

Estrés y virus: posibles interrelaciones entre síndromes virósicos persistentes, Síndromes post Covid y síndromes similares a Fibromialgia, Fatiga Crónica, trastornos depresivos y alteraciones cognitivas

Estresse e vírus: possíveis inter-relações entre síndromes virais persistentes, síndromes pós-Covid e síndromes semelhantes à Fibromialgia, Fadiga Crônica, transtornos depressivos e transtornos cognitivos

Stress and viruses: possible interrelationships among persistent viral syndromes, post-Covid syndromes and syndromes similar to Fibromyalgia, Chronic Fatigue, depressive disorders and cognitive disorders

Pablo R. Cólica¹.

¹Médico Esp. Internista. Esp. en Medicina del Estrés y Experto en PNIE.
Director de *Pinelatinoamericana*
Miembro Honorario de la Federación Latinoamericana de Psiconeuroinmunoendocrinología. (FLAPNIE).
Director de cursos de Postgrado en Medicina del Estrés, Ciencias del Comportamiento y PINE Clínica.
Universidad Nacional de Córdoba, Argentina
Presidente Honorario de AMEPINE, Córdoba, Argentina
Correo de contacto: pablorcolica@gmail.com

Fecha de Recepción: 2022-05-22 **Aceptado:** 2022-06-27



[Creative Commons Atribución-NoComercial 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/)

© 2022 *Pinelatinoamericana*

Resumen

Se propone como hipótesis que los variados síntomas atribuidos a “Síndromes Post Covid” o “Covid Persistente” que se están describiendo en numerosas publicaciones y crecientemente observados en la consulta comparten manifestaciones clínicas con el Síndrome Sensitivo Central. Estos incluyen Síndrome de Fatiga Crónica, Fibromialgias, ansiedad, trastornos del sueño, dificultades cognitivas sumados a síndromes depresivos transitorios, alteraciones de las capacidades de concentración, atención y memoria. Los mismos son similares a los que se observan en Síndromes virósicos persistentes, latentes y recurrentes, especialmente los causados por Virus Herpes 1 y 2 y Epstein Barr con incremento de anticuerpos específicos tipo IgG coincidentes con agudizaciones de la sintomatología. Finalmente, se plantea una conjetura que vincula núcleos del SNC, como la ínsula cerebral, con la memoria neuro –inmunoinflamatoria.

Palabras Claves: síndrome post covid; fibromialgias; síndrome fatiga crónica; estados depresivos; alteraciones cognitivas; estrés; herpes virus IgG; epstein barr virus IgG.

Resumo

Propõe-se como hipótese que os vários sintomas atribuídos a “Síndromes Pós Covid” ou “Covid Persistente” que estão a ser descritos em inúmeras publicações e cada vez mais observados na consulta, partilham manifestações clínicas com a Síndrome Central Sensível. Estes incluem Síndrome de Fadiga Crônica, Fibromialgia, ansiedade, distúrbios do sono, dificuldades cognitivas somadas a síndromes depressivas transitórias, alterações nas habilidades de concentração, atenção e memória. São semelhantes às observadas nas síndromes virais persistentes, latentes e recorrentes, principalmente as causadas pelos vírus Herpes 1 e 2 e Epstein Barr com aumento de anticorpos específicos do tipo IgG coincidindo com exacerbação dos sintomas. Por fim, propõe-se uma conjectura que liga os núcleos do SNC, como a ínsula cerebral, com a memória neuroimunoinflamatória.

Palavras chaves: síndrome pós covid; fibromialgia, síndrome da fadiga crônica; estados depressivos; distúrbios cognitivos; estresse; herpes virus IgG; epstein barr virus IgG.

Abstract

This article proposed that the various symptoms attributed to "Post Covid Syndromes" or "Persistent Covid" that are being described in several publications and increasingly observed in the daily practice share clinical manifestations with Central Sensitive Syndrome, which includes Chronic Fatigue Syndrome, Fibromyalgia, anxiety, sleep disorders, cognitive difficulties added to transitory depressive syndromes and alterations in the abilities of concentration, attention and memory. These manifestations are similar to those observed in persistent, latent and recurrent viral syndromes, especially those caused by Herpes Virus 1 and 2 and Epstein Barr with an increase in specific IgG-type antibodies coinciding with exacerbations of symptoms. Finally, a hypothesis that links CNS nuclei, such as the cerebral insula, with neuro-immunoinflammatory memory is discussed.

Keywords: post covid syndrome; fibromyalgia; chronic fatigue syndrome; depressive states; cognitive alterations; stress; herpes virus IgG; epstein barr IgG.

Introducción

Son numerosas las personas que consultan a sus médicos manifestando astenia, debilidad muscular, cansancio extremo, dolores corporales difusos, desórdenes psicoemocionales, ansiedad, trastornos del sueño, dificultades cognitivas, poca capacidad de concentración y de focalización de la atención, disminución de la ejecutividad, olvidos y anhedonia, cuadros que a menudo son catalogados como estados depresivos. Dichas manifestaciones clínicas son muy similares a los que se describen en el Síndrome de Fatiga Crónica (SFC) y Fibromialgias (FM). Las consultas por situaciones de esta naturaleza se han incrementado a partir de la pandemia por COVID 19, en especial en la llamada “etapa Postpandémica” o “síndrome post -COVID”.

Entre las investigaciones relevantes sobre el tema (Merayo Chalico, 2021; Ursini et. al., 2021) se destaca una exhaustiva revisión de más de 200 estudios por Carod-Artal et. al., 2021. En este último artículo se documenta que gran parte de los pacientes que sobrevivieron y se restablecieron de una infección con COVID-19 leve/moderado desarrollaron el “síndrome post-COVID” luego de 12 semanas o más. Así, a los seis meses del alta, los sujetos relatan un promedio de 14 síntomas persistentes. Los más frecuentes son fatiga, disnea, alteración de la atención y concentración, de la memoria y del sueño, acompañados de ansiedad y depresión. Se desconocen hasta ahora los mecanismos biológicos que subyacen a éstos estados, aunque habría de considerar que fuese una compleja respuesta autoinmunitaria e inflamatoria sistémica, persistente, anómala o excesiva que puede encuadrarse como un “síndrome inespecífico de inflamación sistémica de bajo grado” (Eynard, 2021).

En algunos pacientes con sintomatología de este tipo que el autor de presente trabajo sigue y trata desde hace varios años, se ha detectado la persistencia de títulos elevados de anticuerpos para Herpes Virus, Epstein Barr y, en menor medida también para Citomegalovirus que se incrementaron en los “*poussés*” de esos cuadros clínicos. En este contexto, en septiembre de 2021 en el Congreso de la Federación Latinoamericana de Psiconeuroinmunoendocrinología (FLAPNIE) realizado en Medellín, Colombia, se presentaron algunas conclusiones preliminares sobre este tipo de síndromes en pacientes afectados por Estrés prolongado y/o Depresión. En los mismos se detectaba elevación del Factor de Necrosis Tumoral (FNT α , TNF α), así como incremento de otros signos y parámetros inflamatorios. Asimismo, se comunicó entonces que en algunos de los pacientes se determinaban títulos significativamente elevados de Anticuerpos (IgG) contra Virus de Epstein Barr, Herpes (variedades 1, 2 y en algunos casos, 6) y en menor medida Citomegalovirus, posiblemente originados por virosis persistentes previas. Ante estos hallazgos es pertinente mencionar que se sabe, aunque es aún poco analizado, que el estrés crónico, la depresión y las Virosis persistentes recurrentes comparten a la inflamación crónica como mecanismo fisiopatológico común (Coughlin, 2012; Eynard, 2021; Fevang et. al., 2021).

La desaparición de los síntomas y el restablecimiento de una infección virósica aguda no siempre está acompañada de la eliminación del virus, sino que se prolonga la persistencia del material genómico viral de alguna forma no bien

determinada (Cánepa, 2002). A esta situación se le denomina “Virosis Persistente”, estado en el cual en algún momento puede producirse su recurrencia como forma aguda de la enfermedad, o cursar como una enfermedad de progresión lenta que puede parecerse, o no, a las condiciones originales. El mecanismo preciso por el cual los virus persisten *in vivo* habitualmente no es bien comprendido a nivel molecular. Las infecciones persistentes pueden ser crónicas productivas con virus infecciosos presentes que pueden ser recuperados por métodos biológicos convencionales, tal es el caso de producción viral continua en la hepatitis B y otras (Coughlin, 2012). En otras condiciones el genoma viral está presente pero las partículas infecciosas se liberan sólo en los períodos intermitentes de reactivación, como sucede con el Herpesvirus. Así, la persistencia de estas virosis recurrentes oscilan en estadios productivos y latentes. Otras virosis son transformantes, resultantes de la integración total o parcial del genoma viral en el propio de la célula huésped, base de la oncogénesis viral relacionadas a hepatitis B, Epstein-Barr y algunos tipos de virus de papiloma.

La infección primaria se produce cuando el huésped enfrenta el agente viral por primera vez y se considera reinfección cuando el huésped toma contacto con una cepa viral parcialmente diferente a la que contactó la primera vez, cómo recientemente ha sucedido con cepas COVID tales como *Delta* y *Omicron*. En estos casos se encuentran aumentos de títulos de IgM que no están presentes en las infecciones persistentes recurrentes.

Los propósitos de este artículo son examinar críticamente la posible relación entre los mencionados cuadros clínicos, con una posible etiología virósica tal como fuera postulado hace varios años por el Centro Nacional de Enfermedades Infecciosas Zoonóticas y Emergentes (Centro para el Control y la Prevención de Enfermedades, 2016) y para FM la revisión de Belenguer et. al., 2009. Para este fin se discutirá esa posible relación especulando un posible proceso inmunoinflamatorio común. Asimismo, enfatizar que la exacerbación de las sintomatologías descritas son coincidentes con elevación de títulos de anticuerpos IgG para Herpes Virus y Epstein-Barr, en los siguientes perfiles de pacientes **a)** con historias de este tipo de padecimientos antes de haber sufrido infección por COVID 19; **b)** aquellos pacientes con Síndrome Post COVID, que no sufrían sintomatología similar previamente a la infección y; **c)** en sujetos con síntomas similares a los descritos, que se manifestaron luego de la administración de alguna de las dosis de las vacunas anti- COVID que se están utilizando en la actualidad.

Los estudios de laboratorio que se realizan para este estudio en curso apuntan a determinar diversos parámetros de inflamación empleando los siguientes marcadores: Ferritina, PCR ultrasensible, Monocitemia y TNF α (en algunos casos), cortisol plasmático matinal y vespertino en plasma o saliva, Serotonina Plaquetaria, IgG para Herpes 1 y 2, Epstein Barr y en algunos casos Herpes 6 y dímero D.

Discusión

En la literatura médica los Síndromes Virósicos Persistentes se clasifican de un modo simple y didáctico para el médico generalista en Virosis Agudas, Crónicas (Persistentes), Latentes y Recurrentes. Por otro lado, hace varios años que se postularon orígenes virósicos para patologías crónicas como SFC y FM. Carod-Artal et. al. (2021) señalan que diversas patologías infecciosas pueden manifestarse con una gran variedad de síntomas crónicos. En efecto, se han descrito síndromes postinfecciosos virales tras la infección documentada causada por numerosos virus, entre ellos los virus de Epstein-Barr, Herpes de tipo 6, Citomegalovirus, Dengue, del Nilo occidental, Chikungunya, Ébola, de la gripe, Cocksackie, Retrovirus y Coronavirus, entre otros, así como en infecciones bacterianas, por hongos y protozoos (*Borrelia*, *Mycoplasma*, *Clamidia*, entre otros) (Carod-Artal, 2021).

En los estudios de casos publicados, la fisiopatogenia de los mismos se vincula con complejos procesos inmunoinflamatorios, propuestos hace más de tres décadas pero que no terminan aún de demostrarse e interpretarse unívocamente. Para ello se utilizaron criterios diagnósticos consensuados acuñándose el término de “síndrome de fatiga postinfeccioso”, o SFC (Sharpe et. al., 1991). Metanálisis más recientes basados en la revisión de 143 investigaciones, orientadas a estudiar perturbaciones de los SN Central y Periférico en pacientes infectados por COVID mostraron una prevalencia entre 22% a 39% de las alteraciones antes citadas (Guerrero et. al., 2021). Una relación similar se ha descrito entre fibromialgias en la etapa post pandémica luego de infección aguda por COVID 19 (Nalbandian et. al., 2021).

Las observaciones surgidas del estudio en curso muestran cuadros clínicos similares a las descritas previamente presentándose como reagudizaciones de síndromes crónicos preexistentes diagnosticados como FM y/o SFC y/o Cistitis intersticial y/o Síndrome de Intestino Irritable. En estos sujetos ya se había determinado que eran portadores de infecciones virales persistentes y recurrentes de Herpes Virus y Epstein Barr, pero no diagnosticados con infección por COVID pero sí receptores de la tercera dosis de vacuna anti COVID.

En la práctica clínica y en la bibliografía citada se vinculan los cuadros sintomatológicos descriptos cuando son de larga data con Estrés Crónico y/o Depresión que son tratados frecuentemente con antidepresivos que tienen también efectos inmunomoduladores. Los dolores neuropáticos, jaquecas y migrañas desde hace alrededor de tres décadas se medican con antidepresivos tricíclicos (Amitriptilina) sólo o combinados con analgésicos (Moore et. al., 2015). Actualmente, se aplican otros tratamientos que deberían denominarse enfoques neuro-inmuno-moduladores por sus farmacocinesia relacionados con el compromiso psicoinmuno-neuroendócrino de estas patologías, enfoque terapéutico que excede el propósito de este artículo y cuyos resultados serán publicados más adelante (Cólica, en proceso de publicación). En éste contexto, Márquez López Mato ha estudiado en profundidad lo que ha denominado “Síndrome Sensitivo o de Hipersensibilidad Central” (SSC) que engloba los cuadros clínicos mencionados incorporando al mismo a la Cistitis Intersticial y

algunas formas de Síndrome de Intestino Irritable (Márquez López Mato, 2011). En el SSC intervienen factores moleculares inmunológicos e inflamatorios aún no bien conocidos, pero es muy significativo el hecho de que en muchos de estos pacientes se detecta hiporreactividad del eje neuroendócrino con curvas planas de cortisol. Al respecto, un metanálisis de 179 asociaciones de 80 investigaciones abarcando un período de tiempo hasta el 31 de enero de 2015 indicaron persistentemente una asociación significativa entre las pendientes de cortisol diurno más planas y una salud más deficiente (Adam et. al., 2017). En efecto, en casos encuadrados en el SCC se detectan niveles bajos de cortisol en sangre, perturbándose la natural respuesta al estrés, pudiendo especularse con un afrontamiento anti inflamatorio natural deficitario y en consecuencia desencadenándose un proceso compensatorio crónico con hiperactividad adrenérgica, acompañado por liberación aumentada de citoquinas pro-inflamatorias (Márquez López Mato, 2004). Tal desequilibrio produciría una estimulación incrementada de los receptores tipo NMDA a glutamato y aspartato que acarrearía, finalmente, una disminución del umbral al dolor y a la percepción subjetiva sentida como “sufrimiento” por el paciente. Sin embargo, en las observaciones del presente estudio, muchos de los pacientes no presentaron evidencias de laboratorio compatibles con hiporreactividad del eje neuroendócrino como se encuentra en SFC y FM. En cambio, tanto los síntomas *de novo* como sus reagudizaciones, parecen relacionarse con el incremento de títulos de anticuerpos antivirales tipo Ig y determinaciones de bajos valores de serotonina plaquetaria. Es pertinente señalar que la serotonina plaquetaria correlaciona casi equimolecularmente con la serotonina cerebral, de manera independiente a la serotonina total (Cólica, 2015). Agrava la situación el hecho de que hay evidencias de un aumento de la actividad autoinmune contra la molécula de 5-HT (el aminoácido precursor de la serotonina) que se asocia con vías inmunoinflamatorias y translocación bacteriana (Maes et. al., 2014; Fritze et. al., 2021).

En el estudio en curso, con frecuencia se observó valores de cortisol plasmático vespertino significativamente bajo, incluso en sujetos con valores matinales normales o altos del mismo, sugiriendo agotamiento rápido del eje neuroendócrino. Estas determinaciones son sugerentes de un posible origen virósico de las perturbaciones descritas dado que existe consenso que en el SCC se encuentra habitualmente el eje neuroendócrino hiporreactivo y por consecuencia, descenso de cortisol plasmático, especialmente el vespertino.

Se puede conjeturar, a la luz de los resultados de este avance preliminar y de los hallazgos de otros autores, que en el futuro de la postpandemia viral en curso, se incrementará la aparición y reagudización de los síndromes descritos por la posible persistencia y/o recurrencia de Síndrome Post COVID. A su vez, sería de interés prioritario estudiar posibles interacciones entre respuestas inmunológicas con elevación de anticuerpos para otros virus latentes en pacientes que sufrieron COVID, o como consecuencia de la aplicación de una o más dosis de vacunas anti COVID, dejando en claro que esto no es en absoluto contraindicación para la aplicación de dichas vacunas.

Esta hipótesis se apoya en parte en el hecho de que hay evidencias que la corteza insular del cerebro almacena información relacionada con el sistema

inmunitario ya que núcleos grises de neuronas de la ínsula codifican y pueden recuperar y evocar respuestas inmunitarias específicas. En efecto, estudios experimentales mostraron que los *clusters* neuronales se activan durante la inflamación periférica y la reactivación experimental de estas neuronas es suficiente para desencadenar la inflamación periférica. Los tractos y prolongaciones de estas neuronas se proyectan hacia los sitios de control del sistema nervioso autónomo y, corroborando su acción, su inhibición experimental alivia la inflamación (Koren et. al., 2021; Guerrero et. al., 2021). De tal modo, parece ampliarse el concepto de memoria inmunológica incluyendo a “evocaciones” neuronales resultantes en estimulación inflamatoria, lo que establecería un nuevo vínculo Psiconeuroinmunológico aplicable, no sólo específicamente a los síndromes que se han discutido en este artículo, sino también a distintas entidades clínicas semejantes.

Conclusión

Los complejos y a veces vagos síntomas encuadrados dentro del amplio marco de “Síndromes Post COVID” que se están describiendo cada vez con mayor frecuencia en numerosas publicaciones, que en común comparten las manifestaciones clínicas del Síndrome Sensitivo Central (que incluye SFC, FM y otros) son similares a los que se han observado en otras Virosis persistentes, latentes y recurrentes especialmente las causadas por Virus Herpes 1 y 2 y Epstein Barr. A su vez, en algunos casos de jaquecas y/o migrañas persistentes parece haber una relación con Herpes variedad 6, que está más identificado respecto a las otras variedades de Herpes como agente etiológico de la Encefalitis leves en la infancia, recordando que los mencionados virus pueden provocar síntomas neurológicos por neuroinmuno inflamación central o periférica formando parte de inflamación crónica sistémica de bajo grado y en general su latencia está vinculada a su permanencia en territorios celulares del SNC y SNP.

Las reagudizaciones de síndromes pre- existentes habitualmente están vinculadas a situaciones percibidas como estrés antes en pacientes que ya padecían estrés crónico y/o depresión y se manifestaron con mucha intensidad luego de padecer COVID aún de manera leve y en ciertos casos, siguiendo a la post vacunación de segunda y/o tercera dosis. La latencia, o alojamiento silente, de estos virus en diversas poblaciones celulares del sistema nervioso, sumado a la inmunodepresión secundaria a estrés crónico y depresión, la neuroinmunoinflamación crónica consecuente y el descenso de los niveles de serotonina a nivel del SNC, por acción de citoquinas inflamatorias que desvían el metabolismo de la serotonina hacia la vía de las quinureninas con la neurotoxicidad consecuente, podrían ser causas concomitantes en su etiopatología a lo que podría agregarse una estimulante hipótesis que vincula a la ínsula cerebral con la memoria neuro-inmunoinflamatoria (Koren et. al., 2021).

Bibliografía

Adam, E. K., Quinn, M. E., Tavernier, R., McQuillan, M. T., Dahlke, K. A., y Gilbert, K. E. (2017). Diurnal cortisol slopes and mental and physical health outcomes: A systematic review and meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology*, 83, 25–41.

<https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2017.05.018>.

Belenguer, R., Ramos-Casals, M., Siso, A., y Rivera, J. (2009). Clasificación de la fibromialgia. Revisión sistemática de la literatura [Classification of fibromyalgia. A systematic review of the literature]. *Reumatologíaclínica*, 5(2), 55–62. <https://doi.org/10.1016/j.reuma.2008.07.001>.

Cánepa, E. (2002). Fisiopatología de las infecciones Virales. 1-8

Carod-Artal F. J. (2021). Post-COVID-19 syndrome: Epidemiology, diagnostic criteria and pathogenic mechanisms involved. Síndrome post-COVID-19: epidemiología, criterios diagnósticos y mecanismos implicados. *Revista de neurología*, 72(11), 384–396. <https://doi.org/10.33588/rn.7211.202123>.

Centro para el Control y la Prevención de Enfermedades (2016). Centro Nacional de Enfermedades Infecciosas Emergentes y Zoonóticas. Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades <https://www.cdc.gov/ncezid/es/index.htm>.

Cólica P. R. (2015). Estrés manual diagnóstico: la explicación psicobiológica de los síntomas. Editorial Brujas.

Coughlin S. S. (2012). Anxiety and depression: Linkages with viral diseases. *Public health reviews*, 34(2), 7. <https://doi.org/10.1007/BF03391675>.

Eynard, A. R. (2021). Inflamación de “bajo grado” en el Sistema Nervioso y estrés crónico: aspectos celulares y moleculares básicos en su fisiopatología. *Pinelatinoamericana*, 1(1), 3–11.

<https://revistas.unc.edu.ar/index.php/pinelatam/article/view/35444>.

Fevang, B., Wyller, V., Mollnes, T. E., Pedersen, M., Asprusten, T. T., Michelsen, A., Ueland, T., y Otterdal, K. (2021). Lasting immunological imprint of primary Epstein-Barr virus infection with associations to chronic low-grade inflammation and fatigue. *Frontiers in immunology*, 12, 715102. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.715102>.

Fritze, S., Harneit, A., Waddington, J. L., Kubera, K. M., Schmitgen, M. M., Otte, M. L., Geiger, L. S., Tost, H., Meyer-Lindenberg, A., Wolf, R. C., y Hirjak, D. (2021). Structural alterations in brainstem, basal ganglia and thalamus associated with parkinsonism in schizophrenia spectrum disorders. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience*, 271(8), 1455–1464. <https://doi.org/10.1007/s00406-021-01270-y>.

Guerrero, J. I., Barragán, L. A., Martínez, J. D., Montoya, J. P., Peña, A., Sobrino, F. E., Tovar-Spinoza, Z., y Ghotme, K. A. (2021). Central and peripheral nervous system involvement by COVID-19: A systematic review of the pathophysiology, clinical manifestations, neuropathology, neuroimaging, electrophysiology, and cerebrospinal fluid findings. *BMC infectious diseases*, 21(1), 515. <https://doi.org/10.1186/s12879-021-06185-6>.

Koren, T., Yifa, R., Amer, M., Krot, M., Boshnak, N., Ben-Shaanan, T. L., Azulay-Debby, H., Zalayat, I., Avishai, E., Hajjo, H., Schiller, M., Haykin, H., Korin, B., Farfara, D., Hakim, F., Kobiler, O., Rosenblum, K., y Rolls, A. (2021). Insular cortex neurons encode and retrieve specific immune responses. *Cell*, 184(24), 5902–5915.e17. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.10.013>.

Maes, M., Leunis, J. C., Geffard, M., y Berk, M. (2014). Evidence for the existence of Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS) with and without abdominal discomfort (irritable bowel) syndrome. *Neuroendocrinology letters*, 35(6), 445–453.

Márquez López-Mato, A. (2004). *Psiconeuroinmunoendocrinología: Nuevos dilemas para viejos paradigmas. Viejos dilemas para Neoparadigmas. Editorial Polemos.*

Márquez López-Mato, A. (2011). Síndrome de sensibilidad central. Investigaciones y opiniones. *Alcmeón, Revista Argentina de Clínica Neuropsiquiátrica*, 17 (1) junio, 57-63. https://www.alcmeon.com.ar/17/05_mato_ss.pdf.

MerayoChalico, J. F. (2021). Fibromialgia como un componente de COVID-19 persistente. *Medscape*. <https://espanol.medscape.com/verarticulo/5908207>.

Moore, R. A., Derry, S., Aldington, D., Cole, P., y Wiffen, P. J. (2015). Amitriptyline for neuropathic pain in adults. *The Cochrane database of systematic reviews*, 2015(7), CD008242. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008242.pub3>.

Nalbandian, A., Sehgal, K., Gupta, A., Madhavan, M. V., McGroder, C., Stevens, J. S., Cook, J. R., Nordvig, A. S., Shalev, D., Sehrawat, T. S., Ahluwalia, N., Bikdeli, B., Dietz, D., Der-Nigoghossian, C., Liyanage-Don, N., Rosner, G. F., Bernstein, E. J., Mohan, S., Beckley, A. A., Seres, D. S., y Wan, E. Y. (2021). Post-acute COVID-19 syndrome. *Nature medicine*, 27(4), 601–615. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01283-z>.

Sharpe, M. C., Archard, L. C., Banatvala, J. E., Borysiewicz, L. K., Clare, A. W., David, A., Edwards, R. H., Hawton, K. E., Lambert, H. P., y Lane, R. J. (1991). A report-chronic fatigue syndrome: Guidelines for research. *Journal of the*

Royal Society of Medicine, 84(2), 118–121.

Ursini, F., Ciaffi, J., Mancarella, L., Lisi, L., Brusi, V., Cavallari, C., D'Onghia, M., Mari, A., Borlandelli, E., FarandaCordella, J., La Regina, M., Viola, P., Ruscitti, P., Miceli, M., De Giorgio, R., Baldini, N., Borghi, C., Gasbarrini, A., Iagnocco, A., Giacomelli, R., y Meliconi, R. (2021). Fibromyalgia: a new facet of the post-COVID-19 syndrome spectrum? Results from a web-based survey. *RMD open*, 7(3), e001735. <https://doi.org/10.1136/rmdopen-2021-001735>.

Agradecimientos:

Se agradece a la Sra. Vanessa Fagundes (vanessabage@yahoo.com.br) por la revisión técnica del idioma portugués.

Limitaciones de responsabilidad:

La responsabilidad de este trabajo es exclusivamente del autor.

Conflicto de interés:

Ninguno

Fuentes de apoyo:

La presente investigación no contó con fuentes de financiación.

Originalidad del trabajo:

Este artículo es original y no ha sido enviado para su publicación a otro medio en forma completa o parcial.

Cesión de derechos:

La autora de este trabajo cede el derecho de autor a la revista *Pinelatinoamericana*.

Contribución de los autores:

El autor se hace públicamente responsable del contenido del presente y aprueba su versión final.