

## **COVID-19 y el cerebro: ¿Qué sabemos hasta ahora?**

¿Qué sabemos actualmente sobre los efectos del SARS-CoV-2 en el cerebro?

¿Cómo afecta el SARS-CoV-2, el virus que causa COVID-19, al cerebro humano?

Estudios recientes han dado pistas, arrojando luz sobre por qué el COVID-19 puede ser tan grave para algunas personas y por qué los síntomas pueden durar mucho tiempo.

Hay una larga historia de virus similares que afectan al cerebro, señalaron los investigadores, por lo que muchos esperan que el nuevo coronavirus tenga este efecto.

Por ejemplo, el Dr. Gabriel A. de Erausquin, profesor de neurología en el Centro de Ciencias de la Salud de la Universidad de Texas en San Antonio, señala que "Desde la pandemia de gripe de 1917 y 1918, muchas de las enfermedades similares a la gripe se han asociado con trastornos cerebrales". Trastornos psiquiátricos, tales como la esquizofrenia, han sido asociados con la pandemia de 1917-18

"Esos virus respiratorios incluían el H1N1 y el SARS-CoV. También se sabe que el virus SARS-CoV-2, que causa el COVID-19, impacta al cerebro y al sistema nervioso", agrega el investigador. La pregunta es: ¿cómo y en qué medida?

El Dr. de Erausquin publicó recientemente un artículo junto con sus colegas ([\*The chronic neuropsychiatric sequelae of COVID-19: The need for a prospective study of viral impact on brain functioning\*](#)) incluido el autor principal, el Dr. Sudha Seshadri, profesor de neurología en la misma institución y director del Instituto Glenn Biggs de Alzheimer y Enfermedades Neurodegenerativas de la universidad.

"La idea básica de nuestro estudio es que algunos de los virus respiratorios tienen afinidad por las células del sistema nervioso", explica el profesor Seshadri. "Las células olfativas son muy susceptibles a la invasión viral y son el blanco particular del SARS-CoV-2, y es por eso que uno de los síntomas prominentes de COVID-19 es la pérdida del olfato".

Las células olfativas se concentran en la nariz. A través de ellos, el virus llega al bulbo olfatorio del cerebro, que se encuentra cerca del hipocampo, un área del cerebro involucrada en la memoria a corto plazo.

"El rastro del virus, cuando invade el cerebro, conduce casi directamente al hipocampo", explica el Dr. de Erausquin. "Se cree que esa es una de las fuentes del deterioro cognitivo observado en los

pacientes con COVID-19. Sospechamos que también puede ser parte de la razón por la que habrá un deterioro cognitivo acelerado con el tiempo en los individuos susceptibles".

## El vínculo con los trastornos neurológicos.

En su artículo, los científicos se refieren a la evidencia existente que los hace particularmente cautelosos con el impacto del SARS-CoV-2 en el cerebro. Por ejemplo, los investigadores han descubierto que:

“La administración intranasal de SARS - CoV - 2 en ratones da como resultado una rápida invasión del cerebro. Las partículas virales del SARS - CoV - 1 pueden detectarse post-mortem en el cerebro en humanos”.

En el tejido cerebral post-mortem, los receptores de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) se expresan en la vasculatura de la corteza frontal del cerebro. A través de estos receptores, el SARS-CoV-2 ingresa a las células sanas.

Los estudios in vitro han demostrado que la proteína espiga del virus puede dañar la barrera hematoencefálica.

Dolor de cabeza, disminución del gusto y pérdida del olfato son síntomas que se presentan antes de la aparición de los síntomas respiratorios en la mayoría de los pacientes con COVID-19.

El delirio, un síntoma neuropsiquiátrico de cognición y memoria reducidas, “puede ser el único síntoma de presentación de la infección por SARS - CoV - 2, incluso en pacientes más jóvenes. Se informa que la incidencia de delirio en pacientes con COVID-19 gravemente enfermos [en unidades de cuidados intensivos (UCI)] puede llegar al 84%”, señalan los autores.

Por último, **"las imágenes cerebrales anormales han surgido como una característica importante de COVID-19 en todas partes del mundo"**, escribe el equipo.

Para el 2022, los autores planean haber aprendido más sobre cómo COVID-19 afecta el cerebro. Un consorcio de investigadores de más de 30 países, financiado por la Asociación de Alzheimer, llevará a cabo una investigación concertada sobre los efectos neurológicos del nuevo coronavirus.

Los participantes del estudio serán reclutados de un grupo de millones de personas con COVID-19, además de algunos ya inscritos en estudios internacionales. Los investigadores tomarán medidas clave de la salud del cerebro, utilizando resonancia magnética y evaluaciones del volumen cerebral, la cognición y el comportamiento, inicialmente y a los 6, 9 y 18 meses del estudio.

El objetivo es comprender cómo la enfermedad COVID-19 aumenta el riesgo, la gravedad y la progresión de afecciones neurodegenerativas, como el Alzheimer, o afecciones psiquiátricas, como

la depresión.

## **Infección de neuronas “con consecuencias devastadoras”**

Otros investigadores se han centrado en cómo el nuevo coronavirus infecta las neuronas y daña el tejido cerebral.

Por ejemplo, un equipo dirigido por Akiko Iwasaki, profesora de Inmunobiología y Biología Molecular, Celular y del Desarrollo Waldemar Von Zedtwitz en la Escuela de Medicina de Yale, en New Haven, CT, utilizó reproducciones de órganos en 3D en miniatura cultivadas en laboratorio para analizar cómo el SARS-CoV-2 invade el cerebro.

El estudio, que aparece en la revista Journal of Experimental Medicine ([Neuroinvasion of SARS-CoV-2 in human and mouse brain](#)) mostró que el nuevo coronavirus puede infectar neuronas cultivadas en laboratorio y replicarse al aumentar el metabolismo de las células infectadas. Simultáneamente, las neuronas sanas y no infectadas de los alrededores murieron cuando se cortó su suministro de oxígeno.

Los investigadores también determinaron que el bloqueo de los receptores ACE2 impedía que el virus infectara los organoides del cerebro humano.

Los científicos también analizaron los efectos del SARS-CoV-2 en los cerebros de ratones modificados genéticamente para producir receptores ACE2 humanos. Aquí, el virus alteró la vasculatura del cerebro o los vasos sanguíneos. Esto, a su vez, podría cortar el suministro de oxígeno al cerebro.

Además, los ratones con una infección que se había extendido al cerebro tenían una enfermedad mucho más grave que aquellos con una infección limitada a los pulmones.

Por último, la profesora Iwasaki y su equipo examinaron los cerebros post mortem de tres pacientes que murieron de COVID-19. Encontraron SARS-CoV-2 en las neuronas corticales de uno de los tres. Las áreas infectadas se asociaron con infartos isquémicos, en los que un suministro de sangre limitado causó daño tisular y muerte celular. Los tres pacientes tenían microinfartos en el cerebro.

“Nuestro estudio demuestra claramente que las neuronas pueden convertirse en un objetivo de la infección por SARS-CoV-2, con consecuencias devastadoras de isquemia localizada en el cerebro y muerte celular. [...] Nuestros resultados sugieren que los síntomas neurológicos asociados con COVID-19 pueden estar relacionados con estas consecuencias y pueden ayudar a guiar enfoques racionales para el tratamiento de pacientes con COVID-19 con trastornos neuronales”.

## Una vez que infecta el cerebro, puede afectar cualquier cosa

Otro estudio apoya la idea de que la agresión de COVID-19 al cerebro es lo que hace que la enfermedad sea muy grave.

Un equipo de investigadores, incluido el autor principal del estudio Mukesh Kumar, virólogo especializado en enfermedades infecciosas emergentes y profesor asistente en la Universidad Estatal de Georgia, en Atlanta, infectó las fosas nasales de los ratones con el nuevo coronavirus. Esto provocó una enfermedad grave en los roedores, incluso después de que la infección se hubiera eliminado de sus pulmones.

Luego, los científicos analizaron los niveles del virus en varios órganos, comparando el grupo de intervención de ratones con un grupo de control, que había recibido una dosis de solución salina en lugar del virus.

Los resultados, publicados en la revista Viruses ([Neuroinvasion and Encephalitis Following Intranasal Inoculation of SARS-CoV-2 in K18-hACE2 Mice](#)) revelaron que los niveles virales en los pulmones alcanzaron su punto máximo alrededor del día 3 después de la infección, pero los niveles en el cerebro persistieron en los días 5 y 6, coincidiendo con los síntomas más graves y debilitantes.

Los científicos también encontraron que el cerebro contenía niveles 1.000 veces más altos del virus que otras partes del cuerpo.

Esto puede explicar, dice el investigador principal, por qué algunas personas parecen recuperarse después de unos días y mejorar la función pulmonar, solo para luego recaer y tener síntomas más graves, algunos de los cuales pueden resultar letales.

“Nuestro pensamiento de que COVID-19 es una enfermedad respiratoria no es necesariamente cierto”, dice Kumar. “Una vez que infecta el cerebro, puede afectar cualquier cosa porque el cerebro controla los pulmones, el corazón, todo. El cerebro es un órgano muy sensible. Es el procesador central de todo”.

“El cerebro es una de las regiones donde a los virus les gusta esconderse”, continúa, “porque a diferencia de los pulmones, el cerebro no está tan equipado, desde una perspectiva inmunológica, para eliminar los virus”.

“Es por eso que estamos viendo una enfermedad grave y todos estos síntomas múltiples como enfermedades cardíacas, derrames cerebrales y pérdida del olfato, pérdida del gusto”, explica el

investigador principal. "Todo esto tiene que ver con el cerebro, más que con los pulmones".

Kumar advierte que el daño cerebral puede significar que muchas personas con COVID-19 continúan teniendo un alto riesgo de enfermedades neurodegenerativas, como Parkinson, esclerosis múltiple o deterioro cognitivo, después de recuperarse.

## Referencias:

[The chronic neuropsychiatric sequelae of COVID-19: The need for a prospective study of viral impact on brain functioning](https://alz-journals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/alz.12255)

<https://alz-journals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/alz.12255>

[Neuroinvasion and Encephalitis Following Intranasal Inoculation of SARS-CoV-2 in K18-hACE2 Mice](https://www.mdpi.com/1999-4915/13/1/132)

<https://www.mdpi.com/1999-4915/13/1/132>

[Neuroinvasion of SARS-CoV-2 in human and mouse brain](https://rupress.org/jem/article/218/3/e20202135/211674/Neuroinvasion-of-SARS-CoV-2-in-human-and-mouse?PR)

<https://rupress.org/jem/article/218/3/e20202135/211674/Neuroinvasion-of-SARS-CoV-2-in-human-and-mouse?PR>