

Gradu Amaierako Lana / Trabajo Fin de Grado
Medikuntza Gradua / Grado en Medicina

Fatiga post-COVID19 y disautonomía

Autor:

Andoni Aspuru Iñarritu

Director:

José Vicente Lafuente

Co-Director:

Juan Carlos Gómez Esteban

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN.....	1
2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	2
3. MATERIAL Y MÉTODOS	3
4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	5
4.1. SARS CoV-2 Y COVID-19	5
4.2. ENCEFALOMIELITIS MIÁLGICA / SÍNDROME DE FATIGA CRÓNICA	7
Etiología viral de EM/SFC	8
Diagnóstico y tratamiento de EM/SFC.....	9
4.3. DISAUTONOMÍA.....	10
Sistema nervioso autónomo.....	10
Trastornos del sistema nervioso autónomo.....	12
4.4. ESTUDIO CON PACIENTES.....	15
EM/SFC.....	15
Long-COVID19.....	20
5. DISCUSIÓN.....	25
5.1. DISFUNCIÓN AUTONÓMICA COMO FACTOR DE RIESGO EN COVID-19	25
5.2. AFECTACIÓN VIRAL DEL SNA.....	26
5.3. TROPISMO DEL SARS-COV-2 AL TRONCO ENCEFÁLICO	27
5.4. SUPERPOSICIÓN DE FUNCIONES DEL TRONCO ENCEFÁLICO CON LONG-COVID19	27
5.5. DISFUNCIÓN PERSISTENTE DE BAJO GRADO EN EL TRONCO ENCEFÁLICO EN LONG-COVID19	29
5.6. “HAPPY HYPOXIA”	30
5.7. ESTUDIO CON PACIENTES.....	30
6. CONCLUSIONES.....	33
7. BIBLIOGRAFÍA	35

1. INTRODUCCIÓN

En diciembre de 2019 aparecieron varios casos de neumonía en Wuhan, China, sin una causa conocida más allá de su carácter vírico. Tras analizar las muestras en estos pacientes se demostró la presencia de un coronavirus, al cual se denominó en un principio como virus de Wuhan o nuevo coronavirus 2019. Inicialmente se trató de un brote epidémico local, cuyo foco de transmisión estaba relacionado con el Mercado mayorista de mariscos de Huanan, siendo los primeros pacientes los usuarios de dicho mercado. Seguidamente el brote se expandió a múltiples comunidades de Wuhan y después evolucionó a la epidemia a nivel nacional en China. Finalmente, el 30 de enero de 2020 la Organización Mundial de la Salud declaró la epidemia como urgencia de salud pública de interés internacional, y posteriormente, el 11 de marzo, declaró oficialmente la pandemia global.

En febrero de 2020 se denominó a dicho coronavirus como SARS CoV-2 (*severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*), y la enfermedad provocada por dicho virus fue denominada COVID-19 (*coronavirus disease 2019*).

Los síntomas habituales son fiebre, tos seca, disnea y estrés respiratorio agudo, aunque en muchos casos se supera la infección sin presentar ningún síntoma. La enfermedad puede evolucionar de una manera desfavorable y complicarse en un Síndrome Agudo Respiratorio Severo (SARS) o en una reacción inflamatoria excesiva (llamada “tormenta de citoquinas”), siendo estos casos más graves y con una mortalidad mayor.

Sin embargo, en este trabajo nos vamos a centrar en esos pacientes que una vez superado el periodo de infección aguda (en muchos casos tras una enfermedad leve) no consiguen recuperarse del todo y presentan un deterioro en la calidad de vida, sobre todo con síntomas como fatiga y dolor prolongado, insomnio, cefalea, palpitaciones, etc. Todavía no está claro qué es lo que provoca este cuadro al que se ha llamado COVID-19 persistente o Long-COVID19.

Existe una entidad que guarda ciertas similitudes con este cuadro que es la Encefalomiелitis Miálgica/Síndrome de Fatiga Crónica (EM/SFC), que engloba a pacientes cuyo síntoma principal es la fatiga crónica (> 6 meses) o la enfermedad

post-esfuerzo, que no se justifica por otro diagnóstico. Aunque hoy en día el conocimiento sobre esta entidad es limitado, sí sabemos que está relacionado con diferentes desencadenantes como estrés, intervenciones quirúrgicas o infecciones víricas. Teniendo en cuenta que en muchos casos los síntomas que padecen estos pacientes con Long-COVID19 tienen muchas similitudes con los pacientes diagnosticados de EM/SFC, y que también se han dado casos similares en pandemias y epidemias previas, podríamos estar ante pacientes que con el desencadenante de la infección por SARS CoV-2 están desarrollando EM/SFC.

Una de las características del EM/SFC son los síntomas disautonómicos, es decir, síntomas derivados de una insuficiencia o fallo del sistema nervioso autónomo. (por ejemplo, intolerancia ortostática o problemas gastrointestinales). Este tipo de síntomas también se han podido describir en pacientes que presentan clínica persistente tras infección por SARS CoV2. Esto podría apoyar la hipótesis de que algunos de estos pacientes padezcan EM/SFC. Por lo tanto, parece pertinente profundizar en el conocimiento de estas dos entidades, ya que esto podría ayudar a la hora de facilitar el diagnóstico y avanzar en el descubrimiento de tratamientos efectivos que mejoren la calidad de vida de los pacientes.

Para ello, hemos llevado a cabo una revisión bibliográfica sobre la COVID19, la EM/SFC y la Disautonomía, interrelacionando las tres entidades, y para completar el trabajo hemos realizado una visita médica de seguimiento a pacientes pertenecientes a los estudios que se llevan a cabo en el departamento de Neurociencias y en la Unidad de Disautonomía del Hospital Universitario de Cruces.

2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

La clínica disautonómica que padecen los pacientes con Long-COVID19 apoya la posibilidad de que parte de estos enfermos estén desarrollando la EM/SFC. Por lo tanto, los objetivos del presente trabajo son los siguientes:

- Profundizar en el conocimiento de la clínica del Long-COVID19 y de la EM/SFC, del SNA y de la Disautonomía.
- Analizar la relación de la infección por SARS CoV-2 con la alteración del Sistema Nervioso Autónomo.

- Conocer la clínica de los pacientes con diagnóstico de EM/SFC y la de los pacientes Long-COVID19 mediante entrevistas clínicas estructuradas con una batería concreta de test.
- Realizar un análisis descriptivo de los pacientes con diagnóstico de EM/SFC y los pacientes con Long-COVID19.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

Se ha planteado una revisión bibliográfica para localizar, recuperar y sintetizar la información de estudios originales acerca de COVID-19, EM/SFC y Disautonomía. La búsqueda se ha llevado a cabo a través de la plataforma online de la biblioteca de la UPV-EHU (ehuBiblioteka) la cual permite el acceso a las siguientes bases de datos de ClinicalKey, MEDLINE, PubMed y Biblioteca Cochrane entre otras.

Las palabras clave escogidas para realizar las búsquedas en ehuBiblioteka fueron: “COVID-19”, “SARS CoV-2”, “Chronic Fatigue Syndrome”, “Myalgic Encephalomyelitis”, “Autonomic Nervous System”, “Dysautonomia”, “POTS”, “Autonomic disfunction”, “Brainstem”.

También hemos llevado a cabo un estudio con pacientes, en el que hemos realizado una visita médica de seguimiento a 10 pacientes diagnosticados de EM/SFC participantes en el proyecto: *“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) y a 7 pacientes con COVID-19 persistente o Long-COVID19 del proyecto: *“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).

Las entrevistas clínicas nos han permitido conocer las características de estas enfermedades más allá de lo recogido en la bibliografía. Dada la limitada dimensión de la muestra, los resultados solo pretenden ser una aproximación a la situación de los enfermos con EM/SFC y Long-COVID19 y sirve para llevar a cabo una descripción de pacientes concretos.

Los pacientes han contestado el cuestionario COMPASS-31 y después hemos realizado una consulta mediante la cual hemos recogido el resto de información.

Las entrevistas clínicas se han realizado entre los meses de marzo y abril, y siempre en presencia del tutor del trabajo o de uno de los investigadores de los proyectos, y en las horas centrales del día (11:00-12:00 a.m. y 17:00-18:00 p.m.). Debido al contexto actual de pandemia, y teniendo en cuenta que algunos de los pacientes eran de otras CC.AA., las entrevistas han sido llevadas a cabo de manera telemática, a través de la plataforma Skype, principalmente.

En estos encuentros hemos recogido datos generales (edad e IMC); constantes habituales (TA y FC); antecedentes familiares de EM/SFC, comorbilidades y tratamiento habitual; y manifestaciones clínicas: funcionalidad (escala de Karnofsky) y dolor y fatiga en los últimos 6 meses (escala EVA). También hemos pedido a los pacientes que expliquen la evolución de su enfermedad. En el grupo de EM/SFC, también hemos recabado información de la fecha del diagnóstico, especialidad médica que la realiza, fecha del comienzo de los síntomas y evolución hasta la actualidad. En cambio, en los Long-COVID19 hemos preguntado por la fecha de diagnóstico de infección por SARS-CoV2, evolución de la enfermedad y evolución de la clínica post-infecciosa.

El cuestionario COMPASS-31 evalúa las manifestaciones clínicas relacionadas con la disautonomía. El cuestionario cuenta con 31 ítems, los cuales podemos englobar en 5 esferas: intolerancia ortostática (1-4), vasomotor (5-7), secretomotor (8-11), gastrointestinal (12-23), vejiga (24-26) y pupilomotor (27-31). La puntuación máxima en este caso 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 evaluar la severidad por esferas.

En cuanto a la escala Karnofsky de funcionalidad, esta nos permite clasificar al paciente en una escala de 0 a 100 según las actividades que sea capaz de realizar siendo un nivel 0 el equivalente a un paciente fallecido y el 100 a un paciente con actividad normal sin evidencia de enfermedad (**Tabla 1**). En nuestro caso, el factor más representativo y según el cual nos hemos guiado a la hora de preguntar a los

pacientes ha sido la capacidad de trabajar, el cual es el límite entre un Karnofsky de 70 y 80.

<i>Escala de Karnofsky</i>	
<i>Puntuación</i>	<i>Situación clínico-funcional</i>
100	Normal, sin quejas ni evidencia de enfermedad.
90	Capaz de llevar a cabo actividad normal pero con signos o síntomas leves.
80	Actividad normal con esfuerzo, algunos signos y síntomas de enfermedad.
70	Capaz de cuidarse, pero incapaz de llevar a cabo actividad normal o trabajo activo.
60	Requiere atención ocasional, pero es capaz de satisfacer la mayoría de sus necesidades.
50	Necesita ayuda importante y asistencia médica frecuente.
40	Incapaz, necesita ayuda y asistencia especiales.
30	Totalmente incapaz, necesita hospitalización y tratamiento de soporte activo.
20	Muy gravemente enfermo, necesita tratamiento activo.
10	Moribundo irreversible.
0	Muerto.

Tabla 1. Escala de Karnofsky de situación clínico-funcional.

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.1. SARS COV-2 Y COVID-19

Los coronavirus son agentes virales causantes de patologías respiratorias, hepáticas, intestinales y ocasionalmente neurológicas. Además del SARS CoV-2, existen otros seis coronavirus capaces de infectar al ser humano. Los coronavirus humanos 229E, OC43, NL63 y HKU1 son endémicos mundialmente y responsables del 15-30% de las infecciones del tracto respiratorio superior, rinitis laringitis y faringitis, así como de las otitis. El SARS-CoV causó una pandemia entre 2002 y 2003 la cual comenzó en China, con más de 8.000 casos confirmados y 774 muertes en 37 países. El cuadro inicial se trataba de un síndrome viral, seguido por síntomas respiratorios, que en un 20% se complicaban con un SARS. Por último, el MERS-CoV se detectó por primera vez en Oriente Medio en 2012 y hubo 2.500 casos confirmados y 858 muertes. Este provocaba un cuadro clínico de síndrome respiratorio que podía complicarse con SARS, síntomas gastrointestinales y fallo renal.²

Actualmente (21/04/2021), los datos de la COVID-19 a nivel mundial son los siguientes: 143.838.833 casos confirmados, 122.129.519 casos curados y 3.061.880 fallecidos.

En cuanto a la transmisión, sabemos que esta únicamente se da entre humanos, siendo las vías de transmisión fundamentales las microgotas respiratorias (las que expulsamos de forma inadvertida por la boca y la nariz al hablar, estornudar, toser o espirar) y el contacto directo. También existe la posibilidad de transmisión mediante aerosoles, cuando existe una exposición a altas concentraciones de estos por permanecer largo tiempo en un ambiente relativamente cerrado.¹⁹

El periodo de incubación medio de la enfermedad es de 5 días, siendo el máximo de 14 días. En muchos casos la infección se presenta de manera asintomática, o puede dar síntomas leves como cefalea, fatiga, mialgias y anosmia. Algunas veces la enfermedad evoluciona hasta dar un síndrome agudo respiratorio severo (SARS) llegando a ser mortal. En este caso el fallecimiento se da por insuficiencia respiratoria con hipoxia o fallo multiorgánico. También son habituales hallazgos de patrón en vidrio esmerilado sugestivo de neumonía intersticial en imágenes radiológicas.²

En un segundo momento de la enfermedad, tras la expansión del virus y afectación del organismo por este, el sistema inmune adquirido actúa y la carga viral se reduce. Se ha podido observar que en este momento se da una reacción sistémica hiperinflamatoria grave en algunos pacientes, que se ha denominado tormenta de citoquinas. Los signos cardinales de dicha reacción son fiebre persistente, citopenia (sobre todo linfopenia) y hiperferritinemia, y la afectación pulmonar y el síndrome respiratorio agudo grave se dan en al menos el 5% de los casos.²

Las complicaciones hasta ahora relacionadas con la COVID-19 son SDRA (síndrome de distrés respiratorio agudo), arritmia, shock séptico, daño cardíaco agudo, miocarditis, síndrome coronario agudo, cardiomiopatía, daño respiratorio agudo, ictus, síndrome de Guillain-Barré y daño renal agudo.² También se ha podido observar que la COVID-19 está asociada a un aumento del riesgo de eventos trombóticos. Las más comunes son las trombosis pulmonares, las cuales no asocian trombosis venosa profunda en extremidades inferiores. También se han podido

encontrar microtrombos en biopsias de piel y riñón y menos frecuentemente ha habido hallazgos de formaciones trombóticas en vena porta hepática, plexo venoso prostático y corazón. Todavía está por determinar el mecanismo que genera este ambiente trombótico.¹⁰

También se ha podido ver que algunos pacientes no terminan de recuperarse del todo, y que tras superar la enfermedad aguda permanece una clínica persistente. Hasta ahora estos síntomas se han descrito como fatiga, dolor, sudoración nocturna, alteración de temperatura o palpitaciones al ponerse de pie.

Los síntomas de fatiga a largo plazo han sido relacionados previamente a infecciones virales, así como la EM/SFC. Después del brote del SARS-CoV entre 2002 y 2003, hubo algunos pacientes que tras resolverse la enfermedad o incluso sin llegar a desarrollar esta presentaron fatiga, debilidad muscular y problemas del sueño hasta los 3 años posteriores.¹⁷ Por lo tanto, esto nos hace sospechar que el EM/SFC podría estar detrás de estos casos.

También se ha podido ver que hay enfermos que presentan síntomas de carácter disautonómico durante y tras la infección, como es la taquicardia ortostática postural (POTS), la cual explicaremos más adelante. Teniendo en cuenta que los síntomas disautonómicos son comunes en el EM/SFC, el hecho de que la COVID-19 esté relacionada con una disfunción autonómica podría apoyar la hipótesis de que algunos de los pacientes que presentan clínica persistente tras la infección de SARS CoV-2 están desarrollando el Síndrome de Fatiga Crónica.

4.2. ENCEFALOMIELITIS MIÁLGICA / SÍNDROME DE FATIGA CRÓNICA

La fatiga es un síntoma que aparece en una gran variedad de enfermedades, y tiene un gran impacto sobre la calidad de vida de los que la padecen. Podemos diferenciar dos tipos de fatiga: periférica (muscular) y central (neural). En el primer caso estaríamos ante una disminución de la fuerza a consecuencia de un trabajo muscular exhaustivo. Sin embargo, la fatiga central es una sensación sostenida de cansancio que no se relaciona de forma directa con la realización de actividad física, aunque esta la empeora desproporcionadamente, y no mejora con el reposo. Los pacientes se encuentran cansados desde primera hora de la mañana, y presentan tanto debilidad

física como cognitiva (integración de emociones, volición, cognición y motilidad). Este es el tipo de fatiga que se da en el EM/SFC.

El **síndrome de fatiga crónica (SFC)** es un término que apareció por primera vez en la literatura médica en 1988, que describe un cuadro clínico de fatiga de 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.⁹

Además de la fatiga muscular y mental, intolerancia al ejercicio y malestar tras esfuerzos, también presentan numerosos síntomas incluyendo alteraciones cognitivas, mala calidad del sueño, dolor muscular, dolor multiarticular sin inflamación o enrojecimiento de estos y cefalea. Muchos pacientes sufren síntomas de disfunción autonómica como intolerancia ortostática, mareos, sudores, palpitaciones o desmayos.¹⁹ El EM/SFC se da predominantemente en mujeres, de entre 30-39 años, aunque también puede afectar a individuos de todas las razas, géneros, edades y estatus sociales.¹¹

Etiología viral de EM/SFC

Hoy en día no se conoce una etiología concreta que provoque este síndrome, aunque existe amplia evidencia de que se trata de una desregulación compleja de los sistemas inmune y nervioso autónomo. Los desencadenantes de dicha desregulación incluyen infecciones víricas severas, estrés emocional o exposición a toxinas.¹⁸

Una infección viral puede iniciar una multitud de cambios fisiológicos en las células que contribuyan al desarrollo de EM/SFC. Existen tres procesos moleculares que pueden ser alterados: alteraciones en células inmunes, modulación mitocondrial y autoinmunidad.

- **Alteración de células inmunes.** Los virus hasta ahora relacionados con EM/SFC (Parvovirus B19, EBV, CMV, HHV-6A y 6B, Enterovirus, Ross River virus, Retrovirus) parecen tener la habilidad común de establecer infecciones persistentes. Para ello, los virus deben evitar la acción de las células inmunes y un mecanismo puede ser alterar la función de estas.

- **Modulación mitocondrial.** Una de las características de la EM/SFC es la alteración de la homeostasis de adenosina trifosfato (ATP), aumento de especies reactivas de oxígeno, cambios del metabolismo mitocondrial y modulación del contenido genético mitocondrial. Varios de los virus previamente mencionados también pueden provocar alteraciones mitocondriales que se podrían relacionar con la EM/SFC.
- **Autoinmunidad.** Los patógenos virales también pueden contribuir en el desarrollo de varias enfermedades autoinmunes. Una desregulación inmune provocada por una infección viral en pacientes con cierta predisposición podría terminar desarrollando una respuesta inmune excesiva y anormal, llevando a cambios autoinmunes.¹¹

Diagnóstico y tratamiento de EM/SFC

Existen varias investigaciones con el objetivo de encontrar biomarcadores que nos permitan detectar con mayor facilidad a los pacientes con EM/SFC. Hasta ahora se han investigado biomarcadores de carácter inmune, infeccioso, neurológico y metabólico. Los resultados han sido recogidos y unificados gracias a una iniciativa de la red europea EUROMENE, sin alcanzar conclusiones fiables, por diferentes razones como la alta heterogeneidad entre investigaciones con diferentes definiciones de caso, el bajo número de pacientes, etc.¹³ La identificación de biomarcadores fiables nos permitiría efectuar diagnósticos más rápidos, específicos y sensibles de los pacientes con EM/SFC.

Los criterios diagnósticos han ido cambiando a lo largo de la corta historia del EM/SFC, siendo los más conocidos los **criterios de Fukuda de 1994 (Tabla 2)**. Hoy en día sabemos que lo que nos debe hacer sospechar una EM/SFC es el paciente que refiere una fatiga de más de 6 meses de evolución que lo imposibilita a llevar una vida normal, con una analítica y exploración que no reflejen ninguna alteración que pueda explicar dicha fatiga. También existen test como el cuestionario de síntomas DePaul, que pueden facilitar el diagnóstico del síndrome. Aun así, hoy en día la media de tiempo hasta el diagnóstico de EM/SFC es de aproximadamente 5 años, ya que se trata de un diagnóstico de exclusión que no cuenta con biomarcadores o signos específicos que permitan su detección en una etapa temprana del síndrome.

<p>1. Fatiga crónica persistente (al menos 6 meses), o intermitente, inexplicada, que se presenta de nuevo o con inicio definido y que no es resultado de esfuerzos recientes; no mejora con el descanso; origina una reducción notable de la previa actividad habitual del paciente</p> <p>2. Exclusión de otras enfermedades que pueden ser causa de fatiga crónica</p> <p>De forma concurrente, deben estar presentes 4 o más de los siguientes criterios menores (signos o síntomas), todos ellos persistentes durante 6 meses o más y posteriores a la presentación de la fatiga:</p> <p>Criterios menores (signos y síntomas)</p> <p>1. Alteración de la concentración o de la memoria recientes</p> <p>2. Odinofagia</p> <p>3. Adenopatías cervicales o axilares dolorosas</p> <p>4. Mialgias</p> <p>5. Poliartralgias sin signos de flogosis</p> <p>6. Cefalea de inicio reciente o de características diferentes de la habitual</p> <p>7. Sueño no reparador</p> <p>8. Malestar posesfuerzo de duración superior a 24 horas</p>

Tabla 2. Criterios de Fukuda del Síndrome de Fatiga Crónica.

En cuanto al tratamiento y manejo de la enfermedad, el tratamiento sintomático de las comorbilidades como alteraciones del sueño, depresión y dolor es lo más recomendado. Se debe fomentar tomarse los momentos de descanso necesarios, y la práctica de ejercicios de relajación. Los únicos tratamientos con evidencias sustanciales de ser efectivos son la terapia de conducta cognitiva y la terapia de ejercicio gradual. Existe menor evidencia de los beneficios de la terapia farmacológica en pacientes sin comorbilidades como trastornos de depresión o ansiedad.²⁰ Es importante profundizar en el conocimiento de la etiología del EM/SFC para poder identificar tratamientos potenciales.

4.3. DISAUTONOMÍA

Sistema nervioso autónomo

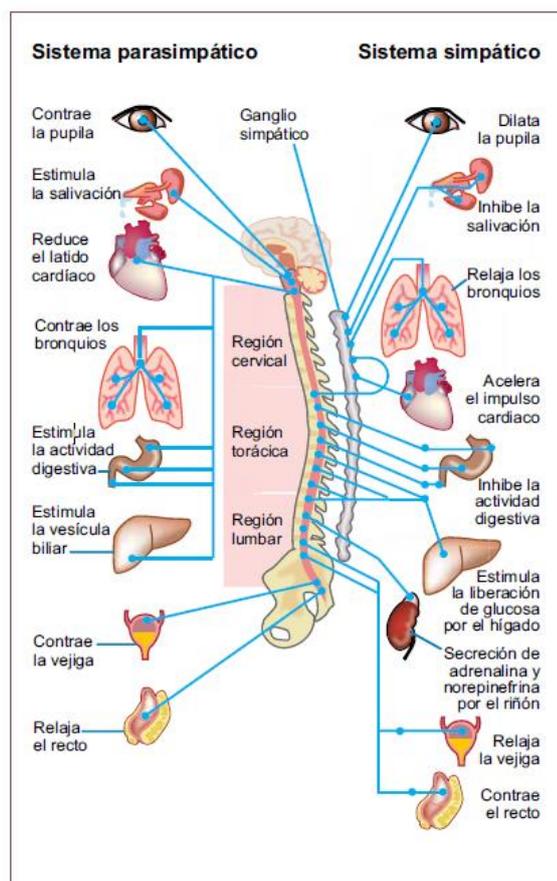
Tradicionalmente, se ha considerado que el sistema nervioso autónomo consta de tres componentes: el sistema nervioso simpático, el sistema nervioso parasimpático y el sistema nervioso entérico (SNE).

El **sistema nervioso simpático** se asocia comúnmente con las respuestas de "lucha o huida", esas reacciones corporales necesarias para responder rápidamente en caso de emergencia. Las neuronas preganglionares se encuentran en estructuras encefálicas, tronco cerebral, y en asta intermediolateral de la médula espinal. Los cuerpos neuronales de las neuronas postganglionares se sitúan en los ganglios simpáticos de

la cadena paravertebral, los cuales se ubican principalmente en los laterales de la médula torácica e inervan los órganos localizados en la región del tórax, por encima del diafragma. Los ganglios prevertebrales inervan las vísceras abdominales, por debajo del diafragma. El ganglio celíaco, el ganglio mesentérico superior y el ganglio mesentérico inferior son los más destacados. ¹⁴

El **sistema nervioso parasimpático** está implicado en todas aquellas actividades que se realizan en estado de reposo. Regula la digestión y la alimentación, las secreciones glandulares y lacrimales, la defecación, las funciones genitourinarias, entre otras. El neurotransmisor implicado tanto a nivel de los ganglios como a nivel de las terminales nerviosas es la acetilcolina. Las fibras parasimpáticas salen del SNC a través de los pares craneales III, VII, IX y X, así como a través de las raíces nerviosas S2-4 (**Ilustración 1**). ¹⁴

Ilustración 1. Anatomía del Sistema nervioso autónomo. Funciones de los sistemas nerviosos simpático y parasimpático por estructuras.



Nota. Adaptado de "Trastornos del Sistema Nervioso Autónomo", por Tijero, B., & Gomez, J.C., 2020, Anejo Health Communications.¹⁴

El **sistema nervioso entérico** está compuesto de neuronas aferentes primarias, sensibles a estímulos químicos y mecánicos, interneuronas y de motoneuronas que actúan sobre las diferentes células efectoras como el músculo liso, las células marcapasos, los vasos sanguíneos, las glándulas mucosas y los epitelios, y el sistema disperso de células intestinales involucradas en el sistema inmunitario, funciones endocrinas y paracrinas. Así, las neuronas del sistema nervioso entérico controlan las funciones motoras del sistema digestivo, además de la secreción de enzimas gastrointestinales. Estas neuronas se comunican a través de muchos neurotransmisores, como la acetilcolina, la dopamina y la serotonina.

Las neuronas del SNE se agrupan en dos tipos de ganglios: plexos mientéricos (de Auerbach) y submucosos (de Meissner). Los plexos mientéricos se encuentran entre las capas interna y externa de la muscularis externa, mientras que los plexos submucosos se encuentran en la submucosa.¹⁴

Sin embargo, en las últimas décadas se ha propugnado que el campo que abarca el SNA podría ser más amplio de lo que se creía, por lo que hoy en día se incluyen el sistema neuroendocrino y el sistema neuroinmune. Esta concepción ampliada del sistema nervioso autónomo ha sido también definida como Sistema Autonómico Extendido (*Extended autonomic system, EAS*).⁷

Trastornos del sistema nervioso autónomo

La disautonomía es la condición en la que se da una anomalía en la función del sistema nervioso autónomo, que provoca una amplia variedad de síntomas. Por lo tanto, la clínica está relacionada con alteraciones de los procesos autónomos o involuntarios del organismo. Los síntomas más conocidos y habituales son los siguientes: hipotensión ortostática, provocando aturdimiento, desmayos, alteraciones visuales, debilidad o síncope; disfunción urinaria, con alteraciones de la frecuencia de micción, nicturia o incontinencia de esfuerzo; disfunciones sexuales como impotencia, pérdida de líquido o eyaculación seca o retrógrada; disfunciones intestinales, presentando diarreas intermitentes, diarrea nocturna o incontinencia rectal; y anomalías de la sudoración.¹²

El sistema nervioso autónomo puede sufrir lesiones como parte de enfermedades neurológicas degenerativas diferentes como la Enfermedad de Parkinson o la Atrofia

Multisistémica. Estas se engloban dentro del **fallo autonómico primario**. También hay enfermedades sistémicas no neurológicas en las que puede ocurrir una lesión del sistema nervioso autónomo, convirtiéndose este en un componente predominante de la enfermedad. Estas son las **disautonomías secundarias**, entre las que podemos destacar el Guillain-Barré o lesiones hipotalámicas. Por último, los efectos secundarios de los fármacos se manifiestan a menudo como anomalías en la función del sistema nervioso autónomo, que producen una forma iatrogénica de disautonomía.¹²

Las enfermedades que cursan con disautonomía son de amplio espectro: enfermedades degenerativas como la enfermedad de Parkinson o la demencia de cuerpos de Lewy, enfermedades autoinmunes como la esclerosis múltiple o el lupus eritematoso y enfermedades más frecuentes como la diabetes mellitus. Es una entidad que contribuye a empeorar de forma considerable la calidad de vida de los pacientes que la padecen. En este caso nos centraremos en la hipotensión ortostática, el síncope neuromediado y el POTS, aunque existen muchos otros trastornos del sistema nervioso autónomo (Enfermedad de Parkinson, Demencia de Cuerpos de Lewi, Atrofia Multisistémica, Fallo autonómico puro, etc.).

La **hipotensión ortostática (OH)** se define como una caída de presión arterial sistólica de al menos 20 mmHg o de al menos 10 mmHg de la presión arterial diastólica a los 3 minutos de ponerse en pie o de producirse la basculación en el tilt test pasivo a 60 grados. En pacientes hipertensos y con atrofia multisistémica se amplía el rango a 30 mmHg en la TAS y 15 mmHg en la TAD. Así, el diagnóstico de OH requiere de mediciones de PA y no está definida por síntomas.⁶

No es un síntoma sino un signo que generalmente indica bien una depleción de volumen o una alteración en la vasoconstricción periférica o ambas.

Cuando la OH supone una hipoperfusión importante de órganos por encima del corazón, sobre todo cerebral, causa notables síntomas que afectan a la calidad de vida y suponen un incremento de la morbi-mortalidad. En una minoría de pacientes la OH se debe a liberación insuficiente de norepinefrina de los nervios simpáticos postganglionares provocando una insuficiente vasoconstricción periférica cuando adoptamos la posición ortostática y cae la presión arterial al mantener la

bipedestación. Esto es lo que se define como hipotensión ortostática neurogénica (NOH). Los pacientes refieren mareo, inestabilidad, debilidad, fatiga, visión borrosa, dificultad para concentrarse o incluso puede pasar inadvertida para el paciente, especialmente cuando es un cuadro de larga evolución.¹⁴

La hipotensión ortostática neurogénica deriva de la afectación del sistema simpático noradrenérgico tanto a nivel periférico como en enfermedades que afectan al SNC (especialmente el tronco-encéfalo).

El **síncope neuromediado** es la causa más frecuente de síncope. Se define síncope como una pérdida brusca del conocimiento y de tono muscular debido a hipoperfusión global con recuperación rápida, espontánea y completa. Más que una enfermedad específica en sí, debe considerarse un síntoma. El síncope neuromediado se produce por una disfunción de los reflejos del sistema nervioso autónomo (SNA) responsables de mantener la presión arterial y la frecuencia cardíaca, provocando una hipotensión (vaso-depresor) o bradicardia (cardio-inhibidor) que conlleva a una hipoperfusión cerebral global.⁶

Por último, el **POTS (Síndrome de Taquicardia Ortostática Postural)** es una entidad heterogénea de naturaleza variada y aún desconocida que constituye la causa más frecuente de intolerancia ortostática en pacientes jóvenes. Afecta de manera predominante a mujeres y es poco frecuente en pacientes ancianos. El síndrome se asocia a una taquicardia excesiva y la presencia de una variedad de síntomas con el ortostatismo: sensación de déficit de atención sostenida que los pacientes definen como “niebla cerebral”, dolor en la región del cuello (“Coat Pain”), palpitaciones, especialmente al incorporarse desde la posición de decúbito o sedestación de manera brusca. Entre el 30 % y el 40 % describen sensación de fatiga física y mental, y se ha relacionado con la EM/SFC, especialmente cuando hay una causa parainfecciosa o autoinmunitaria que desencadene el cuadro clínico.¹⁴

Para confirmar el diagnóstico de POTS, es necesario un aumento de la frecuencia cardíaca de al menos 30 latidos por minuto (lpm), o una taquicardia de más de 120 lpm, durante los primeros 10 minutos en bipedestación, en ausencia de hipotensión ortostática. El POTS a menudo se diagnostica mediante una prueba de mesa basculante pasiva, pero si tal prueba no está disponible, se puede establecer el

diagnóstico con mediciones de frecuencia y presión arterial tomadas en decúbito supino (acostado) y de pie a intervalos de 2, 5 y 10 minutos.⁶

Si bien las causas fundamentales que originan el POTS y su patología aún no están identificadas, existen varias enfermedades y condiciones subyacentes que se sabe están asociadas al POTS como son los cuadros clínicos que cursan con hiperlaxitud articular (Ehler Danlos tipo III o síndrome de Marfan), las patologías de origen autoinmunitario y las infecciones. Las infecciones tradicionalmente relacionadas con el POTS han sido el virus de Epstein Barr (EBV), el citomegalovirus (CMV), la *Borrelia burgdorferi* y recientemente se han descrito en la bibliografía casos asociados al SARS-CoV2.¹⁴

4.4. ESTUDIO CON PACIENTES

Hemos realizado un análisis descriptivo de los resultados de las entrevistas clínicas y el cuestionario COMPASS-31. En el presente apartado expondremos los datos recogidos en las entrevistas clínicas por grupos y los resultados del cuestionario COMPASS-31 por esferas (**Tabla 3**).

EM/SFC

CASO n°1: Paciente de sexo masculino, 61 años. Índice de Masa Corporal (IMC) 18.46 Kg/m²; TA 105/70 mmHg; FC 56 lpm.

Diagnóstico de EM/SFC realizado en 2007 por Reumatología. Presenta un debut larvado con síntomas de fatiga en 1984, aunque desconoce la causa desencadenante de su estado. La evolución de su enfermedad ha sido a peor con el paso del tiempo.

No refiere antecedentes familiares de EM/SFC y presenta como comorbilidad hipotiroidismo. El tratamiento habitual es el siguiente: naltrexona; levotiroxina; pentoxifilina + inmunoforon.

- Fatiga (EVA): 7 cm.
- Dolor (EVA): 2 cm.
- Karnofsky: 70 puntos (cuida de sí mismo, pero es incapaz de llevar a cabo una actividad o trabajo normal).
- COMPASS-31: 21 (Leve).

CASO n°2: Paciente de sexo masculino, 48 años. Índice de Masa Corporal (IMC) 25.77 Kg/m²; TA 125/80 mmHg; FC 72 lpm.

Diagnóstico de EM/SFC realizado en 2015 por Neurología. Presenta un debut agudo con síntomas de fatiga en 2008, indicando como causa de su estado una posible infección. La evolución de su enfermedad ha sido a mejor con el paso del tiempo.

No refiere antecedentes familiares de EM/SFC y presenta como comorbilidad una ansiedad grave. El único tratamiento habitual es escitalopram.

- Fatiga (EVA): 7 cm.
- Dolor (EVA): 0 cm.
- Karnofsky: 70 puntos (cuida de sí mismo, pero es incapaz de llevar a cabo una actividad o trabajo normal)
- COMPASS-31: 23 (Leve).

CASO n°3: Paciente de sexo femenino, 49 años. Índice de Masa Corporal (IMC) 25.1 Kg/m²; TA 100/60 mmHg; FC 60 lpm.

Diagnóstico de EM/SFC realizado en 2010 por Reumatología. Presenta un debut larvado con síntomas de fatiga en 2008, aunque desconoce la causa desencadenante de su estado. La evolución de su enfermedad ha sido a peor con el paso del tiempo.

No refiere antecedentes familiares de EM/SFC y presenta las siguientes comorbilidades: parálisis del sueño, fibromialgia, POTS. El tratamiento habitual es el siguiente: ivabradina; hidrocortisona; lorazepam; cabergolina.

- Fatiga (EVA): 7 cm.
- Dolor (EVA): 6 cm.
- Karnofsky: 60 puntos (necesita ayuda ocasional de otros, pero es capaz de cuidar de sí misma para la mayor parte de sus necesidades)
- COMPASS-31: 29 (Leve).

CASO n°4: Paciente de sexo femenino, 45 años. Índice de Masa Corporal (IMC) 24.98 Kg/m²; TA 110/75 mmHg; FC 68 lpm.

Diagnóstico de EM/SFC realizado en 2001 por Medicina Interna. Presenta un debut larvado con síntomas de fatiga en 1991, aunque desconoce la causa desencadenante de su estado. La evolución de su enfermedad ha sido a peor con el paso del tiempo.

No refiere antecedentes familiares de EM/SFC y presenta las siguientes comorbilidades: hipotiroidismo subclínico; POTS; depresión mayor. El tratamiento habitual es el siguiente: ivabradina; bupropión; levotiroxina.

- Fatiga (EVA): 7,5 cm.
- Dolor (EVA): 5 cm.
- Karnofsky: 60 puntos (necesita ayuda ocasional de otros, pero es capaz de cuidar de sí misma para la mayor parte de sus necesidades)
- COMPASS-31: 37 (Moderado).

CASO n°5: Paciente de sexo femenino, 54 años. Índice de Masa Corporal (IMC) 32.89 Kg/m²; TA 140/80 mmHg; FC 80 lpm.

Diagnóstico de EM/SFC realizado en 2010 por Medicina de Familia. Presenta un debut larvado con síntomas de fatiga en 2002, indicando como posible causa de su estado una cirugía (suprarrenalectomía derecha por adenoma no funcionante). La evolución de su enfermedad ha sido a peor con el paso del tiempo.

No refiere antecedentes familiares de EM/SFC y presenta las siguientes comorbilidades: hipotiroidismo; diabetes mellitus (DM); hipertensión arterial (HTA). El tratamiento habitual es el siguiente: levotiroxina; sitagliptina.

- Fatiga (EVA): 7,5 cm.
- Dolor (EVA): 2 cm.
- Karnofsky: 70 puntos (cuida de sí misma, pero es incapaz de llevar a cabo una actividad o trabajo normal)
- COMPASS-31: 29 (Leve).

CASO n°6: Paciente de sexo femenino, 59 años. Índice de Masa Corporal (IMC) 22 Kg/m²; TA 100/70 mmHg; FC 93 lpm.

Diagnóstico de EM/SFC realizado en 2015 por Reumatología. Presenta un debut agudo con síntomas de fatiga en 2014, indicando como posible causa de su estado un

episodio de gastroenteritis. La evolución de su enfermedad ha sido a peor con el paso del tiempo.

No refiere antecedentes familiares de EM/SFC y presenta las siguientes comorbilidades: síndrome de piernas inquietas; POTS. El tratamiento habitual es el siguiente: gabapentina; clonazepam.

- Fatiga (EVA): 9 cm.
- Dolor (EVA): 5 cm.
- Karnofsky: 50 puntos (requiere ayuda considerable de otros y cuidados especiales frecuentes)
- COMPASS-31: 42 (Moderado).

CASO n°7: Paciente de sexo femenino, 50 años. Índice de Masa Corporal (IMC) 25.04 Kg/m²; TA 100/90 mmHg; FC 108 lpm.

Diagnóstico de EM/SFC realizado en 2020 por Medicina Interna. Presenta un debut larvado con síntomas de fatiga en la infancia, aunque desconoce la causa desencadenante de su estado. La evolución de su enfermedad ha sido a peor con el paso del tiempo.

No refiere antecedentes familiares de EM/SFC y presenta las siguientes comorbilidades: hipotiroidismo autoinmune (tiroiditis de Hashimoto); diabetes mellitus (DM); hipertensión arterial (HTA). El tratamiento habitual es el siguiente: levotiroxina; zolpidem; lorazepam.

- Fatiga (EVA): 9 cm.
- Dolor (EVA): 4 cm.
- Karnofsky: 80 puntos (actividad normal con esfuerzo; algunos síntomas y signos de enfermedad)
- COMPASS-31: 52 (Moderado).

CASO n°8: Paciente de sexo femenino; 43 años; Índice de Masa Corporal (IMC) 18,46 Kg/m²; TA 120/70 mmHg; FC 95 lpm.

Diagnóstico de EM/SFC realizado en junio del 2017 por Medicina Interna. Presenta un debut agudo con síntomas de fatiga en septiembre de 2016, indicando como

posible causa de su estado una infección. La evolución de su enfermedad ha sido a mejor con el paso del tiempo.

No refiere antecedentes familiares de EM/SFC y presenta las siguientes comorbilidades: migrañas, fibromialgia y sensibilidad química múltiple. El tratamiento habitual es el siguiente: triptanes y AIEE.

- Fatiga (EVA): 3 cm.
- Dolor (EVA): 5 cm.
- Karnofsky: 90 puntos (actividad normal con signos y síntomas leves de enfermedad)
- COMPASS-31: 27 (Leve).

CASO n°9: Paciente de sexo femenino, 53 años. Índice de Masa Corporal (IMC) 25,77 Kg/m²; TA 123/76 mmHg; FC 68 lpm.

Diagnóstico de EM/SFC realizado hace 10 años por Medicina Interna. Presenta un debut larvado con síntomas de fatiga 10 años antes del diagnóstico, indicando como causa del empeoramiento de su estado una cirugía de la hipófisis, aunque refiere síntomas de fatiga leves previos a la intervención. La evolución de su enfermedad ha sido a peor con el paso del tiempo.

Antecedentes familiares de fibromialgia y no presenta ninguna comorbilidad. El tratamiento habitual es el siguiente: urosin, adiro, lormetazepam, normax, magnesio, L-carnitina y melatonina.

- Fatiga (EVA): 7 cm.
- Dolor (EVA): 8 cm.
- Karnofsky: 80 puntos (actividad normal con esfuerzo; algunos signos y síntomas de enfermedad)
- COMPASS-31: 43 (Moderado).

CASO n°10: Paciente de sexo femenino, 48 años. Índice de Masa Corporal (IMC) 25,1 Kg/m²; TA 100/60 mmHg y FC 77 lpm

Diagnóstico de EM/SFC realizado hace 10 años por Medicina Interna. Presenta un debut larvado con síntomas de fatiga hace 18, indicando como posible causa del empeoramiento de su estado una época de estrés agudo, aunque refiere síntomas de

fatiga leves previos. La evolución de su enfermedad ha sido a peor con el paso del tiempo.

No refiere antecedentes familiares de EM/SFC y presenta las siguientes comorbilidades: fibromialgia, hipercolesterolemia e hipotiroidismo. El tratamiento habitual es el siguiente: eutirox y triptizol.

- Fatiga (EVA): 8 cm.
- Dolor (EVA): 7 cm.
- Karnofsky: 60 puntos (necesita ayuda ocasional de otros, pero es capaz de cuidar de sí misma para la mayor parte de sus necesidades)
- COMPASS-31: 40 (Moderado).

Long-COVID19

CASO n°1: Paciente de sexo femenino, 45 años. Índice de Masa Corporal (IMC) 20,2 Kg/m²; TA 100/65 mmHg y FC 70 lpm.

Diagnóstico de infección por SARS-CoV2 realizado el 31 de agosto del 2020, siendo la evolución leve (no precisa ingreso hospitalario). Durante la enfermedad presenta anosmia, ageusia, cefalea fronto-parietal, fatiga, palpitaciones y disnea.

Posteriormente, tras la resolución de la enfermedad presenta 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.

No refiere antecedentes familiares de EM/SFC ni otras comorbilidades. No tratamiento habitual previo al cuadro.

- Fatiga (EVA): 6 cm.
- Dolor (EVA): 5 cm.
- Karnofsky: 70 puntos (cuida de sí misma, pero es incapaz de llevar a cabo una actividad o trabajo normal)
- COMPASS-31: 19 (Leve).

CASO n°2: Paciente de sexo femenino, 28 años, Índice de Masa Corporal (IMC) 21,8 Kg/m², TA 100/60 mmHg y FC 100 lpm.

Diagnóstico de infección por SARS-CoV2 realizado en abril del 2020 (la sintomatología comienza en marzo), siendo la evolución leve (no precisa ingreso hospitalario). Durante la enfermedad presenta fiebre y anosmia. Posteriormente, tras la resolución de la enfermedad presenta fatiga que impide la deambulación hasta abril, recuperándose hasta que en septiembre comienza con clínica de mareos, fatiga y dolor de espalda. La evolución de su enfermedad ha sido a mejor con el paso del tiempo, aunque es fluctuante. También refiere dificultad en la toma de decisiones y en el cálculo.

No refiere antecedentes familiares de EM/SFC y ni otras comorbilidades. No tratamiento habitual previo al cuadro.

- Fatiga (EVA): 7 cm.
- Dolor (EVA): 3 cm.
- Karnofsky: 60 puntos (necesita ayuda ocasional de otros, pero es capaz de cuidar de sí misma para la mayor parte de sus necesidades)
- COMPASS-31: 31 (Moderado).

CASO n°3: Paciente de sexo masculino, 43 años, Índice de Masa Corporal (IMC) 23,84 Kg/m², TA 125/77 mmHg y FC 60 lpm.

Diagnóstico de infección por SARS-CoV2 realizado el 9 de abril de 2020 (la sintomatología comienza el 15 de marzo), siendo la evolución leve (no precisa ingreso hospitalario). Durante la enfermedad presenta diarrea, ronquera, fiebre, tos y dolor. Posteriormente, tras la resolución de la enfermedad presenta poliartralgia, disnea, mareos y fatiga mental. La evolución de su enfermedad 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.

No refiere antecedentes familiares de EM/SFC y como comorbilidad solamente refiere insomnio. El tratamiento habitual previo al cuadro es zolpidem.

- Fatiga (EVA): 1 cm.
- Dolor (EVA): 6 cm.

- Karnofsky: 70 (cuida de sí mismo, pero es incapaz de llevar a cabo una actividad o trabajo normal)
- COMPASS-31: 16 (Leve).

CASO n°4: Paciente de sexo masculino, 49 años. Índice de Masa Corporal (IMC) 27.43 Kg/m²; TA 128/76 mmHg; FC 108 lpm.

Diagnóstico de infección por SARS-CoV2 realizado el 26 de marzo de 2020, siendo la evolución moderada (neumonía bilateral con ingreso en el Hospital Universitario Cruces). Durante la enfermedad presenta disnea, fiebre (38-39°C) y fatiga. Posteriormente, tras la resolución de la enfermedad persiste la fatiga hasta la actualidad.

No refiere antecedentes familiares de EM/SFC ni otras comorbilidades asociadas. Tampoco tomaba tratamiento habitual previo al cuadro.

- Fatiga (EVA): 8 cm.
- Dolor (EVA): 0 cm.
- Karnofsky: 90 puntos (actividad normal; signos y síntomas leves de enfermedad)
- COMPASS-31: 12 (Leve).

CASO n°5: Paciente de sexo femenino, 41 años. Índice de Masa Corporal (IMC) 18.97 Kg/m²; tensión arterial (TA) 00/70 mmHg; frecuencia cardíaca (FC) 151 latidos/min.

Diagnóstico de infección por SARS-CoV2 realizado el 29 de septiembre de 2020, siendo la evolución moderada (ingreso el 15 de octubre por sospecha de TEP que se descarta durante el mismo). Durante la enfermedad presenta fiebre, náuseas, vómitos y fatiga. Posteriormente, tras la resolución de la enfermedad presenta una fatiga mayor a la sufrida durante la misma.

No refiere antecedentes familiares de EM/SFC y ni otras comorbilidades asociadas. Tratamiento habitual con propanolol por recientes episodios de taquicardia (no refiere tratamiento habitual previo al cuadro).

- Fatiga (EVA): 8 cm.
- Dolor (EVA): 7 cm.

- Karnofsky: 80 puntos (actividad normal con esfuerzo; algunos signos y síntomas de enfermedad)
- COMPASS-31: 31 (Moderado).

CASO n°6: Paciente de sexo femenino, 34 años, Índice de Masa Corporal (IMC) 21,88 Kg/m², TA 133/93 mmHg y FC 98 lpm.

Diagnóstico de infección por SARS-CoV2 realizado el 12 de junio de 2020, siendo la evolución moderada (precisó ingreso por neumonía). Posteriormente, tras la resolución de la enfermedad presenta fatiga que evoluciona de manera fluctuante hasta el día de hoy. La evolución de su enfermedad ha sido fluctuante.

No refiere antecedentes familiares de EM/SFC ni otras comorbilidades. No refiere tratamiento habitual previo al cuadro.

- Fatiga (EVA): 7 cm.
- Dolor (EVA): 7 cm.
- Karnofsky: 60 puntos (necesita ayuda ocasional de otros, pero es capaz de cuidar de sí misma para la mayor parte de sus necesidades)
- COMPASS-31: 30 (Moderado).

CASO n°7: Paciente de sexo femenino, 54 años, Índice de Masa Corporal (IMC) 23,45 Kg/m², TA 110/70 mmHg y FC 80 lpm. Diagnóstico de infección por SARS-CoV2 realizado el 9 de noviembre de 2020, siendo la evolución moderada (precisó ingreso hospitalario). Posteriormente, presenta fatiga que mejora hasta el día de hoy sin llegar a recuperar el estado basal previo al cuadro. La evolución de su enfermedad ha sido a mejor con el paso del tiempo.

No refiere antecedentes familiares de EM/SFC y presenta las siguientes comorbilidades: vitíligo y psoriasis. El tratamiento habitual previo al cuadro es el siguiente: corticoides (brotes psoriasis).

- Fatiga (EVA): 5 cm.
- Dolor (EVA): 5 cm.
- Karnofsky: 80 puntos (actividad normal con esfuerzo; algunos signos y síntomas de enfermedad)
- COMPASS-31: 21 (Leve).

COMPASS-31								
EM/SFC	Intolerancia ortostática	Vasomotor	Secretomotor	Gastrointestinal	Vejiga	Pupilomotor	Total	Clasificación
1	8	0	0	9	1	3	21	Leve
2	5	0	3	3	1	11	23	Leve
3	8	0	3	11	0	7	29	Leve
4	7	0	4	15	0	11	37	Moderado
5	7	0	1	13	0	8	29	Leve
6	10	3	4	11	3	11	42	Moderado
7	9	4	6	18	3	12	52	Moderado
8	4	4	1	12	0	6	27	Leve
9	6	0	1	16	5	12	40	Moderado
10	9	0	5	14	0	12	40	Moderado
Long-COVID19	Intolerancia ortostática	Vasomotor	Secretomotor	Gastrointestinal	Vejiga	Pupilomotor	Total	Clasificación
1	7	0	0	7	1	4	19	Leve
2	6	0	3	10	1	11	31	Moderado
3	0	0	0	10	0	6	16	Leve
4	5	0	0	4	0	3	12	Leve
5	5	4	3	11	0	8	31	Moderado
6	9	4	2	3	1	11	30	Moderado
7	3	0	5	8	0	5	21	Leve

Tabla 3. Cuestionario COMPASS-31.

5. DISCUSIÓN

Desde el comienzo de la pandemia se han podido observar casos que tras la infección por SARS CoV-2, han desarrollado síntomas como intolerancia ortostática, alteraciones de la sudoración u otros signos de carácter disautonómico. También se han descrito casos de Guillain-Barré.² Además, una posible alteración del sistema nervioso autónomo podría explicar la afectación multiorgánica que sufren los pacientes con COVID-19.

Aunque todavía las evidencias son limitadas, esto sugiere que la infección por SARS CoV-2 podría provocar disautonomía. Por eso es importante que cualquier individuo que presente disnea, palpitaciones, fatiga, angina o síncope sea evaluado cuidadosamente. Se debe tener en consideración la posibilidad de afectación del SNA y realizar la exploración pertinente para evaluar la situación de este (medición de frecuencia cardíaca y tensión arterial en decúbito y bipedestación, Tilt test...).

5.1. DISFUNCIÓN AUTONÓMICA COMO FACTOR DE RIESGO EN COVID-19

La relación entre COVID19 y el fallo del sistema nervioso autónomo es compleja. Se ha podido observar que las comorbilidades habituales en dichos pacientes son hipertensión, fallo cardíaco, diabetes mellitus tipo II y enfermedad renal crónica, los cuales podrían agravar y acelerar la progresión de la enfermedad, y están relacionados con una mayor actividad simpática.⁵

Por otra parte, una actividad parasimpática reducida podría estar relacionada con una actividad inflamatoria excesiva. El reflejo vagal antiinflamatorio se caracteriza por la activación de la respuesta colinérgica vagal ante la inflamación, provocando una inhibición de la síntesis de citoquinas por parte de los macrófagos. La inhibición recíproca del sistema nervioso autónomo sugiere que una excitación simpática está estrechamente relacionada con una menor actividad parasimpática, en este caso del reflejo vagal antiinflamatorio. La tormenta de respuestas de citocinas de COVID-19 podría resultar así de la activación simpática que induce respuestas proinflamatorias.

Por lo tanto, en pacientes con condiciones preexistentes de una actividad simpática excesiva, podría acarrear una mayor susceptibilidad a una mala evolución de la

enfermedad con complicaciones que ponen en riesgo la supervivencia, ya sea por el aumento de comorbilidades o la inactivación de mecanismos antiinflamatorios. Así, un fallo del sistema nervioso autónomo facilitaría una mala evolución de la enfermedad.²

5.2. AFECTACIÓN VIRAL DEL SNA

La disfunción autonómica también puede ser mediada directamente por el propio virus. Se han descrito síndromes neurológicos inmunomediados y también se sabe que las disfunciones autonómicas como intolerancia ortostática y POTS están relacionados con autoanticuerpos a adrenoreceptores α y β y receptores muscarínicos. Como hemos mencionado anteriormente, es habitual la presencia de antecedentes infecciosos en POTS. Por lo tanto, podría existir un componente autoinmune subyacente a los síntomas de Long-COVID19 que hemos podido observar.³ Además se ha encontrado un cuadro de POTS autoinmune en relación con auto anticuerpos contra el receptor tipo 1 de la angiotensina 2.

Cabe recordar, que el receptor que utiliza el SARS CoV-2 para infectar las células en la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2), enzima que también se expresa en el tronco encefálico. Esto podría explicar el tropismo del SARS CoV-2 en esta región.

Por otro lado, el SARS CoV-2 podría dañar el sistema nervioso a través de dos vías potenciales: invasión directa del tejido neural y respuestas inflamatorias inadaptadas.

En cuanto a la invasión directa del tejido neural, existen varias hipótesis, como la vía del epitelio nasofaríngeo siguiendo posteriormente el tracto del nervio olfatorio (lo cual podría explicar la anosmia). La entrada por la vía conjuntivo-cornea podría justificar la diseminación trigeminal del virus hasta el mismo tronco cerebral. Otra posibilidad es que el virus acceda al SNC mediante la circulación general traspasando la barrera hematoencefálica.

La respuesta inflamatoria inadaptada podría darse especialmente en los casos en los que no se detecta RNA viral en LCR. La tormenta de citoquinas sería capaz de superar la barrera hematoencefálica e inducir neuroinflamación.¹⁵

Podemos clasificar los signos neurológicos asociados a la infección por SARS CoV-2 en dos grupos. En el primer grupo, podemos ubicar a los pacientes con una enfermedad leve o moderada que presentan síntomas como anosmia y ageusia. Por otro lado, tenemos a los pacientes que presentan signos como confusión mental, alteración de funciones superiores, fatiga o pérdida de consciencia, en este caso en casos más graves. También se han observado otros signos neurológicos menos comunes como cefalea, dolor abdominal, diarrea, náuseas y vómitos.

Los síntomas como náuseas o vómitos pueden ser interesantes, ya que sugieren alteraciones en la regulación central de la ingesta de alimentos y también el deterioro de la estructura cerebral involucrada en el control de los vómitos y las náuseas. También se ha observado pérdida de apetito en estadios precoces de la infección.⁴

5.3. TROPISMO DEL SARS-COV-2 AL TRONCO ENCEFÁLICO

Es ampliamente conocido que el SARS CoV-2 es un virus neurotrópico. Esto concuerda con la alta tasa de síntomas neuropsiquiátricos y neurológicos como alteraciones cognitivas y del comportamiento, cefalea, alteraciones del olor y sabor, fatiga y mialgia. Incluso los casos moderados pueden presentar este tipo de síntomas, lo que indica que la afectación cerebral podría darse en etapas tempranas de la enfermedad.

Estudios de autopsias han mostrado evidencias de afectación del tronco encefálico en COVID-19, como respuesta inflamatoria, neurodegeneración o invasión viral. La afectación del tronco encefálico no siempre ha sido relacionada con presencia del virus, por lo que podríamos deducir que la COVID-19 puede inducir la afectación de esta región mediante otras vías como activación patológica inmune o vascular. Por ejemplo, se han observado infiltración leucocitaria, activación de microglía y astrocitos y microtrombosis.²¹

5.4. SUPERPOSICIÓN DE FUNCIONES DEL TRONCO ENCEFÁLICO CON LONG-COVID19

El tronco encefálico participa en varias funciones del organismo como son la función respiratoria, cardiovascular, gastrointestinal y neurológica. Aquí se encuentran los núcleos parasimpáticos del SNA estrechamente relacionados con dichas funciones.

Por lo tanto, una posible causa del cuadro multiorgánico en COVID-19 y de la clínica del Long-COVID19 podría ser el tropismo del SARS CoV-2 por el tronco encefálico.

Hasta el 30-50% de los pacientes de COVID-19 refieren disnea persistente y tos durante 2-3 meses, y otros síntomas como dolor torácico, palpitaciones y taquicardia son comunes. Los circuitos neuronales cardiovasculares y respiratorios del cerebro están estrechamente entrelazados en el tronco encefálico. Aquí podemos encontrar las siguientes estructuras relacionadas con la función respiratoria: la columna ventral respiratoria (control del ritmo respiratorio), el grupo respiratorio pontino (control de la transición inspiración-espирación) y la médula caudal ventrolateral (ritmo cardíaco). La afectación de estas estructuras podría explicar los síntomas cardiorrespiratorios del Long-COVID19.

Alrededor del 25-30% de los pacientes que han superado la COVID-19 presentan síntomas gastrointestinales como náuseas, vómitos, diarrea y dolor abdominal. El núcleo del tracto solitario y el núcleo dorsal motor del vago contienen proyecciones neuronales aferentes y eferentes con el tracto gastrointestinal para regular la motilidad y la secreción. La alteración de estas zonas provocaría diarrea, vómitos y dolor abdominal.

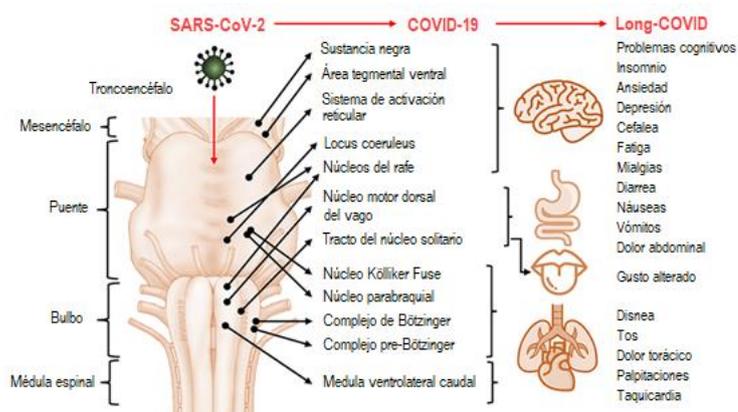
En cuanto a los síntomas neurológicos, estos se presentan en el 20-70% de los pacientes, entre los cuales se encuentran fatiga, mialgia, insomnio, cefalea, depresión, ansiedad, alteraciones olfativas y gustativas y deterioro cognitivo. El núcleo del tracto solitario contiene neuronas gustativas que envía información neuronal al córtex gustativo. Sin embargo, aunque la disfunción de esta zona podría explicar los síntomas gustativos, la alteración olfatoria asociada puede ser atribuida al daño del bulbo olfatorio observado en autopsias COVID-19.

El sistema de activación reticular del tronco encefálico se encarga del control del ciclo sueño-vigilia y de la atención ejecutiva. También podemos encontrar en esta región los núcleos del rafe y el locus coeruleus, la principal fuente del cerebro de neuronas serotoninérgicas y noradrenérgicas. El área tegmental ventral y la substantia nigra también se encuentran en el tronco encefálico, los cuales suministran neuronas dopaminérgicas a las regiones cerebrales superiores. Estos

neurotransmisores están implicados en una amplia gama de trastornos neurológicos como depresión, ansiedad, deterioro cognitivo, alteraciones del sueño, cefalea, fatiga, mialgia y percepción del dolor.²¹

En definitiva, la invasión del tronco encefálico por SARS CoV-2 podría interrumpir los sistemas neurotransmisores del cerebro provocando diversos síntomas neurológicos (**Ilustración 2**).

Ilustración 2. Superposición entre funciones del tronco-encefalo y clínica del Long-COVID19.



Nota. Adaptado de "Persistent brainstem dysfunction in long-COVID: A hypothesis", por Yong, S. J., 2021, ACS Chemical Neuroscience, 12(4), 573–580.²¹

5.5. DISFUNCIÓN PERSISTENTE DE BAJO GRADO EN EL TRONCO ENCEFÁLICO EN LONG-COVID19

Por lo tanto, se podría decir que la disfunción del tronco encefálico podría estar relacionada con la patología del Long-COVID19. Sin embargo, está probado que la afectación del tronco encefálico, particularmente en el marcapasos respiratorio del complejo Bötzing, es letal ya que provoca fallo respiratorio neurogénico y la muerte. Por otra parte, las lesiones primarias del tronco encefálico por impacto cerebral traumático tienen una alta mortalidad. También se ha planteado la posibilidad de que el síndrome de muerte súbita infantil (SMSI) es provocado por el fallo del sistema serotoninérgico medular del tronco encefálico. Por lo tanto, puede ser difícil concebir la participación de la disfunción del tronco encefálico en condiciones crónicas o persistentes como el COVID-19 prolongado.

Aun así, la disfunción del tronco encefálico también está implicada en trastornos crónicos. Por ejemplo, estudios de imágenes cerebrales han identificado alteraciones de la difusividad y conectividad funcional en el tronco encefálico entre participantes con dolor crónico musculoesquelético y neuropático. La participación de la disfunción del TE en migraña crónica y cefalea en humanos también ha sido ampliamente demostrada. Además, investigaciones de imágenes cerebrales han mostrado que la severidad de los síntomas de la EM/SFC están relacionadas con disfunción del TE, concretamente del sistema de activación reticular.¹ Por tanto, la disfunción del tronco encefálico puede resultar en una enfermedad mortal o persistente, de las cuales esta última puede incluir el Long-COVID19.²¹

5.6. “HAPPY HYPOXIA”

Otro signo presente en los pacientes con COVID-19 y que también podría tener relación con una alteración del sistema autónomo es el conocido como “happy hypoxia”. Es característico de pacientes con COVID-19 que ante una oxigenación sanguínea extremadamente baja no refieren ninguna sensación de disnea, lo que dificulta el diagnóstico de la enfermedad, ya que la clínica no nos permite identificar a los pacientes que empeoran, siendo obligatoria la monitorización de estos. Las neuronas aferentes hipoxia-sensibles podrían estar dañadas a causa de la enfermedad, provocando una alteración de la interocepción autonómica.⁸

5.7. ESTUDIO CON PACIENTES

Hemos podido corroborar la presencia de la fatiga y la clínica disautonómica en nuestros pacientes. Los síntomas que presentan son fatiga, disnea, dolor, problemas cognitivos, cefalea, palpitaciones y mareos, siendo estas dos últimas más intensas al ortostatismo en la mayoría de los casos.

Existen algunos aspectos a remarcar en el grupo de pacientes Long-COVID19. La media de edad es de 42 años, siendo la paciente más joven de 28 años y la más mayor de 54, y la mayoría son mujeres (5 mujeres y 2 hombres). En cuanto a la evolución de la infección, 4 de ellos precisaron ingreso hospitalario, mientras que las otras 3 tuvieron un curso leve de la infección. La media de tiempo de evolución de la clínica post-infecciosa es de 9 meses, pero 3 de los pacientes llevan ya 1 año con la

clínica, aunque en algunos casos es fluctuante. Esto último hace que los resultados del cuestionario y las otras escalas dependan mucho del momento en el que se realizan, y así nos lo reflejaron varios pacientes, diciendo que en otro momento de la enfermedad el resultado habría sido diferente.

Los pacientes de ambos grupos refieren fatiga, ya sea esta de tipo físico o mental, y si comparamos los dos grupos, veremos que los resultados en la escala EVA de fatiga son parecidos, aunque esta es más pronunciada en el grupo de EM/SFC. Es necesario mencionar que en algunos casos los pacientes no identifican la fatiga mental como fatiga (como es en el caso del paciente nº3 del grupo de Long-COVID19) y por lo tanto esta no queda reflejada en los resultados (**Ilustración 3**).

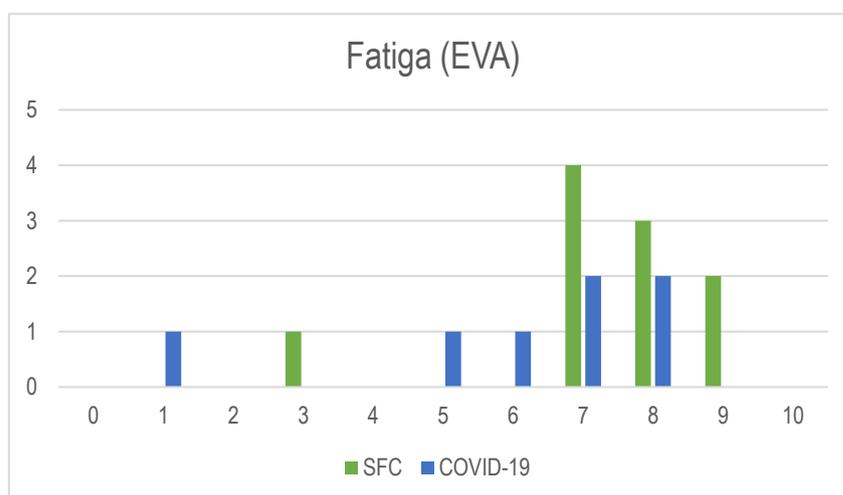


Ilustración 3. Escala EVA de la fatiga por grupos SFC y post-COVID19.

En cuanto a la clínica disautonómica, es más variada, pero sí que se puede observar en ambos grupos, y en algunos casos de manera muy pronunciada. Las esferas más afectadas según los cuestionarios COMPASS-31 respondidos por los pacientes son la intolerancia ortostática y la función pupilomotora, siendo el nivel de severidad parecido en ambos grupos (**Ilustraciones 4-6**).

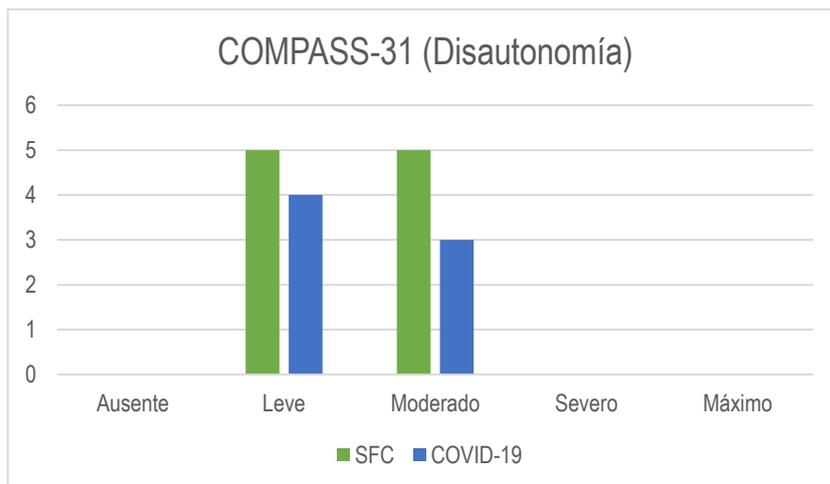


Ilustración 4. Categorización COMPASS-31 por grupos SFC y Long-COVID19.

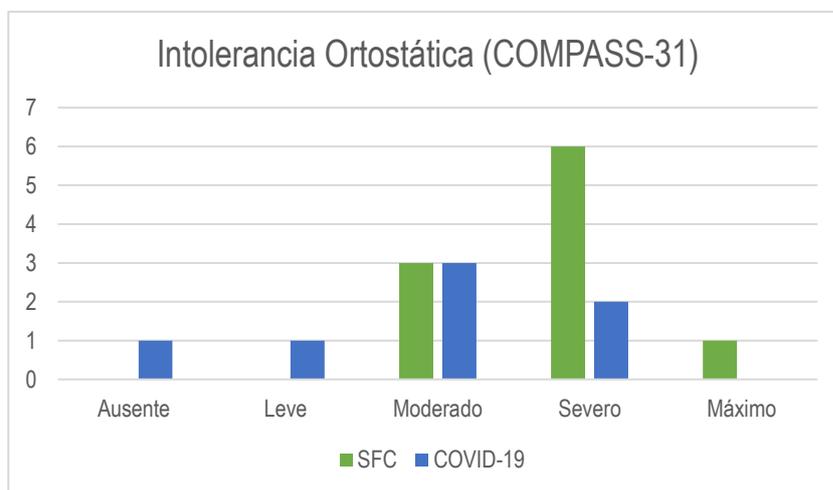


Ilustración 5. Categorización de la Intolerancia Ortostática (COMPASS-31) por grupos SFC y Long-COVID19.

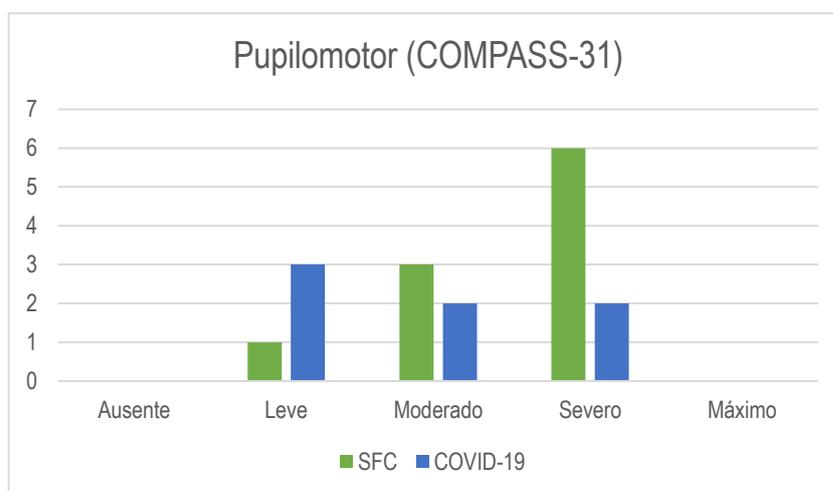


Ilustración 6. Categorización de la clínica pupilomotora (COMPASS-31) por grupos SFC y Long-COVID19.

Finalmente, hemos podido comprobar que ambas entidades son muy discapacitantes, siendo la mayoría de resultados de la escala Karnofsky de funcionalidad inferiores a 80 puntos, es decir, que la enfermedad no les permite realizar la actividad laboral, y en algunos casos necesitan ayuda para las actividades básicas de la vida diaria (**Ilustración 7**).

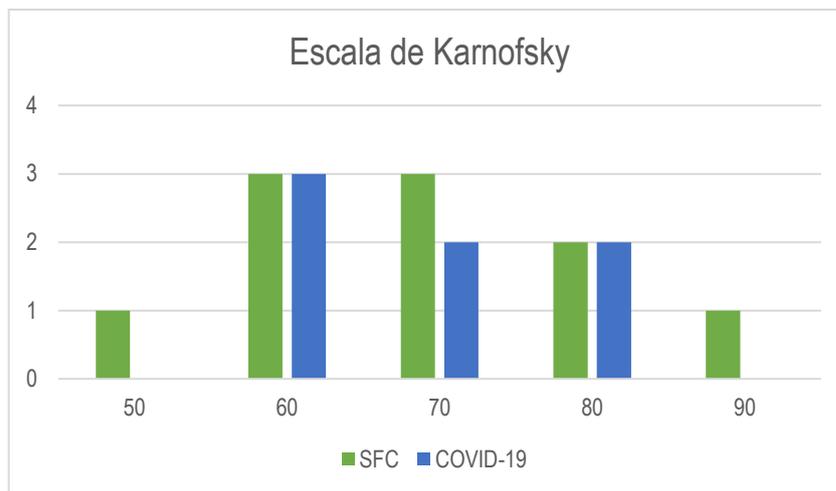


Ilustración 7. Escala Karnofsky de funcionalidad por grupos SFC y Long-COVID19.

6. CONCLUSIONES

El vínculo entre la COVID-19 y la disautonomía parece claro, y aunque no exista una relación directa, esto apoya la posibilidad de que algunos pacientes Long-COVID19 acaben con el diagnóstico de EM/SFC. Sin embargo, teniendo en cuenta que la media de tiempo hasta el diagnóstico es de aproximadamente 5 años, es probable que pase mucho tiempo hasta que dicha relación se confirme.

Mediante las entrevistas con los pacientes hemos podido conocer la experiencia de enfermos con EM/SFC y Long-COVID19. Aunque existen similitudes entre ambos, no es suficiente para poder alcanzar conclusiones significativas, por lo que es necesario profundizar en dicha relación. Este trabajo pretende ser una aproximación a ello, pero con más tiempo y recursos y con una mayor muestra de pacientes se podría realizar un estudio más completo realizando también pruebas y exploraciones más específicas (mesa basculante, analíticas sanguíneas, etc.).

En este sentido, el hecho de que en la actualidad exista un gran número de pacientes de estas características debería ayudar en la investigación de estas entidades. Por ello, es importante localizar a estos pacientes y dirigirlos a los especialistas que puedan llevar a cabo el diagnóstico correcto.

Así, además de agilizar el proceso y reducir el tiempo que transcurre hasta el diagnóstico, también podremos profundizar en el conocimiento de entidades como la EM/SFC o la disautonomía. Esto permitiría llegar al día en el que podamos ofrecer a los pacientes métodos diagnósticos, tratamientos y soluciones reales y eficaces.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Barnden, L. R., Shan, Z. Y., Staines, D. R., Marshall-Gradisnik, S., Finegan, K., Ireland, T., & Bhuta, S. (2018). Hyperintense sensorimotor T1 spin echo MRI is associated with brainstem abnormality in chronic fatigue syndrome. *NeuroImage. Clinical*, 20, 112–109.
2. Carod-Artal, FJ. (2020). Complicaciones neurológicas por coronavirus y COVID-19. *Revista de Neurología*, 70 (09)
3. Dani, M., Dirksen, A., Taraborrelli, P., Torocastro, M., Panagopoulos, D., Sutton, R., & Lim, P. B. (2021). Autonomic dysfunction in “long COVID”: rationale, physiology and management strategies. *Clinical Medicine (London, England)*, 21(1), e63–e67.
4. Chigr, F., Merzouki, M., & Najimi, M. (2020). Autonomic brain centers and pathophysiology of COVID-19. *ACS Chemical Neuroscience*, 11(11), 1520–1522.
5. Del Rio, R., Marcus, N. J., & Inestrosa, N. C. (2020). Potential role of autonomic dysfunction in covid-19 morbidity and mortality. *Frontiers in Physiology*, 11, 561749.
6. Freeman, R., Wieling, W., Axelrod, F. B., Benditt, D. G., Benarroch, E., Biaggioni, I., ... van Dijk, J. G. (2011). Consensus statement on the definition of orthostatic hypotension, neurally mediated syncope and the postural tachycardia syndrome. *Autonomic Neuroscience: Basic & Clinical*, 161(1–2), 46–48.
7. Goldstein, D. S. (2020). The extended autonomic system, dyshomeostasis, and COVID-19. *Clinical Autonomic Research: Official Journal of the Clinical Autonomic Research Society*, 30(4), 299–315.
8. González-Duarte, A., & Norcliffe-Kaufmann, L. (2020). Is “happy hypoxia” in COVID-19 a disorder of autonomic interoception? A hypothesis. *Clinical Autonomic Research: Official Journal of the Clinical Autonomic Research Society*, 30(4), 331–333.
9. Murga, Í., & Lafuente, J.-V. (2019). De la neurastenia a la enfermedad postesfuerzo: evolución de los criterios diagnósticos del síndrome de fatiga crónica/encefalomielitis miálgica. *Atención primaria*, 51(9), 579–585.
10. Rapkiewicz, A. V., Mai, X., Carsons, S. E., Pittaluga, S., Kleiner, D. E., Berger, J. S., ... Reynolds, H. R. (2020). Megakaryocytes and platelet-fibrin thrombi characterize multi-organ thrombosis at autopsy in COVID-19: A case series. *EClinicalMedicine*, 24(100434), 100434.
11. Rasa, S., Nora-Krukke, Z., Henning, N., Eliassen, E., Shikova, E., Harrer, T., ... European Network on ME/CFS (EUROMENE). (2018). Chronic viral infections in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS). *Journal of Translational Medicine*, 16(1), 268.

12. Reichgott, M. J. (2011). Clinical evidence of dysautonomia. In H. K. Walker, W. D. Hall, & J. W. Hurst (Eds.), *Clinical Methods: The History, Physical, and Laboratory Examinations*. Chatswood, NSW, Australia: Butterworths.
13. Scheibenbogen, C., Freitag, H., Blanco, J., Capelli, E., Lacerda, E., Authier, J., ... Murovska, M. (2017). The European ME/CFS Biomarker Landscape project: an initiative of the European network EUROMENE. *Journal of Translational Medicine*, 15(1). doi:10.1186/s12967-017-1263-z
14. Tijero, B., & Gómez, J.C. (2020). *Trastornos del Sistema Nervioso Autónomo*. Barcelona: Anejo Health Communications.
15. Wang, L., Shen, Y., Li, M., Chuang, H., Ye, Y., Zhao, H., & Wang, H. (2020). Clinical manifestations and evidence of neurological involvement in 2019 novel coronavirus SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Neurology*, 267(10), 2777–2789.
16. Watari M, Nakane S, Mukaino A et al. (2018). Autoimmune postural orthostatic tachycardia syndrome. *Annals of Clinical Translational Neurology*, 5:486-92.
17. Wilson, C. (2020). Concern coronavirus may trigger post-viral fatigue syndromes. *New Scientist* (1971), 246(3278), 10–11.
18. Wirth, K., & Scheibenbogen, C. (2020). A Unifying Hypothesis of the Pathophysiology of Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS): Recognitions from the finding of autoantibodies against β 2-adrenergic receptors. *Autoimmunity Reviews*, 19(6), 102527.
19. Xie, Y., Wang, Z., Liao, H., Marley, G., Wu, D., & Tang, W. (2020). Epidemiologic, clinical, and laboratory findings of the COVID-19 in the current pandemic: systematic review and meta-analysis. *BMC Infectious Diseases*, 20(1), 640.
20. Yancey, J. R., & Thomas, S. M. (2012). Chronic fatigue syndrome: diagnosis and treatment. *American Family Physician*, 86(8), 741–746.
21. Yong, S. J. (2021). Persistent brainstem dysfunction in long-COVID: A hypothesis. *ACS Chemical Neuroscience*, 12(4), 573–580.