



Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information website.

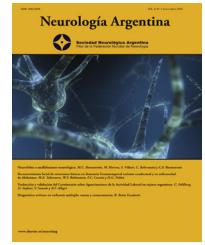
Elsevier hereby grants permission to make all its COVID-19-related research that is available on the COVID-19 resource centre - including this research content - immediately available in PubMed Central and other publicly funded repositories, such as the WHO COVID database with rights for unrestricted research re-use and analyses in any form or by any means with acknowledgement of the original source. These permissions are granted for free by Elsevier for as long as the COVID-19 resource centre remains active.



Sociedad Neurológica Argentina
Filial de la Federación Mundial
de Neurología

Neurología Argentina

www.elsevier.es/neurolarg



Editorial

El posible rol de la inflamación en las secuelas neurológicas del COVID-19



The possible role of inflammation in the neurological sequelae of COVID-19

El impacto global y personal de la pandemia COVID-19 a nivel sanitario, económico, social y mental es indiscutible. También es claro que, luego de 20 meses de su comienzo, mucho se ha avanzado en su diagnóstico, tratamiento y prevención a través de vacunación y medidas de aislamiento. Sin embargo, primero en base a grupos de pacientes con difusión en redes sociales y luego a partir de estudios clínicos, es evidente que la infección con SARS-COV-2 que causa el COVID-19 puede provocar secuelas luego de la recuperación de la infección inicial. Así, se ha reportado que entre 33 y 87,4% de los pacientes recuperados de SARS-COV-2 presentan síntomas después de la recuperación de esta infección¹⁻⁵. La presencia de secuelas a la infección se la ha denominado síndrome post-COVID, secuelas post-agudas del COVID, síndrome COVID crónico o COVID largo. El COVID largo se define como la presencia de síntomas luego de 4 semanas de detectada la infección o los síntomas por SARS-COV-2 y de ausencia de virus por lo menos por 1 semana (2 y <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-care/post-covid-conditions.html>). El COVID largo puede subdividirse en 2 categorías: subagudo o en progreso que incluyen pacientes con síntomas o anomalías presentes desde la semana 4 a la 12, y crónico, a partir de los 3 meses². Se han descrito más de 50 síntomas asociados a COVID largo¹. Los síntomas neurológicos descritos también son numerosos pero los más frecuentemente reportados incluyen déficit de memoria o atención, ansiedad, depresión, fatiga, dolor de cabeza, insomnio, anosmia y ageusia, entre otros^{1,5}.

Existen numerosas variables en estudio que pueden afectar la aparición o no de síntomas a largo plazo entre las que se encuentran la edad, la severidad de la infección con SARS-COV-2, el sexo, la susceptibilidad genética, la dosis y la ruta de infección y el índice de masa corporal, entre otros^{1,6}. Están apareciendo estudios proponiendo modelos para pre-

decir que pacientes con COVID-19 van a desarrollar COVID largo⁶ y existen por lo menos 2 estudios clínicos buscando biomarcadores en sangre periférica que permitan predecir complicaciones post-COVID: BIOMARK-COVID (NCT04664023) y MOIST (NCT04525404), estudiando 120 y 228 pacientes, respectivamente.

Las 3 causas sugeridas como más probables del COVID largo son: 1) la contribución de la tormenta de citoquinas desencadenada como parte fundamental de la respuesta inmune al virus, la cual a su vez, puede modificar el estado de coagulación del paciente, 2) los cambios pato-fisiológicos que puede provocar la infección del virus y 3) las secuelas esperadas al sobreponerse a una crisis aguda por enfermedad o aislamiento prolongado¹⁻³.

Una publicación de la Dra. Ferrari en este número comenta sobre la primera hipótesis.

La evidencia obtenida en modelos animales de los últimos 20 años y más recientemente en la clínica demuestra que la inflamación periférica sostenida puede exacerbar la neurodegeneración y los síntomas en enfermedades típicamente neuroinflamatorias como la Esclerosis Múltiple pero también hacer lo propio en la enfermedad de Alzheimer, el mal de Parkinson y la enfermedad por priones⁷⁻¹². Estos deterioros se desencadenan como consecuencia de la presencia de señales pro-inflamatorias sostenidas en la periferia como la Interleuquina(IL)-1 beta y la IL-6, entre otras, sin apertura de la barrera hematoencefálica ni de la entrada de células del sistema inmune al cerebro^{9,13}, habiéndose encontrado que las citoquinas periféricas pueden gatillar la expresión de citoquinas en el cerebro intacto¹⁴. En el contexto de la pandemia mundial COVID-19 provocada por SARS-COV-2 es relevante preguntarse si la respuesta inmune a este virus puede tener efectos neurológicos.

Al respecto, la mayoría de los síntomas neurológicos de COVID largo como fatiga, déficits cognitivos, ansiedad, cambios en el ciclo sueño-vigilia y depresión pueden producirse por la presencia sostenida de inflamación periférica^{2,9,15}. En particular, se ha observado un aumento de los niveles en sangre de IL-6 (3% de pacientes), proteína C reactiva (8%) y ferritina (8%) de los pacientes con COVID largo¹.

Dada la complejidad del tema y el relativamente poco tiempo de investigación que lleva, es difícil ser categórico en la magnitud del impacto del COVID largo en la salud pública o en una enfermedad en particular, como en el caso del mal de Parkinson¹⁶. Sin embargo, al momento, más de 213.000.000 de personas se han infectado de COVID-19 en todo el mundo (OMS: https://covid19.who.int/?gclid=CjwKCAjw1JeJBhB9EiwAV612y-hbOsL5e7dGXjx5SOV5D1gcwMb0f8mJfyCG2rXWxlQmAH9EcfQiRxoC9sAQAvD_BwE). Si los porcentajes de pacientes con COVID largo se sostienen, entre las personas ya infectadas habrá entre 70.000.000 a más de 170.000.000 de personas con síntomas luego de haberse recuperado de la infección. Estos números ameritan un seguimiento muy cercano del tema y un esfuerzo en investigación para entender las causas de estos síntomas y buscar biomarcadores pronósticos y/o que sirvan de blanco terapéutico para el COVID largo. Varios países ya comenzaron esfuerzos coordinados para enfrentar esta situación. Los Institutos Nacionales de Salud (NIH) en EE.UU. han destinado 1.500 millones de dólares al tema. En ese país, 44 de los 50 estados han abierto clínicas de atención a pacientes con COVID largo. En la misma línea, otros países han tomado una dirección similar. Por ejemplo, en Gran Bretaña existen 64 centros de atención de COVID-largo. La Organización Mundial de la Salud ha desarrollado un formulario para informar los casos de pacientes con COVID largo, entre otras iniciativas internacionales al respecto.

La pandemia COVID-19 ha tomado a la humanidad por sorpresa y gracias a la activación de recursos médicos y científicos en Argentina y en el mundo se está vislumbrando una salida de la fase de emergencia sanitaria. En Argentina, se ha comenzado a tomar nota del COVID largo y a actuar en consecuencia. Pero sería deseable organizar más acciones concertadas, grupos de discusión e iniciativas públicas y privadas para enfrentar al COVID largo que, lamentablemente, ya no es una sorpresa de esta pandemia. En especial, la evidencia indica que la hipótesis del rol de la inflamación en los síntomas neurológicos post-COVID merece ser evaluada en forma interdisciplinaria y traslacional en Argentina y el mundo.

BIBLIOGRAFÍA

- Lopez-Leon S, Wegman-Ostrosky T, Perelman C, Sepulveda R, Rebolledo PA, Cuapio A, et al. More than 50 long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Scientific reports*. 2021;11:16144.
- Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A, Madhavan MV, McGroder C, Stevens JS, et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat Med*. 2021;27:601-15.
- Naeije R, Caravita S. Phenotyping long COVID. *The European respiratory journal: official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology*. 2021.
- Davis HE, Assaf GS, McCorkell L, Wei H, Low RJ, Re'em Y, et al. Characterizing long COVID in an international cohort: 7 months of symptoms and their impact. *EClinicalMedicine*. 2021, 101019.
- Taquet M, Geddes JR, Husain M, Luciano S, Harrison PJ. 6-month neurological and psychiatric outcomes in 236 379 survivors of COVID-19: a retrospective cohort study using electronic health records. *The Lancet Psychiatry*. 2021;8:416-27.
- Sudre CH, Murray B, Varsavsky T, Graham MS, Penfold RS, Bowyer RC, et al. Attributes and predictors of long COVID. *Nat Med*. 2021;27:626-31.
- Umemura A, Oeda T, Tomita S, Hayashi R, Kohsaka M, Park K, et al. Delirium and high fever are associated with subacute motor deterioration in Parkinson disease: a nested case-control study. *PLoS one*. 2014;9:e94944.
- Holmes C, El-Okli M, Williams AL, Cunningham C, Wilcockson D, Perry VH. Systemic infection, interleukin 1 beta, and cognitive decline in Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2003;74:788-9.
- Perry VH, Nicoll JA, Holmes C. Microglia in neurodegenerative disease. *Nature reviews Neurology*. 2010;6:193-201.
- Silva BA, Leal MC, Farias MI, Avalos JC, Besada CH, Pitossi FJ, et al. A new focal model resembling features of cortical pathology of the progressive forms of multiple sclerosis: Influence of innate immunity. *Brain Behav Immun*. 2018;69:515-31.
- Pott Godoy MC, Ferrari CC, Pitossi FJ. Nigral neurodegeneration triggered by striatal AdIL-1 administration can be exacerbated by systemic IL-1 expression. *J Neuroimmunol*. 2010;222:29-39.
- Pott Godoy MC, Tarelli R, Ferrari CC, Sarchi MI, Pitossi FJ. Central and systemic IL-1 exacerbates neurodegeneration and motor symptoms in a model of Parkinson's disease. *Brain*. 2008;131 Pt 7:1880-94.
- Leal MC, Casabona JC, Puntel M, Pitossi FJ. Interleukin-1beta and tumor necrosis factor-alpha: reliable targets for protective therapies in Parkinson's Disease? *Frontiers in cellular neuroscience*. 2013;7:53.
- Pitossi F, del Rey A, Kabiersch A, Besedovsky H. Induction of cytokine transcripts in the CNS and pituitary after peripheral administration of endotoxin to mice. *Journal of Neuroscience Research*. 1997;48:287-98.
- Bortolato B, Carvalho AF, Soczynska JK, Perini GI, McIntyre RS. The Involvement of TNF-alpha in Cognitive Dysfunction Associated with Major Depressive Disorder: An Opportunity for Domain Specific Treatments. *Current neuropharmacology*. 2015;13:558-76.
- Merello M, Bhatia KP, Obeso JA. SARS-CoV-2 and the risk of Parkinson's disease: facts and fantasy. *Lancet Neurol*. 2021;20:94-5.

Fernando Pitossi

Fundación Instituto Leloir, Buenos Aires, Argentina

Correo electrónico: fpitossi@leloir.org.ar

1853-0028/© 2021 Publicado por Elsevier España, S.L.U. en

nombre de Sociedad Neurológica Argentina.

<https://doi.org/10.1016/j.neuarg.2021.09.001>