

Semejanzas y diferencias entre el síndrome pos-COVID-19 y fibromialgia

CAYETANO ALEGRE DE MIQUEL* Y MARÍA JOSÉ GONZÁLEZ FERNÁNDEZ

RESUMEN

Se estima que el 4% de las personas infectadas por COVID-19 desarrollaran el síndrome post-COVID-19 (PC 19). El PC 19 se define como la presencia de signos y síntomas inexplicables desarrollados durante la enfermedad y persistentes más allá de 12 semanas. La fibromialgia (FM) se define como cuadro de dolor musculoesquelético generalizado de más de tres meses de duración y que se acompaña de otras alteraciones como fatiga y trastornos neurocognitivos. Clínicamente ambas patologías son similares, comparten astenia, mialgias, lentitud mental, déficit atención, ejecución y procesamiento, la edad media de incidencia, el predominio en el sexo femenino y la prevalencia.

En el PC 19 hay una clara relación entre la infección y la aparición de los síntomas. En la FM se desconoce su etiología y se postulan diversos mecanismos como causa, pero entre todos ellos cabe destacar las infecciones, principalmente las víricas, como desencadenantes del cuadro sintomático. En el momento actual, desconocemos como se producen los síntomas en ambas enfermedades, por lo que no tenemos tratamiento, salvo sintomático.

Hasta ahora hemos visto las semejanzas, pero también hay diferencias. En el PC 19, tan solo un tercio de los pacientes presentan dolor generalizado, hecho presente en el 100% de los enfermos con FM y que define la enfermedad. Esto nos lleva a concluir que aunque ambos coinciden en muchos aspectos, no son el mismo cuadro clínico, pero dadas sus características, parece lógico incluirlo en el grupo de enfermedades por sensibilización central.

Palabras clave: COVID-19. Fibromialgia. Síndrome de sensibilidad central.

ABSTRACT

It is estimated that 4% of people infected with COVID-19 will develop post-COVID-19 Syndrome (PC 19). PC 19 is defined as the presence of unexplained signs and symptoms developed during the illness and persistent beyond 12 weeks. Fibromyalgia (FM) is defined as generalized musculoskeletal pain of more than three months duration and is accompanied by other alterations such as fatigue and neurocognitive disorders. Clinically, both pathologies are similar, they share asthenia, myalgia, mental slowness, attention deficit, execution, and processing. The average age of incidence, the predominance in the female sex and the prevalence are similar in both groups.

In PC 19 there is a clear relationship between the infection and the appearance of symptoms. In FM its etiology is unknown and various mechanisms are postulated as the cause, but among all of them, it is worth highlighting infections, mainly viral ones, as triggers of the symptom picture. At the present time, we do not know how the symptoms occur in both diseases, so we have no treatment, except symptomatic.

So far we have seen the similarities, but there are also differences. In PC 19, only a third of the patients have generalized pain, a fact that is present in 100% of patients with FM and that defines the disease. This leads us to conclude that although both coincide in many aspects, they are not the same clinical picture, but given its characteristics, it seems logical to include it in the group of central sensitization diseases. (DOLOR. 2022;37:91-5)

Keywords: COVID-19. Fibromyalgia. Central sensitivity syndrome.

Corresponding author: Cayetano Alegre de Miquel: 11120cam@comb.cat

JUSTIFICACIÓN

En el apartado Cartas de la sección Participación del diario *La Vanguardia* se publicó en marzo de 2022 una carta al director que pregunta en qué se diferencian el síndrome post-enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) (PC19) y la fibromialgia (FM) (Fig. 1).

Esta pregunta se la hacen los pacientes con FM, que ven igualdad en los padecimientos y desigualdad en su trato y en la asistencia sanitaria que reciben.

Los enfermos con PC19 tiene un claro origen o, mejor dicho, una correlación de hechos que hacen asociar la infección con su sintomatología y los PC19 que conocen la FM no aceptan ser incluidos en el mismo grupo de patología.

La FM ha sido y es en muchas ocasiones vilipendiada por médicos y en general por toda la asistencia sanitaria, ello nos ha hecho revisar los datos que coinciden entre una patología y otra.

¿Podría ser el desencadenante de la FM un cuadro de infección similar al de la COVID-19? ¿Podría el PC19 ser una respuesta de pacientes previamente propicios a presentar una FM tras la infección?

DEFINICIÓN

El Servicio Nacional de Salud (NHS) del Reino Unido definió el síndrome PC19 como signos o síntomas persistentes e inexplicables durante 12 semanas, desarrollados durante o después de la infección por coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV-2). El término COVID-19 prolongado se usa comúnmente para describir signos y síntomas que continúan o se desarrollan después de la fase aguda de COVID-19, e incluye COVID-19 sintomático continuo (4 a 12 semanas) y síndrome post-COVID-19 (≥ 12 semanas)¹.

EPIDEMIOLOGÍA

La edad media en el PC19 es de 9 ± 8.9^1 , prácticamente la misma que en la FM, que es entre 40 y 49 años según la Sociedad Española de Reumatología (SER)².

En ambos casos predominan las mujeres: un 95% de mujeres³ en el PC19 y en la FM un 95.45% según la SER⁵, en un porcentaje prácticamente exacto.

...el síndrome post-enfermedad por coronavirus

2019 (COVID-19) (PC19) y la fibromialgia (FM): en el programa de "TV3 Malalts persistens" me sentí plenamente identificada. El año 2000 fui diagnosticada de FM y síndrome de fatiga crónica. ¿Alguien podría explicarme las diferencias entre una y otra enfermedad?

Figura 1. Adaptado de La Vanguardia, 5 de marzo de 2022.

La verdadera prevalencia del síndrome PC19 aún no se conoce. Según datos de la Oficina Nacional de Estadísticas (ONS) del Reino Unido a 1 de abril de 2021, de más de 20.000 personas que dieron positivo entre el 26 de abril de 2020 y el 6 de marzo de 2021, principalmente no hospitalizadas (90%), el 13,7% persistió sintomática después de 12 semanas de evolución⁴.

La prevalencia calculada en la población general también es similar; aunque en este caso las poblaciones analizadas son diferentes, los porcentajes coinciden: si ha habido 127 millones de infectados en una población mundial de 7,8 billones de personas, y considerando el porcentaje de PC19 del estudio en Reino Unido podríamos llegar a la conclusión de que el 4,4% de la población con sintomatología de COVID-19 desencadenaría un PC19, este porcentaje es similar a la prevalencia de la FM⁵, que es de un 2,37% en España y un 5,4% en Reino Unido⁶.

SINTOMATOLOGÍA

Tras la fase aguda de la COVID-19, esta puede evolucionar a síntomas residuales que persisten desde entonces como consecuencia de un fallo orgánico instaurado más allá de la fase aguda o a la aparición de nuevos síntomas o síndromes que se desarrollan tras una infección inicial independientemente de la gravedad de la presentación, incluso si era asintomático o leve; estas dos categorías no son mutuamente excluyentes y la última representa el verdadero síndrome PC19⁵.

La astenia (70%) como síntoma predominante en PC19^{1,3}, que definiríamos como fatiga y malestar postesfuerzo, y se acompaña de disnea, dolor de cabeza y muchas otras condiciones neurocognitivas descritas como confusión mental, incapacidad para realizar tareas físicas diarias y mayor probabilidad

Tabla 1. Sintomatología

Síntomas síndrome post-COVID-19	Síntomas de fibromialgia*
Disnea	Respiración entrecortada
Cefalea	Cefalea
Mialgias	Mialgias
Artralgias	Artralgias
Ageusia	Ageusia
Dolor abdominal	Dolor abdominal
Ansiedad	Ansiedad
Depresión	Depresión
Trastornos cognitivos	Trastornos cognitivos
Fatiga	Fatiga
No coinciden	
Fiebre, anosmia, tos	Sueño no reparador, trastornos cognitivos, colon irritable, calambres abdominales, visión borrosa, xerostomía, prurito, sibilancias, Raynaud, urticaria, acúfenos, vómitos, pirosis, aftas orales, xeroftalmia, convulsiones, anorexia, <i>rash</i> , intolerancia al sol, trastornos auditivos, frecuentes hematomas, caída de cabello, micción frecuente

*Según el índice de gravedad de síntomas (Casaneuva et al., 2016⁹).

de desarrollar estrés, depresión, irritabilidad, insomnio, confusión o frustración⁵.

Estos síntomas son comunes en los síndromes de sensibilización central (SSC), como la FM o el síndrome de fatiga crónica (SFC).

Los criterios diagnósticos de FM incluyen la fatiga, el trastorno del sueño y las alteraciones cognitivas como síntomas principales.

La alteración cognitiva en la FM consiste en déficits principalmente en la memoria de trabajo y en las capacidades atencionales más complejas, donde el factor distracción tiene una relevancia importante. También se ha identificado deterioro en la memoria a largo plazo y en las funciones ejecutivas.

En el PC19 la alteración cognitiva se define como lentitud mental, déficit de atención, ejecución, procesamiento, memoria, aprendizaje, articulación y/o coordinación psicomotora; es muy similar la sintomatología y la frecuencia de afectación: un 75% de las FM frente a un 54% de los PC19⁷.

El dolor musculoesquelético, principal síntoma de FM, se presenta en un tercio de los pacientes con PC19, lo que difiere y diferencia del 100% de las FM (Tabla 1).

PATOGENÉISIS

La etiología de la FM aún no está suficientemente establecida. La hiperalgesia por aumento o alteración de la percepción se ha asociado a diversas alteraciones neuromorfológicas y alteración del equilibrio entre las vías propioceptivas y nociceptivas ocasionadas por alteraciones diversas como una predisposición genética, alteraciones neuroendocrinas del eje del estrés, características psicológicas, las alteraciones neurológicas periféricas como la alteración de la fibra fina⁹ o neuroinflamación o autoinmunidad contra las células gliales, pero entre todas estas diversos mecanismos debemos destacar las infecciones, principalmente las víricas como posibles desencadenantes del cuadro sintomático; así, tenemos el síndrome pospolio¹⁰, donde la FM es mucho más frecuente que en la población general o en los enfermos de sida, o la fatiga relacionada con el virus XMRV asociado al carcinoma de próstata y la fatiga crónica.

Otras etiologías propuestas como origen de la FM podrían estar relacionadas con el PC19; la afectación más importante de la COVID-19 es la afectación pulmonar y la vascular con trombosis, en la FM se ha defendido la hipoxemia de los tejidos como una posible etiología, los valores medios de máximo consumo de oxígeno en FM tras esfuerzo, en un estudio comparativo los valores medios de máximo consumo de oxígeno en FM tras esfuerzo fueron de $21,5 \pm 2,1$ ml/kg/min en el grupo FM, esto se interpretó como otra causa del dolor en la FM, secundario al estrés oxidativo anaeróbico y que causaría las mialgias.

En la FM encontramos mecanismos inflamatorios donde están involucradas diversas citocinas con activación del sistema inmunitario tanto innato como adaptativo y que ocasiona muchas de las características clínicas periféricas de la FM como hinchazón y disestesias, o centrales como fatiga y alteraciones cognitivas. En las pacientes con FM parece existir un desequilibrio entre las citocinas proinflamatorias y las antiinflamatorias, es decir, que nos encontramos con unas alteraciones autoinmunes como podría ser en la artritis reumatoide. En las situaciones graves de la COVID-19 oímos hablar sobre la tormenta de citocinas y los tratamientos inmunológicos utilizados en las enfermedades autoinmunes. La infección por SARS-CoV-2 conduce a una acumulación de agentes proinflamatorios, especialmente citocinas como el interferón gamma y la interleucina 7, que se han propuesto como hipótesis etiológica.

gica del SFC. La acumulación de citocinas en el sistema nervioso central puede provocar síntomas posvirales debido a que las citocinas proinflamatorias atraviesan la barrera hematoencefálica en órganos circunventriculares como el hipotálamo, lo que lleva a una disfunción autonómica que se manifiesta de forma aguda como fiebre alta y a más largo plazo la desregulación del ciclo sueño/vigilia, disfunción cognitiva y anergia profunda e incesante, todas características del SFC; una proporción importante de los pacientes de COVID-19 pueden desarrollar un síndrome posviral que denominamos «síndrome post-COVID-19», un estado de fatiga crónica a largo plazo caracterizado por agotamiento neuroinmune posterior al esfuerzo¹¹.

Otras causas de aparición PC19 pueden ser los eventos adversos de los fármacos utilizados, otros síndromes postinfecciosos e incluso alteraciones psicológicas relacionadas con la evolución de la COVID-19. Asimismo, la posibilidad de reinfección podría simular una COVID-19 persistente o incluso síntomas, de duración variable, de reactividad después de recibir vacunas COVID-19 basadas en ARNm, que pueden estimular reacciones sistémicas que incluyen fatiga, dolor de cabeza, mialgia o escalofríos⁵.

TRATAMIENTO

Evidentemente no tenemos un tratamiento causal, ya que desconocemos como se produce tanto el PC19 como la FM, por lo tanto nos debemos ceñir al tratamiento sintomático, lograr dominar la sintomatología que más aflige al paciente. En la FM hay múltiples protocolos o guías de acción, siendo de las más detalladas y recientes las publicaciones de la Sociedad Española de Reumatología sobre lo que se debe hacer y no hacer en este proceso^{12,13}.

En el PC19 la actitud terapéutica varía si en la fase aguda ha dejado lesión orgánica, principalmente en pulmón o neurológica. La rehabilitación es necesaria en ambos casos mediante ejercicios aeróbicos suaves y proporcionados a la capacidad individual tanto respiratoria como muscular, incrementando el esfuerzo progresivamente hasta mejorar la disnea y la fatiga que en el PC19 acostumbra a ser hacia la 6.ª semana de entreno, no así en la FM. En los programas de ejercicio físico puede presentarse crisis de taquicardia postural o fatiga extrema, como ocurre en el SFC, que requerirá tratamiento medicamentoso y readaptación de la actividad física.

La terapia psicológica cognitiva conductual es de gran ayuda en todos los casos a fin de conseguir la reincorporación a la vida ordinaria.

Actualmente no hay un tratamiento farmacológico específico, únicamente para mejorar o atenuar los síntomas: paracetamol a fin de aliviar dolor y fármacos usados en los SSC (síndrome de sensibilización central) de los que aún no se ha podido verificar su eficacia en el PC19.

Hay que considerar que la evolución de los PC19 es muy heterogénea, que pueden existir diversos subtipos que deberían analizarse individualmente¹².

Para la alteración cognitiva se han propuesto diversos fármacos como: piracetam, vitamina B6 y Mexidol.

En todas las recomendaciones de tratamiento para la FM también se recomienda la actividad física y la terapia cognitiva. En cuanto al tratamiento farmacológico tampoco se ha encontrado eficacia en los antiinflamatorios, ni en los opioides mayores, no existen combinaciones medicamentosas que se puedan aconsejar, no existe evidencia de la eficacia de los anticonvulsivantes, ni se recomiendan las benzodiazepinas. Los medicamentos que en ensayos clínicos han demostrado eficacia son los antidepresivos tricíclicos y los inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina, los gabapentinoides como la pregabalina y la gabapentina y analgésicos como el tramadol a dosis bajas.

COMENTARIOS

Como hemos comentado a lo largo de esta revisión, las semejanzas entre FM y PC19 son muchas, varían en intensidad y difieren en algunas formas de presentación, principalmente en el síntoma de dolor generalizado, que es el síntoma principal de la FM y clave para su diagnóstico. Por lo tanto, podríamos decir que coinciden en muchos aspectos, pero no es el mismo cuadro clínico.

Parece pues lógico englobar el PC19 dentro del grupo de enfermedades que denominamos síndromes de sensibilización central (SSC), donde no hay una organicidad detectada y si apreciamos alteraciones neurosensitivas y neurovegetativas que pueden estar asociadas a procesos inmunitarios o neuroendocrinos que alteren la neuroplasticidad provocando dolor, fatiga y alteraciones cognitivas.

Finalmente, vemos que los médicos que tratan el PC19 se hacen la misma pregunta que la lectora del

diario, en una reciente editorial en Medicina Clínica el Dr. Rober¹⁵ escribe: probablemente se trata de una enfermedad que será persistente y en mi opinión deberemos reconsiderar su denominación. Acaso estamos ante un aumento espectacular en la incidencia y prevalencia del síndrome de fatiga crónica¹⁵.

BIBLIOGRAFÍA

- Mahmud R, Rahman MM, Rassel MA, Monayem FB, Sayeed SKJB, Islam MS, et al. Post-COVID-19 syndrome among symptomatic COVID-19 patients: A prospective cohort study in a tertiary care center of Bangladesh. *PLoS One*. 2021;16(4):e0249644.
- Jimeno-Almazán A, Pallarés JG, Buendía-Romero Á, Martínez-Cava A, Franco-López F, Sánchez-Alcaraz Martínez BJ, et al. Post-COVID-19 syndrome and the potential benefits of exercise. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(10):5329.
- UK Office for National Statistics. Prevalence of ongoing symptoms following coronavirus (COVID-19) infection in the UK: 1 April 2021. Londres, Reino Unido: Office for National Statistics; 2021.
- Valverde M, Juan A, Ribas B, Benito Urbina JC, Carmona I; EPISER 2000. Prevalencia de la fibromialgia en la población española. Estudio EPISER 2000. *Rev Esp Reumatol*. 2000;27:157.
- Jones GT, Atzeni F, Beasley M, Flüß E, Sarzi-Puttini P, Macfarlane GJ. The prevalence of fibromyalgia in the general population: a comparison of the American College of Rheumatology 1990, 2010, and modified 2010 classification criteria. *Arthritis Rheumatol*. 2015;67(2):568-75.
- Ceban F, Ling S, Lui LMW, Lee Y, Gill H, Teopiz KM, et al. Fatigue and cognitive impairment in Post-COVID-19 Syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Brain Behav Immun*. 2022;101:93-135.
- Casanueva B, García-Fructuoso F, Belenguer R, Alegre C, Moreno-Muelas JV, Hernández JL, et al. The Spanish version of the 2010 American College of Rheumatology Preliminary Diagnostic Criteria for fibromyalgia: reliability and validity assessment. *Clin Exp Rheumatol*. 2016;34(2 Suppl 96):S55-8.
- González Fernández MJ, Verges Roger C, Ramentol Massana M, Alegre de Miquel C. Implicación de la fibra fina en la fisiopatología de la fibromialgia. *Reumatol Clin*. 2021;17:9-10.
- Aguila-Maturana AM, Alegre-De Miquel C. Tratamiento de la fatiga en el síndrome pospoliomielitis. Revisión sistemática *Rev Neurol*. 2010 May 16;50(10):595-602.
- 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.
- Rivera Redondo J, Díaz del Campo Fontecha P, Alegre de Miquel C, Almirall Bernabé M, Casanueva Fernández B, Castillo Ojeda C, et al.; en nombre del Panel de expertos. Recommendations by the Spanish Society of Rheumatology on Fibromyalgia. Part 1: Diagnosis and Treatment. *Reumatol Clin (Engl Ed)*. 2021 Apr 27:S1699-258X(21)00058-9. doi: 10.1016/j.reuma.2021.02.004. Online ahead of print.
- Rivera Redondo J, Díaz del Campo Fontecha P, Alegre de Miquel C, Almirall Bernabé M, Casanueva Fernández B, Castillo Ojeda C, et al. Recommendations by the Spanish Society of Rheumatology on the management of patients with fibromyalgia. Part II. *Reumatol Clin (Engl Ed)*. 2021:S2173-5743(21)00160-X. doi: 10.1016/j.reumae.2021.01.005. Online ahead of print.
- Yong SJ. Long COVID or post-COVID-19 syndrome: putative pathophysiology, risk factors, and treatments. *Infect Dis (Lond)*. 2021; 53(10):737-54.
- Rober Olalla J. ¿Pandemia a causa de una pandemia? *Med Clin*. 2022. doi.org/10.1016/j.medcli.2022.03.002. Online ahead of print.