

COMENTARIO EDITORIAL



José González-Costello

Síndrome de fatiga crónica y enfermedad cardiovascular: ¿Qué fue primero: el huevo o la gallina?

José González-Costello, MD, PhD; Pablo Catalá, MD; Carles Díez-López, MD

La limitación al esfuerzo es una de las causas más frecuentes de consulta médica, especialmente en el ámbito de la cardiología. Una parte relevante del trabajo clínico consiste en el estudio de dicha fatiga o intolerancia al esfuerzo. Tras descartar las causas más frecuentes de limitación cardiológica, pulmonar, muscular, metabólica o infecciosa, en un porcentaje importante de pacientes, no se llega a un diagnóstico preciso. Dentro de este grupo heterogéneo de pacientes, se engloba la encefalomiелitis miálgica o el síndrome de fatiga crónica (ME/CFS, por sus siglas en inglés), que se define por una fatiga limitante para la actividad diaria habitual no explicable por una causa médica definida. Por lo tanto, un diagnóstico de exclusión. Los criterios diagnósticos no están del todo consensuados, pero en 2015 se creó una comisión para definir su diagnóstico que propone los tres siguientes criterios: 1.- Una limitación para realizar la actividad que se realizaba previamente en los diferentes ámbitos de la vida diaria, que persiste durante al menos 6 meses, acompañada de fatiga y que ha aparecido recientemente sin ser consecuencia de un ejercicio excesivo y que no mejora con el descanso. 2.- empeoramiento de los síntomas tras el esfuerzo y 3.- descanso no efectivo. Además, se debe cumplir uno de los dos siguientes criterios: 1.- limitación cognitiva o 2.- intolerancia al ortostatismo (1).

El hecho de que el diagnóstico se base en la percepción del paciente respecto a su grado de limitación, en muchos casos sin apoyarse en pruebas complementarias objetivas ni en biomarcadores, ha hecho que tradicionalmente se le atribuya un carácter funcional o psiquiátrico. No obstante, cada vez se está generando más evidencia a favor de que esta entidad sea de carácter orgánico, con distintos sistemas implicados. El trabajo de Natelson et al (2), se centra en las publicaciones más relevantes dentro del estudio de las alteraciones cardiovasculares en los pacientes con ME/CFS. Probablemente el primer acerca-

miento al estudio de esta entidad se haga con cierto grado de escepticismo por parte del clínico, por lo que esta revisión es bienvenida.

La evidencia disponible a día de hoy parece mostrar que la disregulación del sistema nervioso autónomo pueda ser, si no la causa principal, una de las más importantes dentro de la etiología del ME/CFS. Existen múltiples estudios que observan una disautonomía en pacientes con ME/CFS (3, 4). El problema que dificulta la interpretación de toda esta evidencia es el uso de diferentes metodologías y variables. Algunos de los síntomas disautonómicos más frecuentes son el mareo, el aturdimiento, las palpitaciones, la sensación de frío en manos y pies, la vejiga irritable o el colon irritable (4).

Los parámetros más utilizados para el estudio de la disautonomía son los derivados de la variación de la frecuencia cardíaca. El metanálisis de Nelson et al (5), describe los principales trabajos que analizan la disautonomía en pacientes con ME/CFS. A pesar de no poder extraerse conclusiones prácticas por la enorme heterogeneidad de los estudios incluidos, sí que permite ver una relación clara entre la disautonomía y el ME/CFS. Posiblemente éste sea uno de los ámbitos de estudio más interesantes en los próximos años. Del mismo modo, existen datos que sugieren una disautonomía con predominio del simpático en otros síndromes frecuentemente asociados al ME/CFS como la fibromialgia, el síndrome de colon irritable o la cistitis intersticial (6). En este contexto, existen pocos estudios de tratamientos basados en la modulación del sistema nervioso autónomo, como el uso de midodrina (7).

Una entidad que aparece relacionada con el ME/CFS frecuentemente es el síndrome de taquicardia ortostática postural (POTS, por sus siglas en inglés), cuya etiología tampoco es bien comprendida. Parece compartir algunos puntos con el ME/CFS como son una mala adaptación hemodinámica a los cambios posturales, una hipovolemia

relativa o menor vasoconstricción (8). Todo ello también en probable relación a una desregulación del sistema nervioso autónomo. Como señalan los autores, el hecho de que no todos los pacientes con ME/CFS presenten POTS posiblemente traduzca diferentes etiologías del síndrome.

Dentro del estudio de la intolerancia al ortostatismo, se menciona un estudio de Natelson et al (9) en el que sugieren que la hipocapnia puede ser responsable de la sintomatología de ortostatismo en pacientes sin POTS. Se plantea, por lo tanto, su medición como posible prueba diagnóstica. Una vez más, la falta de estudios al respecto limita su aplicabilidad. Además, la definición de hipocapnia según el CO₂ en aire al final de la espiración (etCO₂, por sus siglas en inglés) tiene algunas limitaciones. En primer lugar, obvia la influencia de la frecuencia respiratoria, que tiene una relación inversa con los valores de etCO₂ para unos mismos valores de CO₂ arterial. En segundo lugar, una disminución en el gasto cardiaco por menor precarga implicaría una menor perfusión pulmonar que también haría disminuir el etCO₂ para una CO₂ arterial igual. Existe otro estudio muy interesante que analiza como una menor etCO₂ con el ortostatismo, se relaciona con una disminución del flujo cerebral (10). En este caso los autores plantean que la hipocapnia genera la vasoconstricción responsable de la disminución del flujo cerebral. Los estudios que analizan el etCO₂ en las pruebas de ortostatismo son especialmente interesantes y plantean varias cuestiones: En primer lugar, una disminución del gasto cardiaco por hipovolemia relativa y falta de vasoconstricción, se traduciría en un menor etCO₂ para un mismo CO₂ arterial, así como en una reducción del flujo cerebral. Distinguir este hecho de una hipocapnia real requeriría un estudio con medición arterial de gases. En segundo lugar, un aumento de la ventilación en respuesta al ortostatismo, también disminuiría el etCO₂ en relación al CO₂ arterial, y posteriormente disminuiría el CO₂ arterial, pudiendo efectivamente generar mayor vasoconstricción cerebral. Distinguir este hecho requeriría estudiar, además de los gases arteriales, la frecuencia respiratoria durante la prueba de ortostatismo. En un pequeño estudio de Del Pozzi et al (11) observaron una relación entre la activación simpática tras el ortostatismo, el aumento de la ventilación-minuto y la consecuente disminución del etCO₂, todo ello acompañado de una disminución del flujo cerebral. De igual manera, la variabilidad a lo largo del día en la presión arterial que los autores relacionan con mayor fatigabilidad, se ha visto que es también un marcador de disautonomía (12).

Otros de los puntos más importantes en el estudio etiológico de la ME/GFS es su relación con el desacondicionamiento físico. En varios estudios de casos y

controles, se ha visto que los pacientes con ME/GFS están más desacondicionados que los sujetos sedentarios sanos, y que realizan menos actividad a lo largo del día (13). Este desacondicionamiento físico podría estar detrás de las reducciones de volumen plasmático y volumen sistólico evidenciadas en pacientes con ME/GFS, si bien como la mayoría de estudios son transversales, es difícil saber si estas alteraciones hemodinámicas son causa o consecuencia. El probable beneficio terapéutico del ejercicio físico en estos pacientes, por el momento, no se puede respaldar con evidencia acerca del mecanismo etiológico de la enfermedad. No obstante, la limitación al ejercicio induce a un desacondicionamiento que puede empeorar la sintomatología. De hecho, existen varios trabajos en los que se ha visto que un programa de entrenamiento supervisado tiene beneficio en la limitación por fatiga y en la autopercepción de severidad de la enfermedad (13, 14).

Finalmente, otro síntoma cardinal es la debilidad post-esfuerzo (DPE), que se ha podido cuantificar, en varios trabajos con ergoespirometrías repetidas. La ausencia de controles sanos en estos estudios, limita su aplicabilidad, pero probablemente sea una herramienta diagnóstica que permita valorar la efectividad del tratamiento en el futuro.

En conclusión, la revisión de Natelson et al permite conocer los puntos más relevantes del síndrome de fatiga crónica, si bien la heterogeneidad de los pacientes con ME/CFS sigue siendo un gran reto para avanzar en un diagnóstico más específico y objetivo. Aunque se tiene poca evidencia aún, parece que la desregulación del sistema nervioso autónomo tiene un papel fundamental en la enfermedad. La heterogeneidad y transversalidad de los estudios hasta el momento, limita las conclusiones y por lo tanto se hacen necesarios estudios longitudinales en las fases de inicio de la enfermedad para saber si las alteraciones cardiovasculares pueden ser la causa del ME/CFS o simplemente estamos viendo las consecuencias del desacondicionamiento físico que implica la enfermedad. Un punto importante es precisamente este desacondicionamiento, que influye en el empeoramiento de la sintomatología. Es por ello que un programa de entrenamiento físico supervisado pueda ser uno de los tratamientos para la enfermedad. Por último, dentro de las pruebas diagnósticas que parecen presentar un mayor futuro en el estudio de la enfermedad, estaría la ergoespirometría y el estudio de ortostatismo con análisis de etCO₂.

DIRECCIÓN PARA LA CORRESPONDENCIA: jgonzalez@bellvitgehospital.cat

BIBLIOGRAFÍA

1. Clayton EW. Beyond Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: An IOM Report on Redefining an Illness. *JAMA* 2015;313:1101.
2. Natelson BH, Brunjes DL, Mancini D. Chronic Fatigue Syndrome and Cardiovascular Disease. *Journal of the American College of Cardiology* 2021;78:1056-1067.
3. Newton JL, Paiman J, Hallsworth K, Moore S, Plotz T, Trenell MI. Physical activity intensity but not sedentary activity is reduced in chronic fatigue syndrome and is associated with autonomic regulation. *QJM* 2011;104:681-687.
4. Newton JL, Okonkwo O, Sutcliffe K, Seth A, Shin J. Symptoms of autonomic dysfunction in chronic fatigue syndrome. *QJM* 2007;100:519-526.
5. Nelson MJ, Bahl JS, Buckley JD, Thomson RL, Davison K. Evidence of altered cardiac autonomic regulation in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Medicine* 2019;98:e17600.
6. Martínez-Martínez L-A, Mora T, Vargas A, Fuentes-Iniestra M, Martínez-Lavín M. Sympathetic Nervous System Dysfunction in Fibromyalgia, Chronic Fatigue Syndrome, Irritable Bowel Syndrome, and Interstitial Cystitis: A Review of Case-Control Studies. *JCR: Journal of Clinical Rheumatology* 2014;20:146-150.
7. Naschitz J. Midodrine treatment for chronic fatigue syndrome. *Postgraduate Medical Journal* 2004;80:230-232.
8. Wells R, Spurrier AJ, Linz D, et al. Postural tachycardia syndrome: current perspectives. *VHRM* 2017;Volume 14:1-11.
9. Natelson BH, Intriligator R, Cherniack NS, Chandler HK, Stewart JM. Hypocapnia is a biological marker for orthostatic intolerance in some patients with chronic fatigue syndrome. *Dyn Med* 2007;6:2.
10. Novak P. Hypocapnic cerebral hypoperfusion: A biomarker of orthostatic intolerance Gallyas F, editor. *PLoS ONE* 2018;13:e0204419.
11. Del Pozzi AT, Schwartz CE, Tewari D, Medow MS, Stewart JM. Reduced Cerebral Blood Flow With Orthostasis Precedes Hypocapnic Hyperpnea, Sympathetic Activation, and Postural Tachycardia Syndrome. *Hypertension* 2014;63:1302-1308.
12. Lodhi HA, Peri-Okonny PA, Schesing K, et al. Usefulness of Blood Pressure Variability Indices Derived From 24-Hour Ambulatory Blood Pressure Monitoring in Detecting Autonomic Failure. *JAHA* 2019;8:e010161.
13. Clark LV, White PD. The role of deconditioning and therapeutic exercise in chronic fatigue syndrome (CFS). *Journal of Mental Health* 2005;14:237-252.
14. Larun L, Brurberg KG, Odgaard-Jensen J, Price JR. Exercise therapy for chronic fatigue syndrome. *Cochrane Common Mental Disorders Group, editor. Cochrane Database of Systematic Reviews* 2019, Issue 10. Art. No.:CD003200. DOI:10.1002/14651858.CD003200.pub8. Accessed 06 December 2021.