

Fatiga crónica EM/SFC post-infecciosa en el síndrome post-COVID-19

Dra. Lourdes Reig (España)



Introducción

Se sugiere el término ‘Long COVID’ para definir diversos síntomas que persisten más allá de cuatro semanas después del inicio de los síntomas sugestivos de COVID-19¹⁻³.

Las crónicas describen pacientes con quejas como fatiga física severa, zumbidos en los oídos, niebla cerebral intermitente, palpitaciones, cambios de humor dramáticos,⁴⁻⁶ agotamiento neuroinmune post-esfuerzo⁷, insomnio, dificultad para leer, mialgia generalizada, piel seca, aumento de la ansiedad y otros síntomas que pueden llegar a ser muy limitantes⁸.

Entre ellos, se ha observado que una proporción de los pacientes afectados por COVID-19 pueden desarrollar un “síndrome post-COVID-19” severo, “sorprendentemente similar a la encefalomiélitis miálgica / síndrome de fatiga crónica” para diversos autores⁹, caracterizado por efectos adversos a largo plazo, como fatiga persistente, mialgia difusa, síntomas depresivos y sueño no reparador¹⁰⁻¹⁴. Estos síntomas de fatiga severa pueden durar más que la enfermedad aguda inicial, independientemente de la gravedad de la enfermedad inicial¹⁵.

Este síndrome ya fue descrito igualmente, después de la infección por coronavirus SARS¹⁶. Las tasas de fatiga post-COVID parecen mucho más altas que las informadas previamente después de una infección por EBV, fiebre Q o RRV en un intervalo similar¹⁷.

¿Qué es el síndrome de fatiga crónica EM/SFC?

La encefalomiелitis miálgica / síndrome de fatiga crónica (EM/SFC) está clasificado por la Organización Mundial de la Salud como un trastorno del sistema nervioso central¹⁸. Es una afección multisistémica, en la que los trastornos neurológicos se acompañan de sistemas inmunes, músculo-esqueléticos, endocrinos y cardiovasculares alterados¹⁹. La clínica se caracteriza por fatiga incapacitante e intolerancia al aumento de la actividad, así como una combinación de síntomas de los diversos sistemas afectados, asociado a anomalías inmunitarias compatibles con la activación de las vías inmunoinflamatorias²⁰: inflamación crónica de bajo grado, aumento de los niveles de estrés oxidativo y nitrosativo, reacciones autoinmunes, disfunción mitocondrial, disminución de la producción de ATP y otras alteraciones^{21,22}.

Entre los factores desencadenantes o de mantenimiento, se han considerado diferentes patógenos tales como virus de herpes, el virus de Epstein-Barr (EBV), Citomegalovirus, Borrelia, enterovirus y otros²³⁻²⁷. La infección inicial y la activación inmunitaria causadas por el patógeno, conducirían a un estado de activación inmunitaria periférica crónica que evoluciona incluso cuando la infección inicial ha sido eliminada^{14,26,28,29}.

Características inmunes de la fatiga crónica post-infecciosa y vínculos con la COVID

Reactivación/persistencia viral

Según diversos estudios, los patrones de anomalías en los marcadores inmunitarios observados en la EM/SFC, pueden ser compatibles con un síndrome de reactivación viral crónica³⁰.

COVID-19: Respecto a los síntomas crónicos posteriores a la COVID, el paso del tiempo podrá indicar si estos son causados por la persistencia del virus, por la reactivación del virus latente, reinfección o por una respuesta inmune hiperactiva, y si el SARS-CoV-2 causa daño irreparable en los órganos^{28,31}.

Niveles de citoquinas inflamatorias

Se ha sugerido que el SFC tiene orígenes neuroinmunológicos, donde la desregulación de citoquinas puede desempeñar un papel clave. En los pacientes con EM/SFC se evidencian, por ejemplo, aumentos de los niveles de citoquinas proinflamatorias, como la interleucina-1 y el TNF- α ³²⁻³⁴. La IL-1 es precisamente un mediador principal en las vías centrales de la fatiga³⁵. Asimismo, los niveles de IFN- γ marcadamente elevados están estrechamente asociado con la gravedad del SFC³⁶⁻³⁸.

COVID-19: En la infección por SARS-CoV-2, las investigaciones preclínicas y clínicas muestran una inducción significativa de citoquinas proinflamatorias como la IL-1, IL-6, TNF- α ³⁹. Una respuesta inflamatoria periférica ligada a la liberación y movilización de citoquinas proinflamatorias por las células inmunes puede producir síntomas neurológicos^{40,41}. Además, los estudios describen alteraciones en las vías de señalización mediadas por el interferón (IFN), caracterizadas por ausencia de IFN- β y baja producción/actividad de IFN- α . La señalización medida por interferón de tipo I es una parte crucial en la defensa innata contra las infecciones virales^{42,43}. Clínicamente, la deficiencia de IFN tipo I se asocia con hiperinflamación impulsada por NF- κ B y menor aclaramiento viral^{43,44}.

Disfunción mitocondrial y estrés oxidativo

En la fisiopatología de EM/SFC, la evidencia implica disfunción mitocondrial, fosforilación oxidativa alterada y niveles anormalmente altos de lactato⁴⁵⁻⁴⁹. Los niveles de estrés oxidativo y niveles de ciclooxigenasa-2 (COX-2) son significativamente más altos en pacientes con EM/SFC en comparación con controles sanos.

COVID-19: El SARS-CoV-2 es un coronavirus (+) ssARN. Los virus (+) ssARN modulan la dinámica y el metabolismo mitocondriales para evadir la respuesta inmune mediada por las mitocondrias con el fin de proliferar, y se apropian de estos procesos para su supervivencia⁵⁰. Los estudios más recientes indican que el SARS-CoV-2 parece secuestrar las mitocondrias para suprimir la inmunidad del huésped, pudiendo ser uno de los mecanismos esenciales que conducen a la COVID-19⁵¹. La infección por SARS-CoV-2 muestra una respuesta de autofagia alterada, activación de la inmunidad innata, aumento de los procesos de ROS y regulación a la baja de la función mitocondrial, manipulando las respuestas inmunitarias y el metabolismo para estimular su replicación^{50,52}. Asimismo, cabe destacar que de las múltiples citoquinas inflamatorias producidas por las células inmunes innatas durante la infección por SARS-COV-2 se encuentran el TNF- α y IFN- γ . El TNF- α es capaz de inhibir directamente la respiración mitocondrial al aumentar la permeabilidad de la membrana mitocondrial, lo que favorece la despolarización de esta y una mayor producción de ROS^{53,54}. Por su lado, el IFN- γ es capaz de inducir la producción de ROS y promover la degradación del triptófano, lo que está ligado con fatiga y depresión⁵⁵⁻⁵⁷.

Células inmunitarias

En los pacientes con EM/SFC se describen poblaciones de células asesinas naturales (NK) con capacidad funcional/citotóxica alterada, siendo esta la anomalía inmunológica detectada más constante en comparación con los controles normales⁵⁸. En este grupo de pacientes, el IFN- α , importante modulador del sistema inmune y de la actividad de las células NK, podría tener un efecto significativo sobre la calidad de vida⁵⁹⁻⁶¹. Al mismo tiempo, los aumentos significativos en las células T reguladoras (Tregs) en pacientes con EM/SFC sugiere un aumento en la supresión ejercida por las Treg, entre otros pudiendo suprimir las respuestas efectoras mediadas por las células NK, lo que en parte explicaría la capacidad citotóxica reducida de estas células observada en pacientes con EM/SFC^{62,63,64}.

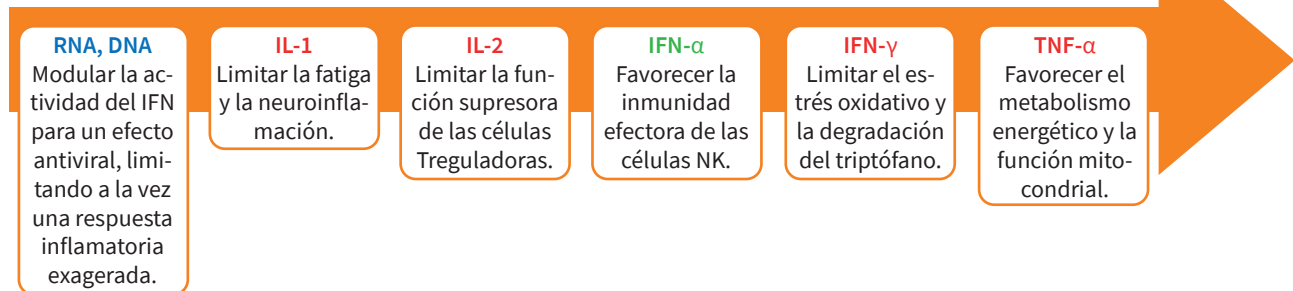
COVID-19: Las células asesinas naturales (NK) son esenciales para el control de las infecciones virales. Múltiples estudios han encontrado que los pacientes infectados con SARS-CoV-2 tienen un número significativamente menor de células T NK y CD8 +, y que estas células muestran un fenotipo funcionalmente agotado. El deterioro funcional de las células NK se correlaciona, por tanto, con la persistencia del SARS-CoV-2^{42,65}. Por otro lado, se ha visto que las células Treg aumentan en sangre periférica de pacientes de COVID-19 con enfermedad grave, y persisten moderadamente aumentadas en pacientes convalecientes. La presencia de células Treg puede desempeñar papeles nefastos en la COVID-19, suprimiendo las respuestas de las células T.

Microinmunoterapia en la estrategia terapéutica frente a la COVID

Con millones de personas infectadas actualmente por el SARS-CoV-2, o habiendo pasado la enfermedad, los estudios actuales ya no se centran únicamente en seguir investigando la mejor forma de hacer frente a la infección, sino también de entender las consecuencias deletéreas que puede

causar en el organismo a medio y largo plazo. Se está viendo que tanto en los casos graves como los casos leves de COVID se puede dar una respuesta hiperinflamatoria, caracterizada por elevados niveles de mediadores inflamatorios y una respuesta antiviral disminuida. En este sentido, en base a los mecanismos patológicos asociados a la COVID-19 descritos anteriormente, la **fórmula de microimmunoterapia XFS** podría, por su composición y sus dianas de inmunoregulación secuencial específicas así como a la amplia experiencia clínica con esta fórmula en cuadros de fatiga crónica post-viral/estados de hiperactividad inmunitaria post-infecciosa, ser de interés como enfoque terapéutico de apoyo en casos de fatiga EM/SFC en pacientes de Long COVID.

Figura 1. Objetivos secuenciales de interés de la fórmula XFS en la COVID



Resumen

Monitorizar el estado inmunitario de los pacientes, tanto en casos leves como graves y realizar analíticas de seguimiento específicas debe ser parte fundamental de cualquier estrategia terapéutica post-COVID. Pese a que no existen tratamientos específicos estandarizados para la COVID persistente, según la sintomatología del paciente es posible utilizar la microimmunoterapia como apoyo inmunitario, enmarcada dentro de un plan de tratamiento. Cabe señalar que en la actualidad no existen datos sobre los efectos específicos de la fórmula XFS en el tratamiento de pacientes post-COVID-19. La elección de cada fórmula de microimmunoterapia dependerá, por tanto, siempre del caso particular del paciente y de la experiencia del prescriptor.

Bibliografía

1. Perego E, Callard F, Stras L, Melville-Jóhannesson B, Pope R, Alwan NA. Why the Patient-Made Term “Long Covid” is needed. Wellcome Open Res. 2020;5(224):224.
2. World Health Organization: Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). [https://www.who.int/publications/i/item/report-of-the-who-china-joint-mission-on-coronavirus-disease-2019-\(covid-19\)](https://www.who.int/publications/i/item/report-of-the-who-china-joint-mission-on-coronavirus-disease-2019-(covid-19)). Accessed January 24, 2021.
3. Response EWG for EE. [The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) in China]. Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi. 2020;41(2):145-151.
4. Yelin D, Wirtheim E, Vetter P, et al. Long-term consequences of COVID-19: research needs. Lancet Infect Dis. 2020;20(10):1115-1117.
5. Rayner C, Lokugamage AU, Molohia M. Covid-19: Prolonged and relapsing course of illness has implications for returning workers. The BMJ opinion. <https://blogs.bmj.com/bmj/2020/06/23/covid-19-prolonged-and-relapsing-course-of-illness-has-implications-for-returning-workers/>. Published June 23, 2020. Accessed January 24, 2021.
6. Carfi A, Bernabei R, Landi F, Group for the GAC-19 P-ACS. Persistent Symptoms in Patients After Acute COVID-19. JAMA. 2020;324(6):603-605.
7. Carruthers BM, Van de Sande MI, De Meirleir KL, et al. Myalgic encephalomyelitis: International Consensus Criteria. J Intern Med. 2011;270(4):327-338.
8. Phillips S, Cullen S. Development of a measure of symptoms in chronic fatigue syndrome: The profile of fatigue-related symptoms (pfrs). Psychol Health. 1992;7(1):27-43.
9. Fox M. (14) Coronavirus may cause fatigue syndrome, Fauci says. CNN. https://edition.cnn.com/world/live-news/coronavirus-pandemic-07-09-20-intl/h_5125152a01f8c98d362cf15d6860ab37. Published July 9, 2020. Accessed January 24, 2021.
10. 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;144:110055.

11. Wostyn P. COVID-19 and chronic fatigue syndrome: Is the worst yet to come? *Med Hypotheses*. 2021;146:110469.
12. Williams FMK, Muirhead N, Pariente C. Covid-19 and chronic fatigue. *BMJ*. 2020;370:m2922.
13. Wilson C. Concern coronavirus may trigger post-viral fatigue syndromes. *New Sci*. 2020;246(3278):10-11.
14. Bansal AS, Bradley AS, Bishop KN, Kiani-Alikhan S, Ford B. Chronic fatigue syndrome, the immune system and viral infection. *Brain Behav Immun*. 2012;26(1):24-31.
15. Townsend L, Dyer AH, Jones K, et al. Persistent fatigue following SARS-CoV-2 infection is common and independent of severity of initial infection. *PLoS One*. 2020;15(11):e0240784-e0240784.
16. 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;11.
17. Hickie I, Davenport T, Wakefield D, et al. Post-infective and chronic fatigue syndromes precipitated by viral and non-viral pathogens: Prospective cohort study. *Br Med J*. 2006;333(7568):575-578.
18. Morris G, Maes M. A neuro-immune model of Myalgic Encephalomyelitis/Chronic fatigue syndrome. *Metab Brain Dis*. 2013;28(4):523-540.
19. Jason LA, Corradi K, Torres-Harding S, Taylor RR, King C. Chronic fatigue syndrome: The need for subtypes. *Neuropsychol Rev*. 2005;15(1):29-58.
20. Rivas JL, Palencia T, Fernández G, García M. Association of T and NK cell phenotype with the diagnosis of myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS). *Front Immunol*. 2018;9.
21. Morris G, Maes M. Oxidative and Nitrosative Stress and Immune-Inflammatory Pathways in Patients with Myalgic Encephalomyelitis (ME)/Chronic Fatigue Syndrome (CFS). *Curr Neuropharmacol*. 2014;12(2):168-185.
22. Fukuda K. The Chronic Fatigue Syndrome: A Comprehensive Approach to Its Definition and Study. *Ann Intern Med*. 1994;121(12):953.
23. Cameron B, Flamand L, Juwana H, et al. Serological and virological investigation of the role of the herpesviruses EBV, CMV and HHV-6 in post-infective fatigue syndrome. *J Med Virol*. 2010;82(10):1684-1688.
24. Chia JKS. The role of enterovirus in chronic fatigue syndrome. *J Clin Pathol*. 2005;58(11):1126-1132.
25. Seishima M, Mizutani Y, Shibuya Y, Arakawa C. Chronic fatigue syndrome after human parvovirus B19 infection without persistent viremia. *Dermatology*. 2008;216(4):341-346.
26. Patrick DM, Miller RR, Gardy JL, et al. Lyme Disease Diagnosed by Alternative Methods: A Phenotype Similar to That of Chronic Fatigue Syndrome. *Clin Infect Dis*. 2015;61(7):1084-1091.
27. Ho-Yen DO. Toxoplasmosis. *Medicine (Baltimore)*. 2009;37(12):665-667.
28. Outhoff K. Sick and tired of COVID-19: long haulers and post viral (fatigue) syndromes. *South African Gen Pract*. October 2020:132-133.
27. Ho-Yen DO. Toxoplasmosis. *Medicine (Baltimore)*. 2009;37(12):665-667.
28. Outhoff K. Sick and tired of COVID-19: long haulers and post viral (fatigue) syndromes. *South African Gen Pract*. October 2020:132-133.
29. Nijs J, Meeus M, van Oosterwijck J, et al. In the mind or in the brain? Scientific evidence for central sensitisation in chronic fatigue syndrome. *Eur J Clin Invest*. 2012;42(2):203-212.
30. Klimas NG, Salvato FR, Morgan R, Fletcher MA. Immunologic abnormalities in chronic fatigue syndrome. *J Clin Microbiol*. 1990;28(6):1403-1410.
31. Alizargar J. Risk of reactivation or reinfection of novel coronavirus (COVID-19). *J Formos Med Assoc*. 2020;119(6):1123.
32. Maes M, Twisk FNM, Johnson C. Myalgic Encephalomyelitis (ME), Chronic Fatigue Syndrome (CFS), and Chronic Fatigue (CF) are distinguished accurately: Results of supervised learning techniques applied on clinical and inflammatory data. *Psychiatry Res*. 2012;200(2-3):754-760.
33. Maes M, Twisk FNM, Kubera M, Ringel K. Evidence for inflammation and activation of cell-mediated immunity in Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS): Increased interleukin-1, tumor necrosis factor- α , PMN-elastase, lysozyme and neopterin. *J Affect Disord*. 2012;136(3):933-939.
34. Maes M, Twisk FNM, Ringel K. Inflammatory and cell-mediated immune biomarkers in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome and depression: Inflammatory markers are higher in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome than in depression. *Psychother Psychosom*. 2012;81(5):286-295.
35. Yadlapati S, Efthimiou P. Impact of IL-1 inhibition on fatigue associated with autoinflammatory syndromes. *Mod Rheumatol*. 2016;26(1):3-8.
36. Horning M, Montoya JG, Klimas NG, et al. Distinct plasma immune signatures in ME/CFS are present early in the course of illness. *Sci Adv*. 2015;1(1).
37. Montoya M, Schiavoni G, Mattei F, et al. Type I interferons produced by dendritic cells promote their phenotypic and functional activation. 2019;99(9):3263-3272.
38. Kerr JR, Tyrrell DAJ. Cytokines in parvovirus b19 infection as an aid to understanding chronic fatigue syndrome. *Curr Pain Headache Rep*. 2003;7(5):333-341.
39. Taefehshokr N, Taefehshokr S, Hemmat N, Heit B. Covid-19: Perspectives on Innate Immune Evasion. *Front Immunol*. 2020;11:2549.
40. Murta V, Villarreal A, Ramos AJ, De Robertis E. SARS-CoV-2 impact on the Central Nervous System: Are astrocytes and microglia main players or merely bystanders? 23. June 2020.
41. Miller AH, Haroon E, Raison CL, Felger JC. Cytokine targets in the brain: Impact on neurotransmitters and neurocircuits. *Depress Anxiety*. 2013;30(4):297-306.
42. Zheng M, Gao Y, Wang G, et al. Functional exhaustion of antiviral lymphocytes in COVID-19 patients. *Cell Mol Immunol*. 2020;17(5):533-535.
43. Hadjadj J, Yatim N, Barnabei L, et al. Impaired type I interferon activity and inflammatory responses in severe COVID-19 patients. *Science (80-)*. 2020;369(6504):718- 724.

44. Brenu EW, Hardcastle SL, Atkinson GM, et al. Natural killer cells in patients with severe chronic fatigue syndrome. *Autoimmun Highlights*. 2013;4(3):69-80.
45. Myhill S, Booth NE, McLaren-Howard J. Chronic fatigue syndrome and mitochondrial dysfunction. *Int J Clin Exp Med*. 2009;2(1):1-16.
46. Armstrong CW, Mcgregor NR, Lewis DP, Butt HL, Gooley PR. Metabolic Profiling Reveals Anomalous Energy Metabolism and Oxidative Stress Pathways in Chronic Fatigue Syndrome Patients. *MetaboLights*. <http://www.ebi.ac.uk/metabolights>. Accessed January 24, 2021.
47. Kennedy G, Spence VA, McLaren M, Hill A, Underwood C, Belch JJF. Oxidative stress levels are raised in chronic fatigue syndrome and are associated with clinical symptoms. *Free Radic Biol Med*. 2005;39(5):584-589.
48. Booth NE, Myhill S, McLaren-Howard. Mitochondrial dysfunction and the pathophysiology of Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS) . *Int J Clin Exp Med* . 2012;5(3):208-220.
49. Behan WMH, More IAR, Behan PO. Mitochondrial abnormalities in the postviral fatigue syndrome. *Acta Neuropathol*. 1991;83(1):61-65.
50. Gatti P, Ilamathi HS, Todkar K, Germain M. Mitochondria Targeted Viral Replication and Survival Strategies-Prospective on SARS-CoV-2. *Front Pharmacol*. 2020;11:578599.
51. Singh KK, Chaubey G, Chen JY, Suravajhala P. Decoding SARS-CoV-2 hijacking of host mitochondria in COVID-19 pathogenesis. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2020;319:258-267.
52. Singh M, Bansal V, Feschotte C. A single-cell RNA expression map of human coronavirus entry factors. *Cell Rep*. May 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.05.08.084806>. Accessed January 24, 2021.
53. Moss RB, Mercandetti A, Vojdani A. TNF- α and chronic fatigue syndrome. *J Clin Immunol*. 1999;19(5):314-316.
54. Doll DN, Rellick SL, Barr TL, Ren X, Simpkins JW. Rapid mitochondrial dysfunction mediates TNF-alpha-induced neurotoxicity. *J Neurochem*. 2015;132(4):443-451.
55. Rakshit S, Chandrasekar BS, Saha B, Victor ES, Majumdar S, Nandi D. Interferon-gamma induced cell death: Regulation and contributions of nitric oxide, cJun N-terminal kinase, reactive oxygen species and peroxynitrite. *Biochim Biophys Acta - Mol Cell Res*. 2014;1843(11):2645-2661.
56. Widner B, Ledochowski M, Fuchs D. Interferon gama induced Tryptophan Degradation Neuropsychiatric and Immunological Consequences. *Curr Drug Metab*. 2005;1(2):193-204.
57. Wirleitner B, Neurauter G, Schrocksnadel K, Frick B, Fuchs D. Interferon- γ -Induced Conversion of Tryptophan: Immunologic and Neuropsychiatric Aspects. *Curr Med Chem*. 2005;10(16):1581-1591.
58. Brenu EW, van Driel ML, Staines DR, et al. Longitudinal investigation of natural killer cells and cytokines in chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis. *J Transl Med*. 2012;10(1).
59. See D, Tilles J. Alpha Interferon Treatment of Patients with Chronic Fatigue Syndrome. *Immunol Invest*. 2009;25:153-164.
60. Gerlach N, Gibbert K, Alter C, et al. Anti-retroviral effects of type I IFN subtypes in vivo. *Eur J Immunol*. 2009;39(1):136-146.
61. Gidlund M, Örn A, Wigzell H, Senik A, Gresser I. Enhanced NK cell activity in mice injected with interferon and interferon inducers. *Nature*. 1978;273(5665):759-761.
62. Brenu EW, van Driel ML, Staines DR, et al. Immunological abnormalities as potential biomarkers in Chronic Fatigue Syndrome/Myalgic Encephalomyelitis. *J Transl Med*. 2011;9.
63. Zhang C, Wang X mei, Li S ran, et al. NKG2A is a NK cell exhaustion checkpoint for HCV persistence. *Nat Commun*. 2019;10(1):1-11.
64. Littwitz-Salomon E, Akhmetzyanova I, Vallet C, Francois S, Dittmer U, Gibbert K. Activated regulatory T cells suppress effector NK cell responses by an IL-2-mediated mechanism during an acute retroviral infection. *Retrovirology* (2015) 12:66.
65. Galván-Peña S, Leon J, Chowdhary K, et al. Profound Treg perturbations correlate with COVID-19 severity. *bioRxiv*. January 2020:2020.12.11.416180.