



## TRABAJO FIN DE MÁSTER

Máster en Microbiota, Probióticos y Prebióticos

## SÍNDROMES POSVIRALES, LONG COVID Y MICROBIOTA

Autor: **Albert Dorca Josa**  
Tutora: **Natalia Gómez Torres**

Andorra la Vella, Septiembre 2023

# Índice general

<b>Lista de abreviaturas</b>	<b>2</b>
<b>Resumen</b>	<b>4</b>
<b>Abstract</b>	<b>5</b>
<b>1 Justificación y objetivos</b>	<b>6</b>
<b>2 Metodología</b>	<b>7</b>
<b>3 Desarrollo</b>	<b>8</b>
3.1 Síndrome o fatiga posviral . . . . .	8
3.1.1 Evolución histórica y terminológica del síndrome posviral . . . . .	8
3.1.2 Fisiopatología: etiología y factores que influyen en el desarrollo del síndrome posviral . . . . .	9
3.1.3 Síntomas y criterios diagnósticos de la encefalomiелitis miálgica/síndrome de fatiga crónica . . . . .	11
3.2 Long COVID (COVID-19 Persistente) . . . . .	12
3.3 Síndrome posviral y COVID-19 . . . . .	14
3.4 La microbiota y su relación con el síndrome posviral y Long COVID . . . . .	16
3.4.1 Evolución histórica del estudio de la microbiota . . . . .	16
3.4.2 Cambios en la microbiota en el síndrome posviral y Long COVID . . . . .	17
3.5 Estrategias terapéuticas . . . . .	19
3.5.1 Estrategias convencionales . . . . .	19
3.5.2 Estrategias relacionadas con la microbiota . . . . .	19
3.5.3 Estrategias en estudio . . . . .	21
<b>4 Limitaciones y trabajo futuro</b>	<b>22</b>
<b>5 Conclusiones</b>	<b>23</b>
<b>Bibliografía</b>	<b>24</b>

## Lista de abreviaturas

- ACTH** hormona adrenocorticotrópica. 12
- ATP** adenosina trifosfato. 10, 14
- BDI-II** Beck Depression Inventory II. 20
- CDC** Centers for Disease Control and Prevention. 7
- cf-mtDNA** Cell-Free Mitochondrial DNA. 21
- CFQ-11** Chalder Fatigue Scale. 20
- CK** creatin-kinasa. 12
- COVID-19** enfermedad por coronavirus de 2019. 4–6, 9, 12, 14, 19–21, 23
- ECA-2** enzima conversor de la angiotensina 2. 20
- EM** encefalomiелitis miálgica. 4, 8–17, 19
- FSS** Fatigue Severity Scale. 20
- HHV6** Human Herpesvirus 6. 9
- IL-6** interleuquina-6. 21
- IOM** Institute of Medicine. 9
- LP299v** *Lactobacillus plantarum* 299v. 21
- NK** Natural Killer. 10, 14
- OMS** Organización Mundial de la Salud. 12
- PAPIS** Post-Active Phase of Infection Syndromes. 14, 22
- PASC** Post-Acute Sequelae SARS-CoV-2 Infection. 22
- PCR** Polymerase Chain Reaction. 18
- PEM** malestar o cansancio posesfuerzo. 11
- ROS** Reactive Oxygen Species. 18

**SARS-CoV-2** coronavirus de tipo 2 causante del síndrome respiratorio agudo severo. 4–6, 9, 12, 13, 18, 23

**SCFA** ácidos grasos de cadena corta. 18, 22

**SF-36** Short Form-36. 20

**SFC** síndrome de fatiga crónica. 4, 6–17, 19, 20, 23

**TLR9** toll-like receptor 9. 21

**UFC** unidades formadoras de colonias. 20

**VEB** virus de Epstein-Barr. 9

**VIH** virus de la inmunodeficiencia humana. 9, 12

## Resumen

Las alteraciones debidas al coronavirus de tipo 2 causante del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2) y las secuelas de la infección en forma de Long COVID han generado un problema de salud que perdura y que se prevé pueda afectar entre un 10 % y un 20 % de los que han padecido la enfermedad por coronavirus de 2019 (COVID-19). Este escenario ha suscitado interés por parte de la comunidad científica, con estudios para determinar la fisiopatología que desencadena la sintomatología. En este estudio queda cada vez más claro que la entidad conocida como Long COVID es equiparable y probablemente comparte sustrato fisiopatológico con la encefalomiелitis miálgica (EM), o el síndrome de fatiga crónica (SFC). El conocimiento creciente en los últimos quince años en el mundo de la microbiota representa un campo prometedor a la hora de explicar las alteraciones que predisponen o que acompañan ciertas enfermedades, y su modulación se postula como una de las dianas terapéuticas que puedan modificar el curso de la enfermedad. La evidencia actual en estudios de intervención sobre microbiota en pacientes con Long COVID y EM/SFC todavía es escasa. Aun así, existen publicaciones que reportan resultados beneficiosos de la suplementación con preparados de prebióticos y probióticos y hay varios equipos de investigación con estudios en marcha con la misma metodología, por lo que, probablemente, en un futuro próximo se puedan realizar recomendaciones generalizadas de intervención en este tipo de pacientes.

**Palabras clave:** Síndrome de fatiga crónica, Encefalomiелitis miálgica, Long COVID, Secuelas posagudas de la infección por SARS-CoV-2, Fatiga posinfecciosa, Disbiosis, Microbiota.

## Abstract

The alterations due to SARS-CoV-2 and the sequels of the infection in the form of Long COVID have generated a lasting health problem and is expected to affect between 10% and 20% of those affected by COVID-19. This scenario has raised the interest in the scientific community, leading to studies aimed at determining the pathophysiological mechanisms that trigger the symptoms. In this study it is increasingly clear that the entity known as Long COVID is comparable to and probably shares a pathophysiological substrate with Myalgic Encephalomyelitis, or Chronic Fatigue Syndrome. The growing knowledge in the world of the microbiota in the last fifteen years represents a promising field when it comes to explaining the alterations that predispose or accompany certain diseases, and its modulation is postulated as one of the therapeutic targets that can modify the course of the disease. The current evidence in microbiota intervention studies for patients with Long COVID is still scarce. Even so, there are publications that report beneficial results of supplementation/modulation with prebiotic and probiotic preparations. There are also research teams with ongoing clinical studies using the same methodology. Probably, generalized recommendations for intervention in this type of patient can be made in the near future.

**Keywords:** Chronic Fatigue Syndrome, Myalgic Encephalomyelitis, Long COVID, Post-Acute Sequelae SARS-CoV-2 Infection, Post-Infection Fatigue, Dysbiosis, Microbiota.

## 1 | Justificación y objetivos

La infección por SARS-CoV-2 ha afectado a millones de personas a nivel mundial, y la subsiguiente aparición de cuadros de sintomatología persistente, bajo la denominación Long COVID, ha generado un gran interés por parte de la sociedad y de la comunidad científica, tanto investigadora como clínica. La motivación de este estudio es conocer qué mecanismos generan la sintomatología posterior persistente a un cuadro infeccioso inicial y ver si existen evidencias de intervenciones efectivas. Es por este planteamiento que se hace hincapié durante las secciones iniciales en la definición del SFC y del Long COVID, sobre todo desde un enfoque clínico, pues a pesar de que existen alteraciones en diferentes sistemas, resumidos en Komaroff y Lipkin (2023), éstas no son medibles de forma generalizada durante la práctica clínica por su complejidad técnica. Ambos síndromes muestran una similitud creciente objetivada y comparada que sugiere que en el fondo se trata de una misma entidad, con variaciones en su presentación.

El objetivo del presente trabajo final de máster ha sido revisar la evidencia científica disponible hasta el momento con respecto a la fisiopatología de los síndromes posvirales, en particular del COVID-19 Persistente, por su incidencia y reciente aparición en la clínica diaria, las similitudes con los demás procesos posvirales conocidos y el SFC, y la posible relación de estas entidades con la alteración de la microbiota intestinal. Además, se pretende recopilar desde un punto de vista práctico la evidencia en cuanto a suplementación probiótica y sus posibles efectos en el curso de la enfermedad.

## 2 | Metodología

Durante la realización de este trabajo se ha revisado la bibliografía existente para conocer el estado actual del estudio del Long COVID, del SFC, y de los cambios en la microbiota con posibles intervenciones con probióticos. Se ha llevado a cabo la revisión de las publicaciones de los últimos diez años en bases de datos académicas, como PubMed<sup>1</sup>, así como consulta de recursos académicos en línea en Medline<sup>2</sup>, MayoClinic<sup>3</sup> y el Centers for Disease Control and Prevention (CDC)<sup>4</sup> para la parte inicial relacionada con los criterios clínicos aceptados actualmente para estos síndromes. La búsqueda en PubMed se ha realizado usando términos MeSH siguiendo los siguientes esquemas, entre otras variantes:

```
((long covid) AND (chronic fatigue syndrome))  
((long covid) AND (chronic fatigue syndrome) AND (microbiota))  
((chronic fatigue syndrome) AND (probiotic))  
((long covid) AND (probiotic))
```

Para la revisión bibliográfica propuesta en este estudio, se han analizado los artículos que han realizado una revisión sistemática y que han sido publicados en revistas científicas de alto impacto, con posterior valoración pormenorizada de los estudios de intervención específicos realizados. En la Bibliografía se han incluido las publicaciones que se han considerado más relevantes, bien por mayor factor de impacto, o bien por su mejor metodología para lo que el presente trabajo requería, dejándose de lado otros artículos o revisiones que no aportaban nueva información o que, quizás, se centraban en aspectos más específicos.

La relativa novedad que supone el diagnóstico, así como la falta de estandarización alrededor de la terminología (Long COVID, Long COVID-19, PASC, Post-COVID, etc.) dificulta encontrar o agrupar los artículos relacionados, por lo que ha sido útil aprovechar las herramientas de PubMed, como la función *cited by*, en artículos similares, para enlazar búsquedas. Se han priorizado aquellos de tipo revisiones sistemáticas, revisiones, ensayos clínicos aleatorizados y filtrados por relevancia de la publicación para la temática escogida, así como el factor de impacto del medio donde se ha publicado.

---

<sup>1</sup>PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov>

<sup>2</sup>Medline: <https://medlineplus.gov>

<sup>3</sup>MayoClinic: <https://www.mayoclinic.org>

<sup>4</sup>CDC: <https://www.cdc.gov>



## 3 | Desarrollo

### 3.1 Síndrome o fatiga posviral

El síndrome o fatiga posviral<sup>1</sup> se refiere a los síntomas persistentes de cansancio extremo después de una enfermedad viral. Este cansancio se extiende meses después de haber estado enfermo con una enfermedad viral. El principal síntoma de la fatiga posviral es una falta significativa de energía. Otros síntomas que pueden acompañar a la fatiga posviral incluyen: problemas de concentración o memoria, dolor de garganta, dolor de cabeza, ganglios linfáticos inflamados, dolor muscular o articular inexplicable, etc.

El síndrome de fatiga posviral parece estar desencadenado por una infección viral. En la literatura se considera ampliamente que el SFC y el síndrome de fatiga posviral son variantes de la misma entidad, con la diferencia que en el segundo caso se conoce o presupone el desencadenante causante (Pintos et al., 2022).

#### 3.1.1 Evolución histórica y terminológica del síndrome posviral

El síndrome posviral, históricamente, se ha descrito como una entidad compleja y controvertida por su etiología desconocida. Aparece con la actual nomenclatura en la literatura médica en 1988 (Murga y Lafuente, 2019), a pesar de que desde el siglo XIX ya se identificaban cuadros de cansancio sin explicación bajo diferentes denominaciones (neurastenia, neuromiastenia epidémica y EM benigna). Todos hacen referencia a una fatiga crónica sin causa aparente que la desencadene, con afectación de la capacidad de realizar ejercicio físico y funciones superiores. A menudo con presentación concomitante de otra semiología acompañante que, en conjunto, limita diferentes sistemas y condiciona las actividades básicas de la vida diaria, con diferentes grados de afectación, pasando desde una afectación leve, a pacientes que no pueden ni levantarse de la cama (Bested y Marshall, 2015).

Este cuadro clínico, que afecta globalmente a un porcentaje de la población entre un 0,4% y un 2,5%, mayormente mujeres, es conocido por ser un conjunto de síntomas complejos con el agravante de no disponer de ningún marcador analítico. La investigación previa de la EM/SFC ha tenido menor interés y, por tanto, financiación, existiendo al menos 20 definiciones de consenso, incluyendo los criterios canadienses, criterios de Fukuda,

---

<sup>1</sup>Se considerará el Long COVID como parte del conjunto salvo que se especifique lo contrario, dada la similitud de esta entidad, motivo por el cual se especula que pueden compartir mecanismos de su fisiopatología y se consideran equivalentes en algunos trabajos de investigación (Komaroff y Lipkin, 2021; Ramakrishnan et al., 2021; Pintos et al., 2022; Komaroff y Lipkin, 2023).

Holmes, etc. El Institute of Medicine (IOM) designó un comité en 2015 para establecer unos criterios diagnósticos. Este histórico de criterios variables ha limitado el diseño de estudios comparables, así como retrasado el progreso en cuanto a diagnóstico y tratamiento. La constante es la referencia a la astenia, sin causa aparente, con limitación física, con afectación de la capacidad de ejercicio físico y limitaciones de la funciones superiores (Bested y Marshall, 2015).

Desde el 1 de octubre de 2022 existe la codificación específica en el sistema CIE10<sup>2</sup> (código G93.32) para la EM/SFC, con una actualización para usar el código U09.0 para afecciones de COVID-19 Persistente, para poder especificar los casos en los que la EM/SFC ocurre tras la infección por el SARS-CoV-2 (CDC - National Center for Health Statistics, 2022).

### 3.1.2 Fisiopatología: etiología y factores que influyen en el desarrollo del síndrome posviral

No se conoce una única causa que origine la enfermedad sino que la evidencia muestra como existe una combinación de factores que contribuyen a que este síndrome se desarrolle. Por otro lado, las mujeres muestran una mayor afectación (dos de cada tres pacientes) con respecto a los hombres (CDC - National Center for Health Statistics, 2022). Los factores predisponentes son:

- **Infección.** Antes del desarrollo de la enfermedad la mayoría de pacientes tiene una vida plenamente funcional y socialmente activa. En aproximadamente dos/tres de los pacientes con EM/SFC el cuadro se inicia de forma brusca posterior a una infección. Se postula que, en ciertos individuos predispuestos, la infección genera una serie de cambios en el sistema inmune que contribuyen al desarrollo de la enfermedad. Así pues, se sabe que uno de cada diez pacientes presentarán fatiga posinfección tras una infección por el virus de Epstein-Barr (VEB), el virus del río Ross o *Coxiella burnetti* (Fiebre Q). La gravedad del cuadro infeccioso inicial se correlaciona con la probabilidad de desarrollar posteriormente EM/SFC frente los que presentan un cuadro más leve. Otros cuadros infecciosos que se han relacionado incluyen el Human Herpesvirus 6 (HHV6), virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), enterovirus, parvovirus B19, rubéola, *Candida albicans*, *bornavirus*, micoplasmas y retrovirus. (Bested y Marshall, 2015).
- **Trauma físico o emocional.** En algunos casos, los pacientes refieren haber sufrido un estado de *shock* emocional, un traumatismo, un proceso quirúrgico, una inmovilización, etc. con repercusión anímica antes del inicio de los síntomas (CDC - National Center for Health Statistics, 2022).
- **Genética.** La EM/SFC se presenta más frecuentemente en individuos adultos del sexo femenino, siendo esta distinción no válida en niños. Gemelos homocigóticos

---

<sup>2</sup>eCIEMaps: <https://eciemaps.mscbs.gob.es/>

tuvieron mayor concordancia que gemelos heterocigóticos (Buchwald et al., 2001).

- **Factores ambientales.** Algunas toxinas, o la exposición a ciertos mohos, se han propuesto como posibles desencadenantes, aunque no se ha podido establecer relación causal con factores específicos.

Así pues, se asume que la EM/SFC tiene más de una posible causa o desencadenante, así como también es posible que la combinación de dos o más factores actúen conjuntamente en el comienzo de la enfermedad.

Progresivamente se han ido conociendo diversos cambios con afectación en diferentes sistemas. Queda por esclarecer si algunos de estos cambios son causa o consecuencia de la enfermedad. Entre estos, se incluyen:

- **Anomalías del sistema inmunitario.** A pesar de no ser específicas de esta enfermedad, las anomalías en el sistema inmune están presentes y, característicamente, tienen tendencia a diluirse durante el curso de la enfermedad, siendo mayores al inicio de los síntomas o durante los periodos de recaídas. En el documento del Institute of Medicine (2015) se concluye que existe suficiente evidencia para apoyar el hallazgo de disfunción inmune en la EM/SFC. Entre estas alteraciones se incluyen cambios en los linfocitos Th2, causando mayor tendencia a desarrollar nuevas alergias a medicamentos y alimentos; menor citotoxicidad de los linfocitos Natural Killer (NK) (Fletcher et al., 2010), que se correlaciona con el grado de severidad de afectación cognitiva; activación de citoquinas, con desequilibrio global de estas, no evidenciable por medidas aisladas en pacientes (Broderick et al., 2010); generación de autoanticuerpos, con mayor propensión a trastornos autoinmunes, hipotiroidismo y síndrome de Sjögren.
- **Anomalías del metabolismo celular.** Varios estudios han demostrado la limitación de la fosforilación oxidativa, incluyendo un descenso de producción de adenosina trifosfato (ATP) en las mitocondrias, resultando en una disminución de la capacidad aeróbica de producción de energía (Myhill, Booth y McLaren-Howard, 2009). Esto podría deberse a la falta de sustratos iniciales, así como a la interferencia de la función mitocondrial por moléculas inflamatorias. Esto resulta en rutas metabólicas menos efectivas así como también en la producción de metabolitos inflamatorios como el ácido láctico.
- **Alteraciones neuroendocrinas.** Entre las que destacan: reducción de la función del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal; niveles elevados de Neuropéptido Y debido al estrés, que se correlaciona con la severidad de los síntomas; disminución leve de los niveles de colesterol; y disminución de los niveles de aldosterona.
- **Disautonomía.** Incluyendo intolerancia ortostática, alta variabilidad de frecuencia cardíaca y afectación frecuente del tilt-test.

### 3.1.3 Síntomas y criterios diagnósticos de la encefalomielitis miálgica/síndrome de fatiga crónica

Los criterios para el diagnóstico de la EM/SFC establecen tres síntomas necesarios más, al menos, un criterio menor (Institute of Medicine, 2015):

1. Una **afectación significativa negativa en la capacidad física** respecto a la capacidad previa a la enfermedad:
  - (a) durante más de seis meses.
  - (b) que se presente junto con fatiga (puede incluir fatiga física y mental, debilidad, sensación de pesadez del cuerpo, mareo/malestar y somnolencia) de inicio reciente, que no sea debido a un esfuerzo continuo y que no mejore significativamente con el reposo.
2. **Malestar o cansancio posesfuerzo (PEM)**. Este síntoma es uno de los distintivos de la EM/SFC, ayudando a diferenciarlo de otros cuadros donde el ejercicio puede mejorar los síntomas, como en la depresión. El PEM hace referencia a una fatiga severa secundaria al esfuerzo físico, con empeoramiento de los síntomas basales y que no se hubieran producido antes del inicio de la enfermedad. Este empeoramiento puede durar días o incluso semanas y puede incluir síntomas gripales, malestar y dificultades de concentración, además de la afectación física.
3. **Sueño no reparador**. Los pacientes con EM/SFC suelen referir un sueño poco reparador, ya sea por dificultad para quedarse dormidos, hipersomnia diurna con alteración de los ritmos del sueño nocturno, precisando descartar apneas del sueño, síndrome de piernas inquietas o causas tratables de alteración del sueño.

Al menos uno de los siguientes criterios menores debe estar presente:

1. **Deterioro cognitivo**. El déficit cognitivo suele empeorar con la fatiga física. Se da cuando aparecen dos o más de los siguientes situaciones: confusión, falta de concentración, déficit de atención, dificultad para procesar la información, déficit de memoria a corto plazo, desorientación, dificultad para clasificar ítems y dificultad para encontrar las palabras adecuadas. A menudo se describe como *brainfog*. Además, pueden presentar ataxia y fasciculaciones, con dificultad para percibir los límites del cuerpo, resultando en menor equilibrio y precisión al bajar escaleras; fenómeno de sobrecarga, en especial a estímulos sensitivos (luces, olores, cambios de temperatura), lo que limita la actividad social en según qué espacios.
2. **Intolerancia ortostática/Disautonomía**. Con síntomas como la hipotensión ortostática, intolerancia al ejercicio por imposibilidad de adaptación de la frecuencia cardíaca al ejercicio, alteraciones de la sudoración, alteraciones de la digestión y motilidad intestinal, etc.

Otros síntomas comunes de la EM/SFC incluyen: mialgias, artralgias sin signos de artritis, cefaleas de características diferentes o no presentadas previamente, linfadenitis en cuello/axilas, odinofagia recurrente, alergias o mayor sensibilidad a alimentos.

Previo a plantearse la aplicación de los criterios previos, para establecer un diagnóstico es necesario descartar antes todas las enfermedades tratables que causen fatiga, alteración del sueño, disfunción cognitiva y dolor. En caso de encontrar otra causa, el diagnóstico de EM/SFC debe posponerse hasta intentar tratar ésta.

Entre las enfermedades a descartar, se incluyen: enfermedad de Addison, síndrome de Cushing, diabetes, hipotiroidismo/hipertiroidismo, abuso de sustancias, infecciones (VIH, Lyme, Tuberculosis, Hepatitis crónica) y sobrecarga de hierro, entre otras. En Institute of Medicine (2015) se propone un algoritmo para el diagnóstico de EM/SFC. Éste se ha adaptado para el presente estudio y se muestra en la Figura 1.

Teniendo en cuenta lo comentado previamente con respecto al diagnóstico de la SFC, es frecuente solicitar pruebas de laboratorio que ayuden a descartar otras patologías donde se incluye: hemograma completo, velocidad de sedimentación glomerular y proteína C reactiva, estudio funcional del hierro, vitamina b12, folato, electrolitos/ionograma, transaminasas, fosfatasa alcalina y gamma-GT, función renal con creatinina y urea, hormonas tiroideas, creatin-kinasa (CK), calcidiol, sedimento urinario, serologías infecciosas, cortisol y ritmo circadiano del cortisol, ratio renina/aldosterona, hormona adrenocorticotrópica (ACTH), prolactina, testosterona, factor reumatoide, amilasa y tóxicos en orina, entre otros.

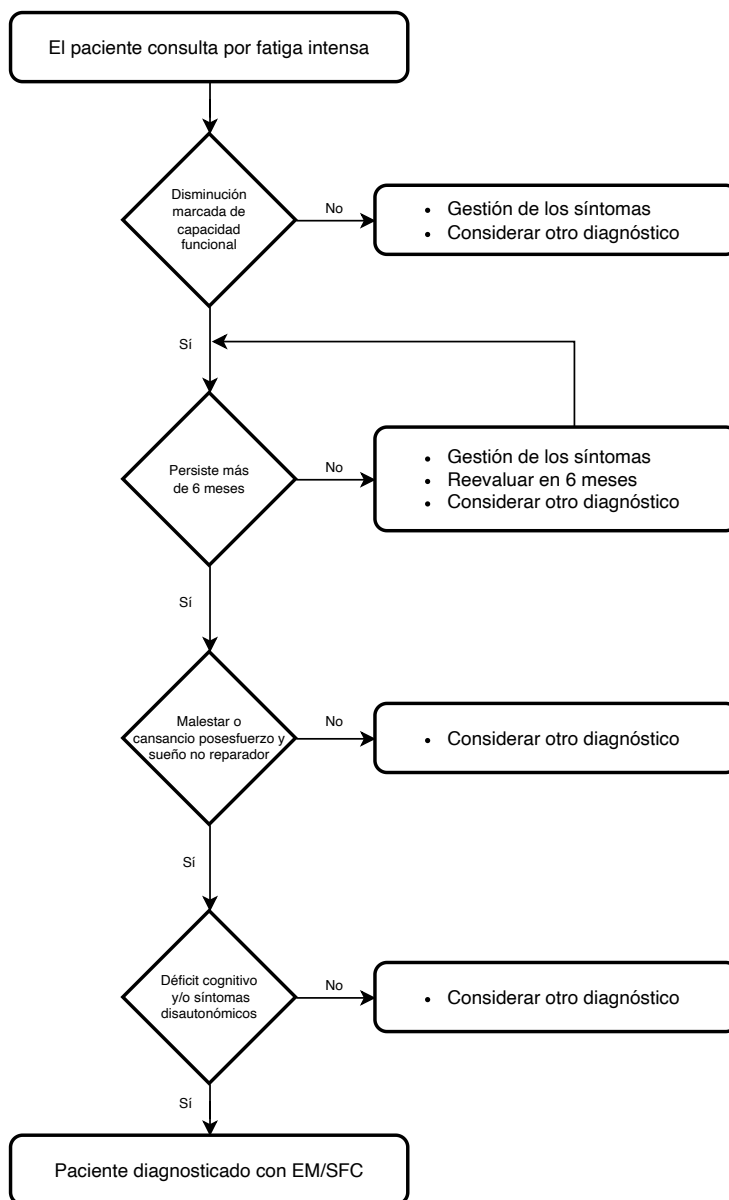
Según las sospechas clínicas, se puede completar el despistaje con resonancia magnética nuclear cerebral y/o medular (especialmente si se sospecha una esclerosis múltiple), tilt-test, radiografía de tórax, endoscopia digestiva y polisomnografía, entre otros.

El propósito de estos test es el de descartar razonablemente cualquier otra enfermedad que pueda dar síntomas parecidos.

## 3.2 Long COVID (COVID-19 Persistente)

El Long COVID se define como una afectación que viene posterior a la recuperación de un cuadro agudo de COVID-19, o a un cuadro de COVID-19 que no se resuelve y que no se explica por otras causas (CDC - National Center for Health Statistics, 2022). Los síntomas habituales incluyen fatiga, falta de aire, tos, dolor torácico, afectación neurológica, entre otros. El criterio temporal puede variar según diferentes autores. La Organización Mundial de la Salud (OMS) lo define como la continuación de síntomas o incluso aparición de nuevos, relacionados, al menos tres meses después de la infección aguda, con una duración mínima de dos meses. Se incluye la presentación en brotes, o con periodos de mejoría o resolución y fases de recaída (World Health Organization, 2022).

El mecanismo fisiopatológico del Long COVID es poco conocido hasta el momento. Diversas hipótesis sugieren la implicación del sistema nervioso y una afectación sistémica con respuestas inmunes alteradas, persistencia del SARS-CoV-2, reactivación de herpesvirus (VEB y Virus Varicela Zoster), autoinmunidad, coagulopatía y endotelopatía. Fuera del



**Figura 1:** Algoritmo de diagnóstico de la EM/SFC, adaptado de Institute of Medicine (2015)

sistema nervioso central, el SARS-CoV-2 puede invadir células pluripotenciales del epitelio olfatorio desencadenando alteración persistente de la función olfatoria, así como alteraciones del inmunometabolismo y disfunción mitocondrial, anormalidades en la inmunidad humoral y adquirida, incluyendo expansión monocítica, agotamiento de células T, con aumento de citoquinas, que pueden causar cambios y respuesta neuroinflamatorias, con activación de la microglía, alteraciones de la sustancia blanca y cambios microvasculares.

Adicionalmente, la formación microvascular de trombos puede ocluir capilares y causar afectación endotelial secundaria, debido a la actividad proteasa del SARS-CoV-2, y puede contribuir a la lesión neuronal hipóxica y disfunción de la barrera hematoencefálica, respectivamente. Las dianas terapéuticas actuales se están centrando en el empleo de antivirales, en el descenso de la inflamación y promover regeneración epitelial olfatoria (Ramakrishnan

et al., 2021; Leng et al., 2023).

A pesar de que resulta difícil establecer porcentajes de afectación, se estima que entre un 10% y un 20% de los afectados por COVID-19 pueden presentar síntomas clasificables como Long COVID. La afectación después de la COVID-19 puede afectar a unos 65 millones de personas globalmente. Solo en Estados Unidos, aproximadamente el 2% de la población en edad laboral no puede trabajar debido a estas enfermedades, lo que supone pérdidas económicas de unos 170.000 a 230.00 millones de dólares anualmente. Estas cifras de pérdidas generan previsiones alarmantes para el futuro próximo si la sintomatología y evolución del Long COVID resulta similar a la conocida hoy en día para la EM/SFC (World Health Organization, 2022).

### 3.3 Síndrome posviral y COVID-19

La similitud y superposición de los síntomas y alteraciones entre Long COVID y EM/SFC sugieren procesos fisiopatológicos similares, tanto es así que algunos autores han propuesto la descripción conjunta de ambos como Post-Active Phase of Infection Syndromes (PAPIS) (Friedman et al., 2021).

Komaroff y Lipkin (2023) comparan la evidencia disponible entre síntomas y alteraciones entre ambas entidades mediante biomarcadores y pruebas diagnósticas, notando una más que notable similitud entre ellas, con algunas diferencias, tales como: la anosmia/parosmia de los pacientes con Long COVID, raro en el SFC, y la presentación con linfadenopatías dolorosas y sensibilidad química, de los pacientes con SFC, poco habitual en los pacientes con Long COVID).

Komaroff y Lipkin (2023) realizan una compilación de los estudios que evidencian alteraciones biológicas específicas detectadas en ambas enfermedades:

1. **Sistema nervioso central.** Alteraciones cognitivas; anomalías neurovasculares, con menor flujo sanguíneo cerebral, posiblemente afectando a la capacidad cognitiva por hipometabolismo; infraregulación neuroendocrina en el eje hipotálamo-hipófisis; naturopatía periférica.
2. **Sistema inmune.** Anomalías en el número y funcionalidad de las células NK; anomalías en la producción de citoquinas con mayor número de citoquinas pro-inflamatorias; incremento de células T CD8+ citotóxicas activadas; depleción a largo plazo de células T; alteración de producción de células B; aumento de autoanticuerpos; reactivación de herpesvirus latentes; microbiota alterada, pro-inflamatoria.
3. **Alteraciones metabólicas y de producción de energía.** Reducción de obtención de ATP de ácidos grasos; reducción de obtención de ATP de aminoácidos; reducción de obtención de ATP del ciclo del ácido tricarboxílico; anomalías en el metabolismo mitocondrial; estado hipometabólico; desbalance redox, con más pro-oxidantes circulantes; disminución de antioxidantes.

**Tabla 1:** Síntomas comunes entre EM/SFC y Long COVID, adaptado de Komaroff y Lipkin (2023)

Síntoma	EM/SFC	Long COVID
Fatiga	✓	✓
Malestar posesfuerzo	✓	✓
Cefalea	✓	✓
Alteración del sueño	✓	✓
Dificultad para razonar	✓	✓
Alteraciones de memoria	✓	✓
Déficit de atención	✓	✓
Depresión secundaria	✓	✓
Ansiedad secundaria	✓	✓
Actividad física reducida	✓	✓
Mialgias/Artralgias	✓	✓
Debilidad muscular	✓	✓
Sensación distérmica	✓	✓
Reducción del apetito	✓	✓
Intolerancia ortostática	✓	✓
Palpitaciones	✓	✓
Falta de aire	✓	✓
Nausea y/o diarrea	✓	✓
Escalofríos	✓	✓
Tos	✓	✓
Anosmia/Parosmia		✓
Reacciones cutáneas y alopecia		✓
Adenopatías dolorosas	✓	
Hipersensibilidad química	✓	
Tinnitus	✓	

4. **Cardiopulmonar y anomalías vasculares.** Hiperactivación plaquetar y formación de micro-trombos; disminución de capacidad física y de tolerancia al ejercicio, particularmente con un segundo test a las 24 horas del primero, mostrando menor capacidad ventilatoria y disfunción endotelial.

En resumen, y como se puede apreciar en la Tabla 1, ambas enfermedades comparten anomalías y alteraciones que afectan a diferentes sistemas del cuerpo.

Algunas de las alteraciones, así como síntomas derivados, son probablemente consecuencia de alteraciones previas. Se especula, en esta y otras revisiones, que probablemente estos cambios tienen la intención inicial de realizar cambios o adaptaciones en rutas metabólicas, así como en hábitos del paciente, para reducir ejercicio y actividades no esenciales, con el objetivo final de maximizar la cantidad de energía disponible para facilitar la recuperación y lucha contra la agresión inicial. Así, la fatiga, mialgias e intolerancia ortostática, por ejemplo, conllevan menor actividad física, redirigiendo las reservas energéticas a erradicar la infección y curar el tejido dañado.

Esta cascada de alteraciones ha existido siempre en el reino animal, con los ejemplos mejor estudiados alrededor de la hibernación y letargo, o al estado larval. Estos procesos, involucran



respuestas inmunes *anormales*, desequilibrio redox, incremento de glicolisis, disminución de la respiración aeróbica y, posiblemente, alteración de la microbiota. Involucran, también, una alteración del sistema nervioso autónomo. Así, esta respuesta con una tendencia a *apagar* sistemas se produce de forma similar en la EM/SFC y en el Long COVID. Existen teorías que relacionan ambos procesos con el fin de facilitar la reserva de recursos y optimización de energía para poder así combatir la agresión infecciosa. En caso de fracaso, quedará activa la replicación viral y la respuesta del organismo, lo que provoca una depleción de recursos, desembocando en la sintomatología residual comentada previamente.

## 3.4 La microbiota y su relación con el síndrome posviral y Long COVID

### 3.4.1 Evolución histórica del estudio de la microbiota

El estudio de la microbiota ha cambiado mucho a lo largo de los últimos cien años. La microbiota se refiere a la comunidad de microbios que existen en diferentes cavidades y superficies de nuestro cuerpo como, por ejemplo, la piel, el tracto gastrointestinal, la vagina, etc. La mayoría son bacterias, pero también incluyen hongos, arqueas y virus. Desde la invención del primer microscopio por parte de Antony Van Leeuwenhoek en 1653, se descubrieron criaturas microscópicas denominadas microbios. A medida que estas herramientas mejoraban durante los doscientos años posteriores, científicos como Pasteur y Koch descubrieron las relaciones entre estos gérmenes y ciertas enfermedades, como la lepra, la gonorrea, fiebres tifoideas, tuberculosis, cólera, entre otras (Gotschlich, Colbert y Gill, 2019).

A principios del siglo XX se empezó a observar que ciertos microbios se pueden considerar *buenos*, podían nutrir el suelo de los cultivos, así como fabricar alcohol y yogur. A este respecto, en 1909, el Premio Nobel Yllia Metchnikoff, del instituto Pasteur en París, sugirió que los lactobacilos presentes en el yogur eran los responsables de la longevidad de la población de Bulgaria (Fisberg y Machado, 2015).

El salto a nivel de clasificación sucedió a partir de 1977, cuando Carl Woese preparó el terreno para las técnicas independientes de cultivo, mediante la amplificación y clasificación usando el 16S ribosomal (Woese y Fox, 1977).

A su vez, a finales del siglo XX este descubrimiento permitió el desarrollo de la metagenómica, mediante extracción directa y amplificación del DNA completo, para detectar y describir microorganismos nunca cultivados.

Caracterizar la diversidad y complejidad de estos microbios es, todavía hoy, una tarea difícil e incompleta. Se sabe que la microbiota intestinal, la más estudiada por el momento, es necesaria para el desarrollo del sistema inmune, la nutrición de los enterocitos, el metabolismo de compuestos bioactivos, el aprovechamiento de nutrientes no digeribles, así como también para la protección del huésped por producción de bacteriocinas, exclusión competitiva y producción de compuestos inhibidores como el ácido láctico (Gotschlich,

Colbert y Gill, 2019).

Existe la evidencia de que la microbiota se ve afectada o modulada por diversas características del huésped, incluyendo etnia, región geográfica, estatus socioeconómico, cambios dietéticos o ambiente rural *vs.* urbano, entre otros. Esta diversidad de factores que condicionan una alta variabilidad de lo que se considera una microbiota normal, y su asociación, o no, con la salud del individuo, resulta difícil de establecer por el momento, así como las dificultades técnicas para su estudio. Todo esto limita el marco de referencia considerado basal o normal para definir variaciones que podamos considerar alteradas o patológicas (McBurney et al., 2019).

### 3.4.2 Cambios en la microbiota en el síndrome posviral y Long COVID

A lo largo del tiempo, diferentes trabajos han establecido alteraciones en cuanto a la composición cualitativa y cuantitativa de la microbiota intestinal en relación al SFC.

Mediante análisis metagenómico y selección predictiva, Nagy-Szakal et al. (2017) están en concordancia con estudios previos donde se asociaba la abundancia relativa de algunas especies bacterianas con el desarrollo de EM/SFC. Según sus modelos de predicción *Faecalibacterium*, *Resburia*, *Dorea*, *Coprococcus*, *Clostridium*, *Ruminococcus* y *Coprobacillus* se relacionaban con el síndrome de fatiga crónica, y su abundancia relativa combinada parecía ser predictiva del diagnóstico.

Estos hallazgos son coherentes con los de otros grupos de investigación, demostrándose patrones proinflamatorios en EM/SFC (Giloteaux et al., 2016; Frémont et al., 2013; Shukla et al., 2015). Frémont et al. (2013) encontraron disminución de varias poblaciones de *Firmicutes* y aumento de *Lactonifactor* y *Alistipes*. El aumento de *Lactonifactor*, que está relacionado con la conversión de fitoestrógenos a enterodiol y enterolactona, se ha asociado con un descenso de la Actinobacteria *Asaccharobacter*, relacionada con la conversión de isoflavonas y, en definitiva, afectando rutas metabólicas dependientes de estrógenos. También sugieren la hipótesis que estos cambios podrían explicar parte de la mayor afectación de mujeres respecto a hombres, así como la diferente afectación de estas según diferentes períodos vitales en relación a las hormonas (pubertad, edad fértil, menopausia). Por otra parte, los niveles elevados de *Alistipes* se han asociado con mayor frecuencia de dolor abdominal en pacientes con síndrome de intestino irritable (Frémont et al., 2013).

Giloteaux et al. (2016) reportaron una reducción en la abundancia de *Firmicutes* y diferencias respecto a los controles en la representación de 40 especies bacterianas, incluyendo *Faecalibacterium prausnitzii*, *Ruminococcus spp.*, *Coprococcus spp.*, *E. lenta*, y *C. aerofaciens*.

Nagy-Szakal et al. (2017) también demostraron una disminución de especies de *Faecalibacterium* e incremento de *Alistipes* como los predictores más relevantes de enfermedad. De hecho, Giloteaux et al. (2016), usando un algoritmo con los parámetros obtenidos de rRNA 16S y marcadores inflamatorios en sangre, clasificaron correctamente a los pacientes con diagnóstico clínico con una precisión del 82,93 %.

Guo et al. (2023), en un análisis multiómico de 106 casos sobre 91 controles sanos,

encontraron diferencias similares en cuanto a diversidad, abundancias y rutas funcionales metabólicas. En particular, establecieron una relación, mediante estudio metagenómico funcional, reacción en cadena de la polimerasa<sup>3</sup> cuantitativa y metabólica de ácidos grasos de cadena corta (SCFA), confirmando una capacidad microbiana disminuida de síntesis de butirato. El descenso en la producción de butirato, junto con funciones antimicrobianas y antiinflamatorias (estimulando la expresión de péptidos endógenos) puede disminuir el control del sobrecrecimiento bacteriano. Guo et al. (2023) demostraron una correlación negativa entre la abundancia relativa de *F. prausnitzii* y la intensidad de la fatiga.

Por otro lado, en los trabajos sobre Long COVID, los hallazgos muestran alteraciones en la composición de la microbiota, con la presencia de patógenos oportunistas como *Streptococcus anginosus*, *Streptococcus vestibularis*, *Streptococcus gordonii* y *Clostridium disporicum* en los pacientes con clínica respiratoria persistente (Komaroff y Lipkin, 2023; Wang et al., 2022; Liu et al., 2022). La presencia de patógenos nosocomiales relacionados con infecciones oportunistas como *Clostridium unnocuum* y *Actinomyces naeslundii*, se correlacionaron con síntomas neuropsiquiátricos y fatiga. Las especies productoras de butirato, como *Roseburia inulinivorans* y *F. prausnitzii* se encontraban significativamente disminuidas en pacientes que tenían alteraciones capilares.

La abundancia relativa de múltiples especies conocidas por sus efectos beneficiosos sobre el sistema inmunitario del huésped, incluyendo *Bifidobacterium pseudocatenulatum*, *F. prausnitzii*, *R. inulinivorans* y *Roseburia hominis* mostraron correlación inversa con la sintomatología Long COVID. Los géneros *Roseburia* y *Faecalibacteria* son importantes productores de SCFA y piezas clave en el mantenimiento de la inmunidad. Estos SCFA han demostrado alterar la quimiotaxis, la fagocitosis, las especies de oxígeno reactivo<sup>4</sup>, y afectan a la proliferación celular, así como en su función, generando globalmente un efecto antimicrobiano y antiinflamatorio.

De igual forma, en la enfermedad aguda por SARS-CoV-2, la disbiosis y el aumento de citoquinas inflamatorias se ven relacionadas con la gravedad y progresión de la enfermedad, así como la alteración de la permeabilidad intestinal, siendo posible al ingreso predecir la gravedad del curso de la enfermedad.

Estos resultados y hallazgos sugieren una relación entre la microbiota, la inflamación intestinal y los síntomas relacionados con estas entidades en poblaciones susceptibles (Komaroff y Lipkin, 2021).

---

<sup>3</sup>del ingl. Polymerase Chain Reaction (PCR)

<sup>4</sup>del ingl. Reactive Oxygen Species (ROS)

## 3.5 Estrategias terapéuticas

### 3.5.1 Estrategias convencionales

#### Para el síndrome de fatiga crónica

En cuanto a la EM/SFC, los tratamientos propuestos hasta la fecha han sido sobre todo de soporte o sintomáticos, pues ningún fármaco ha demostrado, de forma reproducible, ser efectivo. Entre otros, se ha testado el posible tratamiento con aciclovir, antibióticos, inhibidores de citoquinas, galantamina, glucocorticoides, rituximab, mofadaniil y metilfenidato. Las intervenciones no farmacológicas han sido heterogéneas y poco concluyentes, pasando por rehabilitación específica, terapia cognitivo-conductual, psicoterapia, cambios dietéticos, entre otros (National Institute for Health and Care Excellence, 2021).

#### En cuanto a Long COVID

Hasta la fecha, se han probado algunas pautas farmacológicas con intención terapéutica que incluyen el empleo de antivirales como Fluvoxamina, Paxlovid y Remdesivir, con el objetivo de cesar la replicación continuada y persistencia viral. Se propone el uso precoz de éstos para evitar la cascada de alteraciones posterior y prevenir así el Long COVID. Algunos estudios han demostrado mejoría de síntomas en infección aguda en pacientes con COVID-19 con reactivación viral con uso de Aciclovir o Valaciclovir, pero su papel en tratamiento o prevención del Long COVID todavía no está establecido (Leng et al., 2023).

O’Kelly et al. (2022) probaron dosis bajas de naltrexona para interferir en las rutas neurológicas presuntamente implicadas/alteradas en el *brainfog* con mejoría significativa en autocuestionarios. Otro ensayo en esta dirección está en curso para confirmar estos supuestos<sup>5</sup>.

Mera-Cordero et al. (2022) mediante el estudio E-SPERANZA han ensayado la intervención con Montelukast (antagonista de leucotrienos activo por vía oral) para mejorar la función respiratoria y astenias secundarias a la infección por COVID-19. El estudio finalizó la parte clínica en Agosto de 2023 y está pendiente del análisis de los resultados<sup>6</sup>.

### 3.5.2 Estrategias relacionadas con la microbiota

Las alteraciones en composición y función de la microbiota patentes en pacientes con SFC/Long COVID sugieren que la modulación de la microbiota con el uso de medicación, trasplante fecal, probióticos, prebióticos, simbióticos, metabolitos, derivados aminoácidos, vitaminas, oligosacáridos, etc. podrían facilitar y mediar en una mejoría de la sintomatología de los pacientes.

A pesar de que el planteamiento de usar probióticos y similares como diana terapéutica se menciona en múltiples publicaciones, existen hasta la fecha pocos estudios de intervención

<sup>5</sup>Ensayo clínico NCT05430152: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05430152>

<sup>6</sup>Ensayo clínico NCT04695704: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04695704>

en pacientes con SFC y Long COVID para modular la microbiota.

Rathi, Jadhav y Shah (2021) publicaron un estudio de intervención en pacientes con fatiga relacionada con COVID-19 en la que se aleatorizaron dos grupos y se administró un suplemento de enzimas y complejo probiótico, ProbioSEB CSC3, consistente en  $5 \cdot 10^9$  unidades formadoras de colonias (UFC) de *Bacillus coagulans* LBSC, *Bacillus subtilis* PLSSC y *Bacillus clausii* 088AE junto con fructooligosacáridos. En este estudio aleatorizado, multicéntrico, doble ciego sobre 200 pacientes, en la que se empleó una escala clínica de fatiga<sup>7</sup>, se midió la respuesta en diversos puntos de la intervención, que duró catorce días, mostrando mayor resolución de la fatiga al final de la intervención (91 % vs. 15 %) en el grupo intervención, así como también mejoría de los síntomas cognitivos, como el *brainfog*. No hubo efectos adversos reportados. La intervención no se realizó en pacientes con criterios actuales de Long COVID, por lo que sería de gran interés revalorar la respuesta en estos pacientes.

Cheong et al. (2023) publicaron un estudio prospectivo, doble ciego, de intervención con 70 participantes, en el que se administró un preparado multicepa OMNi-BiOTiC® STRESS Repair 9 vs. Placebo. El preparado multicepa consistía en una mezcla de vitaminas, oligosacáridos y nueve cepas probióticas (*Lactobacillus casei* W56, *Lactobacillus acidophilus* W22, *Lactobacillus paracasei* W20, *Bifidobacterium lactis* W51, *Lactobacillus salivarius* W24, *Lactococcus lactis* W19, *Bifidobacterium lactis* W52, *Lactobacillus plantarum* W62 y *Bifidobacterium bifidum* W23). Los pacientes rellenaron autocuestionarios para determinar la severidad de la fatiga<sup>8</sup>, estado de ánimo<sup>9</sup>, y calidad de vida<sup>10</sup>, al inicio y después de tres y seis meses de tratamiento. También midieron parámetros de laboratorio rutinarios. La intervención resultó efectiva para mejorar la fatiga, estado de ánimo y calidad de vida en ambos grupos, con mayores cambios en el grupo probiótico. Los cuestionarios FSS y BDI-II disminuyeron significativamente en ambos grupos, pero el descenso fue mayor y con más significancia en el grupo probióticos: FSS ( $p < 0,001$ ) y BDI-II ( $p < 0,001$ ) después de seis meses. La percepción de la calidad de vida de los pacientes reflejada en los cuestionarios mejoró en aquellos que recibieron probióticos ( $p < 0,001$ ). Estos resultados sugieren que los preparados con probióticos pueden ser una intervención efectiva para mejorar la calidad de vida y sintomatología de los pacientes con Long COVID.

En otro enfoque, Cheong et al. (2023) sugieren que una estrategia basada en la suplementación con oligosacáridos, solos o en combinación con probióticos, puede tener un papel en el mantenimiento o recuperación de la homeostasis intestinal, regulando el crecimiento de poblaciones beneficiosas, así como la regulación de potenciales dianas de adhesión del virus, receptor del enzima conversor de la angiotensina 2 (ECA-2), y la modulación de la microbiota.

<sup>7</sup>Chalder Fatigue Scale (CFQ-11) (Butler et al., 1991)

<sup>8</sup>Fatigue Severity Scale (FSS) (Krupp et al., 1989)

<sup>9</sup>Beck Depression Inventory II (BDI-II) (Beck et al., 1961)

<sup>10</sup>Short Form-36 (SF-36) (Stewart y Ware, 1992)

### 3.5.3 Estrategias en estudio

Actualmente, se están llevando a cabo diversos estudios con diferentes dianas terapéuticas en relación al Long COVID, a destacar, un estudio en Canadá, aleatorizado, doble ciego, con 618 pacientes en el que se administran dos cepas probióticas para analizar la respuesta a la infección por COVID-19 y la prevención del desarrollo de Long COVID después del diagnóstico<sup>11</sup>.

En Austria se está estudiando la respuesta de 20 pacientes con Long COVID tras recibir un preparado probiótico Omni-Biotic Pro Vi 5 (*Lactobacillus delbrueckii ssp. bulgaricus* LB2, *Lactobacillus rhamnosus* SP1, *Lactobacillus reuteri* DSM 12246, *Lactobacillus rhamnosus* CRL1505 y *Bifidobacterium animalis ssp. lactis* DSM 15954), valorando cambios en el microbioma, barrera intestinal y citoquinas, así como cambios funcionales espirométricos posintervención<sup>12</sup>.

En HongKong, con un preparado desarrollado por la universidad China de HongKong llamado SIM01, se pretende evaluar la respuesta y cambios en la microbiota de pacientes con Long COVID, con 448 participantes, con análisis metagenómico y metabolómico *shotgun* al inicio y durante el seguimiento, así como citoquinas inflamatorias y autotests de fatiga y uso de recursos sanitarios<sup>13</sup>.

Por último, en Estados Unidos se está realizando un estudio sobre 80 participantes para valorar mejoría de función endotelial en pacientes con Long COVID, usando un preparado de *Lactobacillus plantarum* 299v (LP299v), sobre el cual ya existe evidencia previa en pacientes con disfunción endotelial con elevación de interleuquina-6 (IL-6) (fumadores). La IL-6 está elevada en pacientes Long COVID, lo cual se relaciona con la activación de toll-like receptor 9 (TLR9) en estados de inflamación con niveles elevados de Cell-Free Mitochondrial DNA (cf-mtDNA), un marcador de inflamación y predictor de mortalidad. Los investigadores publicaron un estudio de suplementación con LP299v en pacientes con enfermedad cardiovascular, con mejoría de la vasodilatación en arteria braquial y de la vasodilatación dependiente de óxido nítrico en las arteriolas de pacientes con cardiopatía isquémica. Basándose en datos preliminares que sugieren que el LP299v reduce los niveles de cf-mtDNA, reduce activación de TLR9 y los niveles de IL-6, con mejoría de la función micro-macrovascular, se quiere valorar la intervención sobre pacientes con Long COVID para mejorar la función endotelial<sup>14</sup>.

<sup>11</sup>Ensayo clínico NCT05080244: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05080244>

<sup>12</sup>Ensayo clínico NCT04813718: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04813718>

<sup>13</sup>Ensayo clínico NCT04950803: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04950803>

<sup>14</sup>Ensayo clínico NCT05227170: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05227170>

## 4 | Limitaciones y trabajo futuro

Las diferentes denominaciones alrededor de esta patología limitan el rápido acceso a la investigación disponible. A pesar de que son términos equivalentes se utilizan demasiadas etiquetas diferentes para la misma patología (Long COVID, Long COVID-19, Permanent COVID, PAPIS, Post-COVID, Post-Acute Sequelae SARS-CoV-2 Infection (PASC), etc.).

Los estudios con análisis de microbiota son aún costosos. En la mayoría de casos se requiere un presupuesto y una potencia investigadora elevada si se desea disponer de datos con análisis metagenómico/metabolómico prospectivo con intervención y testeo en diferentes fases del estudio. Esto explica por que es frecuente medir las respuestas con autotests clínicos que, si bien aportan datos de resultado, no permiten una valoración precisa de los cambios en producción de SCFA, o de poblaciones y equilibrios microbianos específicos, y están sujetos a una variabilidad subjetiva de interpretación según los pacientes.

El hecho de que las intervenciones sean frecuentemente con preparados patentados de probióticos, con fórmulas diversas y con valoraciones mediante cuestionarios clínicos sobre poblaciones con amplios sesgos en interpretación de síntomas y hábitos de vida, limita su reproducibilidad posterior, así como el posible discernimiento de cuál de los componentes de los preparados puede ser el más determinante en la obtención de una respuesta favorable, en caso de existir.

No existen, por el momento, dos publicaciones que valoren la respuesta el mismo probiótico o preparado en diferentes poblaciones, o en diferentes áreas geográficas, lo cual aportaría más solidez a los resultados.

La vía de comercialización de los probióticos como suplemento alimentario y no como fármacos implica que no se requiere de aprobación por las agencias del medicamento. Esto conlleva un acceso generalizado, sin supervisión necesaria, y muchas veces siguiendo las recomendaciones o tendencias de ciertos profesionales sin formación académica específica ni conocimiento de las variaciones interindividuales entre cepas, entre preparados y su evidencia contrastada o no. Todo ello comporta que el campo de la microbiota haya acabado sufriendo de un trato denostado por una gran parte de los profesionales médicos, así como una equiparación con ciertas pseudo-ciencias por parte de los pacientes.

De cara al futuro, previsiblemente, un abaratamiento de los métodos independientes de cultivo permitirá realizar más y mejores diseños, con posibilidad de valorar la reproducibilidad de los datos usando las mismas cepas en diferentes áreas geográficas. Asimismo, y para evitar sesgos de selección, se espera que en un futuro se adopte una terminología estandarizada y homogénea que facilite el acceso a la información.

## 5 | Conclusiones

De este trabajo se pueden extraer las siguientes conclusiones:

- El estudio y comprensión de los mecanismos fisiopatológicos que intervienen hasta culminar en lo que conocemos como Long COVID guarda una similitud significativa con aquello conocido hasta el momento como SFC, por lo que la asunción de ambas etiologías como una entidad única parece razonable.
- El estudio de la infección por SARS-CoV-2 ha permitido generar avances en el conocimiento de la fisiopatología y las rutas que intervienen en el SFC y los síndromes posvirales, así como postular posibles dianas terapéuticas. Esto supone una mejoría en el planteamiento y el tratamiento de estas enfermedades, sobre todo de cara al paciente. Hasta hace pocos años, y aún hoy, estas enfermedades han sufrido las consecuencias de padecer una serie de síntomas con escasa explicación. Con frecuencia, esto ha conllevado a que se haya puesto en duda la credibilidad de su sintomatología a lo largo del último siglo.
- La alteración microbiana de la microbiota intestinal hacia desequilibrios proinflamatorios parece clara en estos cuadros clínicos. Su modulación y corrección podrían tener un papel protagonista en pautas de tratamiento futuro.
- Debido a las limitaciones y escasez, por el momento, de ensayos de intervención se considera que todavía no se pueden dar recomendaciones firmes de pautas de tratamiento concretas generalizadas. Son necesarios más estudios que, sobre todo, corroboren los resultados de otros trabajos previos y confirmen su reproducibilidad. En el futuro las intervenciones de este tipo podrían ser parte de un tratamiento combinado.
- Existen proyectos y dianas terapéuticas prometedoras a medio plazo, y la amplia distribución y circulación del SARS-CoV-2 hace pensar que los investigadores seguirán teniendo recursos para seguir, aún con las limitaciones comentadas previamente, completando el rompecabezas que supone este cuadro clínico.

Es importante mencionar que el presente trabajo se ha visto facilitado por el acuerdo previo de los editores de diferentes recursos científicos de dar acceso abierto universal a aquellas publicaciones relacionadas con el COVID-19.



## Bibliografía

- Beck, Aaron T, Calvin H Ward, Mock Mendelson, Jeremiah Mock y John Erbaugh (1961). “An inventory for measuring depression”. En: *Archives of general psychiatry* 4.6, págs. 561-571. DOI: 10.1001/archpsyc.1961.01710120031004.
- Bested, Alison C. y Lynn M. Marshall (2015). “Review of Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: an evidence-based approach to diagnosis and management by clinicians”. En: *Reviews on Environmental Health* 30.4, págs. 223-249. DOI: 10.1515/reveh-2015-0026.
- Broderick, Gordon et al. (2010). “A formal analysis of cytokine networks in chronic fatigue syndrome”. En: *Brain, behavior, and immunity* 24.7, págs. 1209-1217. DOI: 10.1016/j.bbi.2010.04.012.
- Buchwald, Dedra et al. (2001). “A twin study of chronic fatigue”. En: *Psychosomatic medicine* 63.6, págs. 936-943. DOI: 10.1097/00006842-200111000-00012.
- Butler, S, T Chalder, M Ron y S Wessely (1991). “Cognitive behaviour therapy in chronic fatigue syndrome.” En: *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 54.2, págs. 153-158. DOI: 10.1136/jnnp.54.2.153.
- CDC - National Center for Health Statistics (2022). *Encefalomiелitis miálgica/síndrome de fatiga crónica*. URL: <https://www.cdc.gov/me-cfs/es/index.html> (visitado 31-05-2023).
- Cheong, Kit-Leong et al. (2023). “Oligosaccharides as Potential Regulators of Gut Microbiota and Intestinal Health in Post-COVID-19 Management”. En: *Pharmaceuticals* 16.6, pág. 860. DOI: 10.3390/ph16060860.
- Fisberg, Mauro y Rachel Machado (2015). “History of yogurt and current patterns of consumption”. En: *Nutrition Reviews* 73, págs. 4-7. ISSN: 0029-6643. DOI: 10.1093/nutrit/nuv020.
- Fletcher, Mary A et al. (2010). “Biomarkers in chronic fatigue syndrome: evaluation of natural killer cell function and dipeptidyl peptidase IV/CD26”. En: *PloS one* 5.5, e10817. DOI: 10.1371/journal.pone.0010817.
- Frémont, Marc, Danny Coomans, Sebastien Massart y Kenny De Meirleir (2013). “High-throughput 16S rRNA gene sequencing reveals alterations of intestinal microbiota in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome patients”. En: *Anaerobe* 22, págs. 50-56. DOI: 10.1016/j.anaerobe.2013.06.002.

- Friedman, Kenneth J, Modra Murovska, Derek FH Pheby y Paweł Zalewski (2021). “Our evolving understanding of ME/CFS”. En: *Medicina* 57.3, pág. 200. DOI: 10.3390/medicina57030200.
- Giloteaux, Ludovic et al. (2016). “Reduced diversity and altered composition of the gut microbiome in individuals with myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome”. En: *Microbiome* 4.1, págs. 1-12. DOI: 10.1186/s40168-016-0171-4.
- Gotschlich, Emily C, Robert A Colbert y Tejpal Gill (2019). “Methods in microbiome research: Past, present, and future”. En: *Best Practice & Research Clinical Rheumatology* 33.6, pág. 101498. DOI: 10.1016/j.berh.2020.101498.
- Guo, Cheng et al. (2023). “Deficient butyrate-producing capacity in the gut microbiome is associated with bacterial network disturbances and fatigue symptoms in ME/CFS”. En: *Cell host & microbe* 31.2, págs. 288-304. DOI: 10.1016/j.chom.2023.01.004.
- Institute of Medicine (2015). *Beyond Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: Redefining an Illness*. Washington, DC: The National Academies Press. ISBN: 978-0-309-31689-7. DOI: 10.17226/19012.
- Komaroff, Anthony L y W Ian Lipkin (2021). “Insights from myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome may help unravel the pathogenesis of postacute COVID-19 syndrome”. En: *Trends in Molecular Medicine* 27.9, págs. 895-906. DOI: 10.1016/j.molmed.2021.06.002.
- (2023). “ME/CFS and Long COVID share similar symptoms and biological abnormalities: road map to the literature”. En: *Frontiers in Medicine* 10, pág. 1187163. DOI: 10.3389/fmed.2023.1187163.
- Krupp, Lauren B, Nicholas G LaRocca, Joanne Muir-Nash y Alfred D Steinberg (1989). “The fatigue severity scale: application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus”. En: *Archives of neurology* 46.10, págs. 1121-1123. DOI: 10.1001/archneur.1989.00520460115022.
- Leng, Albert et al. (2023). “Pathogenesis underlying neurological manifestations of long COVID syndrome and potential therapeutics”. En: *Cells* 12.5, pág. 816. DOI: 10.3390/cells12050816.
- Liu, Qin et al. (2022). “Gut microbiota dynamics in a prospective cohort of patients with post-acute COVID-19 syndrome”. En: *Gut* 71.3, págs. 544-552. DOI: 10.1136/gutjnl-2021-325989.
- McBurney, Michael I et al. (2019). “Establishing what constitutes a healthy human gut microbiome: state of the science, regulatory considerations, and future directions”. En: *The Journal of nutrition* 149.11, págs. 1882-1895. DOI: 10.1093/jn/nxz154.
- Mera-Cordero, Francisco et al. (2022). “Double-blind placebo-controlled randomized clinical trial to assess the efficacy of montelukast in mild to moderate respiratory symptoms of patients with long COVID: E-SPERANZA COVID Project study protocol”. En: *Trials* 23.1, págs. 1-9. DOI: 10.1186/s13063-021-05951-w.
- Murga, Ínigo y José-Vicente Lafuente (2019). “De la neurastenia a la enfermedad postesfuerzo: evolución de los criterios diagnósticos del síndrome de fatiga crónica/encefalomielitis

- miálgica”. En: *Atención primaria* 51.9, págs. 579-585. DOI: 10.1016/j.aprim.2019.04.004.
- Myhill, Sarah, Norman E Booth y John McLaren-Howard (2009). “Chronic fatigue syndrome and mitochondrial dysfunction”. En: *International journal of clinical and experimental medicine* 2.1. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2680051> (visitado 21-08-2023).
- Nagy-Szakal, Dorottya et al. (2017). “Fecal metagenomic profiles in subgroups of patients with myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome”. En: *Microbiome* 5.1, págs. 1-17. DOI: 10.1186/s40168-017-0261-y.
- National Institute for Health and Care Excellence (2021). “Myalgic encephalomyelitis (or encephalopathy)/chronic fatigue syndrome: diagnosis and management”. En: *Methods*.
- O’Kelly, Brendan et al. (2022). “Safety and efficacy of low dose naltrexone in a long covid cohort; an interventional pre-post study”. En: *Brain, Behavior, & Immunity-Health* 24, pág. 100485. ISSN: 2666-3546. DOI: 10.1016/j.bbih.2022.100485.
- Pintos, Ilduara et al. (2022). “Is SARS-CoV-2 the only cause of long-COVID?” En: *AIDS Reviews*. DOI: 10.24875/AIDSRev.22000025.
- Ramakrishnan, Rakhee K, Tarek Kashour, Qutayba Hamid, Rabih Halwani e Imad M Tleyjeh (2021). “Unraveling the mystery surrounding post-acute sequelae of COVID-19”. En: *Frontiers in immunology* 12. DOI: 10.3389/fimmu.2021.686029.
- Rathi, Abhijit, Swati B Jadhav y Neha Shah (2021). “A randomized controlled trial of the efficacy of systemic enzymes and probiotics in the resolution of post-COVID fatigue”. En: *Medicines* 8.9, pág. 47. DOI: 10.3390/medicines8090047.
- Shukla, Sanjay K et al. (2015). “Changes in gut and plasma microbiome following exercise challenge in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS)”. En: *PLoS one* 10.12, e0145453. DOI: 10.1371/journal.pone.0145453.
- Stewart, Anita L y John E Ware (1992). *Measuring functioning and well-being: the medical outcomes study approach*. Duke University Press. DOI: 10.7249/CB361.
- Wang, Bin et al. (2022). “Alterations in microbiota of patients with COVID-19: potential mechanisms and therapeutic interventions”. En: *Signal Transduction and Targeted Therapy* 7.1, pág. 143. DOI: 10.1038/s41392-022-00986-0.
- Woese, Carl R y George E Fox (1977). “Phylogenetic structure of the prokaryotic domain: the primary kingdoms”. En: *Proceedings of the National Academy of Sciences* 74.11, págs. 5088-5090. DOI: 10.1073/pnas.74.11.5088.
- World Health Organization (2022). *Post COVID-19 condition (Long COVID)*. URL: <https://www.who.int/europe/news-room/fact-sheets/item/post-covid-19-condition> (visitado 25-05-2023).