frecuencia cardíaca (FC) 108 latidos/min.

Se le diagnostica SFC/EM en 2020 por el servicio de medicina interna, pero debuta con síntomas de fatiga en la infancia (sin saber especificar la fecha). La paciente desconoce la causa desencadenante de su patología, aun así, reconoce que la sintomatología tuvo un inicio progresivo (larvado). La evolución de su enfermedad ha

sido a peor con el paso del tiempo. No tiene antecedentes familiares de SFC/EM u otra patología reumática (ej. fibromialgia).

Clínicamente percibe la fatiga sufrida en los últimos 6 meses, según EVA, como muy severa (≥ 90 mm). Para el dolor indica un nivel menor, de carácter moderado (≤ 40 mm).

Los datos referentes a frecuencia y severidad de la sintomatología (cuestionario abreviado DePaul) en los últimos seis meses pueden estructurarse:

Tabla 7. Frecuencia y severidad de la sintomatología según cuestionario abreviado DePaul.

Síntomas	Frecuencia	Severidad
1. Fatiga/cansancio extremo	todo el tiempo	muy severo
2. Dolor o fatiga al día siguiente después de actividades diarias no extenuantes	todo el tiempo	severo
3. El ejercicio mínimo te cansa físicamente	todo el tiempo	muy severo
4. No sentirse recuperado después de levantarse por la mañana	todo el tiempo	severo
5. Dolor o molestias en los músculos	todo el tiempo	severo
6. Hinchazón	todo el tiempo	moderado
7. Problemas para recordar cosas	todo el tiempo	severo
8. Dificultad para prestar atención durante un período prolongado	todo el tiempo	muy severo
9. Problemas del intestino irritable (diarrea/estreñimiento)	todo el tiempo	severo
10. Se siente inestable de pie, como si se fuera a caer	todo el tiempo	severo
11. Extremidades frías (por ejemplo, brazos, piernas, manos)	todo el tiempo	muy severo
12. Sentir calor o frío sin motivo	todo el tiempo	severo
13. Síntomas similares a los de la gripe	la mayor parte del tiempo	severo
14. Algunos olores, alimentos, medicamentos o productos químicos le ocasionan malestar general	todo el tiempo	muy severo

El resultado (cuestionario COMPASS-31) de las manifestaciones del SNA ha sido: 52/75 (moderado).

Presenta como comorbilidad: hipotiroidismo autoinmune (tiroiditis de Hashimoto); diabetes mellitus (DM); hipertensión arterial (HTA).

Respecto a los fármacos que toma a diario: levotiroxina (hormona tiroidea); zolpidem y lorazepam (benzodiacepinas).

El análisis de la funcionalidad mediante escala Karnofsky (últimos 6 meses) refleja 80 puntos, es decir, actividad normal con esfuerzo, algunos síntomas y signos de enfermedad.

Caso número 8: paciente de sexo femenino, 43 años. Índice de Masa Corporal (IMC) 18.46 Kg/m²; tensión arterial (TA) 120/70 mmHg; frecuencia cardíaca (FC) 95 latidos/min.

Se le diagnostica SFC/EM en 2017 por el servicio de medicina interna, pero debuta con síntomas de fatiga en 2016. La paciente reconoce que la sintomatología tuvo un inicio agudo e identifica una infección (sin saber especificar) como evento desencadenante. La evolución de su enfermedad ha sido a mejor con el paso del tiempo. No tiene antecedentes familiares de SFC/EM u otra patología reumática (ej. fibromialgia).

Clínicamente percibe la fatiga sufrida en los últimos 6 meses, según EVA, como leve (≥ 30 mm). Para el dolor indica un nivel menor, de carácter moderado (≤ 50 mm).

Los datos referentes a frecuencia y severidad de la sintomatología (cuestionario abreviado DePaul) en los últimos seis meses pueden estructurarse:

Tabla 8. Frecuencia y severidad de la sintomatología según cuestionario abreviado DePaul.

Síntomas	Frecuencia	Severidad
1. Fatiga/cansancio extremo	Algunas veces	Moderado
2. Dolor o fatiga al día siguiente después de actividades diarias no extenuantes	Algunas veces	Leve
3. El ejercicio mínimo te cansa físicamente	Algunas veces	Leve
4. No sentirse recuperado después de levantarse por la mañana	Raras veces	Leve
5. Dolor o molestias en los músculos	La mayor parte del tiempo	Leve
6. Hinchazón	Raras veces	Leve

7. Problemas para recordar cosas	Ausente	Ausente
8. Dificultad para prestar atención durante un período prolongado	Ausente	Ausente
9. Problemas del intestino irritable (diarrea/estreñimiento)	Algunas veces	Leve
10. Se siente inestable de pie, como si se fuera a caer	Raras veces	Leve
11. Extremidades frías (por ejemplo, brazos, piernas, manos)	Todo el tiempo	Leve
12. Sentir calor o frío sin motivo	Ausente	Ausente
13. Síntomas similares a los de la gripe	Ausente	Ausente
14. Algunos olores, alimentos, medicamentos o productos químicos le ocasionan malestar general	Todo el tiempo	Leve

El resultado (cuestionario COMPASS-31) de las manifestaciones del SNA ha sido: 27/75 (leve).

Presenta como comorbilidad: migrañas; fibromialgia; sensibilidad química múltiple.

Respecto a los fármacos que toma a diario: triptanes (antimigrañosos); antiinflamatorios esteroideos.

El análisis de la funcionalidad mediante escala Karnofsky (últimos 6 meses) refleja 90 puntos, es decir, actividad normal con signos y síntomas leves de enfermedad.

Caso número 9: paciente de sexo femenino, 53 años. Índice de Masa Corporal (IMC) 25.77 Kg/m²; tensión arterial (TA) 123/76 mmHg; frecuencia cardíaca (FC) 68 latidos/min.

Se le diagnostica SFC/EM en 2011 por el servicio de medicina interna, pero debuta con síntomas de fatiga en 2001. La paciente reconoce que la sintomatología tuvo un inicio larvado, pero explica que a partir de una cirugía (cirugía hipofisaria) empeoran sus síntomas. La evolución de su enfermedad ha sido a peor con el paso del tiempo. Sí tiene antecedentes familiares de fibromialgia.

Clínicamente percibe la fatiga sufrida en los últimos 6 meses, según EVA, como severa (≥ 70 mm). Para el dolor indica un nivel mayor, de carácter muy severo (≤ 80 mm).

Los datos referentes a frecuencia y severidad de la sintomatología (cuestionario abreviado DePaul) en los últimos seis meses pueden estructurarse:

Tabla 9. Frecuencia y severidad de la sintomatología según cuestionario abreviado DePaul.

Síntomas	Frecuencia	Severidad
1. Fatiga/cansancio extremo	Todo el tiempo	Moderado
2. Dolor o fatiga al día siguiente después de actividades diarias no extenuantes	Todo el tiempo	Moderado
3. El ejercicio mínimo te cansa físicamente	Todo el tiempo	Moderado
4. No sentirse recuperado después de levantarse por la mañana	La mayor parte del tiempo	Moderado
5. Dolor o molestias en los músculos	Todo el tiempo	Moderado
6. Hinchazón	Todo el tiempo	Moderado
7. Problemas para recordar cosas	La mayor parte del tiempo	Moderado
8. Dificultad para prestar atención durante un período prolongado	Todo el tiempo	Moderado
9. Problemas del intestino irritable (diarrea/estreñimiento)	Todo el tiempo	Moderado
10. Se siente inestable de pie, como si se fuera a caer	La mayor parte del tiempo	Leve
11. Extremidades frías (por ejemplo, brazos, piernas, manos)	La mayor parte del tiempo	Moderado
12. Sentir calor o frío sin motivo	Ausente	Ausente
13. Síntomas similares a los de la gripe	Raras veces	Leve
14. Algunos olores, alimentos, medicamentos o productos químicos le ocasionan malestar general	Ausente	Ausente

El resultado (cuestionario COMPASS-31) de las manifestaciones del SNA ha sido: 43/75 (moderado).

Según lo expuesto por la paciente no tiene ninguna comorbilidad.

Respecto a los fármacos que toma a diario: alopurinol (hipouricemiente); ácido acetilsalicílico (antiagregante plaquetario); lormetazepam (ansiolítico).

El análisis de la funcionalidad mediante escala Karnofsky (últimos 6 meses) refleja 80 puntos, es decir, actividad normal con esfuerzo; algunos signos y síntomas de enfermedad.

Caso número 10: paciente de sexo femenino, 48 años. Índice de Masa Corporal (IMC) 25.1 Kg/m²; tensión arterial (TA) 100/60 mmHg; frecuencia cardíaca (FC) 77 latidos/min.

Se le diagnostica SFC/EM en 2011 por el servicio de medicina interna, pero debuta con síntomas de fatiga en 2003. La paciente reconoce que la sintomatología tuvo un inicio larvado, pero explica que a partir de una época de estrés agudo empeoran sus síntomas. La evolución de su enfermedad ha sido a peor con el paso del tiempo. No tiene antecedentes familiares de SFC/EM u otra patología reumática (ej. fibromialgia).

Clínicamente percibe la fatiga sufrida en los últimos 6 meses, según EVA, como muy severa (≥ 80 mm). Para el dolor indica un nivel menor, de carácter severo (≤ 70 mm).

Los datos referentes a frecuencia y severidad de la sintomatología (cuestionario abreviado DePaul) en los últimos seis meses pueden estructurarse:

Tabla 10. Frecuencia y severidad de la sintomatología según cuestionario abreviado DePaul.

Síntomas	Frecuencia	Severidad
1. Fatiga/cansancio extremo	Todo el tiempo	Severo
2. Dolor o fatiga al día siguiente después de actividades diarias no extenuantes	Todo el tiempo	Moderado
3. El ejercicio mínimo te cansa físicamente	Todo el tiempo	Severo
4. No sentirse recuperado después de levantarse por la mañana	Todo el tiempo	Severo
5. Dolor o molestias en los músculos	Todo el tiempo	Moderado
6. Hinchazón	Raras veces	Leve
7. Problemas para recordar cosas	La mayor parte del tiempo	Moderado
8. Dificultad para prestar atención durante un período prolongado	Todo el tiempo	Severo
9. Problemas del intestino irritable (diarrea/estreñimiento)	La mayor parte del tiempo	Moderado
10. Se siente inestable de pie, como si se fuera a caer	Todo el tiempo	Moderado

11. Extremidades frías (por ejemplo, brazos, piernas, manos)	La mayor parte del tiempo	Severo
12. Sentir calor o frío sin motivo	La mayor parte del tiempo	Leve
13. Síntomas similares a los de la gripe	La mayor parte del tiempo	Moderado
14. Algunos olores, alimentos, medicamentos o productos químicos le ocasionan malestar general	Todo el tiempo	Leve

El resultado (cuestionario COMPASS-31) de las manifestaciones del SNA ha sido: 40/75 (moderado).

Presenta como comorbilidades: fibromialgia; hipercolesterolemia; hipotiroidismo.

Respecto a los fármacos que toma a diario: levotiroxina (hormona tiroidea); amitriptilina (antidepresivo).

El análisis de la funcionalidad mediante escala Karnofsky (últimos 6 meses) refleja 60 puntos, es decir, necesita ayuda ocasional de otros, pero es capaz de cuidar de sí misma para la mayor parte de sus necesidades.

2. DESCRIPTIVA DE CASOS COVID PERSISTENTE:

Caso número 1: paciente de sexo femenino, 45 años. Índice de Masa Corporal (IMC) 20.2 Kg/m²; tensión arterial (TA) 100/65 mmHg; frecuencia cardíaca (FC) 70 latidos/min.

Estando previamente sano, obtiene un resultado positivo para infección por SARS-CoV-2 (en PCR de nasofaringe) el 31 de agosto de 2020. El curso de la enfermedad fue leve, sin precisar ingreso hospitalario.

Síntomas durante la enfermedad: anosmia, ageusia, cefalea fronto-parietal, fatiga, palpitaciones y disnea.

Síntomas tras la resolución de la enfermedad: fatiga y disnea a la bipedestación que mejora hasta octubre. En octubre comienza con mareos a los 15-20 minutos de ponerse de pies junto con cefalea. En noviembre presenta taquicardias al andar de aparición fluctuante. La evolución de su enfermedad ha sido a mejor con el paso del tiempo, aunque actualmente no ha recuperado su estado basal previo.

El paciente desconoce si tiene anticuerpos frente al SARS-CoV-2 en la actualidad. No tiene antecedentes familiares de SFC/EM u otra patología reumática (ej. fibromialgia).

Los datos referentes a frecuencia y severidad de la sintomatología (cuestionario abreviado DePaul) en los últimos seis meses pueden estructurarse:

Tabla 11. Frecuencia y severidad de la sintomatología según cuestionario abreviado DePaul.

Síntomas	Frecuencia	Severidad
1. Fatiga/cansancio extremo	La mayor parte del tiempo	Moderado
2. Dolor o fatiga al día siguiente después de actividades diarias no extenuantes	Algunas veces	Moderado
3. El ejercicio mínimo te cansa físicamente	Algunas veces	Moderado
4. No sentirse recuperado después de levantarse por la mañana	Algunas veces	Leve
5. Dolor o molestias en los músculos	Algunas veces	Leve
6. Hinchazón	Raras veces	Leve
7. Problemas para recordar cosas	La mayor parte del tiempo	Moderado
8. Dificultad para prestar atención durante un período prolongado	La mayor parte del tiempo	Moderado
9. Problemas del intestino irritable (diarrea/estreñimiento)	Ausente	Ausente
10. Se siente inestable de pie, como si se fuera a caer	La mayor parte del tiempo	Leve
11. Extremidades frías (por ejemplo, brazos, piernas, manos)	Raras veces	Moderado
12. Sentir calor o frío sin motivo	Ausente	Ausente
13. Síntomas similares a los de la gripe	Algunas veces	Moderado
14. Algunos olores, alimentos, medicamentos o productos químicos le ocasionan malestar general	La mayor parte del tiempo	Leve

El resultado (cuestionario COMPASS-31) de las manifestaciones del SNA ha sido: 19/75 (leve).

Clínicamente percibe la fatiga sufrida en los últimos 6 meses, según EVA, como severa (≥ 60 mm). Para el dolor indica un nivel menor, de carácter moderado (≥ 50 mm).

El paciente no presenta comorbilidades. Tampoco toma fármacos a diario.

El análisis de la funcionalidad mediante escala Karnofsky (últimos 6 meses) refleja 70 puntos, es decir, cuida de sí misma, pero es incapaz de llevar a cabo una actividad o trabajo normal.

Caso número 2: paciente de sexo femenino, 28 años. Índice de Masa Corporal (IMC) 21.8 Kg/m²; tensión arterial (TA) 100/60 mmHg; frecuencia cardíaca (FC) 100 latidos/min.

Estando previamente sano, obtiene un resultado positivo para infección por SARS-CoV-2 (en PCR de nasofaringe) en abril de 2020. El curso de la enfermedad fue leve, sin precisar ingreso hospitalario.

Síntomas durante la enfermedad: anosmia y fiebre.

Síntomas tras la resolución de la enfermedad: fatiga que impide la deambulación. Posteriormente, en septiembre, a la fatiga se suman mareos y dolor de espalda. La evolución de la sintomatología ha sido a mejor con el paso del tiempo, aunque es fluctuante. También refiere dificultad en la toma de decisiones y en el cálculo.

El paciente desconoce si tiene anticuerpos frente al SARS-CoV-2 en la actualidad.

No tiene antecedentes familiares de SFC/EM u otra patología reumática (ej. fibromialgia).

Los datos referentes a frecuencia y severidad de la sintomatología (cuestionario abreviado DePaul) en los últimos seis meses pueden estructurarse:

Tabla 12. Frecuencia y severidad de la sintomatología según cuestionario abreviado DePaul.

Síntomas	Frecuencia	Severidad
1. Fatiga/cansancio extremo	La mayor parte del tiempo	Severo
2. Dolor o fatiga al día siguiente después de actividades diarias no extenuantes	Todo el tiempo	Severo
3. El ejercicio mínimo te cansa físicamente	Todo el tiempo	Severo
4. No sentirse recuperado después de levantarse por la mañana	Todo el tiempo	Severo
5. Dolor o molestias en los músculos	La mayor parte del tiempo	Muy severo
6. Hinchazón	Raras veces	Leve
7. Problemas para recordar cosas	La mayor parte del tiempo	Moderado

8. Dificultad para prestar atención durante un período prolongado	Todo el tiempo	Severo
9. Problemas del intestino irritable (diarrea/estreñimiento)	Ausente	Ausente
10. Se siente inestable de pie, como si se fuera a caer	Algunas veces	Severo
11. Extremidades frías (por ejemplo, brazos, piernas, manos)	La mayor parte del tiempo	Severo
12. Sentir calor o frío sin motivo	Todo el tiempo	Moderado
13. Síntomas similares a los de la gripe	La mayor parte del tiempo	Muy severo
14. Algunos olores, alimentos, medicamentos o productos químicos le ocasionan malestar general	Todo el tiempo	Leve

El resultado (cuestionario COMPASS-31) de las manifestaciones del SNA ha sido: 31/75 (moderado).

Clínicamente percibe la fatiga sufrida en los últimos 6 meses, según EVA, como severa (≥ 70 mm). Para el dolor indica un nivel menor, de carácter leve (≤ 30 mm).

El paciente no presenta comorbilidades. Tampoco toma fármacos a diario.

El análisis de la funcionalidad mediante escala Karnofsky (últimos 6 meses) refleja 60 puntos, es decir, necesita ayuda ocasional de otros, pero es capaz de cuidar de sí misma para la mayor parte de sus necesidades.

Caso número 3: paciente de sexo masculino, 43 años. Índice de Masa Corporal (IMC) 23.84 Kg/m²; tensión arterial (TA) 125/77 mmHg; frecuencia cardíaca (FC) 60 latidos/min.

Estando previamente sano, obtiene un resultado positivo para infección por SARS-CoV-2 (en PCR de nasofaringe) el 9 de abril de 2020. El curso de la enfermedad fue leve, sin precisar ingreso hospitalario.

Síntomas durante la enfermedad: fiebre, fatiga, diarrea, ronquera, tos y dolor.

Síntomas tras la resolución de la enfermedad: poliartralgia, disnea, mareos y fatiga predominantemente mental. La evolución de la sintomatología ha sido a mejor con el

paso del tiempo, aunque fluctuante desde el comienzo del cuadro hasta la actualidad, sin llegar a recuperar su situación basal previa a la infección.

El paciente desconoce si tiene anticuerpos frente al SARS-CoV-2 en la actualidad.

No tiene antecedentes familiares de SFC/EM u otra patología reumática (ej. fibromialgia).

Los datos referentes a frecuencia y severidad de la sintomatología (cuestionario abreviado DePaul) en los últimos seis meses pueden estructurarse:

Tabla 13. Frecuencia y severidad de la sintomatología según cuestionario abreviado DePaul.

Síntomas	Frecuencia	Severidad
1. Fatiga/cansancio extremo	Ausente	Ausente
2. Dolor o fatiga al día siguiente después de actividades diarias no extenuantes	Algunas veces	Leve
3. El ejercicio mínimo te cansa físicamente	Ausente	Ausente
4. No sentirse recuperado después de levantarse por la mañana	La mayor parte del tiempo	Severo
5. Dolor o molestias en los músculos	Algunas veces	Moderado
6. Hinchazón	Todo el tiempo	Moderado
7. Problemas para recordar cosas	Algunas veces	Moderado
8. Dificultad para prestar atención durante un período prolongado	Raras veces	Leve
9. Problemas del intestino irritable (diarrea/estreñimiento)	Algunas veces	Leve
10. Se siente inestable de pie, como si se fuera a caer	Raras veces	Leve
11. Extremidades frías (por ejemplo, brazos, piernas, manos)	Ausente	Ausente
12. Sentir calor o frío sin motivo	Ausente	Ausente
13. Síntomas similares a los de la gripe	Algunas veces	Moderado
14. Algunos olores, alimentos, medicamentos o productos químicos le ocasionan malestar general	Algunas veces	Leve

El resultado (cuestionario COMPASS-31) de las manifestaciones del SNA ha sido: 31/75 (moderado).

Clínicamente percibe la fatiga sufrida en los últimos 6 meses, según EVA, como leve (≥ 10 mm). Para el dolor indica un nivel mayor, de carácter severo (≤ 60 mm).

Como comorbilidades presenta: insomnio.

El tratamiento habitual que toma es: zolpidem (hipnótico).

El análisis de la funcionalidad mediante escala Karnofsky (últimos 6 meses) refleja 70 puntos, es decir, cuida de sí misma, pero es incapaz de llevar a cabo una actividad o trabajo normal.

Caso número 4: paciente de sexo masculino, 49 años. Índice de Masa Corporal (IMC) 27.43 Kg/m²; tensión arterial (TA) 128/76 mmHg; frecuencia cardíaca (FC) 108 latidos/min.

Estando previamente sano, obtiene un resultado positivo para infección por SARS-CoV-2 (en PCR de nasofaringe) el 26 de marzo de 2020. El curso de la enfermedad fue severo: neumonía bilateral con ingreso en el Hospital Universitario de Cruces durante 1 semana. Sin complicaciones durante el ingreso.

Síntomas durante la enfermedad: disnea, fiebre 38-39°C y fatiga.

Síntomas tras la resolución de la enfermedad: fatiga.

El paciente desconoce si tiene anticuerpos frente al SARS-CoV-2 en la actualidad.

No tiene antecedentes familiares de SFC/EM u otra patología reumática (ej. fibromialgia).

Los datos referentes a frecuencia y severidad de la sintomatología (cuestionario abreviado DePaul) en los últimos seis meses pueden estructurarse:

Tabla 14. Frecuencia y severidad de la sintomatología según cuestionario abreviado DePaul.

Síntomas	Frecuencia	Severidad
1. Fatiga/cansancio extremo	todo el tiempo	moderado
2. Dolor o fatiga al día siguiente después de actividades diarias no extenuantes	algunas veces	moderado
3. El ejercicio mínimo te cansa físicamente	todo el tiempo	moderado
4. No sentirse recuperado después de levantarse por la mañana	todo el tiempo	moderado
5. Dolor o molestias en los músculos	todo el tiempo	leve
6. Hinchazón	ausente	ausente

7. Problemas para recordar cosas	ausente	ausente
8. Dificultad para prestar atención durante un período prolongado	ausente	ausente
9. Problemas del intestino irritable (diarrea/estreñimiento)	raras veces	leve
10. Se siente inestable de pie, como si se fuera a caer	todo el tiempo	leve
11. Extremidades frías (por ejemplo, brazos, piernas, manos)	la mayor parte del tiempo	leve
12. Sentir calor o frío sin motivo	ausente	ausente
13. Síntomas similares a los de la gripe	ausente	ausente
14. Algunos olores, alimentos, medicamentos o productos químicos le ocasionan malestar general	ausente	ausente

El resultado (cuestionario COMPASS-31) de las manifestaciones del SNA ha sido: 31/75 (moderado).

Clínicamente percibe la fatiga sufrida en los últimos 6 meses, según EVA, como muy severa (≥ 80 mm). Indica ausencia de dolor (0 mm).

El paciente no presenta comorbilidades. Tampoco toma fármacos a diario.

El análisis de la funcionalidad mediante escala Karnofsky (últimos 6 meses) refleja 90 puntos, es decir, actividad normal con signos y síntomas leves de enfermedad.

Caso número 5: paciente de sexo femenino, 41 años. Índice de Masa Corporal (IMC) 18.97 Kg/m²; tensión arterial (TA) 100/70 mmHg; frecuencia cardíaca (FC) 151 latidos/min.

Estando previamente sano, obtiene un resultado positivo para infección por SARS-CoV-2 (en PCR de nasofaringe) el 29 de septiembre de 2020. El curso de la enfermedad fue moderado: requiso ingreso el 15 de octubre por sospecha de TEP, diagnóstico que queda descartado durante su estancia hospitalaria (1 día). Por lo demás cursa en domicilio y sin complicaciones.

Síntomas durante la enfermedad: fiebre, náuseas, vómitos y fatiga.

Síntomas tras la resolución de la enfermedad: fatiga de mayor intensidad que la sufrida durante la enfermedad.

El paciente desconoce si tiene anticuerpos frente al SARS-CoV-2 en la actualidad. No tiene antecedentes familiares de SFC/EM u otra patología reumática (ej. fibromialgia).

Los datos referentes a frecuencia y severidad de la sintomatología (cuestionario abreviado DePaul) en los últimos seis meses pueden estructurarse:

Tabla 15. Frecuencia y severidad de la sintomatología según cuestionario abreviado DePaul.

Síntomas	Frecuencia	Severidad
1. Fatiga/cansancio extremo	todo el tiempo	Muy severo
2. Dolor o fatiga al día siguiente después de actividades diarias no extenuantes	todo el tiempo	Muy severo
3. El ejercicio mínimo te cansa físicamente	todo el tiempo	Muy severo
4. No sentirse recuperado después de levantarse por la mañana	todo el tiempo	Muy severo
5. Dolor o molestias en los músculos	la mayor parte del tiempo	severo
6. Hinchazón	algunas veces	moderado
7. Problemas para recordar cosas	la mayor parte del tiempo	severo
8. Dificultad para prestar atención durante un período prolongado	la mayor parte del tiempo	severo
9. Problemas del intestino irritable (diarrea/estreñimiento)	todo el tiempo	severo
10. Se siente inestable de pie, como si se fuera a caer	la mayor parte del tiempo	severo
11. Extremidades frías (por ejemplo, brazos, piernas, manos)	raras veces	leve
12. Sentir calor o frío sin motivo	raras veces	leve
13. Síntomas similares a los de la gripe	ausente	ausente
14. Algunos olores, alimentos, medicamentos o productos químicos le ocasionan malestar general	la mayor parte del tiempo	severo

El resultado (cuestionario COMPASS-31) de las manifestaciones del SNA ha sido: 31/75 (moderado).

Clínicamente percibe la fatiga sufrida en los últimos 6 meses, según EVA, como muy severa (≥ 80 mm). Para el dolor indica un nivel menor, de carácter severo (≤ 70 mm).

Como tratamiento habitual toma propranolol por recientes episodios de taquicardia, pero no refiere tratamiento habitual previo a la infección por SARS-CoV-2.

El análisis de la funcionalidad mediante escala Karnofsky (últimos 6 meses) refleja 80 puntos, es decir, actividad normal con esfuerzo; algunos signos y síntomas de enfermedad.

Caso número 6: paciente de sexo femenino, 34 años. Índice de Masa Corporal (IMC) 21.88 Kg/m²; tensión arterial (TA) 133/93 mmHg; frecuencia cardíaca (FC) 98 latidos/min.

Estando previamente sano, obtiene un resultado positivo para infección por SARS-CoV-2 (en PCR de nasofaringe) el 12 de junio de 2020. El curso de la enfermedad fue moderado: requiso ingreso por neumonía. Posteriormente, tras la resolución de la enfermedad presenta fatiga de presentación fluctuante hasta el día de hoy.

El paciente desconoce si tiene anticuerpos frente al SARS-CoV-2 en la actualidad.

No tiene antecedentes familiares de SFC/EM u otra patología reumática (ej. fibromialgia).

Los datos referentes a frecuencia y severidad de la sintomatología (cuestionario abreviado DePaul) en los últimos seis meses pueden estructurarse:

Tabla 16. Frecuencia y severidad de la sintomatología según cuestionario abreviado DePaul.

Síntomas	Frecuencia	Severidad
1. Fatiga/cansancio extremo	Todo el tiempo	Severo
2. Dolor o fatiga al día siguiente después de actividades diarias no extenuantes	Todo el tiempo	Severo
3. El ejercicio mínimo te cansa físicamente	Todo el tiempo	Severo
4. No sentirse recuperado después de levantarse por la mañana	Todo el tiempo	Severo
5. Dolor o molestias en los músculos	Todo el tiempo	Severo
6. Hinchazón	Algunas veces	Moderado
7. Problemas para recordar cosas	Todo el tiempo	Severo
8. Dificultad para prestar atención durante un período prolongado	Todo el tiempo	Severo
9. Problemas del intestino irritable (diarrea/estreñimiento)	Ausente	Ausente

10. Se siente inestable de pie, como si se fuera a caer	La mayor parte del tiempo	Moderado
11. Extremidades frías (por ejemplo, brazos, piernas, manos)	La mayor parte del tiempo	Moderado
12. Sentir calor o frío sin motivo	Raras veces	Moderado
13. Síntomas similares a los de la gripe	Todo el tiempo	Severo
14. Algunos olores, alimentos, medicamentos o productos químicos le ocasionan malestar general	La mayor parte del tiempo	Moderado

El resultado (cuestionario COMPASS-31) de las manifestaciones del SNA ha sido: 30/75 (moderado).

Clínicamente percibe la fatiga sufrida en los últimos 6 meses, según EVA, como severa (≥ 70 mm). Para el dolor indica el mismo nivel, de carácter severo (≤ 70 mm).

No presenta comorbilidades ni tratamiento habitual.

El análisis de la funcionalidad mediante escala Karnofsky (últimos 6 meses) refleja 60 puntos, es decir, necesita ayuda ocasional de otros, pero es capaz de cuidar de sí misma para la mayor parte de sus necesidades.

Caso número 7: paciente de sexo femenino, 54 años. Índice de Masa Corporal (IMC) 23.45 Kg/m²; tensión arterial (TA) 110/70 mmHg; frecuencia cardíaca (FC) 80 latidos/min.

Estando previamente sano, obtiene un resultado positivo para infección por SARS-CoV-2 (en PCR de nasofaringe) el 9 de noviembre de 2020. El curso de la enfermedad fue moderado: requiso ingreso hospitalario. Posteriormente, tras la resolución de la enfermedad presenta fatiga que mejora hasta la actualidad, pero sin llegar a resolverse. El paciente desconoce si tiene anticuerpos frente al SARS-CoV-2 en la actualidad. No tiene antecedentes familiares de SFC/EM u otra patología reumática (ej. fibromialgia).

Los datos referentes a frecuencia y severidad de la sintomatología (cuestionario abreviado DePaul) en los últimos seis meses pueden estructurarse:

Tabla 17. Frecuencia y severidad de la sintomatología según cuestionario abreviado DePaul.

Síntomas	Frecuencia	Severidad
1. Fatiga/cansancio extremo	La mayor parte del tiempo	Severo
2. Dolor o fatiga al día siguiente después de actividades diarias no extenuantes	La mayor parte del tiempo	Severo
3. El ejercicio mínimo te cansa físicamente	La mayor parte del tiempo	Severo
4. No sentirse recuperado después de levantarse por la mañana	Algunas veces	Moderado
5. Dolor o molestias en los músculos	La mayor parte del tiempo	Severo
6. Hinchazón	La mayor parte del tiempo	Severo
7. Problemas para recordar cosas	La mayor parte del tiempo	Severo
8. Dificultad para prestar atención durante un período prolongado	La mayor parte del tiempo	Severo
9. Problemas del intestino irritable (diarrea/estreñimiento)	Raras veces	Leve
10. Se siente inestable de pie, como si se fuera a caer	La mayor parte del tiempo	Severo
11. Extremidades frías (por ejemplo, brazos, piernas, manos)	Raras veces	Moderado
12. Sentir calor o frío sin motivo	Ausente	Ausente
13. Síntomas similares a los de la gripe	Algunas veces	Moderado
14. Algunos olores, alimentos, medicamentos o productos químicos le ocasionan malestar general	La mayor parte del tiempo	Severo

El resultado (cuestionario COMPASS-31) de las manifestaciones del SNA ha sido: 21/75 (leve).

Clínicamente percibe la fatiga sufrida en los últimos 6 meses, según EVA, como moderada (50 mm). Para el dolor indica el mismo nivel, de carácter moderado (50 mm).

Como comorbilidades presenta: vitíligo y psoriasis. Toma corticoides (antiinflamatorios esteroideos) como tratamiento habitual.

El análisis de la funcionalidad mediante escala Karnofsky (últimos 6 meses) refleja 80 puntos, es decir, actividad normal con esfuerzo; algunos signos y síntomas de enfermedad.