

EDITORIAL

La fatiga crónica, la encefalomiелitis miálgica/síndrome de fatiga crónica y el SARS-CoV-2.

La vacunación a gran escala, junto a la implementación de esquemas terapéuticos de eficacia demostrada por estudios clínicos metodológicamente confiables, contribuirán de manera decisiva en el control de la pandemia de COVID-19. En los próximos meses, no obstante, los especialistas en diversas áreas han de enfrentarse con las consecuencias a largo plazo de la infección por el SARS-CoV-2; en este sentido, las secuelas neuropsiquiátricas, en especial la fatiga crónica y los trastornos relacionados, requerirán particular atención. La fatiga crónica puede observarse como manifestación aislada, coexistir con diversos trastornos neuropsiquiátricos y de dolor crónico, o como síntoma principal de la encefalomiелitis miálgica/síndrome de fatiga crónica (em/sfc), enfermedad multisistémica, clínicamente heterogénea, caracterizada por la presencia adicional de disfunción cognitiva, alteraciones del sueño, perturbación autonómica, síntomas gastrointestinales y malestar general posterior al ejercicio; es habitual que los pacientes describan el inicio brusco de la fatiga, asociada típicamente con síntomas semejantes a los de la gripe (1). El trastorno afecta negativamente las actividades de la vida diaria de los pacientes y representa un reto tanto para los médicos tratantes como para los sistemas sanitarios. A pesar de que, en años recientes, se ha ampliado el conocimiento respecto de la clínica y la fisiopatología de la fatiga crónica y del complejo em/sfc, su diagnóstico y tratamiento aún resultan difíciles; en efecto, a lo largo del tiempo,

su terminología y criterios diagnósticos han cambiado profundamente (1). La fatiga crónica, como síntoma aislado, es común en la población general, con prevalencia del 30%, mientras que la prevalencia de la em/sfc es cercana al 1%; en pacientes con COVID-19 la fatiga crónica alcanza hasta el 10% de prevalencia, de acuerdo a lo reportado en estudios de seguimiento a tres meses luego de la infección, y forma parte del conjunto de manifestaciones persistentes, junto a cefaleas y problemas del sueño (2).

Aunque hasta la fecha no se ha establecido ningún factor como responsable exclusivo en la aparición del trastorno, se ha propuesto el papel de noxas de naturaleza diversa, que incluyen infecciones por numerosos patógenos, en particular virus, como elementos iniciales en la cascada fisiopatológica (3). En efecto, la epidemia de SARS en el 2003, la epidemia de AH1N1 de 2009, y brotes de infección por el virus Ebola, el virus del oeste del Nilo y el virus del dengue en años recientes, e incluso la epidemia de gripe española de 1918, han sido relacionados con el aumento en la incidencia de manifestaciones de fatiga crónica y de em/sfc en convalecientes, varios meses después de la infección (4). En virtud de la elevada transmisibilidad del SARS-CoV-2 y la incuestionable carga sanitaria y socioeconómica de la pandemia, grupos de estudio han planteado recientemente la importancia del virus como potencial elemento desencadenante de la fatiga crónica, tanto como síntoma independiente, como del complejo em/sfc (5).

En la fisiopatología del síndrome de fatiga crónica se han propuesto la participación de alteraciones en la función muscular y la función mitocondrial, el estrés oxidativo, la disrupción de la respuesta inmunitaria con pérdida del equilibrio en los mecanismos proinflamatorios y antiinflamatorios, perturbación en la función de diversos sistemas de neurotransmisores (principalmente serotonina), disfunción del eje hipotálamo-pituitaria-adrenal y modificación del balance normal entre la mucosa intestinal y la microbiota comensal (3). Aunque los reportes varían en cuanto al grado de participación de los elementos inmunitarios en distintos grupos de pacientes, se ha descrito el aumento en los niveles de numerosas citocinas, que incluyen el TNF alfa, IL-2, IL-6, IL-1 beta, y la función alterada de las células NK y de los linfocitos B y T, junto a una correlación entre el progreso y la severidad del trastorno y la presencia de citocinas en sangre periférica y en el líquido cefalorraquídeo (6). De acuerdo a lo planteado por varios investigadores, la manifestación del complejo em/sfc, podría resultar de la sustitución global del perfil fisiológico homeostático normal de los sistemas involucrados por variantes de funcionamiento anómalo persistente, en pacientes susceptibles, con la heterogeneidad clínica como consecuencia de las distintas posibles interacciones entre los sistemas participantes y los factores desencadenantes (7). En el caso de los pacientes con COVID-19, la tormenta de citocinas luego de la infección incluye, entre muchos otros, las IL-2, IL-6,

IL-17, el GCSF, el MCP1, el TNF alfa y el IP-10 (8); así, se observa que la respuesta ante la presencia del virus comparte muchos de los elementos descritos en reportes previos sobre el em/sfc, y estudios de fatiga postviral han sugerido que la concentración de IL-6 e IL-10, en la fase aguda, podría predecir la aparición de fatiga crónica subsecuente (2); incluso en ausencia de infiltración viral directa hacia el sistema nervioso central, la respuesta del anfitrión ante el SARS-CoV-2 podría iniciar, desde la periferia, una cascada neuroinflamatoria, con las subsecuentes complicaciones neurológicas (9).

El elevado nivel de estrés socioeconómico, el aislamiento social y la saturación de los servicios sanitarios como consecuencia de la pandemia, junto a la elevada transmisibilidad y la magnitud de la respuesta inflamatoria ante el SARS-CoV-2, crean las condiciones propicias para el brote de casos de síndrome de fatiga crónica, meses después de la infección; más aún, ante la extensión de la pandemia y la aparición de nuevas cepas del virus, existe el riesgo de que se perpetúe un círculo vicioso con graves consecuencias, a largo plazo, para la salud física y mental de las personas más expuestas. Por ello, es importante la detección temprana de las manifestaciones de fatiga crónica en pacientes con o sin diagnóstico previo de COVID-19, para instaurar el tratamiento propicio, y aumentar las probabilidades de una evolución exitosa.

Ricardo Cárdenas

Chronic fatigue, myalgic encephalomyelitis/ chronic fatigue syndrome and SARS-CoV-2

Chronic fatigue can be observed as an isolated complaint, coexist with several neuro-psychiatric and chronic pain disorders, or be reported as the main symptom of the complex known as myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. This is a clinically heterogeneous, multisystem disease, characterized by severe fatigue, cognitive impairment, sleep disturbances, and autonomic and gastrointestinal perturbations. Several viral epidemics have been related with increases in complaints of chronic fatigue and the diagnosis of myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome, in convalescent patients. Alterations in distinct organ systems, including exacerbations of the immune-inflammatory response, seem to play important roles in the pathophysiology of the disorder. In this regard, the elevated transmissibility of the SARS-CoV-2 and the strong inflammatory response of the host, triggered by the virus, could potentially lead to a significant increase in the manifestation of chronic fatigue as a symptom and in the number of cases of myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. Early vigilance and detection will allow for the timely diagnosis and the proper therapeutic approach.

REFERENCIAS

1. **Murga I, Lafuente JV.** De la neurastenia a la enfermedad postesfuerzo: evolución de los criterios diagnósticos del Síndrome de Fatiga Crónica/Encefalomiелitis Miálgica. *Aten Primaria* 2019; 51(9):579-585. doi: <https://doi.org/10.1016/j.aprim.2019.04.004>
2. **Williams FMK, Muirhead N, Pariente C.** Covid-19 and chronic fatigue. *BMJ* 2020; 370:m2922. doi: [10.1136/bmj.m2922](https://doi.org/10.1136/bmj.m2922).
3. **Morris G, Maes M, Berk M, Puri BK.** Myalgic encephalomyelitis or chronic fatigue syndrome: how could the illness develop? *Metab Brain Dis* 2019; 34:385-415.
4. **Islam MF, Cotler J, Jason LA.** Post-viral fatigue and COVID-19: lessons from past epidemics. *Fatigue* 2020, 8(2): 61-69. doi: <https://doi.org/10.1080/21641846.2020.1778227>.
5. **Mohabbat AB, Mohabbat NML, Wight EC.** Fibromyalgia and chronic fatigue syndrome in the age of COVID-19. *Mayo Clin Proc Inn Qual Out* 2020; 4(6):764-766. doi: <https://doi.org/10.1016/j.mayocpiqo.2020.08.002>.
6. **Yang T, Yang Y, Wang D, Li C, Qu Y, Guo J, Shi T, Bo W, Sun Z, Asakawa T.** The clinical value of cytokines in chronic fatigue syndrome. *J Transl Med* 2019; 17(1):213. doi: <https://doi.org/10.1186/s12967-019-1948-6>.
7. **Missailidis D, Annesley SJ, Fisher PR.** Pathological mechanisms underlying myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. *Diagnostics (Basel)* 2019, 9(3): 80. doi:10.3390/diagnostics9030080.
8. **Song P, Li W, Xie J, Hou Y, You C.** Cytokine storm induced by SARS-CoV-2. *Clin Chim Acta* 2020; 509: 280-287.
9. **Koralnik IJ, Tyler KL.** COVID-19: a global threat to the nervous system. *Ann Neurol* 2020; 88:1-11.