

[Centro de Información de COVID \(CIC\): Charlas Científicas de Relámpago](#)

Transcripción de una presentación de Judy Ford (Universidad de California, San Francisco),
enero 30 de 2024.



Título: [Los potenciales cerebrales asociados a eventos muestran una un retraso neurológico después de la infección por COVID-19.](#)

Premio VA #: [I01CX002322-01A1](#)

[Grabación de YouTube con diapositivas](#)

[Información del seminario web del CIC del Invierno de 2024](#)

Traductor: Yonara Anastacio

Transcripción

Diapositiva 1

Voy a presentar datos preliminares. Este estudio está en curso; probablemente tengamos otro año y medio para seguir reclutando pacientes para el estudio. He listado a mis coautores en este trabajo. Además, quiero mencionar a la otra investigadora principal del subsidio VA ; el Departamento de Asuntos de Veteranos (VA, por sus siglas en inglés) ha financiado este trabajo a través del programa de becas de Merit Review. Ella es Lynn Pulliam y es responsable de todas las variables asociadas con la sangre.

Diapositiva 2

Déjenme comenzar aquí - voy a hablar sobre el retraso de la actividad neural después del COVID-19. Es una propuesta mucho más grande, un proyecto mucho más grande que lo que voy a mostrar. Hay IRM (MRI, por sus siglas en inglés Magnetic Resonance Imaging), evaluación clínica, pruebas neuropsicológicas, todo lo que Lynn hace con el plasma, APOE, pero hoy - además, es un trabajo en progreso, quiero asegurarme de que todos lo entiendan. Hoy solo voy a hablar sobre los potenciales relacionados con eventos (ERP, por sus siglas en inglés Event-Related Potentials) basados en el electroencefalograma (EEG, por sus siglas en inglés). También, solo para que lo sepan, esto es, como pueden imaginar, un protocolo de todo un día: llegan temprano, dan sangre, les recogen el electroencefalograma, pasan por el escáner de IRM, hacen las pruebas neuropsicológicas y luego se van a casa. En un orden u otro.

Diapositiva 3

Voy a darles, para aquellos que no lo saben, y probablemente hay muchos que no lo saben, una breve historia sobre el registro del EEG. Hace casi cien años, en Yana, Alemania, Hans Berger inventó la electroencefalografía. Su esperanza era comunicarse telepáticamente con su hermana a través de cientos de millas. No hace falta decir que eso no funcionó, pero la técnica fue adoptada por otros porque les interesaba el hecho de que se podía registrar la actividad cerebral desde los cueros cabelludos de los voluntarios. Aproximadamente cinco años después, Hallowell Davis y Don Lindsay empezaron a registrar EEG en su laboratorio en Harvard. Para la década de 1960, los ERPs auditivos (de nuevo, ERP significa potenciales relacionados con eventos) se utilizaban para probar la audición. Desde la década de 1970, que fue cuando me involucré por primera vez, se han utilizado como una medida objetiva de la función cognitiva. Eso es lo que me voy a enfocar hoy.

Diapositiva 4

Aquí hay un pequeño ejemplo de cómo calcular un potencial relacionado con un evento, en este caso, es un potencial relacionado con un evento auditivo. Los potenciales relacionados con eventos auditivos se derivan promediando segmentos de EEG, pequeños fragmentos sincronizados con el inicio de un sonido.

Diapositiva 5

Este es un ejemplo específico de lo que hacemos con las personas que participan en nuestro estudio. Tenemos un sonido muy frecuente que, de hecho, suena algo similar a un gato ronroneando, y esto ocurre en el 80% de los ensayos. Luego, en el 10% de los ensayos, escuchan un tono, un tono de mil hercios de alta frecuencia, que resulta ser el tono que los humanos perciben mejor. También tenemos estos sonidos novedosos. Estos son ladridos de perros, bocinas de autos, sonidos de máquinas, puertas cerrándose violentamente, etc. Esos son tonos poco frecuentes, al igual que los tonos objetivo, y los sujetos no deben presionar un botón cuando los escuchan. Sin embargo, presionan un botón cada vez que escuchan un tono objetivo. Nosotros registramos el tiempo de reacción ante ese sonido.

Diapositiva 6

Aquí hay un ejemplo que encontré en internet y que me pareció bastante bueno. Imagina que el EEG está registrándose aquí en la fila superior y recibes un tono, luego otro tono, y otro más. Después de unos 40, 60 o 100 de esos tonos, los cortas en pequeños fragmentos aquí y sacas el promedio de todos juntos. Obtienes algo llamado ERP. Esto es un promedio de una forma de

onda de potencial relacionado con eventos. Si hay un perro ladrando o si está el tono objetivo, realmente obtienes un gran P300. La "P" significa positivo, y 300 refleja el tiempo que tarda en alcanzar su pico, que son 300 milisegundos. Esto es realmente rápido. Apenas eres consciente de que esto está sucediendo en tu cerebro. Hoy vamos a observar el P300 de novedad y el P300 de objetivo. Ambos reflejan la asignación de atención al evento. Pueden ser provocados de manera pasiva, como en el caso del P300 de novedad, o con esfuerzo, como en el caso del P300 de objetivo. La latencia, en la que me voy a enfocar hoy, refleja la velocidad de procesamiento neuronal de ambos eventos. Nuevamente, la latencia de P3 es una medida objetiva de la función cognitiva: qué tan rápido ocurre esa función cognitiva. Por ejemplo, presionamos un botón y obtenemos un tiempo de reacción. El tiempo de reacción es una medida poco precisa, por así decirlo. Refleja no solo la velocidad neuronal de cuánto tiempo te lleva tomar esa decisión, sino también la velocidad motora, que podría verse afectada por muchas cosas, como la dificultad para llegar al botón, la dificultad para finalizar la decisión, etc. Tenemos el P300, que es una medida objetiva de la función cognitiva, y luego el tiempo de reacción, que es una combinación de ambas cosas.

Diapositiva 7

Para nuestro estudio, que aún está en curso, hemos recopilado datos de 39 personas que estamos considerando como casos de Neuro-COVID. ¿Qué se necesita para estar en el grupo de Neuro-COVID? Les hacemos las siguientes preguntas: En comparación con antes de haber contraído COVID, ¿te resulta más difícil concentrarte? ¿Te resulta más difícil recordar cosas? ¿Estás más deprimido/a de lo que solías estar? ¿Estás más ansioso/a de lo que solías estar? Si responden que sí a cualquiera de estas preguntas, los incluimos en el grupo de Neuro-COVID. También tenemos un grupo más pequeño de personas que consideramos pacientes control de COVID. Estas son personas que tienen COVID y han tenido COVID, pero no han experimentado ninguna de esas cuatro cosas. Además, dado que no estábamos seguros de si podríamos recopilar datos de personas que nunca han tenido COVID, tenemos otro grupo de personas que llamamos Controles Legado. Estos son datos que recopilamos utilizando el paradigma que acabo de mostrar en Yale antes de la pandemia. El grupo incluye a 83 participantes. Tenemos entonces tres grupos: el grupo Neuro-COVID, compuesto por personas que reportaron síntomas neurológicos; el grupo Control COVID, formado por personas que tuvieron COVID pero no reportaron quejas neurológicas; y los Controles Legado Pre-Pandemia.

Diapositiva 8

Solo quiero señalar algo importante, y es que los Controles Legado son un poco mayores que los pacientes Neuro-COVID y los pacientes control COVID. Hemos eliminado estadísticamente los efectos del envejecimiento normal de los sujetos con COVID utilizando puntuaciones z, pero no

voy a profundizar en eso. Los pacientes Neuro-COVID presentaron mayores niveles de depresión y ansiedad, como era de esperarse, en comparación con los pacientes control COVID. Sin embargo, en realidad obtuvieron mejores resultados en las pruebas de memoria de trabajo, y aún estamos analizando ese tipo de datos. Estos son datos clínicos recopilados del Inventario de Depresión de Beck, el Inventario de Ansiedad de Beck y la Batería Cognitiva MATRICS.

Diapositiva 9

Entonces, estos son los datos. Otra vez, la latencia P3 es un reflejo de la velocidad neuronal. No estoy seguro de si pueden ver lo que aparece en la esquina superior derecha, donde está mi imagen. En el eje Y, tenemos la latencia P3. Cuanto más lento sea, mayor será el número, y cuanto más rápido, menor será el número. Así que estas son todas latencias P3 más lentas que estas otras. Aquí, pueden ver que, frente a los sonidos novedosos, tanto los Neuro-COVID como los Control COVID tuvieron latencias P3 retrasadas en comparación con los Controles Legado. Esto es algo que desearía que no fuera cierto, y esperábamos que desapareciera, pero hasta ahora no lo ha hecho. Los controles COVID, es decir, personas que no tienen síntomas de Neuro-COVID, tienen respuestas neuronales más lentas tanto a los tonos objetivo como a los sonidos novedosos en comparación con los Controles Legado. Los Neuro-COVID también tienen respuestas neuronales más lentas, pero solo frente a los sonidos novedosos, lo cual es un rompecabezas para nosotros. Parecen tener velocidades normales para los tonos objetivo.

Diapositiva 10

Pasando a los tiempos de reacción. Los tiempos de reacción ante los tonos objetivo son, de hecho, más lentos en los pacientes con Neuro-COVID. Así que, a pesar de tener una latencia normal en las respuestas neuronales, los pacientes con Neuro-COVID tienen un retraso al presionar el botón. Déjenme recordarles la imagen que acabo de mostrar: se puede ver que, aunque no tienen un retraso significativo en su respuesta a los sonidos objetivo, sí presentan un tiempo de reacción más lento. Dado que no hay evidencia de un enlentecimiento neuronal ante los tonos objetivo, la lentitud en el tiempo de reacción probablemente refleja procesos que ocurren después de que el cerebro ha registrado que algo importante sucedió.

Diapositiva 11

¿Qué otras condiciones causan un enlentecimiento de la latencia P3? Por fortuna, hace mucho tiempo realicé algunos estudios sobre el envejecimiento y la demencia. Esta es una imagen de uno de esos estudios, publicado en 1997. Como pueden ver aquí, tanto el P3 relacionado con el estímulo objetivo como el P3 relacionado con estímulos novedosos se retrasan más en las personas mayores. Estas son las personas mayores y estas, las más jóvenes. Una vez más, pueden observar que la latencia se hace más larga. El P3 relacionado con la novedad ocurre más

tarde en las personas mayores en comparación con las jóvenes, y el P3 relacionado con el objetivo también es más tardío en las personas mayores que en las jóvenes. Este retraso es aún más pronunciado en casos de demencia. Esto me hace reflexionar sobre lo que está sucediendo en las personas que tuvieron COVID. ¿Qué está causando que la latencia P3 sea más prolongada y retrasada?

Diapositiva 12

Permítanme señalar también un artículo que escribí hace mucho tiempo. Los tiempos de reacción también son más lentos en las personas mayores, y el retraso entre el momento en que ocurre el P300, es decir, entre la decisión neuronal y el momento en que finalmente presionan el botón, también es mayor en las personas mayores.

Diapositiva 13

Aquí hay otra cosa: fui a la literatura. Recordé a un antiguo colega llamado John Polich (¿?). Él había realizado un estudio sobre el VIH. Descubrió que las personas seropositivas también tenían latencias P3 más lentas. Esto aumentaba con la carga viral. Investigando más, hay estudios sobre la latencia P3 en la hepatitis crónica. También es más lenta en personas con hepatitis crónica. Curiosamente, la latencia P3 mejora después del uso de antivirales directos en pacientes con hepatitis C. Este retraso en la latencia P3 que estamos viendo en personas con COVID puede reflejar la persistencia del virus. Podría reflejar, de hecho, un proceso de envejecimiento acelerado. Otra cosa: últimamente se ha hablado mucho sobre si el COVID persistente tiene algo que ver con el síndrome de fatiga crónica. Hay varios estudios sobre la latencia P3 en personas con síndrome de fatiga crónica. No hay evidencia de un retraso en la latencia P3 en el síndrome de fatiga crónica, por lo que es más parecido a lo que ocurre con el VIH o la hepatitis C, donde se observan retrasos en la latencia P3 en estos pacientes.

Diapositiva 14

En resumen, independientemente de si tienes síntomas de Neuro-COVID, si tuviste COVID, aún podrías tener respuestas neuronales más lentas a los sonidos. No es mucho más lento, saben, son 50 milisegundos, tal vez 100 milisegundos más lentos, pero es un enlentecimiento significativo. Estamos tratando de entender qué podría significar y qué hacer al respecto.

Diapositiva 15

Aquí hay una cosa sugerida por Courtney [Baird]]: tal vez deberías usar una mascarilla. No es una mala idea. Los pacientes con neuro-COVID también tienen tiempos de reacción más lentos en comparación con personas sin síntomas. De nuevo, no estoy seguro de lo que eso significa,

pero es algo que también observamos en personas mayores, ancianos y, probablemente, aún más en casos de demencia. Como dije, estos patrones también se observan en la hepatitis, el VIH, el envejecimiento y la demencia. La pregunta que me hago es si esto está relacionado con un envejecimiento acelerado. Es decir, espero que no, porque yo tuve COVID. ¿Se revertirá con el tiempo? Nuevamente, estamos investigando activamente esto. Tenemos información sobre el tiempo entre la infección y el momento en que fueron evaluados, y vamos a analizar si, de hecho, las personas con un mayor retraso entre la infección y la evaluación muestran una restauración de la latencia P3 hacia un patrón más juvenil. Y, por supuesto, si hay algún tratamiento. Creo que eso dependerá de la industria farmacológica y, tal vez, incluso de intervenciones conductuales.

Diapositiva 16

Los próximos pasos. Nuevamente, esto es un trabajo en progreso. Definitivamente necesitamos recolectar más datos de controles de COVID. Esto es algo que sigo esperando: que este hallazgo desaparezca. No me gusta el hallazgo, pero ahí está, y no parece haber mucho que pueda hacer al respecto. También vamos a evaluar otros componentes de los potenciales relacionados con eventos (ERP, por sus siglas en inglés). No sé si recuerdan aquella imagen que les mostré del internet. Hay todo tipo de otros componentes. Tenemos datos del componente temprano N1 que también parece ser sensible al COVID, pero no tuve tiempo para hablar de eso. Vamos a observar los ERP ante los sonidos estándar de un maullido de gato. Usamos ese estímulo por una razón: parece ser que la respuesta a ese sonido es muy sensible a la esquizofrenia, que es lo que realmente estudio. Y necesitamos empezar a relacionar todos los hallazgos de ERP con los datos sanguíneos que Lynn está recolectando y analizando. Por supuesto, necesitamos comenzar a relacionar todo esto con la estructura cerebral y la función cerebral. Uno de nuestros colegas está observando microhemorragias en las resonancias magnéticas estructurales, tal vez eso tenga algo que ver con lo que estamos viendo en el enlentecimiento neurológico en estos pacientes.

Diapositiva 17

Una vez más, este estudio tiene mucho más y esto es solo, apenas, la punta del iceberg.

Diapositiva 18

Quiero agradecer al Departamento de Asuntos de Veteranos por financiar este trabajo y a todas las personas que participaron. Ha sido un día muy largo, así que gracias por escuchar. Espero las preguntas más adelante en la sesión.