



COVID prolongado: para algunos, un resfrío con complicaciones (a largo plazo)

A cuatro años del inicio de la pandemia, para la mayoría de las personas una infección de COVID-19 es un mero inconveniente rutinario, similar a un simple resfrío. Sin embargo, un numeroso grupo de personas siguen sufriendo las consecuencias de esta enfermedad a través de síntomas persistentes como cansancio extremo, niebla mental (*brain fog*), problemas de concentración, entre otros. A la persistencia de síntomas por más de doce semanas luego de una infección de COVID-19 (con el virus SARS-CoV-2) se la denomina COVID prolongado (también llamado largo o persistente). La Organización Mundial de la Salud (OMS) lo define como una condición caracterizada por síntomas que impactan en la vida cotidiana, como fatiga, falta de aliento y disfunción cognitiva, que ocurren después de un historial de infección probable o confirmada por SARS-CoV-2 (OMS, 2021). Se calcula que una de cada diez personas infectadas desarrolla COVID prolongado.

Sin embargo, diagnosticar el COVID prolongado es una tarea muy desafiante, generalmente realizada por médicas y médicos a través del descarte de otras condiciones. De hecho, el COVID prolongado fue encontrado y reportado por las y los pacientes que sufrían estos síntomas persistentes que, ante la indiferencia inicial de los equipos de salud, se unieron en las redes sociales. Vale la pena mencionar que la persistencia de los síntomas no está asociada a la severidad de la enfermedad. La dificultad para diagnosticarlo, y en parte

la razón por la que fue ignorado originalmente, recae en que estos síntomas se basan en descripciones subjetivas reportadas por las y los pacientes, ya que no hay marcadores que logran identificarlo.

Notablemente, los síntomas neurológicos y de salud mental son los más reportados entre las personas con COVID prolongado. Por esta razón, en distintas partes del mundo se están llevando a cabo investigaciones que intentan buscar biomarcadores relacionados con dicha condición basados en muestras de sangre e imágenes del

cerebro. Adicionalmente, se busca entender si estos síntomas están relacionados con cambios en el cerebro y una disminución de la cognición, siendo esta última la capacidad para procesar información en tareas de aprendizaje, razonamiento y memoria, entre otras.

Recientemente, un equipo de investigación del Trinity College de Dublín (Irlanda) ha publicado en la revista *Nature Neuroscience* nuevos hallazgos que podrían ayudar a echar luz sobre el COVID prolongado. Los investigadores examinaron personas que sufrieron COVID-19 durante la primera ola



de 2020, incluyendo personas completamente recuperadas y personas con COVID prolongado que reportaron síntomas persistentes por más de doce semanas. Para estudiar los efectos neurocognitivos del COVID prolongado, estudiaron a diez personas totalmente recuperadas de COVID-19, once con COVID prolongado sin síntomas cognitivos y once con COVID prolongado, pero con síntomas cognitivos, niebla mental principalmente. Las personas que participaron en la investigación fueron estudiadas mediante imágenes de resonancia magnética y muestras de sangre. Principalmente encontraron que en aquellas con COVID prolongado y síntomas cognitivos había una disrupción de la barrera hematoencefálica (BHE) e inflamación sistémica.

La BHE separa el sistema nervioso central del resto del organismo, en especial de la circulación sanguínea, y protege al cerebro al actuar como un filtro que permite que solo algunas moléculas pasen de un lado a otro. Distintos autores han propuesto que el virus SARS-CoV2 puede inducir la disrupción de la BHE y alterar su permeabilidad. Así, factores de la sangre, los que provocan la inflamación sistémica, pueden acceder al cerebro y provocar daño al tejido. Los investigadores irlandeses encontraron, en la sangre de las personas, un incremento en biomarcadores de inflamación y coagulación asociados con una BHE con la integridad afectada. ¿Qué son estos biomarcadores de inflamación? Son proteínas (interleukina-6 e interferón gamma, entre otras) producidas por los linfocitos (una clase de glóbulos blancos) que participan en la respuesta inmune. A su vez, estas proteínas también contribuyen en el desarrollo de trastornos de la salud mental, uno de los síntomas del COVID prolongado.

Además de biomarcadores de inflamación, el equipo de investigación usó imágenes de resonancia magnéti-

ca nuclear (RMN) para estudiar la BHE y analizar si había cambios estructurales en el cerebro. La RMN es una técnica no invasiva de imágenes médicas que utiliza potentes imanes y ondas de radio para crear imágenes detalladas del interior del cuerpo humano. Su versatilidad hace que no solo se puedan obtener imágenes estructurales del cerebro para que médicas y médicos diagnostiquen una amplia variedad de condiciones, sino que también otras imágenes acompañadas de análisis computacionales pueden brindar información más compleja. De hecho, en la investigación del mencionado artículo, las imágenes diagnósticas clínicas no revelaron ningún hallazgo patológico. Sin embargo, usando una técnica especializada que permite examinar el flujo sanguíneo, pudieron observar la disrupción de la BHE midiendo su permeabilidad. Adicionalmente, encontraron indicios de una reducción leve del volumen de la corteza cerebral en las regiones temporales y frontales, tanto en las personas recuperadas como en aquellas con COVID prolongado y síntomas cognitivos.

Estos resultados aportan nueva evidencia para entender el COVID prolongado e identificar qué cambios en el cerebro podrían estar asociados con los síntomas cognitivos. Sin embargo, al tener el estudio un número bajo de pacientes (once individuos por grupo), es difícil sacar conclusiones definitivas. Este es un común denominador en muchos de los estudios sobre el COVID prolongado y el cerebro, siendo tal vez esta la razón por la que se han publicado hallazgos contradictorios, por ejemplo, respecto de los cambios estructurales.

En la Argentina también se están realizando esfuerzos para intentar evaluar el impacto neurológico del COVID prolongado. Particularmente, en la UNSAM, en conjunto con el Hospital Interzonal de Agudos Eva Perón de San Martín, se está ejecutando un pro-

yecto para encontrar biomarcadores de COVID-19 prolongado y sus manifestaciones neurológicas, en salud mental y cognición. El proyecto ya ha evaluado aproximadamente a cien personas con síntomas de COVID prolongado usando imágenes de RMN y PET y pruebas cognitivas estandarizadas. Sus resultados serán publicados en los próximos meses. Adicionalmente, en 2024 se ha iniciado una segunda etapa, con financiamiento de la Organización Internacional de Investigaciones del Cerebro (IBRO), para aumentar la cantidad de participantes en el estudio e incorporar biomarcadores moleculares no invasivos de salud mental medidos en muestras de saliva y cabello.

El COVID prolongado es desconcertante y provoca un deterioro en la calidad de vida de las personas. Considerando que aproximadamente el 10 % de las personas infectadas con COVID-19 desarrolla COVID prolongado, es fundamental ahondar los esfuerzos para investigar sus causas y encontrar métodos diagnósticos. Solo de esa manera se podrán encontrar posibles tratamientos que le den una respuesta a los millones de personas que lo padecen en el mundo y que por mucho tiempo se han sentido ignoradas. 

Martín Belzunce

mbelzunce@unsam.edu.ar

Marcela Brocco

mbrocco@iib.unsam.edu.ar

Más información en Greene C *et al.*, 2024, 'Blood-brain barrier disruption and sustained systemic inflammation in individuals with long COVID-associated cognitive impairment', *Nature Neuroscience*, 27: 421-432. doi.org/10.1038/s41593-024-01576-9