



Encefalitis miálgica o síndrome de fatiga crónica: implicaciones para su abordaje desde las unidades del dolor en la era post-COVID

Myalgic encephalitis or chronic fatigue syndrome, implications in its approach in pain units in the post-COVID era

C. Pérez Hernández

Unidad de Dolor. Hospital Universitario La Princesa. Madrid, España

El síndrome post-COVID persistente, también denominado *longCOVID*, es una entidad patológica que implica secuelas físicas, médicas y cognitivas persistentes tras la COVID-19 (1,2). Desconocemos sus causas, pero existen indicios de una posible etiología autoinmune que justificaría su mayor incidencia en las mujeres (3).

Dentro de todo el cortejo de síntomas *longCOVID*, la fatiga y el dolor son los más prevalentes, tanto en pacientes que precisaron hospitalización como en pacientes que no la precisaron (4-6). En España, según un estudio del Grupo LongCOVID de la SED, realizado en pacientes con ingreso por COVID al menos tres meses antes, existía dolor en el 60,8 % y era de reciente aparición en el 39 %. Un 74,5 % se acompañaba de fatiga y de insomnio en el 69,6 %. Nuevamente encontramos una brecha de género, siendo el 73,9 % mujeres frente al 51,5 % varones ($p < 0,05$).

En una reciente revisión de Poenaru y cols. (póster del congreso de la SED Bilbao 2021) se pone de manifiesto que en estos pacientes con *longCOVID*, además del dolor y la fatiga, se han notificado diversos síntomas crónicos como disnea, migraña, intolerancia al ejercicio, trastornos del sueño, dificultad de concentración, ansiedad, fiebre, dolor de cabeza, malestar general y vértigo. Estos síntomas son similares a los observados en la encefalomielitis miálgica/síndrome de fatiga crónica (EM/SFC).

La EM/SFC es una enfermedad crónica debilitante que se caracteriza por una fatiga grave e incapacitante que no mejora con el descanso, que suele ir acompañada de dolor multifocal, así como de trastornos del sueño y disfunción cognitiva y, además, empeora incluso con mínimos esfuerzos y es mucho más prevalente en mujeres. La infección vírica es un desencadenante establecido en al menos dos tercios de estos pacientes (7). Sus síntomas se solapan considerablemente con la fibromialgia (FM), lo que ha llevado a algunos autores

a proponer que se trata de diferentes manifestaciones de la misma enfermedad. Una etiología común para el ME/SFC y la FM sugeriría la posibilidad de tratamientos comunes. Sin embargo, en la actualidad no hay pruebas que indiquen que los fármacos utilizados para el tratamiento de la fibromialgia sean eficaces para tratar el EM/SFC.

Desconocemos la incidencia y prevalencia de EM/SFC tras la infección de SARS-CoV-2, pero en algunos estudios, como el de Maltovani (8), se ha visto que hasta un 27 % de los pacientes después de la COVID puede desarrollar esta clínica siguiendo los criterios diagnósticos del consenso internacional de 2011 de EM (9). Estos pacientes tenían peor calidad de sueño, síntomas depresivos, quejas cognitivas subjetivas y disnea (8).

En su fisiopatología se han implicado la alteración del sistema inmunitario (al igual que en el *longCOVID*), que produciría una inflamación crónica, un aumento de la señalización de citoquinas proinflamatorias y una función anormal de múltiples tipos de células, como las células Th1, Th17, reguladoras T y *natural killer*. Los mecanismos autoinmunes y el efecto neuroinvasor del virus pueden causar daños inflamatorios e isquémicos en las células y los tejidos del sistema nervioso central, lo que daría lugar en la degeneración neuronal, la desmielinización y el consiguiente deterioro funcional y la alteración que conduciría a la disminución de la producción de energía, la alteración del metabolismo y la reducción de la función antioxidante (7,10). La hipótesis autoinmune podría justificar la mayor incidencia de este síndrome en las mujeres. De hecho, la respuesta inmunitaria, tanto por factores genéticos como hormonales, es más fuerte en las mujeres que en los hombres (3).

Los tratamientos actuales son en gran medida paliativos y se limitan a aliviar los síntomas y a tratar las secuelas psicológicas asociadas a la discapacidad de larga duración (7). Se ha publicado un consenso en la

revista *Mayo Clinical Procedures* [11] que incluye medidas que los médicos pueden tomar para mejorar la salud, la función y la calidad de vida de los pacientes con EM/SFC, incluyendo a pacientes con síntomas persistentes después de la COVID-19 que no cumplen plenamente los criterios de ME/SFC de la Academia Americana de Medicina [12]. Entre las medidas han establecido las no farmacológicas, confirmando la retirada del ejercicio graduado y la terapia cognitivo-conductual como tratamiento de elección para los pacientes con ME/CFS, y estableciendo como medidas el control del ritmo para evitar la reagudización del dolor, siendo, entre otros, la aplicación de frío o calor, fisioterapia, acupuntura, relajación y las técnicas de *neurofeedback*. Desde el abordaje farmacológico establecen naltrexona en dosis bajas (es el fármaco con más evidencia), inhibidores de recaptación de serotonina y noradrenalina (por ejemplo, duloxetina), amitriptilina, gabapentina, pregabalina, relajantes musculares (por ejemplo, ciclobenzaprina, tizanidina, baclofeno) y tramadol, entre otros, aunque sin evidencias.

Otros autores abogan por el uso de vitamina C intravenosa en altas dosis por todos sus efectos antioxidantes, antiinflamatorios, restauradores del endotelio e inmunomoduladores, aunque nuevamente no existen evidencias [13]. Nosotros, de manera rutinaria en estos pacientes, además del tratamiento con naltrexona a dosis bajas, realizamos un ensayo terapéutico con lidocaína intravenosa en base a que reduce la mieloperoxidasa de los neutrófilos en la sangre y el Cit-H3; esto tiene el potencial de atenuar una tormenta inmunológica asociada y además tiene gran capacidad de disminuir diferentes interleukinas inflamatorias y TNF, etc. [14,15].

En la revisión de Toogood y cols. se hace una extensa exposición de los potenciales tratamientos que se están investigando en este terreno, destacando entre otros el rintatolimod, que es un agonista restringido del receptor tipo Toll 3 (TLR3). La activación del TLR3 estimula la producción de interferones de tipo 1 y TNF- α y aumenta la función de las células NK (disminuidas en esta enfermedad); dispone de tres ensayos clínicos doble ciego, aleatorizados y controlados con placebo, y ha demostrado mejoras en varios parámetros, como la duración del ejercicio, el trabajo de ejercicio (consumo de oxígeno), el déficit cognitivo, las actividades de la vida diaria y la puntuación de rendimiento de Karnovsky en el 40 % de los pacientes, aunque de forma leve. Otros potenciales tratamientos es la naltrexona a dosis baja, que desinhibe el canal iónico TRPM3 y estimula la función de las células NK, probablemente a través de su antagonismo del receptor μ -opioide; el resultado es un alivio de la neuroinflamación y el dolor. Otros tratamientos potenciales en estudio son la ciclofosfamida, la metformina, la suplementación con KPAX002 (dosis bajas de metilfenidato acetil-L-carnitina, ácido α -lipoico y N-acetilcisteína) y del extracto de raíz *Myelophil*, ambos productos en estudio y cuya indicación sería en casos graves [7].

En conclusión, la COVID ha puesto de manifiesto la importancia de la encefalitis miálgica o síndrome de fatiga crónica. Su potencial incremento en los próximos años pone de manifiesto la necesidad de un abordaje desde las unidades de dolor entendiendo su compleji-

dad, buscando un enfoque multidisciplinar y multimodal, que permita al menos su recuperación funcional, y la necesidad de implementar vías de colaboración entre investigadores básicos y clínicos que intenten arrojar algo de luz sobre esta patología.

BIBLIOGRAFÍA

- Oronsky B, Larson C, Hammond TC, Oronsky A, Kesari S, Lybeck M, et al. A Review of Persistent Post-COVID Syndrome (PPCS). *Clin Rev Allergy Immunol*. 2021;1-9. DOI: 10.1007/s12016-021-08848-3.
- Alwan NA, Johnson L. Defining long COVID: Going back to the start. *Med (N Y)*. 2021;2(5):501-4.
- Ortona E, Buonsenso D, Carfi A, Malorni W; Long Covid Kids study group. Long COVID: an estrogen-associated autoimmune disease? *Cell Death Discov*. 2021;7(1):77.
- Salamanna F, Veronesi F, Martini L, Landini MP, Fini M. Post-COVID-19 Syndrome: The Persistent Symptoms at the Post-viral Stage of the Disease. A Systematic Review of the Current Data. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:653516.
- Cipollaro L, Giordano L, Padulo J, Oliva F, Maffulli N. Musculoskeletal symptoms in SARS-CoV-2 (COVID-19) patients. *J Orthop Surg Res*. 2020;15(1):178.
- Stavem K, Ghanima W, Olsen MK, Gilboe HM, Einvik G. Prevalence and Determinants of Fatigue after COVID-19 in Non-Hospitalized Subjects: A Population-Based Study. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(4):2030.
- Poenaru S, Abdallah SJ, Corrales-Medina V, Cowan J. COVID-19 and post-infectious myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: a narrative review. *Ther Adv Infect Dis*. 2021;8:20499361211009385.
- Mantovani E, Mariotto S, Gabbiani D, Dorelli G, Bozzetti S, Federico A, et al. Chronic fatigue syndrome: an emerging sequela in COVID-19 survivors? *J Neurovirol*. 2021;27(4):631-7.
- Carruthers BM, van de Sande MI, De Meirleir KL, Klimas NG, Broderick G, Mitchell T, et al. Myalgic encephalomyelitis: international consensus criteria. *J Intern Med*. 2011;270(4):327-38.
- Disser NP, De Micheli AJ, Schonk MM, Konnaris MA, Piacentini AN, Edon DL, et al. Musculoskeletal Consequences of COVID-19. *J Bone Joint Surg Am*. 2020;102(14):1197-204.
- Bateman L, Bested AC, Bonilla HF, Chheda BV, Chu L, Curtin JM, et al. Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: Essentials of Diagnosis and Management. *Mayo Clin Proc*. 2021;96(11):2861-78.
- US Institute of Medicine. Beyond Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: Redefining an Illness. Washington, DC de 2015: The National Academies Press; 2015.
- Vollbracht C, Kraft K. Feasibility of Vitamin C in the Treatment of Post Viral Fatigue with Focus on Long COVID, Based on a Systematic Review of IV Vitamin C on Fatigue. *Nutrients*. 2021;13(4):1154.
- Hirota K, Lambert DG. Anaesthesia-related drugs and SARS-CoV-2 infection. *Br J Anaesth*. 2021;127(1):e32-e34.
- van der Wal SE, van den Heuvel SA, Radema SA, van Berkum BF, Vaneker M, Steegers MA, et al. The in vitro mechanisms and in vivo efficacy of intravenous lidocaine on the neuroinflammatory response in acute and chronic pain. *Eur J Pain*. 2016;20(5):655-74.