

COVID y el cerebro: los investigadores se centran en cómo se produce el daño

La creciente evidencia sugiere que el coronavirus causa "confusión mental" y otros síntomas neurológicos a través de múltiples mecanismos. Michael Marshall

Nature, doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-021-01693-6>, 7 de julio, 2021.



Desde el comienzo de la pandemia, los investigadores han estado tratando de comprender cómo afecta al cerebro el coronavirus SARS-CoV-2.

Cada vez es más claro cómo el COVID-19 daña el cerebro. La nueva evidencia sugiere que el ataque del coronavirus al cerebro podría tener múltiples frentes: podría atacar a ciertas células cerebrales directamente, reducir el flujo sanguíneo al tejido cerebral o desencadenar la producción de moléculas inmunes que pueden dañar las células cerebrales.

La infección por el coronavirus SARS-CoV-2 puede provocar pérdida de memoria, accidentes cerebrovasculares y otros efectos en el cerebro. La pregunta, dice Serena Spudich, neuróloga de la Universidad de Yale en New Haven, Connecticut, es: "¿Podemos intervenir temprano para abordar estas anomalías para que las personas no tengan problemas a largo plazo?"

Con tantas personas afectadas (los síntomas neurológicos aparecieron en el 80% de las personas hospitalizadas con COVID-19 que fueron encuestadas en un estudio¹), los investigadores esperan que la creciente base de evidencia señale el camino hacia mejores tratamientos.

Irrumpiendo en el cerebro

El SARS-CoV-2 puede tener efectos graves: una preimpresión publicada el mes pasado² comparó imágenes de los cerebros de las personas antes y después de que tuvieran COVID-19, y encontró pérdida de materia gris en varias áreas de la corteza cerebral. (Las preimpresiones se publican sin revisión por pares).

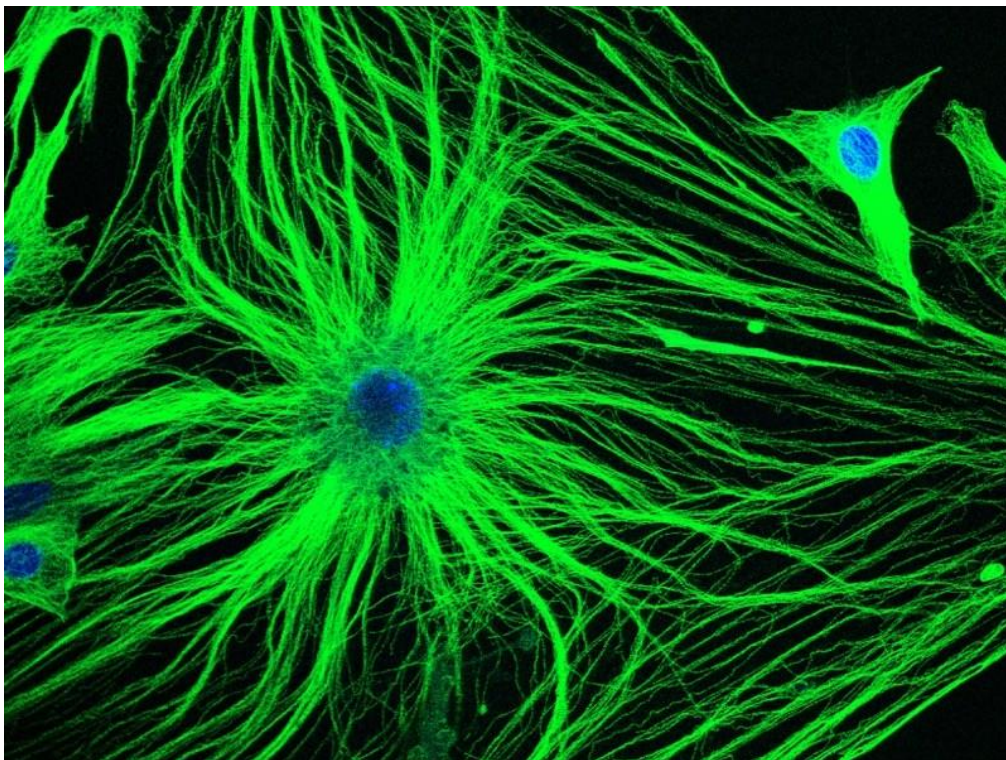
Al comienzo de la pandemia, los investigadores especularon que el virus podría causar daño al ingresar de alguna manera al cerebro e infectar a las neuronas, las células responsables de transmitir y procesar la información. Pero desde entonces, los estudios han indicado³ que el virus tiene dificultades para atravesar el sistema de defensa del cerebro, la barrera hematoencefálica, y que no necesariamente ataca a las neuronas de manera significativa.

Una forma en que el SARS-CoV-2 podría estar accediendo al cerebro, dicen los expertos, es atravesando la mucosa olfativa, el revestimiento de la cavidad nasal, que bordea el cerebro. El virus se encuentra a menudo en la cavidad nasal, una de las razones por las que los trabajadores de la salud realizan pruebas de COVID-19 hisopando la nariz.

Aun así, "no hay una gran cantidad de virus en el cerebro", dice Spudich, coautor de una revisión de autopsias y otras pruebas que se publicó en línea en abril.⁴

Pero eso no significa que no esté infectando ninguna célula cerebral en absoluto.

Los estudios ahora sugieren que el SARS-CoV-2 puede infectar a los astrocitos, un tipo de célula que abunda en el cerebro y tiene muchas funciones. "Los astrocitos contribuyen mucho a la función normal del cerebro", incluido el suministro de nutrientes a las neuronas para que sigan funcionando, dice Arnold Kriegstein, neurólogo de la Universidad de California en San Francisco.



Los astrocitos son células en forma de estrella en el sistema nervioso central que realizan muchas funciones, incluida la provisión de nutrientes a las neuronas.

En una preimpresión publicada en enero, Kriegstein y sus colegas informaron⁵ que el SARS-CoV-2 infecta preferentemente a los astrocitos, sobre otras células cerebrales. Los investigadores expusieron al virus organoides cerebrales (estructuras en miniatura parecidas a un cerebro que se cultivan a partir de células madre en el laboratorio). El SARS-CoV-2 infectó casi exclusivamente a los astrocitos, sobre todas las demás células presentes.

Para reforzar estos estudios de laboratorio, un grupo que incluía a Daniel Martins-de-Souza, director de proteómica de la Universidad de Campinas en Brasil, informó⁶ en una preimpresión de febrero que había analizado muestras de cerebro de 26 personas que murieron con COVID-19. En los 5 cuyas células cerebrales mostraron evidencia de infección por SARS-CoV-2, el 66% de las células afectadas eran astrocitos.

Los astrocitos infectados podrían explicar algunos de los síntomas neurológicos asociados con el COVID-19, especialmente la fatiga, la depresión y la "niebla mental", que incluye confusión y olvidos, argumenta Kriegstein. "Es posible que este tipo de síntomas no refleje el daño neuronal, pero podría reflejar disfunciones de algún tipo. Eso podría ser consistente con la vulnerabilidad de los astrocitos."

Los astrocitos pueden ser vulnerables incluso si no están infectados por el virus. Un estudio publicado el 21 de junio⁷ comparó los cerebros de 8 personas fallecidas que tenían COVID-19 con los cerebros de 14 controles. Los investigadores no encontraron rastros de SARS-CoV-2 en los cerebros de las personas infectadas, pero sí encontraron que la expresión genética se había visto afectada en algunos astrocitos, que no funcionaban correctamente.

Dados todos estos hallazgos, los investigadores quieren saber cuántas células cerebrales deben estar infectadas o dañadas para causar síntomas neurológicos, dice Ricardo Costa, fisiólogo de Louisiana State University Health, en Shreveport, cuyo equipo está estudiando los efectos del SARS-CoV-2 en las células cerebrales.

Desafortunadamente, probablemente no haya una respuesta simple, dice Kriegstein, señalando que las células, incluidas las neuronas, en algunas regiones del cerebro causarán más disfunción que otras, si se dañan.

Bloqueo del flujo sanguíneo

También se ha acumulado evidencia de que el SARS-CoV-2 puede afectar al cerebro al reducir el flujo sanguíneo hacia él, lo que afecta la función de las neuronas y, en última instancia, las mata.

Los pericitos son células que se encuentran en pequeños vasos sanguíneos, llamados capilares en todo el cuerpo, incluso en el cerebro. Una preimpresión de febrero informó que el SARS-CoV-2 podría infectar células similares a los pericitos en los organoides cerebrales.⁸

En abril, David Attwell, neurocientífico de la University College London, y sus colegas publicaron un preimpreso que mostraba evidencia de que el SARS-CoV-2 puede afectar el comportamiento de los pericitos.⁹ Los investigadores observaron que, en rebanadas de cerebro de hámster, el SARS-CoV-2 bloquea el funcionamiento de los receptores en los pericitos, lo que hace que los capilares del tejido se contraigan. "Resulta que este es un gran efecto," dice Attwell.

Es un estudio "realmente genial", dice Spudich. "Podría ser algo que esté determinando algunas de las lesiones permanentes que vemos, algunos de estos accidentes cerebrovasculares de vasos pequeños".

Attwell sugiere que los medicamentos utilizados para tratar la presión arterial alta, que implica la restricción de los vasos sanguíneos, podrían ser útiles en algunos casos de COVID-19. Actualmente, dos ensayos clínicos están investigando el efecto del medicamento para la presión arterial losartán, para tratar la enfermedad.

Mal funcionamiento inmunológico

También existe una creciente evidencia de que algunos síntomas y daños neurológicos son el resultado de la reacción exagerada del propio sistema inmunológico del cuerpo e incluso de fallas después de encontrarse con el coronavirus.

En los últimos 15 años, ha quedado claro que, en respuesta a la infección, el sistema inmunológico de algunas personas produce inadvertidamente "autoanticuerpos" que atacan su propio tejido, dice Harald Prüss, neuroinmunólogo del Centro Alemán de Enfermedades Neurodegenerativas en Berlín. Esto puede causar afecciones a largo plazo como la neuromielitis óptica, en la que las personas experimentan síntomas como pérdida de la visión y debilidad en las extremidades. En una revisión publicada en mayo,¹⁰ Prüss resumió la evidencia de que estos autoanticuerpos pueden atravesar la barrera hematoencefálica y contribuir a trastornos neurológicos que van desde el deterioro de la memoria hasta la psicosis.

Esta vía también podría operar en el COVID-19. En un estudio publicado el año pasado,¹¹ Prüss y sus colegas aislaron anticuerpos contra el SARS-CoV-2 en las personas, y encontraron uno que era capaz de proteger a los hámsteres de la infección y del daño pulmonar. El objetivo era crear nuevos tratamientos. Pero los investigadores encontraron que algunos de estos anticuerpos podían unirse al tejido cerebral, sugiriendo que podría dañarlo. "Estamos actualmente tratando de probarlo clínica y experimentalmente," dijo Prüss.

En un segundo papel, publicado en diciembre último, un equipo que incluyó a Prüss estudió la sangre y el líquido cefalorraquídeo de 11 personas críticamente enfermas con COVID-19, todos con síntomas neurológicos.¹² Todos habían producido anticuerpos capaces de unirse a las neuronas. Y hay evidencia que el dar a los pacientes inmunoglobulinas intravenosas, otro tipo de anticuerpo, para suprimir la acción dañina de los autoanticuerpos, es "muy útil", dijo Prüss.

Estas vías (astrocitos, pericitos, autoanticuerpos), no son mutuamente excluyentes, y probablemente no sean las únicas: es probable que las personas con COVID-19 experimenten síntomas neurológicos por una gran variedad de razones. Prüss dice una cuestión clave es saber que proporción de los casos es causada por cada una de estas vías. "Esto será determinante en el tratamiento," él dice.

Referencias

1. Chou, S. H.-Y. *et al.* *JAMA Netw. Open* **4**, e2112131 (2021).
2. Douaud, G. *et al.* Preprint at medRxiv <https://doi.org/10.1101/2021.06.11.21258690> (2021).

3. Serrano, G. E. *et al.* Preprint at medRxiv <https://doi.org/10.1101/2021.02.15.21251511> (2021).
4. Farhadian S. F., Seilhean, D. & Spudich, S. *Curr. Opin. Neurol.* **34**, 417–422 (2021).
5. Andrews, M. G. *et al.* Preprint bioRxiv <https://doi.org/10.1101/2021.01.17.427024> (2021).
6. Crunfli, F. *et al.* Preprint medRxiv <https://doi.org/10.1101/2020.10.09.20207464> (2021).
7. Yang, A. C. *et al.* *Nature* <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03710-0> (2021).
8. Wang, L. *et al.* Preprint at bioRxiv <https://doi.org/10.1101/2021.02.09.430349> (2021).
9. Hirunpattarasilp, C. *et al.* Preprint bioRxiv <https://doi.org/10.1101/2021.04.01.438122> (2021).
10. Prüss, H. *Nature Rev. Immunol.* <https://doi.org/10.1038/s41577-021-00543-w> (2021).
11. Kreye, J. *et al.* *Cell* **183**, 1058–1069.e19 (2020).
12. Franke, C. *et al.* *Brain Behav. Immun.* **93**, 415–419 (2021).

Traducción: Ramiro Heredia (ramiroherediamd@gmail.com)
