

Meses después de la infección por **SARS-CoV-2**, muchas personas todavía presentan síntomas. El más frecuente es un agotamiento constante que dificulta la vuelta a la vida cotidiana

COVID-19 persistente, un cansancio inexplicable

PETER BERLIT

En síntesis: Secuelas prolongadas

1 Algunas de las personas que se infectan con el SARS-CoV-2 desarrollan posteriormente un profundo agotamiento. En ocasiones, ello les impide seguir con su rutina diaria.

2 El virus causa diversas manifestaciones neuropsiquiátricas. Estas no afectan solo a los enfermos graves de COVID-19, sino también a personas asintomáticas o con síntomas leves.

3 Todavía no existen suficientes datos sobre si los medicamentos pueden aliviar la fatiga. Una combinación de entrenamiento dirigido y psicoterapia puede ayudar a sobrellevarla.

**Agotamiento, cansancio,
debilidad. Contraer la
COVID-19 tiene efectos
a largo plazo.**



En noviembre de 2020, un joven de porte atlético se presentó en mi consulta. Tenía 28 años de edad, era esbelto y, a primera vista, gozaba de buena salud. En febrero de ese mismo año había ido a esquiar y en marzo, se había sentido enfermo. Desarrolló una ligera tos y tuvo algo de fiebre. También perdió los sentidos del olfato y gusto de forma repentina. Pero su malestar disminuyó a las dos semanas. Asimismo, mejoró su olfato de forma gradual, hasta recuperarlo por completo a las cuatro semanas. Sin embargo, no era capaz de volver a su exigente trabajo de informático. Constantemente se sentía cansado y decaído. Le faltaba la concentración para trabajar durante una hora o más frente a la pantalla del ordenador. Además, tenía dolores de cabeza y musculares. Antes del primer confinamiento, entrenaba todas las semanas en el gimnasio, jugaba al tenis con regularidad y salía a correr con frecuencia. Ahora se quejaba de que no era capaz de participar en ninguna actividad deportiva.

Unas cuatro semanas después de los primeros síntomas, un análisis de sangre reveló la presencia de anticuerpos contra el SARS-CoV-2, lo que demostraba que se había contagiado con el nuevo coronavirus y su sistema inmunitario había desarrollado defensas contra ese patógeno. Como ya no padecía la fase aguda de la COVID-19, una PCR nasofaríngea ya no podría detectar el virus. Más de medio año después, seguía de baja y no era capaz de volver al trabajo. ¿Cómo se le podía ayudar? ¿Qué se ocultaba tras el anormal agotamiento que lo mantenía fuera de juego?

En 2019, nadie intuía que una de las mayores pandemias de la historia amenazaba al mundo. A finales de 2020, más de 84 millones de personas se habían infectado con el virus SARS-CoV-2, el cual se cobró la vida de más de 1,8 millones de ellas. En un tiempo récord, investigadores de todo el mundo estudiaron el virus y sus síntomas. Constataron que no se trata de una simple enfermedad pulmonar, sino que el nuevo coronavirus puede afectar a un gran número de órganos, entre ellos, el cerebro.

En la fase aguda de la enfermedad, los síntomas neurológicos pueden observarse principalmente en las personas que se encuentran en las unidades de cuidados intensivos. La aparición repentina de confusión, o delirio, es una de las complicaciones más frecuentes. Según un estudio de 2021 llevado a cabo por el equipo internacio-

nal para la investigación de la COVID-19 en cuidados intensivos, este síntoma afectó a más de la mitad de los 2088 pacientes estudiados. Además, los enfermos de gravedad desarrollan a veces problemas de memoria y orientación, ataques epilépticos o un accidente cerebrovascular.

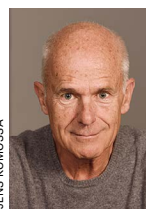
Síntomas de COVID-19 persistentes

Numerosos de los afectados que han presentado un cuadro leve de la enfermedad se quejan de alteraciones del olfato y gusto, dolores de cabeza y musculares y cansancio anormal. Otros muchos ni siquiera se han dado cuenta de que se habían contagiado. Un análisis publicado en septiembre de 2020 por el equipo de Nicola Low, de la Universidad de Berna, estima que ese era el caso de uno de cada cinco infectados. Los investigadores revisaron 79 estudios publicados previamente con datos de 6616 personas que dieron positivo para el SARS-CoV-2; de ellas, 1278 habían tenido una infección asintomática.

En general, una gran parte de los pacientes sigue teniendo molestias a largo plazo después de haber pasado la enfermedad. Es lo que se conoce como COVID-19 persistente. Entre los que sufrieron síntomas leves, alrededor de uno de cada tres se queja de problemas persistentes; entre los casos graves, son cuatro de cada cinco afectados. Las consecuencias neurológicas tardías se observan, cada vez más, en personas jóvenes sanas hasta entonces. A menudo, aparece un fuerte cansancio que persiste incluso habiendo dormido lo suficiente. Los afectados lo perciben como insoportable. Este síndrome, denominado «fatiga», hace que las tareas que requieren concentración, la práctica de deporte e incluso la lectura resulten casi imposibles. Con frecuencia, se acompaña de un embotamiento mental que dificulta encontrar las palabras adecuadas o fomenta los fallos de memoria.

Varios estudios proporcionan datos preliminares sobre la aparición de la fatiga después de la COVID-19. En las Islas Feroe, en Noruega, un equipo dirigido por Maria Skaalum Petersen preguntó a pacientes sobre los síntomas persistentes 125 días después del inicio de la enfermedad. Más del 50 por ciento afirmó que presentaba al menos uno de ellos; uno de cada tres, dos de los síntomas, y casi uno de cada cinco entrevistados, tres de ellos. Los síntomas a largo plazo más frecuentes fueron fatiga, alteraciones del gusto y olfato y dolor en las articulaciones. Un estudio realizado en Israel por Barak Mizrahi y sus colaboradores mostró resultados similares. El equipo analizó los síntomas de casi 2500 personas antes, durante y después de la COVID-19. En muchos casos detectaron fatiga, dolor muscular y problemas respiratorios, incluso semanas después de la recuperación.

En Inglaterra, el equipo de David Arnold examinó a 110 pacientes de COVID-19 tratados en el hospital Bristol City tres meses antes. Según su estudio, la fatiga y los problemas respiratorios (39 por ciento en ambos casos) eran los síntomas más frecuentes. Asimismo, los trastor-



EL AUTOR

Peter Berlit es neurólogo y Secretario General de la Sociedad Alemana de Neurología desde 2018. A finales de 2020, redactó una guía sobre las manifestaciones neurológicas de la COVID-19.

Medir el agotamiento

Para diagnosticar la fatiga, los médicos utilizan ciertas pruebas que determinan el rendimiento físico y cognitivo. El estado físico se evalúa a través de la llamada prueba de esfuerzo cardiopulmonar (PECP), en la que se registra la función cardíaca y pulmonar del paciente durante el ejercicio. La resistencia mental se

mide con pruebas neuropsicológicas, entre otros métodos. A veces, los expertos las aplican antes y después de la PECP para comprobar si el esfuerzo físico también ha cansado mentalmente al sujeto. Ello sucede a menudo en las personas con fatiga. El gran problema de estos exámenes radica en que no se cono-

cen pruebas de laboratorio que se correlacionen con la gravedad del síndrome de fatiga. Dicho de otro modo, en la actualidad no resulta posible medir de forma objetiva la intensidad de las molestias. Por esa razón, se valora su gravedad a partir de la información que aporta el propio afectado.

nos del sueño (más del 24 por ciento) y el dolor muscular (un 20 por ciento) aparecían a menudo. Un grupo dirigido por Mayssam Mehne y Olivia Braillard, del Hospital Universitario de Ginebra, estudió a pacientes infectados por SARS-CoV-2 con cuadros leves. Según comprobaron en su [investigación](#), un tercio de las 669 personas con una edad media de unos 43 años presentaba síntomas persistentes después de la enfermedad. La queja más frecuente fue el cansancio.

Así pues, la aparición de fatiga, según parece, no depende de la gravedad de la enfermedad. La tendencia al agotamiento puede persistir durante semanas o incluso meses después de la infección y afectar de manera notable la calidad de vida. En este contexto, los médicos ya hablan de un «síndrome pos-COVID-19». Además de la fatiga, pueden darse otras molestias, como dolor, problemas respiratorios o trastornos mentales.

Las múltiples causas de la fatiga

En general, la fatiga es un efecto secundario típico de las enfermedades debilitantes. Entre ellas se incluyen, por ejemplo, el cáncer y otras infecciones crónicas, como la tuberculosis. En ocasiones, es incluso el primer indicio de un problema de salud grave. Además, con frecuencia se acompaña de pérdida de apetito y peso y de sensación de malestar general. En algunos trastornos psíquicos, entre ellos la depresión, el agotamiento también constituye un síntoma central. Durante la pandemia de COVID-19, los psiquiatras han observado un aumento de los casos de trastornos de ansiedad, del sueño, depresión y estrés postraumático.

La causa podría depender de diferentes factores. Las condiciones de la pandemia refuerzan los temores de algunas personas. Las presiones sociales y los efectos económicos del confinamiento, así como el aislamiento, también pueden tener un impacto negativo en la salud mental. A pesar de que muchas personas sufren la pandemia y sus consecuencias, es poco probable que la fatiga pos-COVID-19 sea un problema puramente psicológico. Muchos pacientes desarrollan fatiga extrema, pero no cumplen los criterios clínicos de depresión. Después de una infección por SARS-CoV-2, junto al agotamiento,

aparecen en ocasiones problemas cognitivos concomitantes. Los afectados se quejan a menudo de falta de memoria, dificultad para concentrarse y pérdida de atención.

Algunas investigaciones han concluido que el SARS-CoV-2 puede penetrar directamente desde la mucosa nasal hasta el cerebro y allí desencadenar inflamación. Sin embargo, de acuerdo con los datos actuales, esto solo ocurre raramente. Es probable que en las personas gravemente enfermas, la mayoría de los problemas neurológicos surjan por otras razones. El cuerpo de algunos afectados reacciona al virus con una fuerte inflamación o sobreactivando el sistema de coagulación de la sangre. También los daños pulmonares pueden tener efectos sobre el cerebro, ya que dificulta la llegada de oxígeno al encéfalo. Mediante imágenes de resonancia se ha observado, en pacientes graves, lesiones difusas en la sustancia blanca, relacionadas con la inflamación o los problemas de circulación. Un equipo liderado por Avindra Nath, del Instituto Nacional de Trastornos Neurológicos y Accidentes Cerebrovasculares de Bethesda, utilizó un escáner de resonancia magnética particularmente potente para examinar el cerebro de 13 personas que habían fallecido por COVID-19. En diez de ellos, encontraron pequeñas lesiones cerebrales. Sin embargo, en la mayoría de los afectados, las imágenes por resonancia magnética estándar son normales.

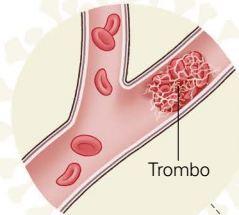
El hecho de que la fatiga aparezca incluso después de cuadros leves de COVID-19 y no se correlacione claramente con los casos graves, sugiere que no se trata de un efecto directo de la enfermedad. Por otro lado, muchos indicios apuntan a que los trastornos del sistema inmunitario debidos al SARS-CoV-2 podrían producir síntomas neurológicos. Así, como defensa contra el virus, se forman anticuerpos que pueden provocar inflamación en el cerebro, la médula espinal y los nervios periféricos.

Algunos de los problemas que se mantienen después de la fase aguda podrían deberse a estos procesos. En numerosas infecciones, las defensas del cuerpo producen proteínas que promueven el proceso inflamatorio. La liberación de estas citocinas va unida a fatiga y un estado de ánimo bajo. En los casos de COVID-19 grave, a veces se genera un exceso de tales moléculas y se forma lo que

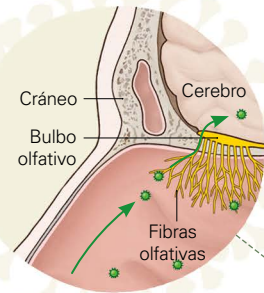
La COVID-19 en el cerebro

Muchos pacientes de COVID-19 desarrollan síntomas neuropsiquiátricos, como fatiga, dolor de cabeza o deterioro cognitivo, durante o después de la enfermedad. Estas molestias son causadas, entre otros factores, por la inflamación del cerebro, una reacción de defensa excesiva del sistema inmunitario, el daño de las estructuras cerebrales debido a la deficiencia de oxígeno y una mayor tendencia a la trombosis por la infección. El estrés, la soledad y otros factores psicológicos también pueden causar problemas neurológicos. Además, estudios recientes han demostrado que, en ocasiones, el SARS-CoV-2 penetra directamente en el cerebro. Para ello, el virus utiliza receptores en la superficie de las neuronas de la cavidad nasal como puerta de entrada al bulbo olfativo.

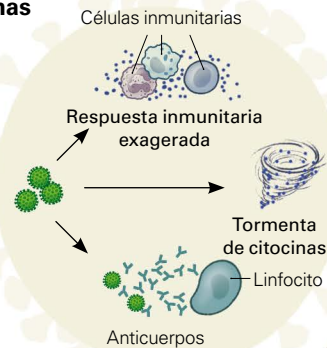
Disminución de la circulación sanguínea



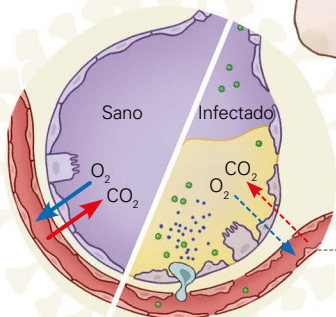
Infección directa de neuronas del bulbo olfativo



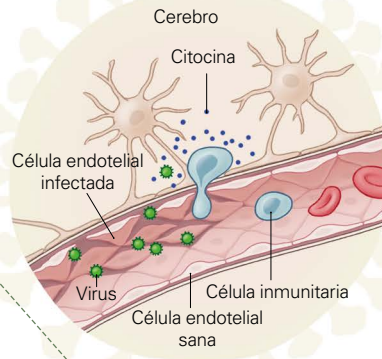
Reacciones inmunitarias dañinas



Falta de oxígeno por daños pulmonares



Barrera hematoencefálica dañada



Factores psíquicos

Miedo



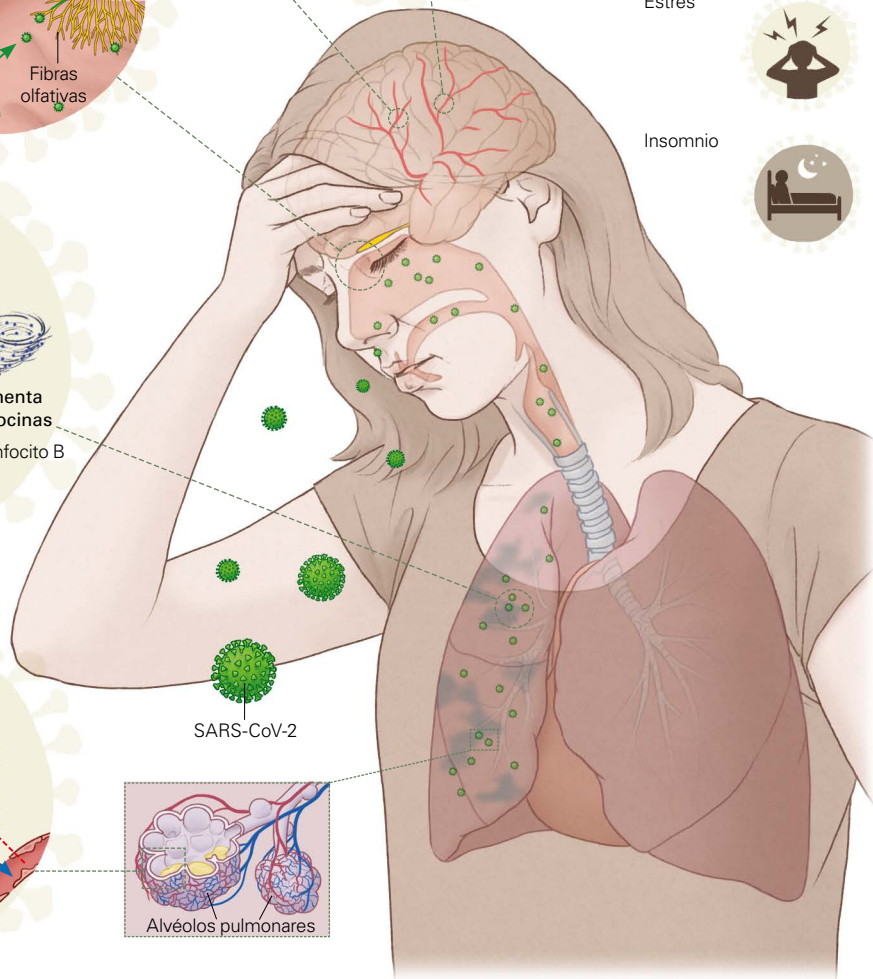
Aislamiento



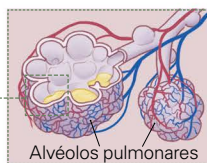
Estrés



Insomnio



SARS-CoV-2



Alvéolos pulmonares

Lecciones de la esclerosis múltiple

Otra enfermedad en la que los pacientes a menudo desarrollan fatiga es la esclerosis múltiple (EM). Más de ocho de cada diez afectados sufren fatiga debilitante. A menudo, esta altera bastante más a la calidad de vida que los trastornos neurológicos que aparecen en el

curso de la enfermedad, entre ellos, la discapacidad visual, la rigidez muscular o los temblores. En la EM, se observan a menudo lesiones en la materia blanca que pueden alterar la transmisión de los impulsos nerviosos en el cerebro y la médula espinal. Además, la inflama-

ción que presenta el sistema nervioso central podría ejercer un papel importante en la fatiga, ya que los medicamentos antiinflamatorios mejoran el rendimiento en muchos pacientes. Todavía no está claro si esto mismo sucede en la fatiga pos-COVID-19.

se conoce como una «tormenta de citocinas». Esto conlleva muchos problemas, en ocasiones, potencialmente mortales. En cuadros moderados, se secretan menos citocinas. Pero también se dan efectos de importancia clínica.

¿Qué papel desempeña el sistema inmunitario?

Varios equipos han detectado anticuerpos en el líquido cefalorraquídeo de personas con COVID-19 grave. Estas moléculas del sistema inmunitario se dirigen contra estructuras del propio cuerpo. Es posible que interfieran con la función cerebral y, de esta forma, causen fatiga extrema y problemas cognitivos. Hasta la fecha, escasean tales datos en personas con síndrome pos-COVID-19 y tampoco está demostrado que haya autoanticuerpos en la sangre de los afectados. No obstante, desde un punto de vista neuroinmunológico, parece plausible que desempeñen un papel en la fatiga. De confirmarse esta teoría, podría convertirse en la base de futuras terapias. Quizá podría controlarse el agotamiento con medicamentos que influyan en el sistema inmunitario.

Hasta que no se disponga de los datos pertinentes no se podrá combatir el origen del agotamiento, pero algu-

nos medicamentos podrían aliviarlo. Fármacos como el modafinilo (se utiliza para tratar la narcolepsia) o la amantadina (se usa para párkinson y la fatiga en personas con esclerosis múltiple) serían posibles candidatos. De todos modos, se requieren estudios controlados para demostrar si son adecuados.

En los próximos meses habrá que llevar a cabo más estudios sistemáticos en personas que hayan padecido la COVID-19 y continúen sufriendo sus consecuencias. Las neuroimágenes por resonancia magnética, así como el análisis de los anticuerpos en sangre y el líquido cefalorraquídeo podrían arrojar luz sobre el deterioro de las funciones corporales. Tendrían que complementarse con ensayos clínicos de medicamentos.

El pasado noviembre decidí seguir un tratamiento combinado con mi joven y atlético paciente. Así, le prescribí un entrenamiento físico y cognitivo específico, guiado y acompañado por expertos. También le receté un fármaco que mejora el rendimiento y que se utiliza para tratar a las personas con depresión. Gracias al apoyo de profesionales para la reintegración ocupacional, poco a poco va volviendo a la vida laboral. ★

PARA SABER MÁS

Patient outcomes after hospitalisation with COVID-19 and implications for follow-up: results from a prospective UK cohort. David T. Arnold et al. en *Thorax*, vol. 76, n.º 4, págs. 399-401, 2020.

COVID-19 symptoms: longitudinal evolution and persistence in outpatient settings. Mayssam Nehme et al. en *Annals of Internal Medicine*, 2020.

Long COVID in the Faroe Islands: a Longitudinal study among nonhospitalized patients. Maria Skaalum Petersen et al. en *Clinical Infectious Diseases*, 2020.

Microvascular injury in the brains of patients with COVID-19. Myoung-Hwa Lee et al. en *New England Journal of Medicine*, vol. 384, págs. 481-483, 2021.

EN NUESTRO ARCHIVO

La extraña mezcla de síntomas en la COVID-19: desde dolor de cabeza a lesiones dermatológicas en los pies. Diana Kwon en www.investigacionyciencia.es, 26 de mayo de 2020.

Los estragos inmunitarios de la COVID-19. Akiko Iwasaki y Patrick Wong en *IyC*, marzo de 2021.

Qué sabemos sobre las alteraciones del sistema nervioso debidas a la COVID-19. Stephani Sutherland en *MyC*, n.º 108, 2021.