



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
SECRETARÍA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE REHABILITACIÓN
Luis Guillermo Ibarra Ibarra

ESPECIALIDAD EN:
Medicina de Rehabilitación

***“Relación de las pruebas electrofisiológicas
autonómicas con síntomas de fatiga en pacientes
con antecedente de COVID-19”***

T E S I S

PARA OBTENER EL GRADO DE
MÉDICO ESPECIALISTA EN:
MEDICINA DE REHABILITACIÓN

P R E S E N T A:
Daniel Hyun Kim Morales

PROFESOR TITULAR
Dr. Roberto Coronado Zarco

DIRECTOR DE TESIS
Dr. Julio J Macias Gallardo



Ciudad de México

Junio 2023



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

DR. ROBERTO CORONADO ZARCO
PROFESOR TITULAR

DR. JULIO J MACIAS GALLARDO
DIRECTOR Y ASESOR DE TESIS

DRA. MATILDE L. ENRÍQUEZ SANDOVAL
DIRECTORA DE EDUCACIÓN EN SALUD

DR. HUMBERTO VARGAS FLORES
SUBDIRECCIÓN DE EDUCACIÓN MÉDICA

DR. ROGELIO SANDOVAL VEGA GIL
JEFE DEL SERVICIO DE EDUCACIÓN MÉDICA DE POSGRADO

Índice

	Página
<i>Resumen.</i>	4
<i>Introducción.</i>	5
<i>Objetivos</i>	7
<i>Hipótesis</i>	8
<i>Marco teórico.</i>	9
<i>Justificación.</i>	14
<i>Planteamiento del problema.</i>	15
<i>Material y métodos.</i>	17
<i>Resultados.</i>	21
<i>Discusión.</i>	25
<i>Conclusión.</i>	29
<i>Bibliografía</i>	30
<i>Anexos.</i>	32

Resumen

Introducción: El síndrome de COVID prolongado se define como aquella infección por el virus SARS-Cov-2 que persiste por más 3 meses. La fatiga es uno de los síntomas de mayor relevancia en el COVID prolongado. Un daño del sistema nervioso autónomo y/o una alteración en los mecanismos que regulan la percepción de hipoxia podrían participar en la fisiopatología de la fatiga. **Objetivo:** Analizar la prevalencia de fatiga en pacientes con antecedente de infección por SARS-CoV-2 en 2020 y estudiar su relación con la variabilidad de la frecuencia cardíaca (VFC). **Metodología:** Se realizó un estudio observacional, longitudinal, descriptivo y analítico. Se evaluaron 18 pacientes (edad media 54.7 años, min 24 max 69,), 9 mujeres y 9 hombres. Se incluyeron pacientes que reportaron saturaciones de oxígeno menores a 90% en algún momento en reposo o durante una prueba de caminata de 6 minutos en el período agudo de la enfermedad. Se realizaron pruebas de VFC (en reposo, respiración rítmica y ortostatismo), velocidades de conducción nerviosa (VCN), respuesta simpática cutánea 3-4 semanas después de la PCR. Dos años después se realizó un cuestionario telefónico para conocer la prevalencia de fatiga en estos pacientes, se utilizó la escala de severidad de fatiga (FSS). **Resultados:** 18 pacientes fueron seguidos a los 24 meses, de los cuales 13 (72%) refirieron haber presentado síntomas de fatiga crónica en algún momento post-infección. Hasta el momento de la entrevista, 8 (44%) pacientes refirieron tener síntomas de fatiga que interferían con sus actividades diarias. FSS: 40,4 (min 32; max 59). Todos los pacientes presentaron VCN y respuesta simpática cutánea normales en la visita basal. **Conclusion:** La prevalencia de fatiga en pacientes post-infección de SARS CoV-2 fue del 72%. En nuestro estudio la fatiga ha persistido en el 45% de los pacientes incluso 2 años después de la infección inicial. La severidad de la fatiga está relacionada con el funcionamiento de reflejos cardiorespiratorios mediados por vías autonómicas periféricas o centrales.

Palabras clave: COVID prolongado, fatiga, hipoxia silente, disautonomía.

Abreviaciones: FSS-Escala de severidad de fatiga, VFC-variabilidad de la frecuencia cardíaca, VCN-velocidades de conducción nerviosa, PCR-reacción en cadena de la polimerasa, RR-respiración rítmica, E-I índice espiración inspiración, SNA-sistema nervioso autónomo.

Introducción

De manera global se han reportado más de 160 millones de casos confirmados de COVID-19 y más de 3 millones de muertes. La mayoría de las personas cursan con enfermedad leve a moderada; aproximadamente 10-15% de los pacientes desarrollan enfermedad severa y 5% desarrollan enfermedad crítica. El período de recuperación posterior a una infección por COVID-19 es de 2 a 3 semanas, dependiendo de la severidad de los síntomas. Sin embargo, independientemente de la severidad durante la infección aguda, se ha reportado que 1 de cada 5 pacientes pueden exhibir síntomas durante 5 semanas o más; mientras 1 de cada 10 pacientes puede presentar síntomas que persistan 12 semanas o más. [1]

La guía del Instituto Nacional del Reino Unido para la Excelencia en Salud y Atención (NICE) establece que el COVID prolongado abarca infección por COVID-19 sintomática en curso (donde los síntomas duran de 4 a 12 semanas) y el síndrome post-COVID-19 o COVID prolongado (cuando los síntomas persisten más de 12 semanas en ausencia de un diagnóstico alternativo). [1]

La fatiga es uno de los síntomas más prevalentes posterior a la recuperación de un cuadro agudo por COVID-19. En general, aunque todavía se está estudiando la prevalencia exacta de la fatiga en el síndrome de covid prolongado, la investigación sugiere que es un síntoma significativo y potencialmente debilitante para muchas personas. Dentro de los posibles factores para explicar la fatiga crónica algunos autores lo atribuyen a alteraciones en sistema nervioso central y en el sistema musculoesquelético, además de factores psicosociales. Esto subraya la importancia de la investigación continua y los esfuerzos de atención médica para comprender mejor y abordar los efectos a largo plazo de COVID-19. [2][3]

Los antecedentes de brotes por coronavirus de SARS-CoV de 2002 ,de SARS-MERS de 2012, y SARS CoV2 2020 reportaron manifestaciones neurológicas en pacientes infectados. Se ha propuesto que el coronavirus tiene un potencial neurotrópico, con capacidad de generar respuesta inflamatoria o inmunológica y manifestando alteraciones neurológicas centrales y/o periféricas. La fatiga se ha propuesto como una de estas manifestaciones neurológicas.

Objetivos

Objetivo general:

Analizar la prevalencia de fatiga en pacientes con antecedente de infección por SARS-CoV-2 en el año 2020 , y estudiar su relación con la variabilidad de la frecuencia cardíaca.

Objetivos específicos:

-Estudiar la prevalencia a dos años, de síntomas de fatiga en una cohorte de pacientes que presentaron infección por SARS-Cov-2 sintomática y presentaron desaturación de oxígeno en la fase aguda de la enfermedad.

-Buscar si hay correlación entre variabilidad de la frecuencia cardíaca en reposo, en respiración rítmica y ortostatismo con la severidad de los síntomas de fatiga utilizando la escala de FSS.

Hipótesis

La variabilidad en la frecuencia cardiaca en el período sintomático se asociará con la presencia de síntomas de fatiga en la evolución de los pacientes post-infección COVID-19.

Marco teórico

Fatiga y COVID-19

La fatiga y disnea son de los síntomas más prevalentes posterior a la recuperación de un cuadro agudo por COVID-19. La fatiga es algo más profundo que estar cansado, es un estado de agotamiento incesante y un estado de sentirse agotado, sin motivación ni concentración. [2]

Dentro de los posibles mecanismos para explicar la fatiga crónica. Algunos autores la atribuyen a una alteración de la comunicación en las vías de respuesta inflamatoria. Es probable que en el desarrollo de la fatiga post-COVID intervengan diferentes factores, tanto centrales como periféricos. A nivel central, se ha descrito una congestión del sistema glinfático, con acumulación tóxica dentro del sistema nervioso central, causada por una mayor resistencia al drenaje del líquido cefalorraquídeo a través de la placa cribosa como consecuencia del daño de las neuronas olfatorias. El estado proinflamatorio crónico a nivel del sistema nervioso central y en la unión neuromuscular; así como el daño directo al sarcolema del músculo esquelético junto con la atrofia muscular pueden contribuir a la fatiga [2].

La estrecha asociación entre la fatiga por COVID con síntomas cognitivos y trastornos del sueño implica una fisiopatología común. Se ha propuesto una etiología multifactorial para fatiga prolongada y describen 4 mecanismos hipotéticos: neurocognitivos, psicosociales, neuromusculares y cardiopulmonares. En cuanto a los factores neurocognitivos y psicosociales se propuso una asociación significativa entre la calidad del sueño y depresión con fatiga prolongada. Las cuales valoraron mediante índice de calidad del sueño de Pittsburgh y escala de somnolencia de Epworth; y el cuestionario de salud "PHQ-9". Los trastornos del sueño y la mala calidad del sueño se han sugerido como factores de riesgo para fibromialgia y otros síndromes de dolor crónico. En consecuencia, es posible que las

personas con una peor calidad del sueño tengan un mayor riesgo de fatiga prolongada por COVID. La depresión estuvo presente en la mayoría de las personas con fatiga prolongada por COVID, y también es frecuente su asociación con una peor calidad del sueño. Se ha sugerido la interacción del sistema nervioso autónomo con varios factores estresantes y desequilibrios inmunitarios es la fisiopatología que conduce a la depresión. Los trastornos del sueño y los trastornos del estado de ánimo podrían interactuar con la disfunción autonómica prolongada de COVID para agravar la fatiga. [4]

Se han realizado varios estudios que han examinado la prevalencia de la fatiga en personas con síndrome COVID prolongado. Un estudio publicado en 2020 descubrió que de 143 personas con síndrome COVID prolongado, el 55 % informó de fatiga persistente durante una media de 10 meses después de la infección inicial. [5]

Otro estudio publicado en "The Lancet" en enero de 2021 descubrió que de 1733 personas con síndrome COVID prolongado, el 63 % informaba de fatiga como uno de sus síntomas principales. [6]

La escala de severidad de fatiga (*FSS: Fatigue Severity Scale*) es una herramienta habitual para evaluar la gravedad de la fatiga en diversas afecciones (por ejemplo, el síndrome de fatiga crónica y la esclerosis múltiple). Consta de nueve elementos que piden a las personas que califiquen la gravedad de su fatiga y su impacto en sus actividades cotidianas. Las puntuaciones de la FSS varían de 1 (sin fatiga) a 7 (fatiga grave). Las formas de puntuación más habituales son: A) Obtener un puntaje total con los puntos de corte de 0 a 21 para fatiga leve, 22 a 35 para fatiga moderada y 36 a 63 para fatiga severa. B) Obtener una media de todas las puntuaciones (siendo la puntuación mínima 1 y la máxima 7), y el punto de corte es una puntuación de 4 o más para considerarse indicativa de fatiga severa. [7]

Naik et al utilizaron la FSS para evaluar la fatiga en dos grupos de pacientes con síntomas persistentes tras la infección por COVID-19, los que estaban hospitalizados (n=548) y el grupo no hospitalizado (n=546). La puntuación media del FSS en el grupo hospitalizado fue de 4,4 y de 5,2 en el grupo no hospitalizado [8].

En un estudio publicado en la revista *Journal of Central Nervous System Disease*, los investigadores utilizaron el FSS para evaluar la fatiga en personas con síndrome Post-COVID-19. El estudio incluyó a 42 pacientes y la puntuación media de la FSS fue de 5,5, y no estaba relacionada con la edad, el sexo o la gravedad del COVID-19 [9].

Hipoxia silente

Algunos investigadores en etapas iniciales de la pandemia consideraron un posible daño a nivel del sistema nervioso autónomo, en las vías que regulan la percepción de la hipoxia y la generación de disnea o en el núcleo del tracto solitario [10]. La neuroinvasión por SARS-CoV-2 del núcleo del tracto solitario u otros núcleos autonómicos también podría haber afectado las respuestas autonómicas eferentes a los cambios de la presión arterial.

Para aquellos pacientes que presentaron hipoxemia sin síntomas de disnea se utilizó el término de "hipoxemia silente o silenciosa". En la cual participan varios mecanismos como alteración en la regulación de la perfusión o un desequilibrio entre la actividad fibrinolítica y procoagulante. [11]

Ambas ramas del sistema nervioso autónomo (simpática y parasimpática) ayudan a mediar las respuestas proinflamatorias y antiinflamatorias. El sistema nervioso simpático ayuda a facilitar una respuesta proinflamatoria aumentando la frecuencia cardíaca, la presión sanguínea, el flujo linfático y la captación de antígenos, y movilizando fuentes ricas en energía a través de la lipólisis, la glucogenólisis y la gluconeogénesis. [12] Este estado

proinflamatorio mediado por el SNA podría estar asociado con las diferentes manifestaciones sistémicas del COVID-19, incluidas la fatiga.

Disautonomías

La disautonomía se caracteriza por desequilibrio o fallo en la actividad de los componentes simpáticos o parasimpáticos del SNA. Se puede presentar con numerosos síntomas clínicos, como fatiga, presión arterial lábil, hipotensión ortostática, disfunción de la variabilidad de la frecuencia cardíaca, impotencia, disfunción de la vejiga y deterioro de la función intestinal.

La fatiga es una de las principales manifestaciones clínicas posiblemente asociado a disautonomía en pacientes con COVID-19. Las infecciones víricas suelen desencadenar alteraciones del control autonómico, como la reducción de la variabilidad de la frecuencia cardíaca o la hipotensión ortostática [12].

Uno de los mecanismos propuestos para el deterioro de las respuestas autónomas eferentes en COVID-19 incluye la neuroinvasión directa de los ganglios autónomos periféricos y de los núcleos del sistema nervioso central (SNC) que expresan receptores ACE2 [13, 14].

Variabilidad de la frecuencia cardíaca

La medición de la variabilidad de la frecuencia cardíaca (VFC) es un método de uso común para la monitorización cardiovascular en participantes sanos, atletas y pacientes cardiovasculares. La VFC está relacionada principalmente con los niveles emocional, social, cognitivo y de salud. La VFC es una herramienta útil y accesible para la valoración de las ramas simpática y parasimpática del SNA y, por tanto, de la disautonomía.

Las pruebas que se utilizan para medir la variabilidad de la frecuencia cardiaca son:

- Respuesta cardiaca ante la respiración profunda: Durante la respiración la frecuencia cardiaca varía por un proceso mediado por el sistema nervioso parasimpático, a través del nervio vago. Con la respiración profunda el intervalo R-R toma forma de una onda sinusoidal que se alarga con la inspiración y se acorta con la espiración. Para realizar esta prueba se coloca en posición de sentado y se le solicita que realice inspiraciones y espiraciones profundas de 5 segundos cada una, con lo que se obtienen 6 respiraciones por minuto. Se mide la diferencia entre el intervalo R-R máximo y la media de las diferencias durante 3 ciclos respiratorios sucesivos da el intervalo R-R máximo menos mínimo (E-I).
- Respuesta cardiaca al ortostatismo: Con los cambios de una postura de decúbito supino a sedestación o de esta última a bipedestación ocurre un rápido incremento de la frecuencia cardiaca; en sujetos normales el máximo incremento sucede alrededor de los 15 segundos posteriores a la bipedestación, seguida de una reducción posterior hasta producirse una bradicardia relativa a los 30 segundos. Como parte del protocolo de estudio también se registra la variabilidad de la frecuencia cardiaca durante el reposo durante un minuto.

En personas sanas las variabilidades son amplias, de aproximadamente 13 latidos por minuto en respiración profunda, y 10 a 15 latidos por minuto en la prueba de ortostatismo. Sin embargo, en la práctica clínica se utilizan índices, como es el índice de inspiración y espiración, el índice 30:15 y el índice de variabilidad de la frecuencia cardiaca en reposo, de los cuales ya existen valores establecidos en el área de neurofisiología para valorarse como normal o anormal; y estos son los valores que utilizamos en este estudio.

[15]

Justificación

La fatiga es uno de los síntomas más comunes y debilitantes experimentados por los pacientes post-infección de COVID-19. Numerosos estudios han informado de una prevalencia alta de fatiga persistente en estos pacientes, que puede durar semanas o incluso meses después de la recuperación de la enfermedad aguda. Se estima que entre el 50% y el 80% de los pacientes post-COVID-19 experimentan fatiga, lo que indica una carga significativa en la salud y la calidad de vida de estos individuos. Esta alta prevalencia de fatiga post-infección destaca la importancia de comprender y abordar los factores subyacentes que contribuyen a este síntoma persistente, con el objetivo de desarrollar intervenciones efectivas para aliviar la fatiga y mejorar la recuperación global de los pacientes.

Por esta razón, y dado el impacto global de la pandemia, resulta de vital importancia estudiar la relación entre los procesos involucrados a nivel respiratorio y neurológico en COVID-19 para generar un mayor conocimiento de la fisiopatología de esta enfermedad y probablemente contribuir a generar opciones de tratamiento. Así como una mejor toma de decisiones que repercuta favorablemente en el pronóstico de la enfermedad.

Planteamiento del problema

El virus SARS-CoV-2 es causa de diferentes tipos de secuelas que conforman el síndrome de COVID prolongado, una de las principales secuelas es la fatiga. Una posible afectación en los mecanismos de regulación del oxígeno podría contribuir a la fatiga crónica en pacientes post-infección por COVID-19.

La inflamación sistémica y daño a los vasos sanguíneos, puede afectar la entrega de oxígeno a los tejidos periféricos. Esto puede resultar en una disminución de la cantidad de oxígeno disponible para las células musculares y otros tejidos, contribuyendo a la fatiga. De igual manera se han reportado alteraciones en la función autónoma y en los sistemas de regulación cardiovascular. Esto puede manifestarse en una disminución de la capacidad de respuesta del sistema cardiovascular a las demandas del ejercicio y una alteración en la distribución del flujo sanguíneo. Se ha sugerido que la afectación del sistema nervioso central, como la disfunción de las vías neurales involucradas en la regulación de la fatiga y el control de la energía, podría contribuir a la fatiga crónica en los pacientes post-infección por COVID-19.

En resumen, la fatiga crónica en pacientes post-infección por COVID-19 puede estar relacionada con la disfunción del sistema respiratorio y cardiovascular, la inflamación sistémica, las alteraciones en la función autónoma o la afectación del sistema nervioso central. Estas alteraciones pueden afectar la captación, transporte y entrega de oxígeno a los tejidos, lo que conduce a la fatiga persistente y la limitación de la actividad física en estos pacientes.

Por ello, consideramos necesario evaluar la utilidad de las herramientas diagnósticas del sistema nervioso autónomo disponibles y su relación con los síntomas asociados a la secuelas de infección por SARS-COV-2. En este sentido, sugerimos buscar posibles asociaciones entre los resultados de estudios electrodiagnósticos autonómicos y

síntomas agudos y crónicos derivados de esta enfermedad. Nos planteamos la siguiente pregunta principal:

- ¿Puede asociarse la variabilidad de la frecuencia cardiaca con persistencia de fatiga en pacientes con COVID prolongado?

Material y métodos

Metodología

Diseño del estudio: Observacional, longitudinal, descriptivo y analítico.

Descripción del universo de trabajo: Se llevaron a cabo pruebas autonómicas y una escala de severidad de fatiga en pacientes que tuvieron una infección confirmada por SARS-CoV-2 mediante la prueba de RT-PCR y que cumplieron con la definición operacional de un caso probable de infección por el virus SARS-CoV-2, según los criterios establecidos por la Organización Panamericana de la Salud y la Organización Mundial de la Salud [22]. Las pruebas autonómicas se realizaron entre julio de 2020 y junio de 2021, después de que los pacientes hubieran superado el período de contagio. Se incluyeron aquellos pacientes que en algún momento de la enfermedad o durante la prueba de caminata de 6 minutos habían presentado niveles de saturación de oxígeno inferiores al 90%. La prueba se llevó a cabo cuando los pacientes se presentaron para toma de la prueba diagnóstica RT-PCR y estaban experimentando síntomas, lo que indica que estaban en la etapa aguda de la enfermedad.

Criterios de inclusión: Se incluyeron pacientes de ambos sexos, mayores de 18 años, con antecedente de infección por SARS-COV-2.

Criterios de eliminación: Se eliminaron aquellos pacientes que optaron por retirar su consentimiento informado durante el estudio, así como aquellos en los que no fue posible realizar la prueba de variabilidad de la frecuencia cardíaca debido a dificultades técnicas relacionadas con la colaboración del paciente, como dificultades para comprender las indicaciones.

Criterios de exclusión: Se excluyeron aquellos pacientes que expresaron su deseo de abandonar el protocolo del estudio, aquellos que tenían un marcapasos cardíaco y

aquellos con antecedentes de disautonomía de cualquier tipo antes de padecer infección por SARS-CoV-2. Pacientes con datos de neuropatía periférica. Pacientes que utilizaran medicamentos de tipo betabloqueadores.

El protocolo siguió las recomendaciones de la Declaración de Helsinki para estudios en seres humanos y fue aprobado por los comités de investigación y de ética de la investigación del Instituto Nacional de Rehabilitación LGII.

Procedimiento: El paciente acudió por primera vez al Servicio de Enfermedades Infecciosas para la toma de muestra mediante hisopo nasofaríngeo para la detección de la infección por SARS-CoV-2; se explicaron los objetivos y procedimientos del proyecto y si el paciente estaba interesado, se firmó la carta de consentimiento informado.

Posteriormente, se seleccionaron los pacientes con prueba positiva que durante el interrogatorio refirieron presentar tos, disnea o fatiga y que durante la caminata de 6 minutos presentaron una saturación de oxígeno inferior al 90% en algún momento de la evaluación inicial de la enfermedad.

En el servicio de medicina de electrodiagnóstico se realizaron estudios de neuroconducción en los miembros pélvicos, evaluando latencias, amplitudes y velocidades de conducción de los nervios peroneo motor y peroneo superficial; estas pruebas se llevaron a cabo con el objetivo de comprobar la integridad del sistema nervioso periférico.

Posteriormente se aplicaron tres pruebas para evaluar la variabilidad de la frecuencia cardíaca : 1) en reposo, 2) respiración profunda y 3) ortostatismo. Las pruebas de variabilidad de la frecuencia cardíaca se realizaron mediante la colocación de electrodos en la superficie del tórax, utilizando el equipo Viking Quest software 10.2, y se midió la frecuencia cardíaca o el intervalo R-R en reposo, y el cambio con estímulos respiratorios rítmicos y en el ortostatismo. La metodología para la obtención de los diferentes índices,

así como los diferentes valores de normalidad, pueden consultarse en las Guías Clínicas de la Federación Internacional de Fisiología Clínica, Recomendaciones para la Práctica de la Neurofisiología Clínica [15]. Se utilizan los valores máximo y mínimo de la frecuencia cardíaca, ya sea durante la inspiración-espирación o durante el ortostatismo. Al convertirlos al intervalo R-R expresado en milisegundos, se obtienen índices derivados de la resta del máximo-mínimo, en el caso de la inspiración y la espiración, o se divide el mínimo por el máximo, en el caso del ortostatismo.

También se realizó la prueba de respuesta simpática cutánea, que se realizó colocando electrodos de registro en las plantas de los pies o en las palmas de las manos, aplicando un estímulo eléctrico de 0,2 milisegundos de duración y 60 mA de intensidad en las manos mientras se registraba la respuesta en los pies y viceversa.

Dos años después se aplicó la Escala de severidad de fatiga (FSS) vía telefónica para conocer la presencia o no de fatiga, así como severidad de este síntoma. La FSS es una herramienta utilizada para medir la severidad de la fatiga en pacientes. Consiste en un cuestionario que consta de nueve ítems relacionados con diferentes aspectos de la fatiga. Los pacientes deben calificar en una escala de 1 a 7 la frecuencia con la que experimentan cada síntoma, siendo 1 "nunca" y 7 "siempre". Los ítems se enfocan en la influencia de la fatiga en la capacidad para llevar a cabo actividades diarias, la interferencia con el trabajo y el impacto emocional de la fatiga.

Los puntos de corte de la escala de severidad de fatiga (FSS) pueden variar dependiendo del estudio o contexto en el que se utilice. Una forma de clasificar la severidad en base al puntaje total es:

0 a 21: Fatiga leve.

22 a 35: Fatiga moderada.

36 a 63: Fatiga severa.

Análisis estadístico: Se realizaron estadísticas descriptivas con frecuencias para las variables cualitativas y con media y desviación estándar para las variables cuantitativas. Se realizaron estadísticas de asociación según cada variable. Para las variables cuantitativas se utilizó diferencia entre dos grupos con U De ManWhitney y para las variables dicotómicas se utilizó prueba de chi cuadrada. Se realizó un análisis de correlación con la prueba de Spearman utilizando las variables cuantitativas de la variabilidad de la frecuencia cardíaca con el puntaje de la Escala de Severidad de Fatiga. El análisis estadístico se realizó con el programa STATA. Los resultados se consideraron estadísticamente significativos para $p < 0,05$.

Resultados

Se incluyeron 18 pacientes en este estudio, 9 hombres y 9 mujeres; con una edad media de 54 años (edad mínima 24, edad máxima 69).

A todos los pacientes se les realizaron pruebas autonómicas en la fase subaguda de la enfermedad 3 semanas después de la prueba PCR para SARS-CoV-2.

A continuación en la tabla 1 se muestran los valores de VFC (media, desviación estándar, valores mínimos y valores máximos).

Tabla 1.

Parámetro	Media	Desv. St.	Min	Max
Edad (años)	54.72	11.71	24	69
VFC en reposo	3.8	2.42	1.75	10.32
VFC respiración rítmica E-I. (ms)	142.55	76.88	72	410
VFC índice 30:15	1.19	0.12	1.05	1.54

Posteriormente fueron entrevistados a los 24 meses, de los cuales 13 (72%) refirieron haber presentado síntomas de fatiga crónica post-infección, 8 (44%) pacientes continuaban presentando fatiga hasta 24 meses posterior a la infección. A estos 8 pacientes se les aplicó una escala de severidad de fatiga. FSS: media 40.4 (min 32, max 59, desviación estándar 8.6). Asimismo, la media del FSS con puntaje promediado fue del 5.7 (min 4.5, max 8.4).

La tabla 2 muestra la prevalencia de los síntomas más comunes que se reportaron en el momento agudo de la infección en el segundo semestre del 2020:

Tabla 2.

SINTOMAS	PORCENTAJE (%)
Fatiga	72
Fiebre	50
Tos	66
Disnea	50
Cefalea	77
Mialgias	55
Anosmia	27
Disgeusia	27
Diarrea	33

Dentro de los pacientes que presentaron fatiga, se observó la siguiente prevalencia de comorbilidades: obesidad (IMC >30) 53% (n=7), Hipertensión arterial sistémica 46% (n=6), diabetes mellitus tipo II 15% (n=2) y tabaquismo 15% (n=2).

Se realizó un análisis de regresión lineal con índice de correlación de Spearman, en el que se correlacionaron la escala de severidad de fatiga con las variables de las pruebas autonómicas realizadas: variabilidad de la frecuencia cardiaca en reposo, índice E-I de la prueba de respiración rítmica de 1 minuto y la relación 30:15.

De los 8 pacientes que continuaban con síntomas de fatiga hasta la fecha de aplicación del cuestionario se halló una correlación significativa $r = -0.75$ $p = 0.02$ entre la VFC en la respiración rítmica y la puntuación de la FSS. (Imagen 1).

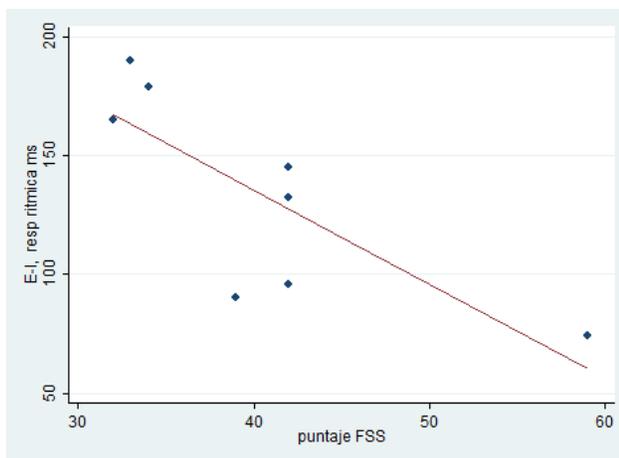


Imagen 1. Correlación entre VFC con respiración rítmica (E-I) y puntaje FSS

Un análisis de regresión lineal múltiple entre la puntuación de fatiga y la respiración rítmica arroja una R^2 de 0.61 $p=0.02$ al agregar al modelo otras variables como edad o los otros índices de VFC, la significancia y el efecto no aumentaban .

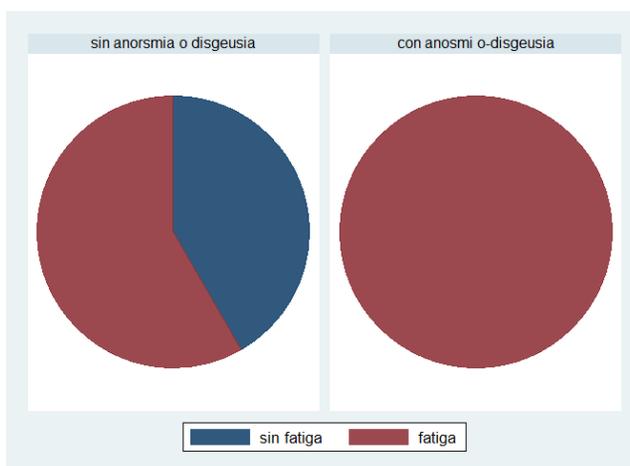


Imagen 2. Prevalencia de fatiga en pacientes con disgeusia o anosmia

Se realizó un análisis de proporción de prevalencia de los síntomas en la fase aguda con la presencia de fatiga, se encontró una diferencia significativa con un $p=0.01$ en aquellos pacientes ($n=6$) que tuvieron disgeusia y/o anosmia el 100% presentó síntomas de fatiga

posteriormente. Aquellos pacientes que no presentaron éstos síntomas solo el 58% no presentaron fatiga. No se encontró asociación entre el resto de los síntomas y la posterior presencia de fatiga. Se buscaron asociaciones entre la edad, las comorbilidades y la presencia de fatiga sin encontrarse algún efecto significativo (Imagen 2).

Discusión

Han pasado 3 años desde el inicio de la pandemia de COVID-19 y la relevancia continúa debido a la magnitud que ésta generó y a la gran variabilidad de secuelas que hasta la fecha algunos pacientes pueden presentar. Dentro de las secuelas importantes se encuentra el COVID prolongado, las estimaciones pueden variar en función del diseño del estudio, la duración del seguimiento y los criterios utilizados.

La fatiga se ha informado que es uno de los síntomas mas comunes y persistentes del síndrome de COVID prolongado. Las tasas de prevalencia de la fatiga en la COVID larga varían según los estudios, pero pueden oscilar entre el 60% y el 90%. [6, 8]. En nuestro estudio reportamos una prevalencia de fatiga del 72% en pacientes post-infección COVID-19, similar a la reportada en la literatura en pacientes con esta entidad.

Diem et al [9] reportan una prevalencia del 10-25% del síndrome de COVID prolongado independientemente de la gravedad durante la infección inicial. En su estudio evaluaron 42 pacientes (edad media 44 años) con síndrome post-COVID para describir los síntomas más frecuentes y los factores asociados con la fatiga con seguimiento promedio de 28 semanas postinfección. La fatiga fue el síntoma post-COVID-19 más frecuente, reportado en el 90.5% de los pacientes seguido por el estado de ánimo depresivo con 52.4% y la alteración del patrón de sueño con 47,6%. La fatiga se evaluó con la FSS y tuvo una media de 5.5 puntos [fatiga severa] y no estuvo relacionada con la edad, sexo y la gravedad de la infección por COVID-19. Los únicos factores relacionados con la severidad de la fatiga fueron la somnolencia diurna y el estado de ánimo depresivo. Estos resultados son similares con nuestro estudio, ya que la media del puntaje promediado en nuestros pacientes fue de 5.7, también catalogado como fatiga severa. Sin embargo nuestro estudio realizó un seguimiento de mayor tiempo y reportó una prevalencia muy similar, lo que subraya la magnitud y relevancia de la fatiga en COVID prolongado.

Un estudio publicado en octubre de 2020 encontró que en 143 personas con síndrome de covid prolongado, el 55 % informó fatiga persistente durante un promedio de 10 meses después de la infección inicial [5]. Otro estudio publicado en enero de 2021 estudio 1733 personas con síndrome de covid prolongado, el 63% informó fatiga como uno de sus síntomas principales [6]. Otro estudio publicado en febrero de 2021, encuestó a 3762 personas con COVID-19 confirmado o presunto y encontró que el 50,7 % de los que informaron síntomas persistentes más allá de los 30 días después de la infección inicial experimentaron fatiga [16]. Estos estudios utilizaron muestras de mayor tamaño en comparación con el nuestro, sin embargo los porcentajes de prevalencia de síntomas de fatiga fueron similares.

Davis et al evaluaron 3762 pacientes con prueba confirmatoria de COVID-19. Estimaron la prevalencia de 203 síntomas y realizaron seguimiento de 66 síntomas durante 7 meses. Los síntomas más frecuentes después de 6 meses de la infección aguda fueron fatiga, malestar post-esfuerzo y disfunción cognitiva. 2454 pacientes (65.2%) presentaron síntomas durante mas de 6 meses. Los síntomas persistentes eran principalmente una combinación de síntomas sistémicos y neurológicos: Fatiga (80%), malestar post-ejercicio (73.3%), disfunción cognitiva (58.4%), síntomas sensorimotores (55%), cefalea (53.6%) y problemas de memoria (51%). [17] En nuestro estudio los síntomas de mayor prevalencia fueron: cefalea (77%), fatiga (72%), tos (66%), mialgias (55%), fiebre (50%), disnea (50%), diarrea (33%), disgeusia (27%) y anosmia (27%).

La fatiga en el COVID largo es polifacética y puede tener componentes físicos, cognitivos y emocionales. Todavía se están investigando los mecanismos subyacentes exactos de la fatiga en el COVID largo, y puede haber múltiples factores involucrados. Algunos de los factores o mecanismos que pueden contribuir son: la actividad vírica persistente, la inflamación crónica, la hipoxia silente, la disfunción autonómica, la alteración de los patrones de sueño, el desacondicionamiento físico y factores psicológicos como la ansiedad y la depresión. Nuestro estudio apoya la teoría que existe una disfunción

autonómica como parte de la fisiopatología que contribuye a la fatiga, principalmente los componentes de reflejos cardiorrespiratorios que pueden incluir quimiorreceptores a nivel órgano blanco o los núcleos centrales de regulación cardiorrespiratoria ya que no se encontró alteración del sistema nervioso periférico evaluada con VCN y respuesta simpática de la piel.

Distintos investigadores han reportado alteraciones autonómicas asociadas a COVID-19. Algunos autores han reportado que el síndrome de taquicardia postural ortostática (POTS) y otros trastornos autonómicos comunes pueden acompañar a COVID-19. [18, 19]

Shouman et al evaluó pacientes con síntomas de disautonomía posterior a COVID-19, reportando que el 22% de los pacientes cumplían los criterios para el síndrome de taquicardia postural ortostática, y 11% tenía hallazgos limítrofes para respaldar la intolerancia ortostática. Asimismo, observaron anomalías en las pruebas autonómicas en la mayoría de los pacientes, las cuales fueron leves en la mayoría de los casos. [20]

Barizien et al investigó a 39 pacientes con COVID-19 prolongado. 12 de ellos con diagnóstico de COVID-19 y fatiga, 15 pacientes con diagnóstico de COVID-19 sin fatiga y 12 participantes control sin diagnóstico de COVID-19 y sin fatiga. Aquellos pacientes con COVID-19 prolongado y fatiga exhibieron una disautonomía caracterizada por una desregulación de la variabilidad de la frecuencia cardíaca, en comparación con los participantes control. [21] En nuestro estudio reportamos correlaciones significativas entre las pruebas autonómicas y la FSS, por lo que consideramos un posible daño a nivel de sistema nervioso autónomo que se puede manifestar como poca tolerancia a la actividad física y de esta manera explicar la persistencia de síntomas como fatiga en pacientes con COVID prolongado.

Posiblemente nuestro estudio pueda orientar que el tratamiento de fatiga como secuela de COVID-19 tenga un enfoque en los mecanismos de aprovechamiento de oxígeno con

técnicas de terapia respiratoria o incluso monitorización de la saturación de oxígeno en estos pacientes. Sin embargo, se requieren estudios más específicos para confirmar estas afirmaciones.

Algunas limitaciones o desventajas de nuestro estudio fueron la aplicación de la FSS por vía telefónica ya que un número importante de pacientes son foráneos o no podían acudir con mucha facilidad al INR, otra desventaja de nuestro estudio fue la falta de seguimiento posterior para realizar pruebas autonómicas longitudinales, así como el tamaño de la muestra.

Conclusión

A pesar de que la pandemia COVID-19 ya no es una emergencia de salud pública, sus secuelas aún pueden afectar de manera severa a un porcentaje alto de la población, por lo que la identificación de estos pacientes es importante. Nuestro estudio sugiere que mecanismos fisiológicos reguladores de la función autonómica respiratoria pudieran tener un papel en la severidad de la fatiga como secuela de la infección por SARS-Cov-2.

La alta prevalencia de fatiga en COVID prolongado nos orienta a reconocer el impacto que esta puede tener, ya que puede afectar significativamente a la capacidad de las personas para trabajar, realizar actividades cotidianas y participar en situaciones sociales. Por lo tanto, el tratamiento de la fatiga como parte de la atención integral a los pacientes con COVID prolongado es esencial para mejorar su bienestar general y su calidad de vida. Nuestro estudio sugiere que los tratamientos pudieran enfocarse a terapias que involucren técnicas respiratorias.

La fatiga en COVID-19 tiene una alta prevalencia y además de esto puede ser un síntoma que perdure en el tiempo, en nuestro estudio lo hemos identificado 45% de los pacientes ha perdurado durante un período mayor a 2 años y ha afectado sus actividades cotidianas por los puntajes altos en la FSS.

Bibliografia

1. Aiyegbusi et al; Symptoms, complications and management of long COVID: a review; Journal of the Royal Society of Medicine; 2021.
2. Crook et al; Long covid—mechanisms, risk factors, and management; BMJ; 2021.
3. Yan et al; Long COVID-19 Syndrome: A Comprehensive Review of Its Effect on Various Organ Systems and Recommendation on Rehabilitation Plans; Biomedicines; 2021.
4. Margalit et al; Risk Factors and Multidimensional Assessment of Long Coronavirus Disease Fatigue: A Nested Case-Control Study; Clinical Infectious Diseases; 2022.
5. Tenforde et al; Symptom Duration and Risk Factors for Delayed Return to Usual Health Among Outpatients with COVID-19 in a Multistate Health Care Systems Network; US Department of Health and Human Services/Centers for Disease Control and Prevention; MMWR; 2020
6. Huang C, Huang L, Wang Y, et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *The Lancet*. 2021.
7. Krupp, L.B., et al., (1989) The fatigue severity scale: Application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus. *Archives of Neurology*.
8. Naik et al; Evaluating fatigue in patients recovering from COVID-19: validation of the fatigue severity scale and single item screening questions; Health and Quality of Life Outcomes; 2022.
9. Diem et al; Fatigue in Post-COVID-19 Syndrome: Clinical Phenomenology, Comorbidities and Association With Initial Course of COVID-19; Journal of Central Nervous System Disease; 2022.
10. U.R. A, Verma K. Happy Hypoxemia in COVID-19, A Neural Hypothesis. *ACS Chem. Neurosci*. 2020.
11. Dhont S, et al. The pathophysiology of 'happy' hypoxemia in COVID-19. *Respiratory Research*. 2020.

12. J. Baker et al; Syncope and silent hypoxemia in COVID-19: Implications for the autonomic field; *Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical*; 2021
13. Xia, Lazartigues; Angiotensin-Converting Enzyme 2: Central Regulator for Cardiovascular Function; *Curr Hypertens Rep*; 2010.
14. Villadiego et al; Is Carotid Body Infection Responsible for Silent Hypoxemia in COVID-19 Patients?; *FUNCTION*; 2021.
15. Baron, Ewing; Recommendations for the Practice of Clinical Neurophysiology: Guidelines of the International Federation of Clinical Physiology; 1999.
16. Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A, et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nature Medicine*. 2021.
17. Davis et al; Characterizing long COVID in an international cohort: 7 months of symptoms and their impact; Elsevier; *EClinicalMedicine*; 2021.
18. Blitshteyn, et. al., Postural orthostatic tachycardia syndrome (POTS) and other autonomic disorders after COVID-19 infection: a case series of 20 patients, *Immunologic Research* (2021).
19. Goodman BP, Khoury JA, Blair JE and Grill MF; COVID-19 Dysautonomia. *Front. Neurol*; 2021.
20. Shouman, K., et al. Disfunción autonómica después de la infección por COVID-19: una experiencia temprana. *Clin Auton Res*; 2021.
21. Barizien, Nicolas, et. al., Clinical characterization of dysautonomia in long COVID-19 patients, *Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical*, 2021.
22. Organización Mundial de la Salud; Definición de casos de COVID-19 utilizada por la OMS; *Vigilancia de salud pública en relación con la COVID-19*; 2020.

Anexos

Anexo 1. Escala de Severidad de Fatiga (FSS)

ESCALA DE LA SEVERIDAD DE LA FATIGA

Durante la pasada semana he encontrado que:	Completamente en desacuerdo			Ni de acuerdo ni en desacuerdo			Completamente de acuerdo
	1	2	3	4	5	6	7
1. Mi motivación es menor cuando estoy fatigado	1	2	3	4	5	6	7
2. El ejercicio me hace que este fatigado.	1	2	3	4	5	6	7
3. Me fatigo fácilmente	1	2	3	4	5	6	7
4. La fatiga interfiere en mi funcionamiento físico.	1	2	3	4	5	6	7
5. La fatiga me causa problemas frecuentemente.	1	2	3	4	5	6	7
6. La fatiga me impide un funcionamiento físico prolongado.	1	2	3	4	5	6	7
7. La fatiga interfiere en llevar a cabo algunas labores y responsabilidades.	1	2	3	4	5	6	7
8. La fatiga está entre uno de los síntomas que más me invalidan.	1	2	3	4	5	6	7
9. La fatiga interfiere en mi trabajo, familia y vida social.	1	2	3	4	5	6	7

Anexo 2. Lista de tablas y figuras:

Tabla 1.....	21
Tabla 2.....	22
Figura 1.....	23
Figura 2.....	23