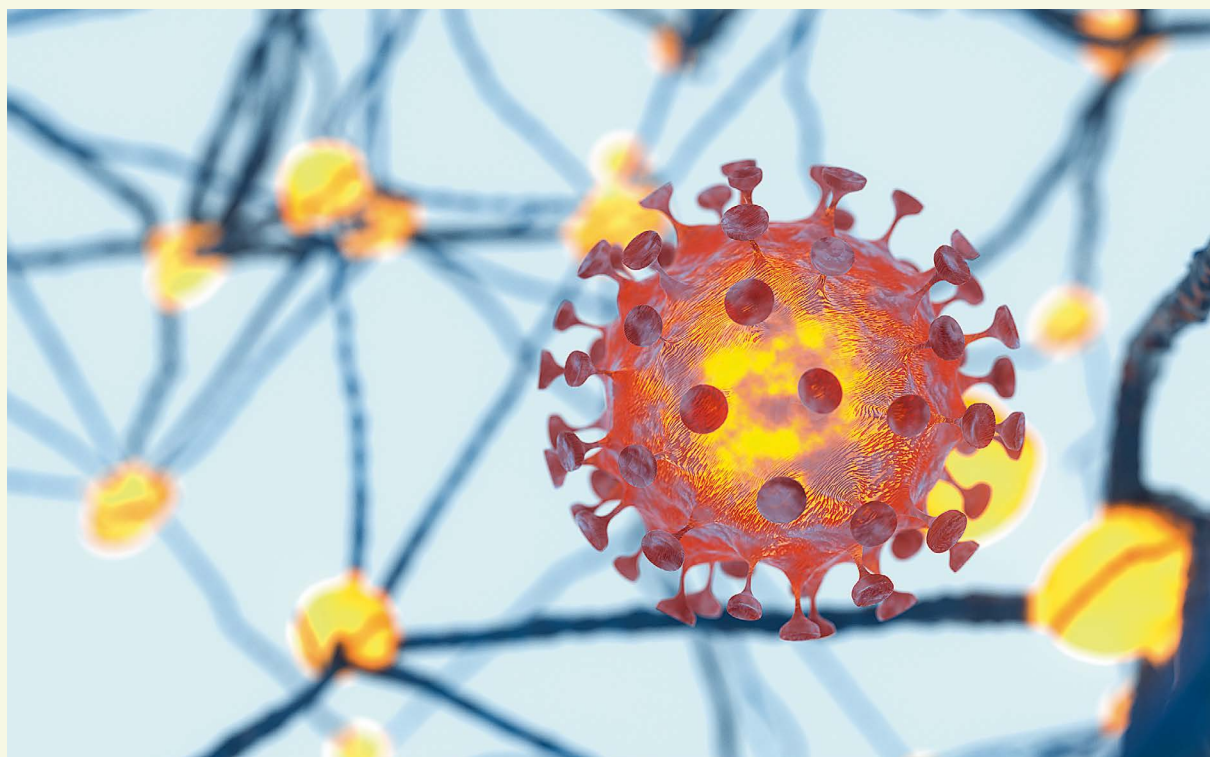


## COVID-19

# Qué sabemos sobre las alteraciones del sistema nervioso debidas a la COVID-19

Los síntomas neurológicos pueden tener numerosas causas, pero ¿es posible que el nuevo coronavirus penetre en las neuronas?

Stephani Sutherland



GETTY IMAGES / JIAN FAN / ISTOCK

**M**uchos de los síntomas que se observan en las personas infectadas por el SARS-CoV-2 residen en el sistema nervioso. Semanas e incluso meses después de la infección, sufren cefaleas, dolor muscular y articular, cansancio, obnubilación o pérdida del gusto (ageusia) y del olfato (anosmia). En los casos graves, la COVID-19 también provoca encefalitis o infarto cerebral. Aunque el virus tenga efectos neurológicos innegables, el modo en el que afecta a las neuronas sigue rodeado de misterio. ¿Se producen los síntomas por la mera activación del sistema inmunitario? ¿O el nuevo coronavirus ataca directamente al sistema nervioso?

Algunos estudios, incluida una [prepublicación](#) reciente donde se estudia el tejido cerebral de ratones y humanos, ofrecen pruebas de que el SARS-CoV-2 consigue entrar en las neuronas y en el cerebro. Aún no sabemos

si lo hace siempre o solo en los casos más graves. Una vez que el sistema inmunitario se pone a toda marcha, los efectos pueden tener un gran alcance, incluso con una invasión de células inmunitarias en el cerebro, donde provocan estragos.

Algunos síntomas neurológicos son menos graves de lo que parecen, pero quizá sí más desconcertantes. Un síntoma (o un conjunto de ellos) que ilustra este rompecabezas, y al que cada vez se le presta más atención, es el diagnóstico impreciso denominado «obnubilación». Incluso después de que desaparezcan los principales síntomas, no es infrecuente que los pacientes de COVID-19 tengan mala memoria, se sientan confundidos y no razonen con claridad. Los fundamentos de estas sensaciones siguen rodeados de incertidumbre, aunque podrían deberse a la inflamación generalizada que suele acompa-

ñar a esta enfermedad. No obstante, muchas personas manifiestan cansancio y obnubilación durante meses, incluso después de un caso leve en el que el sistema inmunitario no se ha descontrolado.

Otro síntoma corriente es la anosmia, que también podría deberse a cambios sin relación directa con la infección de los nervios. Las neuronas olfativas, que transmiten los olores al cerebro, no tienen el receptor principal donde se acopla el SARS-CoV-2, por lo que parecen ser inmunes a él. Se sigue estudiando si la pérdida de olfato pudiera ocasionarla una interacción entre el virus y otro receptor de las neuronas olfativas, o un contacto con las células no neurales que recubren la cavidad nasal.

Los expertos afirman que no es necesario que el virus entre en las neuronas para que provoque algunos de los misteriosos síntomas neurológicos que afloran en algunos casos. Muchos efectos relacionados con el dolor podrían surgir del ataque a las neuronas sensitivas, los nervios que se extienden desde la médula espinal por todo el cuerpo para recabar información del exterior o de los procesos internos del organismo. Los investigadores se centran ahora en cómo se apropia el SARS-CoV-2 de las neuronas sensitivas del dolor, calificadas como nociceptoras, para producir algunos síntomas de la COVID-19.

### **Dolor crónico por lesiones nerviosas**

El neurocientífico Theodore Price, que estudia el dolor en la Universidad de Texas en Dallas, tomó nota de los síntomas descritos en los primeros artículos y los que explicaban los pacientes de su esposa, enfermera teleasistencial para las personas con COVID-19. Halló dolor de garganta, cefaleas, dolor muscular generalizado y tos intensa (la tos está desencadenada, en parte, por las neuronas sensitivas de los pulmones).

Curiosamente, algunos pacientes informan de que pierden un sentido concreto, la denominada quimiostesia, que les impide detectar los pimientos picantes o la menta, percepciones que transmiten las neuronas nociceptoras, no las células gustativas. Aunque muchos de estos efectos son típicos de las infecciones víricas, la prevalencia y la persistencia de los síntomas relacionados con el dolor, así como su presencia hasta en los casos leves de COVID-19, apuntan a que las neuronas sensitivas podrían verse afectadas por algo más que la respuesta inflamatoria normal contra la infección. O sea, que los efectos quedarían directamente vinculados al propio virus. Price señala: «Es sorprendente, los pacientes afectados sufren cefaleas y algunos parecen tener problemas de dolor similares a neuropatías». Es decir, un dolor crónico debido a lesiones nerviosas. Esta observación le permitió investigar si el nuevo coronavirus podría infectar las neuronas nociceptoras.

El criterio principal que se utiliza para determinar si el SARS-CoV-2 infectará una célula del organismo es la presencia de la enzima convertidora de la angiotensina de tipo 2 (ACE2) que se halla incrustada en la superficie

de las células. La ACE2 actúa como un receptor que transmite señales al interior de la célula para regular la tensión arterial, pero también es un punto de entrada para el SARS-CoV-2. Por eso, Price se puso a buscarlo en las neuronas humanas, como informa en un [estudio](#) publicado en la revista *PAIN*.

Las neuronas nociceptoras y otras neuronas sensitivas se encuentran fuera de la médula espinal, en unos agrupamientos diferenciados denominados ganglios de la raíz dorsal (GRD). Price y su equipo obtuvieron las células nerviosas de donaciones *post mortem* y de intervenciones quirúrgicas de cáncer. Secuenciaron el ARN para determinar qué proteínas estaban a punto de sintetizarse en una célula; también utilizaron anticuerpos contra la ACE2. Descubrieron que un subgrupo de neuronas de los GRD contenía la ACE2, lo que permitiría que el virus accediera a ellas.

Las neuronas sensitivas envían largas extensiones (axones), cuyos extremos perciben los estímulos específicos del organismo que transmiten al cerebro en forma de señales electroquímicas. Las neuronas con ACE2 en los GRD también tenían las instrucciones genéticas, el ARNm, de una proteína sensitiva de nombre MRGPRD. Su presencia define un subgrupo de neuronas cuyas terminaciones se concentran en las superficies del cuerpo (piel y órganos internos, como los pulmones) donde estarían preparadas para «agarrar» al virus.

Price defiende que los síntomas agudos, así como los duraderos, de la COVID-19 podrían deberse a la infección de los nervios. Según explica: «En el escenario más probable, los nervios autónomos y sensitivos estarían afectados por el virus. Sabemos que la infección vírica de las neuronas sensitivas tiene consecuencias a largo plazo», incluso aunque el virus ya no siga en las células. Y añade: «No es necesario que se infecten las neuronas». En otro [estudio](#) comparó los datos de la secuencia de nucleótidos de las células pulmonares de los pacientes con COVID-19 y de participantes sanos (grupo de control) para buscar interacciones con las neuronas de los GRD sin infección. Su equipo halló en los pacientes infectados muchas citoquinas (moléculas de señalización del sistema inmunitario) que podrían interaccionar con los receptores de la superficie de las neuronas. «Básicamente, son un montón de cosas que sabemos que intervienen en el dolor neuropático.» Esta observación sugiere que los nervios, sin estar directamente infectados por el virus, sufrieron un daño duradero por culpa de las moléculas inmunitarias.

La neuróloga Anne Louise Oaklander, del Hospital General de Massachusetts, escribió un [comentario](#) que acompañaba al artículo de Price en *PAIN* y en el que defiende que el estudio «era excepcionalmente bueno»,

---

### **LA AUTORA**

*Stephani Sutherland* es neurocientífica y escritora científica.

en cierto modo, por usar células de humanos. Aunque agrega que si bien «no se tienen pruebas de que el mecanismo principal del daño [neuronal] sea la entrada directa del virus en estas células [nerviosas]», los nuevos hallazgos no descartan tal posibilidad. Para Oaklander, es «muy posible» que las condiciones inflamatorias que rodean a las neuronas alteren su actividad o les ocasionen un daño permanente. Otra posibilidad sería que las partículas víricas que interactúan con las neuronas promuevan un ataque autoinmunitario contra los nervios.

Está ampliamente aceptado que la ACE2 es el punto de entrada principal del nuevo coronavirus. Pero el neurocientífico Rajesh Khanna, quien investiga el dolor en la Universidad de Arizona, resalta: «La ACE2 no es la única vía de entrada del SARS-CoV-2 en las células». Otra proteína, la neuropilina-1 (NRP1), «podría servir de acceso alternativo» para la entrada del virus. La NRP1 desempeña una función importante en la angiogénesis (la formación de nuevos vasos sanguíneos) y en el crecimiento de los largos axones de las neuronas.

La idea procede de los estudios con células y con ratones en los que se halló que la NRP1 interactuaba con la tristemente famosa proteína de la espícula del virus, la que le sirve para entrar en las células. «Demostramos que se fija a la neuropilina, que podría hacer de receptor para la infección», explica el virólogo Giuseppe Balistreri, de la Universidad de Helsinki, coautor del estudio con ratones que se publicó en *Science* junto a otro estudio con células. Parece más probable que la NRP1 actúe como cofactor con la ACE2 en lugar de que ella sola sea suficiente para que entre el virus. «Sabemos que hay más infección cuando están los dos receptores: juntos son más potentes», añade Balistreri.

### ¿Posible efecto anestésico?

Estos hallazgos despertaron el interés de Khanna, que estaba estudiando el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF, por su nombre en inglés), una molécula muy importante para la señalización del dolor que también se fija a la NRP1. Se preguntó si el virus perturbaría la señal de dolor a través de la NRP1, así que lo investigó con las ratas en un estudio que también se publicó en *PAIN*. Khanna explica: «Introducimos el VEGF en el animal [en su pata] y, mira por dónde, observamos un dolor potente durante 24 horas. Luego llegó el experimento realmente asombroso, en el que introducimos el VEGF y la espícula al mismo tiempo. El resultado fue increíble: había desaparecido el dolor». El estudio mostró «qué le sucede a la señalización de las neuronas cuando el virus juega con el receptor NRP1. Los resultados son firmes», sostiene Balistreri. Según añade, demuestran que la actividad neuronal estaba alterada «por el contacto de la espícula del virus con la NRP1».

En un experimento con ratas a las que se dañó un nervio para utilizarlas como modelo de dolor crónico, bastaba administrarles la proteína de la espícula para

atenuar el comportamiento de los animales causado por el dolor. Este hallazgo sugiere que estaríamos ante un posible nuevo anestésico: un fármaco que simule la espícula y que se una a la NRP1. Tales moléculas ya están en desarrollo contra el cáncer.

Khanna nos ofrece una hipótesis más provocativa todavía por comprobar: la espícula podría actuar sobre la NRP1 para silenciar las neuronas nociceptoras de las personas, lo que quizás enmascararía los síntomas relacionados con el dolor desde el inicio de la infección. La idea es que la proteína proporcione un efecto anestésico a medida que comienza la infección por el SARS-CoV-2 y así el virus se extendería con mayor facilidad. Balistreri no lo descarta: «Cabe la posibilidad de que los virus tengan un arsenal de herramientas nunca visto. Lo que mejor saben hacer es silenciar nuestras defensas».

Queda por determinar si una infección por SARS-CoV-2 produciría analgesia en las personas. Balistreri apunta: «Se han utilizado dosis altas de un trozo del virus en un sistema de laboratorio con ratas, pero no en un humano. La magnitud de los efectos que se están observando [podría deberse a] la gran cantidad de proteína vírica que utilizó. Habrá que observar si el virus por sí mismo puede [embotar el dolor] de una persona».

La experiencia del paciente Rave Pretorius, un sudafricano de 49 años de edad, sugiere que merece la pena proseguir con esta línea de investigación. En un accidente de coche en 2011, Pretorius se fracturó varias vértebras del cuello y sufrió numerosas lesiones nerviosas. Según explica, vive con un ardor constante en las extremidades que lo despierta cada noche a las tres o cuatro de la madrugada: «Siento como si alguien estuviera vertiéndome

### PARA SABER MÁS

ACE2 and SCARF expression in human dorsal root ganglion nociceptors: Implications for SARS-CoV-2 virus neurological effects. S. Shiers et al. en *PAIN*, vol. 161, n.º 11, págs. 2494-2501, 2020.

Neuropilin-1 facilitates SARS-CoV-2 cell entry and infectivity. L. Cantuti-Castelvetri et al. en *Science*, vol. 370, n.º 6518, págs. 856-860, 2020.

SARS-CoV-2 spike protein co-opts VEGF-A/neuropilin-1 receptor signaling to induce analgesia. Aubin Moutal et al. en *PAIN*, vol. 162, n.º 1, págs. 243-252, 2021.

### EN NUESTRO ARCHIVO

La extraña mezcla de síntomas en la COVID-19: desde dolor de cabeza hasta lesiones dermatológicas en los pies. Diana Kwon en [www.investigacionyciencia.com](http://www.investigacionyciencia.com), 26 de mayo de 2020.

Comienza a aclararse la misteriosa pérdida de olfato debida a la COVID-19. Stephanie Sutherland en *IyC*, febrero de 2021.

Los estragos inmunitarios de la COVID-19. Akiko Awasaki y Patrick Wong en *IyC*, marzo de 2021.

sin parar agua caliente por las piernas». Pero esto cambió drásticamente en julio de 2020, cuando contrajo la COVID-19 en su puesto de trabajo. «Me extrañó mucho que el dolor fuera llevadero cuando tenía la COVID-19. En algunos momentos, sentía como si se hubiera ido. No me lo podía creer.» Era capaz de dormir de un tirón por primera vez desde el accidente: «Mi calidad de vida mejoró cuando estuve enfermo, porque el dolor había desaparecido». Ello, a pesar de sentirse cansado y las

cefaleas incapacitantes. Una vez recuperado de la COVID-19, volvió a sufrir dolor neuropático.

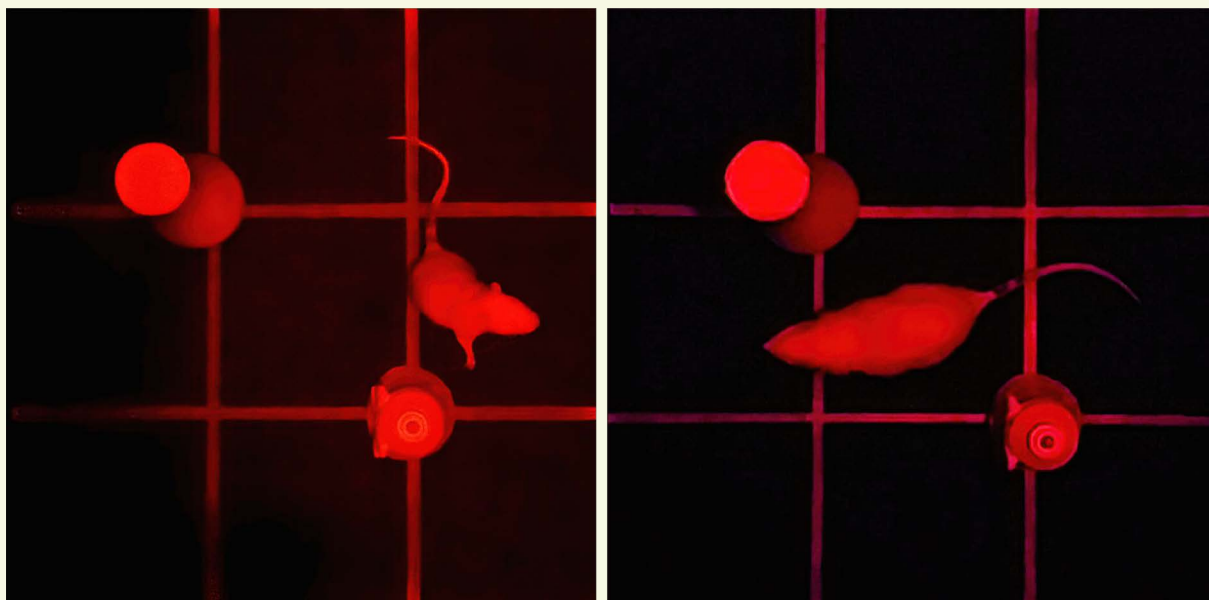
Para bien o para mal, parece que la COVID-19 afecta al sistema nervioso. Todavía se desconoce si se infectan los nervios, como otras tantas cosas que se ignoran sobre el SARS-CoV-2. Aunque el virus parezca, en principio, capaz de infectar algunas neuronas, ello no se antoja necesario, porque puede provocar muchísimos estragos desde fuera de ellas. ★

## NEUROPSIQUIATRÍA

# Las anfetaminas producen alteraciones a largo plazo en el hipocampo

El consumo reiterado y prolongado de anfetaminas reduce el número de neuronas y la comunicación sináptica en el hipocampo. Ello afecta a la capacidad de memoria y aprendizaje, según se ha visto en ratones

Gonzalo Flores y Antonio Rodríguez Moreno



En el test de reconocimiento de objetos, los ratones a los que se ha administrado anfetaminas de forma repetida manifiestan déficits en la capacidad de aprendizaje. Como se observa en las imágenes, el animal no muestra interés por un nuevo objeto (*derecha*).

Los efectos que producen las anfetaminas en algunas regiones cerebrales, sobre todo en las que conforman el circuito de recompensa, son bien conocidos. En cambio, su acción sobre el hipocampo ha sido poco estudiada. Según hemos constatado en ratones y publicado en *Molecular Psychiatry*, la administración repetida de

esta droga durante varias semanas origina daños de larga duración en dicha estructura esencial para los procesos de orientación espacial, aprendizaje y memoria.

Pero ¿qué son y cómo funcionan las anfetaminas? A grandes rasgos, se trata de drogas estimulantes (algunas son legales, otras ilegales). Facilitan la liberación de ca-