

# Fatiga en pacientes adultos post COVID-19 ambulatorio “Don Felipe Ponte”, Cabudare, Estado Lara

Valderrama Omar Enrique<sup>1a</sup>, Pasceri Pierina Gabriella<sup>2a</sup>, Tua María Alejandra<sup>3a</sup>, Rodríguez Daniela<sup>4a</sup>, Vivas Oscar Gerardo<sup>5a</sup>, Pérez Luis Alfredo<sup>6a</sup>, Rincones María Jesús<sup>7a</sup>, Ruíz Valentina<sup>8a</sup>, Sosa Arturo Antonio<sup>9a</sup>, Valera Sofía Cristina<sup>10a</sup>, Zigankoff Alexander<sup>11b</sup>, Najul María Isabel<sup>12c</sup>

<sup>a</sup> Estudiante del 6<sup>to</sup> año medicina. Decanato Ciencias de la Salud. Universidad Centroccidental Lisandro Alvarado (UCLA).

<sup>b</sup> Docente de Clínica Médica II. Universidad Centroccidental Lisandro Alvarado (UCLA). <sup>c</sup> Docente del Departamento de Prevención. Universidad Centroccidental Lisandro Alvarado (UCLA).

## RESUMEN

La enfermedad por coronavirus<sub>2</sub> (COVID-19) es una infección viral cuya identificación se basa en manifestaciones clínicas, alteraciones biológicas, gasométricas, radiológicas y en la detección del SARS-CoV-2 mediante pruebas antigénicas o estudios moleculares. En 2020, se describió el síndrome post COVID-19 como un conjunto de signos y síntomas persistentes más allá de las 12 semanas tras la infección, sin una causa alternativa identificable. Entre los sistemas más afectados se encuentra el neurológico, con fatiga y deterioro cognitivo como síntomas predominantes. Este estudio tuvo como objetivo determinar la frecuencia de fatiga en pacientes post COVID-19 atendidos en el ambulatorio “Don Felipe Ponte” de Cabudare, Estado Lara. Se diseñó como un estudio descriptivo transversal, con una muestra no probabilística accidental de 70 adultos evaluados en noviembre de 2022. La recolección

de datos se realizó mediante entrevista, utilizando dos instrumentos: uno para la identificación del paciente y el otro que mide cinco dimensiones de la fatiga. El análisis estadístico se basó en estadística descriptiva (porcentajes). Los resultados indicaron que el 41 % de la muestra presentó fatiga, con una mayor afectación en mujeres (30 %) y en el grupo de 25 a 44 años. La fatiga general fue la dimensión más prevalente (45 %). Se concluye que la fatiga general es la manifestación predominante en estos pacientes, lo que subraya la necesidad de abordajes multidisciplinarios para su manejo: atención médica integral, nutricional, actividad física, rehabilitación cognitiva, apoyo psicológico y optimización del sueño.

**Palabras clave:** Fatiga post-COVID-19; Síndrome post-COVID-19; Fatiga general; Abordaje multidisciplinario; COVID-19 prolongado.

**Fatigue in adult post-COVID-19 patients at the “Don Felipe Ponte” outpatient clinic in Cabudare, Lara State**

DOI: <https://doi.org/10.54868/BVI.2024.35.1.3>

<sup>1</sup>ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-8609-1325>

**Autor responsable:** Dr. Omar Valderrama Rodríguez. Universidad Centroccidental Lisandro Alvarado (UCLA), Venezuela; Correo electrónico: [omarenriquevalderramar@gmail.com](mailto:omarenriquevalderramar@gmail.com), [omar.valderrama@ucla.edu.ve](mailto:omar.valderrama@ucla.edu.ve); Tel: +584141594541

Correos electrónicos:

<sup>1</sup>[omarenriquevalderramar@gmail.com](mailto:omarenriquevalderramar@gmail.com)

<sup>2</sup>[pinigabriella24@gmail.com](mailto:pinigabriella24@gmail.com)

<sup>3</sup>[marialetuag@gmail.com](mailto:marialetuag@gmail.com)

<sup>4</sup>[danielarodriguezf1993@gmail.com](mailto:danielarodriguezf1993@gmail.com)

<sup>5</sup>[ovivasmolina@gmail.com](mailto:ovivasmolina@gmail.com)

<sup>6</sup>[Luis.alfredop95@gmail.com](mailto:Luis.alfredop95@gmail.com)

<sup>7</sup>[majerincones95@gmail.com](mailto:majerincones95@gmail.com)

<sup>8</sup>[valentinaruizvera@gmail.com](mailto:valentinaruizvera@gmail.com)

<sup>9</sup>[arturososa1993@gmail.com](mailto:arturososa1993@gmail.com)

<sup>10</sup>[sofiavalera93@gmail.com](mailto:sofiavalera93@gmail.com)

<sup>11</sup>[azigankoff@gmail.com](mailto:azigankoff@gmail.com)

<sup>12</sup>[mariaisabelnajul@ucla.edu.ve](mailto:mariaisabelnajul@ucla.edu.ve)

**Historia del artículo:** fecha de recepción: 30-04-2024; aceptado con modificación: 21-09-2024; publicado online: 24-06-2025.

Esta obra está bajo una licencia de [Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-CompartirIgual 4.0 Internacional](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/)



## SUMMARY

Coronavirus disease 2019 (COVID-19) is a viral infection whose identification is based on clinical manifestations, laboratory abnormalities, blood gas analyses, radiological findings, and the detection of SARS-CoV-2 through antigen tests or molecular studies. In 2020, post-COVID-19 syndrome was described as a set of persistent signs and symptoms extending beyond 12 weeks after infection, with no identifiable alternative cause. Among the systems most affected is the neurological, with fatigue and cognitive impairment as predominant symptoms. This study aimed to determine the frequency of fatigue in post-COVID-19 patients treated at the "Don Felipe Ponte" outpatient clinic in Cabudare, Lara State. It was designed as a cross-sectional descriptive study with an accidental non-probability sample of 70 adults evaluated in November 2022. Data collection was conducted through interviews, using two instruments: one for patient identification and another measuring five dimensions of fatigue. Statistical analysis was based on descriptive statistics (percentages). The results indicate that 41 % of the sample experienced fatigue, with a higher incidence in women (30 %) and in the 25-44 age group. General fatigue was the most prevalent dimension (45 %). It is concluded that general fatigue is the predominant manifestation in these patients, which underscores the need for multidisciplinary management approaches: comprehensive medical care, nutritional support, physical activity, cognitive rehabilitation, psychological support, and sleep optimization.

**Key words:** Post-COVID-19 fatigue; Post COVID-19 syndrome; General fatigue; Multidisciplinary approach; Long COVID-19.

## INTRODUCCIÓN

La COVID-19 es una infección viral que se encuentra presente en todo el mundo. Se estimaba que para noviembre de 2022 el 28 142 237 personas fueron contagiadas y más de 3 850 191 fallecieron a causa de esta enfermedad. Los síntomas se asemejan a los del catarro común, donde fiebre, tos, disnea y mialgias son predominantes; sin embargo, también se observaron manifestaciones inespecíficas como anosmia, ageusia, diarrea, náuseas, vómitos y de manera menos frecuente, fenómenos trombóticos, vasculitis y fibrosis pulmonar <sup>1,2</sup>.

Fundamentado en información obtenida en The National Institutes of Health (NIH, por su nombre y siglas en inglés) según bases clínicas, por imágenes (radiologías y/o tomografías típicas) y de laboratorio, la COVID-19 se clasifica de la siguiente

manera: 1) infección asintomática o presintomática (pacientes que poseen prueba antigénica o reacción en cadena polimerasa transcriptasa reversa (RT-PCR por sus siglas en inglés) positiva, pero no presentan manifestaciones clínicas de la enfermedad); 2) enfermedad leve (personas que presentan algunos síntomas o signos de infección por SARS-CoV-2 como fiebre, tos, odinofagia, ageusia, disgeusia, anosmia, cefalea, mialgias, vómitos, náuseas pero sin disnea ni alteraciones imagenológicas compatibles con neumonía); 3) enfermedad moderada (con evidencia clínica o imagenológica de infección respiratoria baja con saturación de oxígeno  $\geq 94$  %), 4) enfermedad severa (Saturación de oxígeno  $< 94$  % respirando aire ambiente, relación  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$  mmHg, taquipnea  $> 30$  respiraciones por minuto o infiltrado pulmonar  $> 50$  %), 5) enfermedad crítica (falla respiratoria aguda, shock séptico y/o disfunción multiorgánica) <sup>3</sup>.

En este sentido, el diagnóstico de la COVID-19 se basa en la presencia de la clínica característica junto con alteraciones biológicas y/o gasométricas, y cambios radiológicos, pero, la infección se debe confirmar con el estudio molecular del SARS-CoV-2 mediante RT-PCR o con la prueba rápida de detección de antígeno en el exudado nasofaríngeo. También se debe tomar en cuenta el estado inflamatorio que acompaña a la COVID-19 moderada o grave, dado por la elevación de la proteína C reactiva, ferritina, fibrinógeno, lactato deshidrogenasa (LDH), así como linfopenia, trombopenia y aumento de los niveles de dímero-D <sup>4</sup>.

Por el contrario, si no se disponen de pruebas específicas, se aceptó el diagnóstico inicial de la COVID-19, si el paciente presentó síntomas compatibles con la misma junto a cambios imagenológicos típicos, siendo estos, infiltrado parcheado, manifiesto o incipiente, de distribución multilobar y bilateral, y de extensión y simetría variable en la radiografía de tórax, aunado a un contexto epidemiológico adecuado. Además, otra técnica de imagen utilizada es la tomografía de tórax <sup>4,5</sup>.

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) <sup>2</sup>, casi el 80 % - 85 % de las infecciones por la COVID-19 se han registrado de forma leve o asintomática y el paciente logra la mejoría completa sin complicaciones; entre 10 % - 15 % son graves, requieren ingreso hospitalario y oxigenoterapia, y aproximadamente el 5 % son críticas, ameritan ingreso a cuidados intensivos y ventilación mecánica. Es importante mencionar que algunos pacientes luego de los síntomas agudos siguen experimentando manifestaciones

persistentes de la COVID-19, varios de los cuales desarrollan complicaciones médicas prolongadas o presentan el síndrome post-COVID-19, el cual es la base del presente trabajo de investigación <sup>6</sup>.

A pesar de las múltiples estrategias de salud pública que se han implementado a nivel mundial, y la introducción de las vacunas contra la COVID-19, esta enfermedad ha causado morbilidad a gran escala en todo el planeta, y la evidencia tanto científica como clínica, poco a poco ha ido evolucionando sobre los efectos a largo plazo de esta en los diferentes órganos y sistemas de nuestro cuerpo <sup>6</sup>.

En diciembre del 2020, el Instituto Nacional para la Excelencia en la Salud y Atención (NICE por sus siglas en inglés) del Reino Unido publicó una guía sobre las consecuencias a largo plazo de la COVID-19. En esta se distingue entre la enfermedad aguda (los signos y síntomas de la COVID-19 duran hasta cuatro semanas), sintomática en curso (las manifestaciones clínicas tienen de cuatro a doce semanas de duración) y síndrome post-COVID-19. Definen este último como el “conjunto de signos y síntomas que se desarrollan durante o después de una infección compatible con COVID-19 (para su diagnóstico no es necesario una historia previa de COVID-19 confirmada mediante RT-PCR), que continúan durante más de 12 semanas y no se explican mediante un diagnóstico alternativo”. Estos pueden afectar a personas que padecieron la COVID-19 leve o que incluso fueron asintomáticos, pudiendo presentarse a menudo superpuestos, fluctuando o cambiando con el tiempo, a veces a modo de brotes <sup>7</sup>.

Según la Asociación Española de Biopatología Médica-Medicina de Laboratorio, la Asociación Española del Laboratorio Clínico y la Sociedad Española de Medicina de Laboratorio, en el año 2022 en España, más de 13 millones de personas se han contagiado por SARS-CoV-2 y 10 % de ellos sufren el síndrome post COVID-19 <sup>8</sup>.

Harapan et al. <sup>9</sup> han descrito ciertos factores de riesgo asociados al síndrome post-COVID-19, como edad avanzada ( $\geq 50$  años), presencia de múltiples ( $\geq 3$ ) comorbilidades, sexo femenino, antecedente de hospitalización y oxigenoterapia o ventilación mecánica durante la fase aguda de la COVID-19. El amplio espectro de manifestaciones clínicas de este síndrome puede ser clasificado por aparatos y sistemas, observándose afección en el sistemas cardiovascular, respiratorio, gastrointestinal, musculoesquelético, metabólico, nefro-urinario, dermatológico, otorrinolaringológico, hematológico y neurológico, además de problemas psiquiátricos.

Apesar de esto, los síntomas que se han observado con mayor frecuencia son: fatiga, dificultad para pensar o concentrarse (se le conoce también como “niebla mental” o *brain fog*), cefalea, pérdida del gusto o del olfato, mareo en bipedestación, palpitaciones, disnea, tos, dolor muscular o de las articulaciones, ansiedad y/o depresión y fiebre <sup>9</sup>.

La fatiga post-COVID-19 es un síntoma multifactorial con diversas manifestaciones que pueden afectar la calidad de vida de los pacientes. Según el instrumento de medición como la Escala Multidimensional de Fatiga (MFI-20)<sup>10</sup>, se pueden identificar cinco dimensiones clave:

1. Fatiga general: se refiere a la sensación persistente de cansancio y agotamiento sin una causa evidente, afectando la capacidad funcional en actividades diarias.
2. Fatiga física: implica una disminución de la energía para realizar esfuerzos físicos, con síntomas como debilidad muscular y una menor tolerancia al ejercicio.
3. Fatiga mental: se relaciona con dificultades en la concentración, la memoria y el procesamiento cognitivo, lo que afecta el rendimiento intelectual.
4. Fatiga reducida por actividad: describe una disminución de la energía durante la realización de actividades físicas o mentales, donde el paciente experimenta un rápido agotamiento.
5. Fatiga motivacional: Se manifiesta como una falta de interés o motivación para emprender acciones, lo que puede influir en el estado emocional y la disposición para el trabajo o el ocio <sup>10</sup>.

Stefano GB et al. <sup>11</sup> describen que en el síndrome post-COVID-19 uno de los sistemas que se ve afectado con mayor frecuencia es el neurológico, dado por inflamación crónica generalizada en distintos sitios de la masa cerebral. Esto se relaciona no solamente con la infección viral en tejido nervioso sino también con la respuesta proinflamatoria producida por el virus, la cascada de citoquinas y el daño celular provocado <sup>11</sup>.

Los potenciales mecanismos etiopatogénicos y fisiopatológicos del SARS-CoV-2 incluyen su paso a través de la barrera hematoencefálica, causando muerte neuronal debido a la viremia. Otro mecanismo viral que contribuye a la injuria neuronal está relacionado con la generación de una respuesta inflamatoria exacerbada, caracterizada por una tormenta de citocinas liberada por leucocitos activados que cruzan la barrera hematoencefálica y producen daño a oligodendrocitos y neuronas, modificando el comportamiento mitocondrial y a su vez originando

cambios genómicos a largo plazo en las neuronas; asimismo se ha descrito la contribución de la hipoxia en esta fisiopatología <sup>11</sup>.

Entre los síntomas que se producen como consecuencia de los mecanismos neuropatológicos previamente descritos se pueden mencionar: cefalea, mareos, acúfenos, hiposmia, anosmia y ageusia, trastornos del sueño, parestesia, dolores musculares, fatiga, síntomas cognitivos (“niebla mental”), y síntomas psiquiátricos (ansiedad y depresión) <sup>11</sup>.

De todos estos síntomas y manifestaciones neurológicas que se pueden evidenciar en el síndrome post-COVID-19; fatiga y “niebla mental” se han observado con mayor frecuencia y por consiguiente han tenido mayor impacto y repercusión en la población <sup>11</sup>.

En un estudio realizado por Graham E et al.<sup>12</sup> cuyos métodos utilizados fueron atención por telemedicina o videollamadas el Sistema de Información de Medición de Resultados Informados por el Paciente (PROMIS por sus siglas en inglés), evaluaron la calidad de vida de los pacientes considerando los dominios de cognición, fatiga, a través del instrumento Toolbox del NIH. Los resultados indicaron que la edad media de los pacientes con disfunción cognitiva fue de 43,2 ± 11,3 años, el 70 % fueron del sexo femenino, mientras que la niebla mental estuvo presente en el 81 % y la fatiga en el 85 % <sup>12</sup>.

Pilotto A et al.<sup>13</sup> realizaron en Italia una investigación con una cohorte de 208 pacientes hospitalizados por COVID-19, se observó una mortalidad intrahospitalaria de 33 casos. Los pacientes que sobrevivieron eran significativamente más jóvenes y presentaban menos comorbilidades y menor gravedad al ingreso en comparación con los fallecidos. De los 175 supervivientes, 165 fueron incluidos finalmente en el seguimiento a seis meses. Los síntomas más frecuentemente reportados en esta etapa fueron fatiga (34 %), quejas de memoria (31 %), trastornos del sueño (30,8 %) y mialgias (29,6 %), junto con ansiedad, alteraciones visuales, parestesias e hiposmia. Aquellos que habían cursado una enfermedad moderada o grave presentaron mayor número de síntomas persistentes, y se asociaron con elevado riesgo de quejas de memoria, fatiga, pérdida de autonomía en actividades instrumentales de la vida diaria, confusión y trastornos visuales <sup>13</sup>.

Asimismo, en el año 2021, Asadi Pooya et al.<sup>14</sup> exploraron a 2 696 pacientes, de los cuales 1 680 (62,3 %) cumplieron con los criterios de síndrome de COVID largo o COVID prolongado, 194 (7,2 %) informaron “niebla mental”; los factores de riesgos asociados fueron: sexo femenino (odds ratio [OR]: 1.4), problemas respiratorios al inicio (OR: 1.9) e

ingreso en la unidad de cuidados intensivos (UCI) (OR: 1.7), que se asociaron significativamente con el informe de “niebla mental” crónica posterior a la COVID-19 <sup>14</sup>.

Es importante mencionar que dada la relevancia de estas manifestaciones hubo interés en establecer una nomenclatura universal para describir especialmente el síndrome post-COVID-19, el cual es equivalente al COVID largo, COVID persistente o prolongado <sup>15</sup>. En esta investigación se utilizó el término síndrome post-COVID-19, tomando en cuenta las evidencias epidemiológicas, los criterios diagnósticos expuestos, los posibles mecanismos fisiopatológicos implicados y sus manifestaciones clínicas.

Es de utilidad mencionar a Casanovas Gordó JM <sup>16</sup> quien indicó que la “Astenia y también fatiga son términos médicos que en la expresión popular se manifiestan como cansancio”, teniendo un abanico muy amplio de agentes causales, siendo ambos síntomas frecuentes como motivos de consulta. Una de las definiciones que esta investigación brinda sobre la fatiga es: “sensación de falta de energía y motivación, de agotamiento o cansancio” describiendo que esta puede tomarse como un síntoma esperado tras realizar esfuerzo físico o incluso también puede ser debido a la falta de sueño, pero no debe entenderse como debilidad ya que la misma es definida como: “falta, disminución o pérdida de fuerza corporal o muscular”. La frecuencia con la que la fatiga es un síntoma de consulta y la dificultad en precisar su definición motivaron a plantear que cuando los pacientes refieren, generalmente, como “cansancio” no es más que: “una fatiga inusual, extrema, que desencadena disminución del rendimiento físico y que requiere un reposo excesivo” <sup>17</sup>. En este mismo orden de ideas, Kunasegaran K et al. sugiere que la fatiga mental reduce significativamente el rendimiento cognitivo de los pacientes, así como su productividad, y en situaciones de mayor gravedad se asocia con errores laborales y accidentes <sup>18</sup>.

Según Young et al. en la astenia describieron cinco componentes: lasitud, desvanecimiento, ausencia de vigor y obligación de descansar después de realizar tareas cotidianas que anteriormente se elaboraban sin esfuerzo; así como, debilidad generalizada descrita como la indisposición para el inicio y ejecución de una actividad y por último, la fatiga mental, caracterizada como la falta de concentración, pérdida de la memoria y labilidad emocional <sup>19</sup>.

Por este motivo se decidió utilizar para este trabajo el término de fatiga como sinónimo de astenia, tomando en cuenta todos los



componentes descritos en la misma, relacionando la fatiga mental con el término conocido como niebla mental <sup>19,20</sup>.

Gómez Met al. realizaron un estudio unicéntrico donde observaron que los pacientes con síndrome post-COVID mejoraron la fatiga en su componente físico, pero persistió la psicológica <sup>21</sup>.

Asimismo, Sharpe et al. <sup>22</sup> en su estudio incluyeron 157 pacientes con diagnóstico previo de COVID-19 (de 4 semanas hasta 6 meses posteriores a la detección), evaluaron la prevalencia de la fatiga a través del cuestionario Fatigue Assessment Scale; la muestra post-COVID-19 analizada reportó la prevalencia de fatiga en 43,3 %, de los cuales 12,1 % fue extrema (puntaje  $\geq 35$  en el FAS); muy elevado en relación con otras enfermedades virales como el ébola y virus de Epstein - Barr <sup>22</sup>.

Estos hallazgos indican claramente que la COVID-19 es una de las principales causas de fatiga post-viral en comparación con otras epidemias y enfermedades virales no epidémicas. También se demostró que los puntajes conseguidos a través del FAS son mayores en mujeres, atribuibles al hecho de que estas tienen actividades adicionales al trabajo (oficios del hogar, cuidado de niños) en comparación con los hombres <sup>22</sup>.

Calabria M et al. <sup>23</sup>, realizaron un estudio que evaluó a 136 pacientes con quejas cognitivas persistentes, aproximadamente 8 meses después de la infección por SARS-CoV-2, con el objetivo de identificar los tipos de fatiga presentes y analizar si los déficits cognitivos y los trastornos neuropsiquiátricos predecían su aparición. Los resultados mostraron una alta prevalencia de fatiga significativa (82,3 %), destacando la fatiga física como la más intensa. Se identificaron como predictores relevantes la apatía, la ansiedad, las disfunciones ejecutivas y atencionales, tanto a nivel subjetivo como en pruebas neuropsicológicas <sup>23</sup>.

La fatiga es un síntoma ubicuo de gran importancia para los pacientes que además desmejora su calidad de vida. Un manejo temprano y activo de esta en atención primaria puede prevenir la progresión hacia la cronicidad. Aquellos que han desarrollado síndrome de fatiga crónica pueden beneficiarse de tratamientos específicos, debido a que, prestando más atención como síntoma se puede ayudar a evitar la angustia que perciben los pacientes al sentir que su problema no es comprendido, también puede reducir el número de personas que recurren a diferentes métodos no aprobados científicamente y enfoques alternativos, que incluso pueden llegar a ser dañinos <sup>24</sup>.

Basándose en lo anteriormente expuesto, se puede inferir que la importancia de esta investigación radica en la alta frecuencia de síntomas neurológicos presentes en los pacientes con síndrome post-COVID-19, siendo la fatiga una de las manifestaciones que ha generado mayor impacto y preocupación en la población. Si bien es cierto, que esta se ha presentado predominantemente en aquellos cuyo curso de la enfermedad ha sido de evolución tórpida, se ha demostrado que también se puede encontrar como manifestación en cuadro agudos leves y hasta asintomáticos de la enfermedad. Por lo que resaltan estos tipos de estudios para evaluar la frecuencia de dichos eventos y su evolución en el tiempo a nivel nacional.

Tomando en consideración lo planteado surgieron las siguientes interrogantes que motivaron a realizar este trabajo: ¿Cuál es la frecuencia de la fatiga en pacientes adultos post COVID-19 que acuden al “Ambulatorio Don Felipe Ponte” de Cabudare, Estado Lara?

Con la finalidad de dar respuestas a estas interrogantes, se formularon:

**Objetivo General:** Determinar la frecuencia de fatiga en pacientes adultos post-COVID-19 que acuden al Ambulatorio “Don Felipe Ponte”, Cabudare, Estado Lara.

#### **Objetivos Específicos**

1. Identificar la frecuencia de la fatiga según edad y sexo.
2. Especificar la frecuencia de fatiga de acuerdo con la severidad del cuadro agudo que presentó el paciente.
3. Establecer la dimensión de la fatiga más frecuente afectada según la edad y sexo.
4. Describir la dimensión de la fatiga más frecuente afectada según la severidad del cuadro agudo.

## **MÉTODO**

Estudio descriptivo, transversal, no experimental, no probabilístico para evaluar un grupo de pacientes que cursaron con síntomas de síndrome post-COVID-19 y estudiar la frecuencia en que se presentó esta enfermedad dentro del ambiente hospitalario del ambulatorio. La muestra estuvo conformada por adultos que presentaron clínica y epidemiología compatible con COVID-19 junto a cambios radiográficos/imagenológicos o positividad de prueba de detección antigénica/molecular para SARS-CoV-2 que acudieron a consulta en el ambulatorio Don Felipe Ponte de Cabudare Estado Lara durante el año 2022.

**Criterios de Inclusión:** pacientes adultos que refirieron haber padecido la COVID-19 y

cumplieron con los criterios diagnósticos (prueba molecular, prueba de detección antigénica, clínica en un contexto epidemiológico y/o hallazgos radiológicos e imagenológicos).

**Criterios de Exclusión:** Pacientes adultos con antecedentes de otras patologías que comúnmente son causantes de fatiga (hipotiroidismo, insuficiencia cardíaca, mononucleosis, entre otras).

**Procedimientos:** Se solicitó autorización y colaboración a la dirección del Ambulatorio Urbano “Don Felipe Ponte”; se realizó revisión de la bibliografía y se escogió el instrumento a utilizar, previa aprobación preliminar del Dr. Alexander Zigankoff (tutor); e igualmente, fue autorizado por el Comité Ético y la Comisión de Investigación del ambulatorio Don Felipe Ponte. Luego de los avales mencionados, se aplicó el instrumento cuyos datos se tabularon y graficaron para ejecutar el análisis estadístico descriptivo.

El cuestionario preestablecido Escala MFI-20<sup>10</sup> (versión en español), con validez de expertos en relación con constructo, convergencia y pertinencia, el cual contiene veinte (20) ítems subdivididos en cinco (05) grupos para evaluar las cinco dimensiones de la fatiga: General, Física, Motivación Reducida, Actividad Reducida y Mental, a través de indicadores básicos sobre las variables objeto de estudio en correspondencia con las respectivas categorías.

El instrumento lo conformaron dos partes: la primera, realizada en forma de entrevista, destinada a recoger información de los pacientes que se enfermaron de la COVID-19 para determinar la frecuencia de la fatiga y su severidad en: 1) infección asintomática o presintomática (pacientes que obtuvieron prueba antigénica o RT-PCR positiva, pero sin manifestaciones clínicas de la enfermedad); 2) enfermedad leve (personas que presentaron algunos síntomas o signos de infección por SARS-CoV-2 como fiebre, tos, odinofagia, ageusia, disgeusia, anosmia, cefalea, mialgias, vómitos, náuseas pero sin disnea ni alteraciones imagenológicas compatibles con neumonía); 3) enfermedad moderada (con evidencia clínica o imagenológica de infección respiratoria baja con saturación de oxígeno  $\geq 94\%$ ); 4) enfermedad severa (saturación de oxígeno  $< 94\%$  respirando aire ambiente, relación  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$  mmHg, taquipnea  $> 30$  respiraciones por minuto o infiltrado pulmonar  $> 50\%$ ); 5) enfermedad crítica (falla respiratoria aguda, shock séptico y/o disfunción multiorgánica) recabada de fuente secundaria la historia clínica del paciente más el examen físico. De igual manera, se suministró un conjunto

explícito de instrucciones que permitió responder adecuadamente cada interrogante.

La segunda parte del instrumento fue autoadministrada (con supervisión de los investigadores), y estuvo constituida por la escala MFI-20<sup>10</sup> la cual permitió determinar la presencia de fatiga a través de cada una de sus cinco dimensiones: general, física, motivación reducida, actividad reducida y mental. En descripciones previas se mencionó que esta escala comprende veinte ítems de los cuales correspondieron a cuatro por cada dimensión; distribuidos de la siguiente forma: para la general (ítems 1-11-15-20), física (2-7-13-19), actividad reducida (3-5-9-16), motivación reducida (4-8-14-17) y mental (6-10-12-18). Además, existieron dos ítems redactados en forma afirmativa (sentirse bien) y dos en forma negativa (sentir fatiga) en todas las dimensiones, respectivamente. A su vez, cada uno de los ítems se subdividió en una escala discontinua de 5 opciones desde “Sí, esto es verdad” a “No, esto no es verdad” y ponderada de 1 a 5. Cada una de las preguntas afirmativas fue puntuada, se ofrecían opciones en orden ascendente del 1 al 5, estas eran ponderadas con el mismo número, es decir, opción 1 = 1 punto, opción 2 = 2 puntos y así sucesivamente; de tal manera que a más puntaje mayor grado de fatiga, porque si es 5 es que está en desacuerdo sobre su bienestar; y las preguntas negativas fueron valoradas de forma inversa del 5 al 1, por ejemplo: opción 1 = 5 puntos, opción 2 = 4 puntos, manteniendo el orden consecutivo hasta la quinta alternativa respectivamente; por ejemplo, si presenta mucha fatiga, le corresponde el enunciado 1 (totalmente de acuerdo que equivale a 5 puntos); por tanto a mayor puntaje más elevado es el nivel de fatiga. Para los fines de la investigación, se consideró como resultado de fatiga, aquel que superó el valor promedio obtenido de la puntuación del cuestionario que se aplicó a toda la muestra.

Para el análisis e interpretación de los datos se usó estadística descriptiva, una hoja de base de datos en Microsoft Excel® 2019, y el programa estadístico SPSS versión 21.0 mediante tablas de frecuencia y contingencia. Los resultados se presentaron en tablas con valores absolutos y porcentuales con el correspondiente análisis de los mismos.

## RESULTADOS

La muestra fue constituida por 70 pacientes, los cuales cumplieron con las características de inclusión y asistieron al centro donde se desarrolló

la investigación (consulta en el ambulatorio Don Felipe Ponte de Cabudare, Estado Lara) durante el año 2022.

En concordancia con la distribución por edad, los adultos post-COVID – 19 en el rango entre 25 a 44 años representaron el 42,86 %; mientras que el grupo de 76 a 90 años, tuvieron el menor porcentaje 1,43 %. Predominó el sexo femenino con 68,57 % (Tabla 1).

Tabla 1. Distribución según grupo etario y sexo en pacientes adultos post COVID-19. Ambulatorio Don Felipe Ponte de Cabudare, Estado Lara.

DATOS SOCIODEMOGRÁFICOS	N	%
<b>EDAD</b>		
25 – 44 años	30	42,86
45 – 60 años	24	34,28
61 – 75 años	15	21,43
76 – 90 años	01	1,43
<b>SEXO</b>		
Femenino	48	68,57
Masculino	22	31,43

n=70

Se aplicó la escala MFI-20 (inventario multidimensional de fatiga) para determinar la severidad de la infección aguda basado en el total de cada una. Se observó con fatiga leve el 23 % (16); moderada y severa el 9 % (6), respectivamente y el 1 % en condición crítica (1), mientras que el 59 % (41) no presentó fatiga.

De acuerdo con la dimensión de fatiga se observó en 29 pacientes. De ellos el 45 % (13) resultaron con fatiga general, mientras que el

Al considerar la presencia de fatiga en la muestra se encontró que el 41 % tuvo este síntoma, de la cual el grupo etario entre 25 – 44 obtuvo el 20 %; mientras que los comprendidos entre 45 - 60 años fue del 16 % y solo el 6 % entre 61 - 75 años. Según el sexo, el femenino fue el más afectado con el 30 % (Tabla 2).

Tabla 2 Distribución según grupo etario y sexo en pacientes adultos post COVID-19 que presentaron fatiga. Ambulatorio Don Felipe Ponte de Cabudare, Estado Lara.

DATOS SOCIODEMOGRÁFICOS	FATIGA			
	Presente		Ausente	
	N	%	N	%
<b>EDAD</b>				
25 – 44 años	14	20	16	23
45 – 60 años	11	16	13	19
61 – 75 años	4	6	11	16
76 – 90 años	0	0	1	1
<b>SEXO</b>				
Femenino	21	30	27	39
Masculino	8	11	14	20
<b>Total</b>	29	41	41	59

21 % (6) fue mental y por último, la fatiga física y actividad reducida en 17 % (5), cada una.

Al analizar los resultados sobre fatiga y nivel de severidad de la infección aguda, el 28 % presentó fatiga general con un nivel de severidad leve y 14 % fue severo. Para aquellos con fatiga física de nivel leve se reportó 14 %, mientras que para fatiga mental con esa misma característica fue 10 % y severa 7 %. En cuanto a la Actividad Reducida el 14 % presentó nivel moderado (Tabla 3).

Tabla 3. Adultos Post COVID – 19 distribuidos por severidad de la infección aguda y dimensión de la fatiga, del Ambulatorio Don Felipe Ponte de Cabudare, Estado Lara.

Severidad de la infección aguda	Fatiga General		Fatiga Física		Fatiga Mental		Actividad Reducida	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Leve	8	28	4	14	3	10	1	1
Moderado	0	0	1	3	1	3	4	14
Severo	4	14	0	0	2	7	0	0
Crítico	1	3	0	0	0	0	0	0
Totales	13	45	5	17	6	20	5	15

## DISCUSIÓN

Los hallazgos obtenidos en el presente estudio refuerzan la evidencia existente sobre la fatiga post-COVID-19 como una manifestación prevalente en la población adulta, con una marcada predilección por el sexo femenino. La distribución etaria muestra que el grupo de 25 a 44 años constituyó el segmento predominante con síntomas de fatiga (20 %), seguido por el grupo de 45 a 60 años (16 %), lo que coincide con lo descrito por Graham et al.<sup>12</sup> y Asadi-Pooya et al.<sup>14</sup> que han identificado una mayor afectación en individuos en edad laboral.

El sexo femenino ha mostrado mayor vulnerabilidad a la fatiga, lo que podría estar relacionado con diferencias hormonales<sup>22</sup>. También se ha observado que pacientes con edad avanzada y múltiples comorbilidades presentan fatiga más severa debido a la menor reserva fisiológica y el impacto sistémico de la inflamación; asimismo, se destaca en este grupo poblacional que poseen otras enfermedades que agravan el estatus inflamatorio y comprometen aún más el deterioro neuro-psiquiátrico inherente con la fisiopatología del síndrome post-COVID<sup>22</sup>.

Estudios como los de Stefano et al.<sup>11</sup> han demostrado que el virus SARS-CoV-2 puede alterar el metabolismo energético celular al afectar las mitocondrias, reduciendo su capacidad de generar adenosín trifosfato (ATP), lo que ocasiona lo que ocasiona una deprivación de las reservas de estos nucleótidos como fuente de energía celular a nivel neuronal, muscular, cardíaco y que clínicamente se puede expresar como sensación persistente de fatiga, cansancio, somnolencia, agotamiento, entre otras sinonimias referidas por los paciente que acudieron a la consulta como muestra de esta investigación. En ese mismo orden de ideas, recordando que el genoma mitocondrial juega un rol conocido subyacente en la formación de proteínas de la cadena de fosforilación oxidativa, el mecanismo mitocondrial patológico inducido por la infección por SARS-CoV-2 es relevante en el sistema nervioso. La integración del genoma viral al genoma mitocondrial neuronal produce alteraciones que exacerban la disfunción<sup>11</sup>.

En cuanto al análisis de severidad de la infección aguda y la presencia de fatiga y la gravedad clínica. El 23 % de los pacientes con fatiga experimentó una presentación leve, mientras que el 9 % fue sintomatología moderada o severa. Estos hallazgos son consistentes con los postulados de Harapan BN et al.<sup>9</sup> y Stefano et al.<sup>11</sup>, quienes identificaron múltiples factores

de riesgo asociados al síndrome post-COVID-19, entre ellos la edad avanzada, el sexo femenino y el antecedente de hospitalización con ventilación mecánica, este último supone un parámetro clave en la estratificación de los pacientes con infección aguda por la COVID. En gran parte la severidad modifica la afectación vascular generada por la COVID-19, a través de inflamación endotelial y microtrombosis que disminuye la oxigenación tisular. En este mismo sentido cabe destacar que tejidos con alta demanda energética, como el cerebro, el músculo estriado esquelético y cardíaco, esta hipoxemia contribuye significativamente a la fatiga; promoviendo estados de acidosis tisular, glicólisis anaerobia y por ende un estrés y disparidad entre la oferta y demanda del órgano (Graham et al.)<sup>12</sup>.

Como describió Stefano et al.<sup>11</sup>, los pacientes que requirieron oxigenoterapia o ventilación mecánica tenían una mayor predisposición a la fatiga severa, posiblemente por daño pulmonar residual, hipoxia prolongada y disfunción mitocondrial exacerbada, que junto a los daños citopáticos directos por SARS-CoV-2 en el síndrome post COVID agravaron el estado oxidativo y deletéreo del paciente, este mismo comportamiento se obtuvo con aquellos que formaron parte de nuestro estudio. En este mismo contexto, se postula que la variabilidad en la respuesta inmunitaria puede modular la severidad de la fatiga. Algunos sujetos presentaron una activación prolongada del sistema inmune con producción sostenida de citocinas inflamatorias, como interleucina-6 (IL-6) y factor de necrosis tumoral (TNF) lo que agravó la fatiga y los síntomas neurológicos<sup>11</sup>.

La aplicación de la escala MFI-20<sup>10</sup>, permitió una caracterización detallada de la fatiga en sus distintas dimensiones, favoreciendo a identificar las diferencias y especificar el compromiso orgánico de los pacientes, se pudo evidenciar que el 45 % de los pacientes presentó fatiga general, mientras que un 21 % manifestó síntomas de fatiga mental, un hallazgo alineado con la literatura que describe la "niebla mental" como una de las principales consecuencias del COVID-19 prolongado (Asadi-Pooya et al.<sup>14</sup>; Graham et al.<sup>12</sup>). Explicado por las cualidades de neurotropismo de SARS-CoV-2 y la sobre respuesta inmunitaria en células neuronales y de la glía.

De igual forma, la evaluación de la calidad de vida en estudios con otras herramientas como el NIH Toolbox (Graham et al.)<sup>12</sup> identificaron la fatiga y la disfunción cognitiva como componentes predominantes en la población post-COVID-19, lo que refuerza la pertinencia y la concordancia de



los hallazgos de esta investigación. La cascada inflamatoria desatada por la infección viral genera la liberación de citocinas proinflamatorias (como IL-6 y TNF- $\alpha$ ), pueden mantenerse elevadas incluso después de la fase aguda, afectando la homeostasis energética cerebral y amplificando la fatiga a largo plazo (Harapan et al. <sup>9</sup>).

Por tanto, hablando de los factores predictores de fatiga, se evidenció que el sexo femenino es un elemento clave que podría estar relacionado con la carga adicional de actividades domésticas y laborales que enfrentan las mujeres, un patrón que también se ha observado en estudios sobre fatiga post-viral de otras infecciones, como el ébola y el virus de Epstein-Barr (Sharpe M et al. <sup>22</sup>). Adicionalmente, la disfunción mitocondrial derivada de la hipoxia y el daño microvascular en enfermos con la COVID-19 parece ser un mecanismo fisiopatológico subyacente en el desarrollo de síntomas neurológicos persistentes (Stefano et al.) <sup>11</sup>, lo que podría explicar la elevada proporción de pacientes con fatiga mental reportada en esta investigación.

Se ha descrito que la inflamación crónica en el sistema nervioso central podría ser responsable de la llamada “niebla mental” o disfunción cognitiva en pacientes post-COVID-19. Esto coincide con los hallazgos de Asadi-Pooya et al., quienes encontraron una correlación entre fatiga severa y puntuaciones más bajas en pruebas neuropsicológicas <sup>14</sup>.

Estos resultados enfatizan la necesidad de estrategias de seguimiento y manejo multidisciplinario para los pacientes con fatiga post-COVID-19, dado su impacto en la calidad de vida y el desempeño laboral, no solo en etapas tempranas de la enfermedad sino también en presentaciones crónicas a largo plazo. La comprensión de los mecanismos subyacentes de esta afección permitirá optimizar los protocolos de rehabilitación y definir intervenciones personalizadas para mitigar sus efectos en la población afectada. Estos mecanismos explican la heterogeneidad en la severidad de la fatiga observada en los pacientes, destacando la necesidad de enfoques individualizados en la evaluación y manejo del síndrome post-COVID-19.

## CONCLUSIONES

Los hallazgos de este estudio destacaron la fatiga post-COVID-19 como una condición frecuente en la población adulta, con una clara tendencia a afectar con mayor intensidad a ciertos grupos. Se observó que las diferencias por edad y sexo no son aleatorias, sino que respondieron a factores biológicos y socioculturales que influyeron

en la manera en que la enfermedad impactó a los pacientes. La mayor prevalencia en mujeres, por ejemplo, sugirió la influencia de cargas adicionales de responsabilidad y el impacto de la respuesta inflamatoria prolongada en la fisiología femenina.

Los resultados de este estudio permitieron reflexionar sobre la complejidad y heterogeneidad de la fatiga post-COVID-19 en la población adulta atendida en el Ambulatorio “Don Felipe Ponte”. En primer lugar, se evidenció que la frecuencia de la fatiga varió en función de la edad y el sexo, lo que sugirió que ciertos grupos demográficos presentaron una mayor vulnerabilidad, posiblemente influida tanto por factores biológicos como por condicionantes sociales y culturales.

Asimismo, se observó que la severidad del episodio agudo de COVID-19 tuvo un impacto determinante en la manifestación de la fatiga. Los pacientes que atravesaron cuadros clínicos más intensos presentaron una sintomatología más persistente y compleja, lo que apuntó a una relación estrecha entre el grado del daño orgánico y la prolongación de los síntomas posagudos.

Por otro lado, la evaluación de las dimensiones de la fatiga reveló presentaciones de forma multifacética. La dimensión general de la fatiga, junto a las manifestaciones de fatiga mental, destacaron como las más frecuentes, y su predominio varió de manera diferencial según los grupos etarios y el sexo. Esta diversidad de manifestaciones sugirió que, además de un componente fisiológico, existían otros factores que modulaban la experiencia subjetiva del síntoma.

Finalmente, al relacionar la severidad del cuadro agudo con las diferentes dimensiones de la fatiga, se constató que los pacientes con antecedentes de infección severa desarrollaron un perfil clínico más complejo, lo que exigió un abordaje integral y personalizado para su atención y rehabilitación. En conjunto, estos hallazgos resaltan la importancia de considerar tanto variables demográficas como clínicas al diseñar estrategias de seguimiento e intervención, enfatizando la necesidad de pautas terapéuticas adaptadas a las características específicas de cada paciente.

Este trabajo permitió ampliar el conocimiento que se tiene acerca de la fatiga como una manifestación del síndrome post-COVID-19, específicamente en los pacientes adultos que acudieron al ambulatorio, sirviendo como base para futuras investigaciones regionales, nacionales e internacionales.

En conclusión, la frecuencia de la fatiga varía en función de la edad y el sexo, lo que sugiere que ciertos grupos demográficos presentan una

mayor vulnerabilidad, posiblemente influida tanto por factores biológicos como por condicionantes sociales y culturales.

### LIMITACIONES

La selección de pacientes provenientes de un único ambulatorio en Cabudare puede limitar la representatividad de los hallazgos a otras regiones o contextos. Al tratarse de un estudio transversal, sólo se captura un marco temporal único en el que se evalúa la presencia y las dimensiones de la fatiga. Esto impide determinar la evolución o persistencia de los síntomas a lo largo del tiempo, así como establecer relaciones causales claras entre la severidad del cuadro agudo y la manifestación de fatiga.

La utilización de escalas autoinformadas, si bien aportan información valiosa sobre la percepción subjetiva del síntoma, pueden verse afectada por sesgos de respuesta. Además, aunque el instrumento MFI-20 es multidimensional, su interpretación varía entre los participantes, lo que podría introducir variabilidad en la cuantificación y caracterización de la fatiga.

### RECOMENDACIONES

Asimismo, se recomienda la implementación de programas de rehabilitación interdisciplinarios que incluyan ejercicio físico graduado, soporte psicológico y estrategias de higiene del sueño. La educación del paciente desempeña un papel clave al fomentar el autocuidado, una adecuada autorregulación del esfuerzo y la comprensión de la naturaleza fluctuante de este síntoma. En este contexto, es fundamental promover activamente la vacunación como estrategia preventiva frente a nuevas infecciones o reinfecciones por SARS-CoV-2, especialmente en poblaciones vulnerables. Además, resulta prioritario fortalecer las intervenciones educativas para empoderar a los pacientes con información clara sobre el curso clínico post-COVID, orientaciones sobre hábitos saludables y pautas para el manejo de la fatiga en su vida diaria.

Finalmente, se hace evidente la necesidad de continuar explorando los mecanismos fisiopatológicos subyacentes, incluyendo posibles alteraciones inflamatorias o inmunológicas, a través de estudios longitudinales que permitan diseñar intervenciones terapéuticas más eficaces y personalizadas.

### CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

### CONTRIBUCIONES DE AUTOR

Los autores han diseñado el estudio, han recopilado, analizado los datos y escrito el manuscrito. Todos los autores revisaron y aprobaron la versión final del manuscrito.

### DECLARACIÓN DISPONIBILIDAD DE DATOS

Los autores responsables disponen de los datos que respaldan este estudio.

### REFERENCIAS

1. Mathieu E, Ritchie H, Rodés-Guirao L, Appel C, Gavrilov D, Giattino C, et al. Coronavirus (COVID-19) Cases [Internet]. OurWorldInData.org; 2020 [citado 2022 oct 19]. Disponible en: <https://ourworldindata.org/covid-cases>
2. World Health Organization (WHO). Coronavirus [Internet]. 2022 mar 22 [citado 2022 oct 19]. Disponible en: [https://www.who.int/es/health-topics/coronavirus#tab=tab\\_3](https://www.who.int/es/health-topics/coronavirus#tab=tab_3)
3. Chippa V, Aleem A, Anjum F. Postacute Coronavirus (COVID-19) Syndrome. En: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 jun 19 [citado 2022 ag 05]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK570608/>
4. Cervera Segura R, Espinosa Garriga G, Ramos-Casals M, Hernández-Rodríguez J, Prieto-González S, Espígol-Frigolé G, et al. Respuesta inmunoinflamatoria en la COVID-19. Guía Clínica Enfermedades Autoinmunes Sistémicas. Diagnóstico y tratamiento [Internet]. 6ª edición. Barcelona: Editorial Panamericana; 2020:1-17.
5. Juárez-Hernández F, García-Benítez M, Hurtado-Duarte AM, Rojas-Varela R, Fariás-Contreras JP, Pensado-Piedra LE, et al. Hallazgos tomográficos en afectación pulmonar por COVID-19, experiencia inicial en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas, Ciudad de México. Neumol Cir Torax [Internet]. 2020 [citado 2022 ag 10]. Disponible en: <https://doi.org/10.35366/94630>
6. Guerrero Chamba AA. Características clínico-epidemiológicas de pacientes con síndrome post COVID-19 que acuden al Centro de Terapia Física y Rehabilitación del Hospital de la Amistad Perú Corea Santa Rosa II-2, durante mes julio-agosto del 2021 [trabajo de grado, internet]. Piura: Universidad Nacional de Piura; 2021. p.39. Disponible en: <https://repositorioslatinoamericanos.uchile.cl/handle/2250/8039743>
7. National Institute for Health and Care Excellence. COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19. Final scope [Internet]. London: NICE; 2020 [citado 2022 nov 08]. (NICE guideline NG 188). Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng188/documents/final-scope>
8. Asociación Española de Biopatología Médica-Medicina de Laboratorio (AEBM-ML), Asociación Española del Laboratorio Clínico (AEFA), Sociedad Española de Medicina de Laboratorio (SEQCML). Más de 13 millones de españoles se han contagiado por COVID-19, se estima que el 10 % sufren condición post-COVID [Internet]. Málaga: XVI Congreso Nacional del Laboratorio Clínico; 2022 Oct 19 [citado 2022 nov 08]. Disponible en: [https://www.labclin.org/images/site/NOTASPrensa/NDp\\_19oct.pdf](https://www.labclin.org/images/site/NOTASPrensa/NDp_19oct.pdf)

9. Harapan BN, Yoo HJ. Neurological symptoms, manifestations, and complications associated with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease 19 (COVID-19). *J Neurol* [Internet]. 2021 [citado 2022 sept 20]; 268(9):3059-3071. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00415-021-10406-y>
10. Smets EM, Garssen B, Bonke B, De Haes JC. The Multidimensional Fatigue Inventory (MFI) psychometric qualities of an instrument to assess fatigue. *J Psychosom Res* [Internet]. 1995;39(3):315-325. Disponible en: [https://dx.doi.org/10.1016/0022-3999\(94\)00125-o](https://dx.doi.org/10.1016/0022-3999(94)00125-o)
11. Stefano GB, Challenger M, Kream RM. Selective neuronal mitochondrial targeting in SARS-CoV-2 infection affects cognitive processes to induce 'Brain Fog' and results in behavioral changes that favor viral survival. *Med Sci Monit* [Internet]. 2021 [citado 2022 oct 02];27:e930886. Disponible en: <https://doi.org/10.12659/msm.930886>
12. Graham EL, Clark JR, Orban ZS, Lim PH, Szymanski AL, Taylor C, et al. Persistent neurologic symptoms and cognitive dysfunction in non-hospitalized COVID-19 "long haulers". *Ann Clin Transl Neurol* [Internet]. 2021 [citado 2022 oct 04];8(5):1073-1085. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/actn.3.51350>
13. Pilotto A, Cristillo V, Cotti Piccinelli S, Zoppi N, Bonzi G, Sattin D, et al. Long-term neurological manifestations of COVID-19: Prevalence and predictive factors. *Neurol Sci*. 2021;42(12):4903-4907. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10072-021-05586-4>
14. Asadi-Pooya AA, Mikasa M, Sadeghian S. Long COVID syndrome-associated brain fog. *J Med Virol* [Internet]. 2022 [citado 2022 feb 21];94(3):979-984. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/jmv.27404>
15. Wang SY, Juthani PV, Au R, Spangler J, Ssentongo P, Grodstein F, et al. Long COVID after breakthrough SARS-CoV-2 infection. *Nat Commun* [Internet]. 2023 sep 25 [citado 2023 nov 02];14(1):5973. Disponible en: [doi:10.1038/s41467-023-41743-5](https://doi.org/10.1038/s41467-023-41743-5)
16. Casanovas Gordó JM. Del síntoma a la enfermedad: astenia. *Rev Pediatr Aten Primaria* [Internet]. 2009 [citado 2022 sept 20];11(Supl 17):s425-s431. Disponible en: [https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1139-76322009000700014](https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1139-76322009000700014)
17. Rosenthal TC, Majeroni BA, Pretorius R, Malik K. Fatigue: An overview. *Am Fam Physician* [Internet]. 2008 Nov 15 [citado 2023 Jun 24];78(10):1173-1179. Disponible en: <https://www.aafp.org/pubs/afp/issues/2008/1115/p1173.html>
18. Kunasegaran K, Ismail AMH, Ramasamy S, Gnanou JV, Caszo BA, Chen PL. Understanding mental fatigue and its detection: A comparative analysis of assessments and tools. *PeerJ* [Internet]. 2023 ag 23 [citado 2024 jun 24];11:e15744. Disponible en: <https://doi.org/10.7717/peerj.15744>
19. Young P, López M, Rodríguez B. Enfoque del síndrome de astenia crónica. *Medicina* [Internet]. 2010 [citado 2022 sept 24];70(3):284-292. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20529781/>
20. McWhirter L, Smyth H, Hoeritzauer I, Couturier A, Stone J, Carson AJ. What is brain fog? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2023;94(4):321-327. Disponible en: [doi:10.1136/jnnp-2022-329683](https://doi.org/10.1136/jnnp-2022-329683)
21. Gómez-Eguílaz M, López-Alava S, Ramón-Trapero JL, Castillo-Álvarez F, Gómez Loizaga N, García-Penco C, et al. Profundizando en la fatiga del síndrome post-COVID. *Neurología* [Internet]. 2025 [citado 2022 oct 22]; 40(2):204-215. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0213485324002366>
22. Sharpe M, Wilks D. Fatigue. *BMJ* [Internet]. 2002 [citado 2022 oct 22]; 325(7362):480-483. Disponible en: <https://doi.org/10.1136/bmj.325.7362.480>
23. Calabria M, García-Sánchez C, Grunden N, Pons C, Arroyo JA, Gómez-Anson B, et al. Post-COVID-19 fatigue: the contribution of cognitive and neuropsychiatric symptoms. *J Neurol* [Internet]. 2022 [citado 2022 abr 30]. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00415-022-11141-8>
24. Ocon AJ. Caught in the thickness of brain fog: exploring the cognitive symptoms of chronic fatigue syndrome. *Front Physiol* [Internet]. 2013 [citado 2022 ag 19]; 4:63. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fphys.2013.00063>