

Secuelas post-COVID-19: una imbricada red entre la neuroinflamación y la disbiosis

Post-COVID-19 sequelae: an imbricate network between neuroinflammation and dysbiosis

Graciela A. Cárdenas-Hernández

Departamento de Neurología, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, Ciudad de México, México

La enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) aún afecta a millones de personas en el mundo. Como otros virus respiratorios, la principal vía de ingreso del coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV-2) la constituyen las fosas nasales, desde donde puede alcanzar directamente el sistema respiratorio y el sistema nervioso central (SNC). En ambos sistemas existen células que expresan el receptor ACE2, entre otros, que median la entrada del virus a las células. Por ello, además de producir afectación predominante respiratoria, el virus puede afectar el SNC. Mediante la expresión de señales asociadas al propio virus, así como señales de daño, el patógeno puede promover tanto inflamación sistémica como en el SNC (inflamación central o neuroinflamación). En su fase aguda, estos fenómenos inflamatorios exacerbados se dirigen a controlar la infección, pero en forma sostenida o persistente (inflamación crónica) pueden amplificar el daño. Se estima que este panorama de inflamación crónica se observa en el 10 a 30% de los pacientes infectados no hospitalizados, y en el 50 a 70% de los hospitalizados. Esta inflamación periférica y central exacerbada promueve el desarrollo de secuelas post-COVID o síndrome post-COVID (SPC)¹. En este contexto, el SPC es ya un problema de salud global emergente. Clínicamente, esta condición es heterogénea y multisistémica, con signos y síntomas que pueden persistir después de las 12 semanas postinfección aguda. Las manifestaciones descritas pueden presentarse independientemente de la edad y la forma clínica de COVID-19 que haya padecido el infectado.

Una de las manifestaciones clínicas mejor caracterizadas y con mayor impacto en la morbilidad es la neuropsiquiátrica, que incluye alteraciones neurocognitivas, fatiga, cefalea, anosmia/hiposmia, vértigo, dolor difuso, ansiedad o depresión, las cuales se presentan en más de 80% de quienes sufrieron COVID-19 severa. Aunque no se conocen las causas del SPC, diversos mecanismos fisiopatológicos podrían participar en él; entre estos, la desregulación del sistema inmunitario con o sin reactivación de patógenos subyacentes y la disbiosis intestinal parecen ser determinantes. El panorama parece sombrío en México, considerando la alta prevalencia en la población general de patologías como diabetes, hipertensión arterial, obesidad y enfermedad periodontal entre otras, en las que prevalece un estado de inflamación crónica estrechamente relacionada con disbiosis y, por ende, con neuroinflamación.

Los afectados por el SPC comparten características clínicas con otros síndromes posvirales, incluyendo alteraciones en la respuesta inmunitaria, tanto en la innata (activación de células innatas como macrófagos, neutrófilos y células NK) como en la adaptativa. En esta última se ve afectado el número de varios subtipos de células T, incluyendo una reducción en el número de células T CD4+ de memoria efectora, así como de marcadores de agotamiento (incremento del ligando 1 de muerte programada [PD-1], que es una proteína inmunorreguladora) tanto en células T CD4+ y CD8+ que persiste por más de 12 meses^{1,2}. Curiosamente, se ha reportado que incluso después de ocho meses de haber presentado COVID-19 existe

***Correspondencia:**

Graciela A. Cárdenas Hernández

E-mail: gcardenas@inn.edu.mx

0009-7411/© 2023 Academia Mexicana de Cirugía. Publicado por Permayer. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Fecha de recepción: 10-10-2023

Fecha de aceptación: 25-10-2023

DOI: 10.24875/CIRU.23000511

Cir Cir. 2023;91(6):723-724

Contents available at PubMed

www.cirurgiaycirujanos.com

pérdida de células B y T naif, además de una mayor expresión de interferones tipo I (IFN- α e IFN- β) y III (IFN- λ)^{1,3}. Estos hallazgos podrían ser de potencial utilidad para la confirmación del diagnóstico clínico de SPC por medio de pruebas de citometría de flujo.

Otras alteraciones en el perfil inmunitario incluyen la elevación de citocinas proinflamatorias como interleucina [IL] 1 β , IL-6, factor de necrosis tumoral alfa y quimiocinas como la proteína-10 inducible por IFN- λ y eotaxina 1 (CCL11); esta última se ha relacionado estrechamente con disfunción cognitiva y activación microglial a nivel hipocampal, así como con inhibición de la neurogénesis en un modelo murino de infección por SARS-CoV-2^{1,4}.

Mediante estudios de resonancia magnética se ha demostrado en individuos con SPC una disminución del volumen cortical de la sustancia gris, particularmente en la corteza orbitofrontal y el giro parahipocampal (regiones funcionalmente conectadas con la corteza olfatoria primaria) y una gran reducción de la talla cerebral global⁵. Adicionalmente, se han reportado alteraciones en la microbiota intestinal desde la fase aguda de COVID-19, observándose una disminución en especies como *Faecalibacterium prausnitzii* y *Eubacterium rectale*, que tienen propiedades inmunomoduladoras, junto con un incremento de *Ruminococcus gnavus* y *Bacteroides vulgatus*, alteraciones que durante la fase aguda se han asociado con el desarrollo de la tormenta de citocinas proinflamatorias, pero que pueden persistir de forma crónica, incluso tras un año de la infección. Su persistencia da lugar a cambios como de productos bacterianos con propiedades antiinflamatorias como los ácidos grasos de cadena corta, particularmente reducción de los niveles de butirato (metabolito derivado de la fermentación de carbohidratos poliméricos, como el almidón), mayor predisposición a incrementos en la permeabilidad intestinal y la traslocación de componentes tóxicos de la microbiota (bacterianos como lipopolisacárido [LPS] o fúngicos como galactomanano y β -D glucano) a la sangre, lo cual contribuye fuertemente a procesos de inflamación sistémica y neuroinflamación¹. El papel causal de las alteraciones de la microbiota en la inflamación se sustenta en datos

sobre la transferencia de microbiota de individuos humanos con SPC a ratones sanos, que promueve cambios diversos patológicos como la alteración en los mecanismos de defensa a nivel pulmonar ante bacterias y el deterioro cognitivo, fenómenos que en conjunto simulan las manifestaciones neurocognitivas del SPC⁶.

La persistencia de los fenómenos de inflamación sistémica/neuroinflamación induce efectos deletéreos en el cerebro, particularmente por la activación sostenida de la microglía y los astrocitos (astrogliosis), así como la pérdida de neuronas, lo cual podría precipitar el desarrollo de enfermedades neurodegenerativas. En este contexto, se plantea un panorama que amerita atención a corto plazo, en particular considerando que persiste la circulación de SARS-CoV-2, lo que promueve la generación de nuevas variantes, la alta prevalencia de estados de inflamación crónica de baja intensidad aunadas al envejecimiento poblacional, así como el incremento de las manifestaciones neurocognitivas y psiquiátricas en el SPC. El reconocimiento temprano del SPC puede ser importante para una planificación adecuada del tratamiento y de las medidas de prevención que potencialmente ayuden a reducir el riesgo de neurodegeneración, como lavados nasales constantes con solución salina, ejercicio aeróbico rutinario, el consumo de polifenoles prebióticos (cumarina, taninos, ácidos fenólicos, flavonoides) mediante la dieta en combinación con probióticos y terapia cognitiva que puedan impactar en la homeostasis del microbioma intestinal y nasal.

Bibliografía

1. Davis HE, McCorkell L, Vogel JM, Topol EJ. Long COVID: major findings, mechanisms and recommendations. *Nat Rev Microbiol.* 2023;21(3):133-46.
2. Glynn P, Tahmasebi N, Gant V, Gupta R. Long COVID following mild SARS-CoV-2 infection: characteristic T cell alterations and response to antihistamines. *J Investig Med.* 2022;70:61-7.
3. Phetsouphanh C, Darley DR, Wilson DB, Howe A, Ling Munier CM, Patel SK, et al. Immunological dysfunction persists for 8 months following initial mild-to-moderate SARS-CoV-2 infection. *Nat Immunol.* 2022;23(2):210-6.
4. Venkataramani V, Winkler F. Cognitive deficits in long covid-19. *N Engl J Med.* 2022;387(19):1813-5.
5. Douaud G, Lee S, Alfaro-Almagro F, Arthofer C, Wang C, McCarthy P, et al. SARS-CoV-2 is associated with changes in brain structure in UK biobank. *Nature.* 2022;604(7907):697-707.
6. Mendes de Almeida V, Engel DF, Ricci MF, Silva Cruz C, Santos Lopes L, Almeida Alves D, et al. Gut microbiota from patients with COVID-19 cause alterations in mice that resemble post-COVID symptoms. *Gut Microbes.* 2023;15(2):2249146.