

TRABAJO FIN DE GRADO

EL NERVIO OLFATORIO COMO VÍA DE
ENTRADA DE INFECCIONES VIRALES AL SNC

THE OLFACTORY NERVE AS A PATHWAY TO
ENTRY OF VIRAL INFECTIONS TO CNS

Autora

María Ángeles Orte Sáenz

Director

Dr. Francisco Javier Gracia Llanes

Facultad de Medicina

Departamento de Anatomía e Histologías Humanas

Junio 2023

ÍNDICE DE CONTENIDO

1. RESUMEN	1
2. ABSTRACT	2
3. ABREVIATURAS	3
4. INTRODUCCIÓN	4
4.1. EL NERVIO OLFATORIO	4
4.2. EL SISTEMA OLFATORIO Y LA OLFACCIÓN	4
4.2.1. FUNCIONES DEL SISTEMA OLFATORIO	5
4.2.2. ANATOMÍA Y FISIOLOGÍA DEL SISTEMA OLFATORIO	5
4.2.2.1. Mucosa Olfatoria	5
4.2.2.2. Bulbo Olfatorio	7
4.2.2.3. Recorrido Central del Tracto Olfatorio	8
4.2.3. ALTERACIONES DE FUNCIONES OLFATORIAS	9
4.3. VIRUS NEUROTROPICOS CON CAPACIDAD INFECTIVA DEL SNC Y SU RELACIÓN CON EL NERVIO OLFATORIO	9
5. OBJETIVOS DEL TRABAJO	12
5.1. OBJETIVO GENERAL	12
5.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	12
6. MATERIAL Y MÉTODOS	13
6.1. DISEÑO	13
6.2. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA	13
6.3. SELECCIÓN DE LA INFORMACIÓN	13
6.3.1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN	13
6.3.2. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	13
6.4. EXTRACCIÓN DE DATOS	14
6.5. ANÁLISIS DE DATOS	14
6.6. GESTOR BIBLIOGRÁFICO	14
7. DESARROLLO	15
7.1. VIRUS DEL HERPES SIMPLE TIPO 1	15
7.1.1. CARACTERÍSTICAS GENERALES	15
7.1.2. MANIFESTACIONES CLÍNICAS	15



7.1.3. MECANISMO DE ENTRADA Y SU RELACIÓN CON EL NERVIO OLFATORIO	16
7.1.4. TRATAMIENTO	19
7.2. CITOMEGALOVIRUS	19
7.2.1. CARACTERÍSTICAS GENERALES	19
7.2.2. MANIFESTACIONES CLÍNICAS	20
7.2.3. MECANISMO DE ENTRADA Y SU RELACIÓN CON EL NERVIO OLFATORIO	20
7.2.4. TRATAMIENTO	23
7.3. VIRUS INFLUENZA	24
7.3.1. CARACTERÍSTICAS GENERALES	24
7.3.2. MANIFESTACIONES CLÍNICAS	25
7.3.3. MECANISMO DE ENTRADA Y SU RELACIÓN CON EL NERVIO OLFATORIO	25
7.3.4. TRATAMIENTO	27
8. CONCLUSIONES	29
9. BIBLIOGRAFÍA	31

1. RESUMEN

El sistema nervioso central (SNC) es esencial para coordinar y regular los procesos corporales. Las enfermedades que lo afectan pueden ser graves y potencialmente mortales, especialmente cuando son causadas por virus. Existen distintos virus, denominados neurotrópicos, que pueden infectar a células del sistema nervioso periférico y alcanzar el SNC. Entre los virus neurotrópicos destacan los virus: de la inmunodeficiencia humana, del herpes, del papiloma humano, el poliovirus, el de la rabia y el del Nilo Occidental.

Los pares craneales, incluyendo el nervio olfatorio (NO), se han identificado como posibles vías de entrada para virus neurotrópicos que pueden causar infecciones en el SNC. El NO es el único par craneal en contacto directo con el exterior, lo que lo convierte en una posible puerta de entrada para patógenos. Se ha demostrado que algunos virus pueden replicarse en las células del epitelio olfatorio (EO) y migrar a través del NO hacia el SNC utilizando la vía olfatoria. Entre los virus que pueden infectar el SNC por el NO se encuentran el virus herpes simple tipo 1 (VHS-1), el citomegalovirus (CMV) y el virus influenza A. Estos virus tienen la capacidad de mantenerse en el organismo durante largos períodos de tiempo, a menudo de forma asintomática o con síntomas leves. Esto permite que se propaguen y se mantengan en la población, dando lugar a una alta prevalencia. Además, dada su relevancia clínica y la abundante literatura científica disponible, permite una comparación entre estos virus neurotrópicos y la identificación de los mecanismos comunes o distintivos de la infección.

Asimismo, con el propósito de aportar una revisión actualizada sobre el VHS-1, el CMV y el virus influenza A, se han analizado los mecanismos empleados en la infección, la propagación, el tratamiento y los nuevos enfoques terapéuticos.

PALABRAS CLAVE

Nervio olfatorio

Virus neurotrópicos

Sistema Nervioso Central

Sistema olfatorio

Olfacción

Epitelio olfatorio

Virus herpes simple tipo 1

Citomegalovirus

Virus influenza

2. ABSTRACT

The central nervous system (CNS) is essential for coordinating and regulating bodily processes. Diseases affecting it can be serious and life-threatening, especially when caused by viruses. Different viruses, called neurotropic viruses, can infect cells of the peripheral nervous system and reach the CNS. Neurotropic viruses include human immunodeficiency virus, herpesvirus, human papillomavirus, poliovirus, rabies virus and West Nile virus.

Cranial nerves, including the olfactory nerve (ON), have been identified as potential entry routes for neurotropic viruses that can cause CNS infections. The ON is the only cranial nerve in direct contact with the outside environment, making it a potential gateway for pathogens. It has been shown that some viruses can replicate in olfactory epithelial (OE) cells and migrate through the ON into the CNS using the olfactory pathway. Viruses that can infect the CNS via the NO include herpes simplex virus type 1 (HSV-1), cytomegalovirus (CMV) and influenza A virus. These viruses have the ability to remain in the body for long periods of time, often asymptomatic or with mild symptoms. This allows them to spread and remain in the population, resulting to a high prevalence. Additionally, given their clinical relevance and the abundant scientific literature available, it allows a comparative analysis of these neurotropic viruses and the identification of common or distinctive mechanisms of infection.

Furthermore, in order to provide an updated review on HSV-1, CMV and influenza A virus, the mechanisms involved in infection, spread, treatment and new therapeutic approaches have been analyzed.

KEY WORDS

Olfactory nerve

Neurotropic virus

Central Nervous System

Olfactory system

Olfaction

Olfactory epithelium

Herpes Simplex Virus Type 1

Cytomegalovirus

Influenza virus

3. ABREVIATURAS

ADN: ácido desoxirribonucleico

ARN: ácido ribonucleico

ARNm: ácido ribonucleico mensajero

ARNv: ácido ribonucleico viral

ATP: adenosín trifosfato

BO: bulbo olfatorio

CMV: citomegalovirus

CMVm: citomegalovirus murino

EEUU: Estados Unidos

EGFR: factor de crecimiento epidérmico

EO: epitelio olfatorio

GB: glándulas de Bowman

HA: hemaglutinina

HCF-1: factor celular hospedador 1

HSPG: proteoglicanos de heparán sulfato

LSD1: desmetilasa específica de lisina 1

NA: neuraminidasa

NC: nucleocápside

NO: nervio olfatorio

NP: nucleoproteína

NRO: neurona receptora olfatoria

OBP: odorante-binding proteins (proteína fijadora de odorante)

Oct1: proteína de unión al octámero 1

PDGFR- α : factor de crecimiento derivado de plaquetas- α

RO: receptor olfatorio

SNC: Sistema Nervioso Central

SNP: Sistema Nervioso Periférico

TK: enzima timidina quinasa

TNF- α : factor de necrosis tumoral α

VEB: virus del Epstein-Barr

VHS: virus del herpes simple

VIH: virus inmunodeficiencia humana

VVZ: virus del herpes zóster (*varicella zoster virus*)

4. INTRODUCCIÓN

El Sistema Nervioso Central (SNC) es la parte del sistema nervioso que coordina y regula todos los procesos corporales del organismo. Por este motivo, las infecciones que afectan al SNC pueden ser graves y potencialmente mortales, especialmente cuando son causadas por virus neurotrópicos, los cuales tienen una alta afinidad por las células nerviosas ¹.

Los pares craneales, también llamados nervios craneales, se han identificado como una vía de entrada para ciertos virus que pueden causar infecciones en el SNC. El nervio olfatorio (NO) es el único par craneal que se encuentra en contacto directo con el exterior, lo que le convierte en una posible puerta de entrada para patógenos respiratorios. Además, se ha demostrado que algunos virus pueden replicarse en las células del epitelio olfatorio y migrar por el NO hasta el SNC ^{2,3}. Por lo tanto, es necesario comprender la anatomía y los mecanismos que permiten la entrada de virus al SNC a través del NO.

4.1. EL NERVIO OLFATORIO

El NO es el primer par craneal, responsable de la detección y transmisión de los estímulos olfatorios al cerebro. El NO presenta características especiales, en comparación con otros nervios craneales. Está formado solamente por fibras nerviosas sensoriales aferentes y no converge al tronco encéfalo como la mayoría de nervios craneales.

El NO está compuesto por axones amielínicos de las neuronas receptoras olfatorias (NRO), ubicadas en el epitelio olfatorio, que se agrupan formando haces. Estos haces atraviesan la lámina cribosa del hueso etmoides y alcanzan el bulbo olfatorio (BO). Desde el BO, y por el tracto olfatorio, la información olfatoria llega a la corteza primaria ^{4,5}. La principal función del NO es detectar los olores y posteriormente transmitir la información sensorial al cerebro, donde será procesada. El conjunto de estructuras por las que pasa y se procesa la información olfatoria es lo que se conoce como sistema olfatorio ⁶.

4.2. EL SISTEMA OLFATORIO Y LA OLFACCIÓN

El sentido del olfato es complejo debido a que se relaciona con el procesamiento de la información sensorial, la memoria, la emoción y el comportamiento. El proceso de la olfacción se inicia cuando las sustancias odoríferas, formadas por moléculas volátiles vaporizadas, alcanzan las fosas nasales donde se disuelven en la mucosa olfatoria.

El sistema olfatorio se encarga de procesar la información olfatoria, percibida a través de los receptores olfatorios (RO) de las neuronas ubicadas en la cavidad nasal. Esta información es inicialmente analizada por el BO y posteriormente transmitida a otras áreas del SNC para su interpretación ^{7,8}.

4.2.1. FUNCIONES DEL SISTEMA OLFATORIO

El sistema olfatorio es una de las formas más antiguas de detección de señales químicas, que permite a los organismos percibir y analizar el ambiente en el que se encuentra. Aunque en los seres humanos el sentido del olfato es a menudo subestimado en comparación con otros sentidos, es fundamental en la comunicación social, la identificación de alimentos y la evitación de peligros potenciales. El sistema olfatorio tiene múltiples funciones, que van desde la preservación de la vida hasta la detección precoz de algunas enfermedades. En el ser humano, las funciones más importantes del olfato están relacionadas con ^{7,9}:

- Preservación y supervivencia. Tiene la capacidad de percibir olores con características potencialmente dañinas y nocivas, pudiendo alertar sobre la presencia de sustancias tóxicas, nocivas y material en descomposición, permitiendo así evitar el peligro.
- Reforzar la memoria. Para el ser humano es más fácil recordar eventos cuando estos se encuentran asociados a un olor en particular.
- Modificación de la conducta. Los olores tienen la capacidad de cambiar el estado de ánimo de una persona, ya que tienen la capacidad de alterar las emociones y, por ende, el comportamiento de la persona.
- Detección precoz de enfermedades. En la esquizofrenia y en las enfermedades neurodegenerativas, como en el Alzheimer y el Parkinson, los pacientes sufren, en un estadio muy precoz de la enfermedad, una disminución de la capacidad olfatoria.

4.2.2. ANATOMÍA Y FISIOLOGÍA DEL SISTEMA OLFATORIO

El sistema olfatorio consta de varias estructuras anatómicas y procesos fisiológicos complejos que trabajan en conjunto para lograr procesar y transmitir la información olfatoria. Estas estructuras incluyen la mucosa olfatoria, el BO, el tracto olfatorio y el córtex olfatorio ¹⁰.

4.2.2.1. MUCOSA OLFATORIA

La mucosa olfatoria es el lugar donde se detectan los olores y se ubica en la parte superior de la cavidad nasal, por encima de los cornetes superiores. Cubre la región correspondiente a la lámina cribosa del hueso etmoides y la parte superior del tabique nasal. La superficie de la mucosa olfatoria es relativamente pequeña, cubriendo un área aproximada de 5-10 cm² en los seres humanos adultos ^{11,12}.

La mucosa olfatoria se divide en dos estructuras: el epitelio olfatorio (EO) y la lámina propia. El EO es la capa más superficial de la mucosa y, al igual que el epitelio respiratorio, es de tipo cilíndrico, pseudoestratificado y ciliado. Está compuesto principalmente por tres tipos celulares: las NRO, las células sustentaculares y las células basales (fig. 1). Junto a estas células también se sitúan de los conductos finales de las glándulas de Bowman (GB). En la lámina propia se encuentra la porción secretora de las GB, paquetes de axones olfatorios procedentes de las NRO y vasos sanguíneos ^{12,13}.

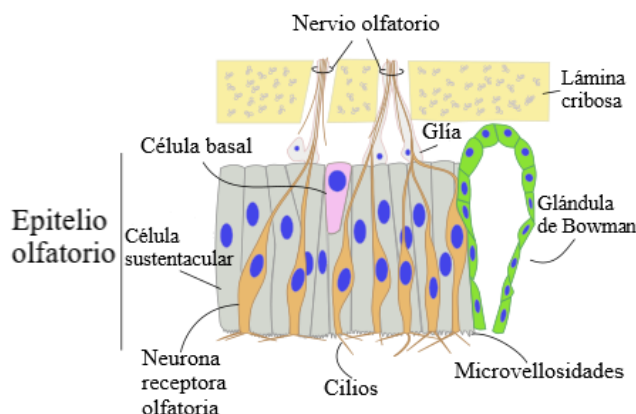


Figura 1. Organización y tipos celulares de la mucosa olfatoria. Modificado de ¹⁴.

Las NRO son neuronas bipolares que tienen la función de detectar y transducir los estímulos químicos. La parte apical se sitúa en la superficie del EO y tiene forma de botón (vesícula olfatoria o botón olfatorio) con 10-20 cilios modificados. La parte basal de la célula forma un axón, y varios de estos axones se agrupan en pequeños haces amielínicos que forman el NO. Los haces del nervio atraviesan la lámina cribosa del hueso etmoides y las meninges hasta que alcanzan los glomérulos olfatorios del BO en el SNC. Las NRO, a diferencia de la mayoría de las células nerviosas, se reemplazan cada 30-60 días y pueden proliferar en la vida adulta ^{15,16}.

Las células sustentaculares acompañan a las NRO. Son células cilíndricas y alargadas que se extienden a través del EO y presentan microvellosidades apicales ¹⁵. Estas células regulan y mantienen el medio iónico apropiado para la transducción de señales y contribuyen a la secreción de moco junto con las glándulas olfatorias ¹³. Además, las células sustentaculares producen y secretan proteínas que forman parte del moco, como las proteínas fijadoras de odorantes (OBP). Estas proteínas se unen a las sustancias odoríferas y conduce los complejos formados a los receptores de las NRO para su detección ¹⁷.

Por último, las células basales, son células madre multipotentes que se encuentran en la capa basal del EO. Son capaces de diferenciarse en varios tipos de células del epitelio, incluyendo las NRO y las células sustentaculares. Estas células son fundamentales en el proceso de regeneración del EO después de una lesión o exposición a sustancias tóxicas ^{18,19}.

En la lámina propia de la mucosa olfatoria, encontramos axones de las NRO, tejido conectivo, vasos sanguíneos y las GB ²⁰. Estas glándulas son estructuras tubuloalveolares ramificadas de tipo seroso, con abertura en la superficie del EO, que secretan moco para disolver las moléculas odoríferas ²¹. La secreción mucosa está regulada por el sistema nervioso vegetativo, que controla la secreción de las células de sostén y las GB, así como la sensibilidad de las NRO ⁷. La capa de moco se compone de una solución de inmunoglobulinas (IgA, IgM e IgG), mucopolisacáridos, proteínas antimicrobianas (lactoferrina y lisozima), OBP y otras sustancias ¹⁶. Entre las funciones del moco se encuentran la inactivación de bacterias, virus y tóxicos que son inhalados, y el transporte y modificación de diferentes estímulos olfatorios ^{22,23}.

El proceso de percepción de las sustancias odoríferas comienza en las NRO. Estas neuronas sensoriales tienen cilios modificados con receptores acoplados a proteínas G (fig. 2). La unión de las sustancias odoríferas a los RO se ve facilitada por las OBP secretadas por las células sustentaculares. Las OBP se unen específicamente a las sustancias odoríferas y las transporta a través de la capa de moco del EO, aumentando la probabilidad de que los odorantes lleguen a los RO y se unan a ellos. Cuando se unen, se produce la activación del RO que inicia una cascada de señalización intracelular ^{17,24,25}.

La información química captada por los RO debe ser transformada en un potencial de acción que se propaga desde los cilios hacia el axón de las NRO ^{10,26}. Cuando las sustancias odoríferas se unen a sus receptores de membrana, se produce una fase inicial o despolarizante que activa la proteína G y desencadena la liberación de la subunidad α del trímero formado por las subunidades α , β y γ ^{7,10}. La subunidad α , a su vez, activa la enzima denominada adenilciclase, que cataliza el proceso de conversión de ATP en AMP cíclico (segundo mensajero) y pirofosfato (fig. 2). Este último abre los canales iónicos dependientes de AMP cíclico en la membrana celular, permitiendo la entrada de iones de sodio y calcio. El aumento de calcio intracelular desplaza el potencial de membrana hacia valores menos negativos y produce su despolarización ^{10,27,28}.

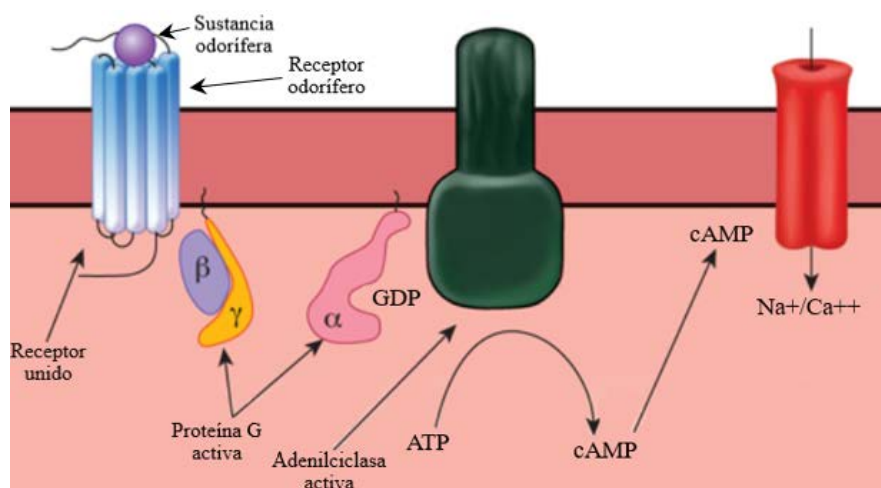


Figura 2: Transducción de señales en un receptor olfatorio: proceso activado. Modificado de ¹⁰

La despolarización, que ocurre en los cilios, se propaga hacia la protuberancia, dendritas y soma, hasta llegar al cono axonal de las NRO. Una vez que el potencial alcanza el cono axonal, se genera un potencial de acción gracias a la activación de canales de sodio dependientes de voltaje. Este potencial de acción viajará hacia los glomérulos del BO por el NO ^{10,27,28}.

4.2.2.2. BULBO OLFATORIO

El BO es la primera estructura de relevo de la información olfatoria en el SNC y donde se procesa, por primera vez, la información olfatoria. Los bulbos son unas pequeñas estructuras vesiculares pares, formados por diferentes capas de células ^{29,30}. Una vez que los axones del NO penetran en el BO, alcanzan unas estructuras esféricas, denominados glomérulos olfatorios, en la capa más superficial. En

los glomérulos se produce el relevo sináptico entre el NO y las células principales (mitrales y empenachadas) del BO. Las células principales están moduladas por diversos tipos de interneuronas propias del BO. Posteriormente, las células principales transmiten la información, mediante el tracto olfatorio, a la corteza olfatoria primaria^{31,32}.

4.2.2.3. RECORRIDO CENTRAL DEL TRACTO OLFATORIO

El tracto olfatorio se dirige hacia la corteza olfatoria alcanzando diferentes áreas del SNC (fig. 3). Dependiendo de la estructura cerebral, se lleva a cabo una o varias funciones diferentes.

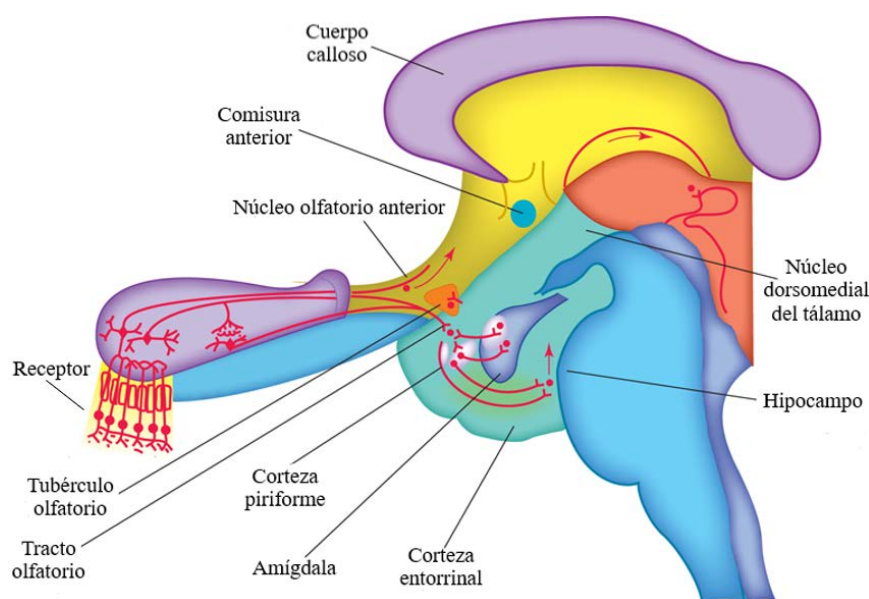


Figura 3: Áreas de proyección del sistema olfatorio en el SNC. Modificado de ⁷

Todas las regiones cerebrales que reciben información directa desde los BO forman la corteza olfatoria primaria. Estas estructuras incluyen el núcleo olfatorio anterior, el tubérculo olfatorio, el complejo amigdalino, la corteza piriforme y la corteza entorrinal. El núcleo olfatorio anterior se encuentra en la base del tracto olfatorio. Está formado por un grupo de neuronas que proyectan sus axones, a través de la comisura anterior, al núcleo olfatorio contralateral. Dicha conexión interbulbar permite el procesamiento interhemisférico de los olores. La información continúa por el tubérculo olfatorio que es un centro de procesamiento multisensorial y desempeña un papel en la cognición de la recompensa. Finalmente, la corteza entorrinal se encargará del almacenamiento de la memoria de los olores y sus neuronas proyectan al hipocampo^{7,10,33}.

Proyecciones procedentes desde estructuras primarias convergen en las regiones denominadas corteza olfatoria secundaria, que comprende la corteza orbitofrontal, el subnúcleo adicional de la amígdala, el hipotálamo, la ínsula, el tálamo dorsomedial y el hipocampo. La amígdala, por ejemplo, es la mediadora de las emociones que se asocian a los olores y envía fibras que conectan con estructuras del hipotálamo para evocar respuestas conductuales y neuroendocrinas asociadas con un olor¹³.

4.2.3. ALTERACIONES DE FUNCIONES OLFATORIAS

Las alteraciones de las funciones olfatorias se deben a cambios en la capacidad de percibir olores. Estas pueden ser por lesiones en cualquier punto del sistema olfatorio y ser temporales o permanentes. Las causas pueden ser diversas, como enfermedades del sistema nervioso, infecciones, lesiones, fármacos, envejecimiento y exposición a sustancias tóxicas. Las alteraciones olfatorias más comunes son la anosmia, que es la pérdida total del sentido del olfato, y la hiposmia, que es la disminución parcial de la capacidad olfatoria. Estas alteraciones pueden afectar a la calidad de vida de las personas y su capacidad para detectar peligros, como humo o gases tóxicos ³⁴.

La alteración del sentido del olfato es un síntoma común en algunas infecciones, especialmente en las virales. Algunos de los virus que pueden afectar a la capacidad olfatoria incluyen el virus de la gripe, el virus sincitial respiratorio, el virus del herpes simple y los coronavirus. Estos virus, además, pueden alcanzar el SNC por el NO produciendo un daño severo al organismo ^{35,36}.

4.3. VIRUS NEUOTRÓPICOS CON CAPACIDAD INFECTIVA DEL SNC Y SU RELACIÓN CON EL NERVIOL OLFATORIO

Los virus neurotrópicos son aquellos que tienen la capacidad de infectar el SNC y periférico (SNP) de los animales y los seres humanos. La afinidad de los virus neurotrópicos por el SNC varía según el tipo de virus. Algunos virus tienen una alta afinidad por el SNC y pueden causar una infección grave y potencialmente mortal, mientras que otros tienen una afinidad menor y pueden causar síntomas más leves o incluso ser asintomáticos. Esta afinidad se debe a la capacidad del virus para infectar y replicarse en células nerviosas y gliales ³⁸.

Los virus neurotrópicos también pueden infectar células no nerviosas, como las células epiteliales del tracto respiratorio y luego diseminarse al SNC a través de nervios periféricos o por vía hematogena³⁷. Todo ello está determinado por una combinación de factores virales y celulares. Los factores virales incluyen la capacidad del virus para unirse a receptores específicos en las células nerviosas, la habilidad para evadir el sistema inmunológico y la capacidad de replicarse dentro de las células nerviosas. Los factores celulares, por contra, incluyen la expresión de los receptores de entrada del virus en las células nerviosas y la capacidad del SNC para producir una correcta respuesta inmunológica ³⁸.

Los virus neurotrópicos son muy diversos. Destacan, entre otros, el virus de inmunodeficiencia humana (VIH-1 y VIH-2), el virus del herpes simple (VHS-1 y VHS-2), el virus del papiloma humano, el virus del herpes zóster (*varicella zoster virus*, VVZ), el virus del Epstein-Barr (VEB), el citomegalovirus (CMV), el poliovirus, el virus de la rabia y el virus del Nilo Occidental ³⁹.

Algunos virus neurotrópicos (VIH-2, VHS-6, VEB y CMV) se relacionan con enfermedades neurodegenerativas. Esto se debe a la alta coincidencia de péptidos presentes en los virus con antígenos presentes en el cerebro humano de personas enfermas. Estos antígenos están asociados, por ejemplo,

con enfermedades como la esclerosis lateral amiotrófica, la enfermedad de Huntington o la enfermedad de Parkinson ⁴⁰.

Los virus neurotrópicos utilizan diferentes mecanismos de entrada para infectar el SNC. Uno de los mecanismos comunes es la transmigración de células infectadas a través de la barrera hematoencefálica. Los virus pueden infectar primero células periféricas como linfocitos T, células dendríticas y macrófagos, para luego migrar al encéfalo transportando el virus. Por ejemplo, el VIH puede infectar linfocitos T CD4+ y luego, cruzar la barrera hematoencefálica y propagarse por el SNC ^{41,42}.

Otro mecanismo de entrada de los virus es la infección directa de las células del SNC. El virus del herpes puede infectar las células nerviosas periféricas y luego viajar hacia el cerebro a través de esos nervios periféricos. Una vez en el cerebro, el virus puede infectar a otras neuronas y células gliales ^{43,44}.

El virus de la rabia, también puede aprovechar receptores situados en la membrana de las células nerviosas para alcanzar el SNC. El virus de la rabia utiliza los receptores colinérgicos acoplados a proteína G para ingresar en las células nerviosas y luego viajar al cerebro ⁴⁵. Otros virus como el del sarampión y el de la encefalitis japonesa también pueden usar receptores de membrana, como el receptor de la LDL (lipoproteínas de baja densidad), para infectar a células nerviosas ⁴⁶.

Además de estos mecanismos de entrada, algunos virus neurotrópicos, como el VHS, el CMV, el virus influenza, el virus del Nilo Occidental y el virus de la encefalitis equina del Este, aprovechan el NO para alcanzar el cerebro ^{46,47}. El NO puede ser una ruta de entrada particularmente eficiente para los virus neurotrópicos, ya que el EO es más permeable que la barrera hematoencefálica. Además, los virus que utilizan esta ruta de entrada consiguen evadir la respuesta inmunológica del huésped y propagarse rápidamente a través del SNC, lo que puede provocar una enfermedad neurológica todavía más grave ⁴⁸.

Los mecanismos de entrada de los virus neurotrópicos que utilizan el NO como vía de entrada al SNC, no se conocen con claridad. Sin embargo, se cree que estos virus pueden infectar las células del EO a través de diferentes mecanismos de entrada como: la endocitosis mediada por receptor, la fusión de membranas y la traslocación directa a través de canales iónicos ⁴⁹.

El virus neurotrópico más conocido que utiliza el NO como vía de entrada es el VHS. El VHS es un virus de la familia *Herpesviridae* que causa una variedad de enfermedades, incluyendo herpes labial, herpes genital y encefalitis herpética. La encefalitis herpética es una enfermedad grave que puede causar daño cerebral permanente e incluso la muerte si no se trata adecuadamente. Se ha demostrado que el VHS se replica en las NRO y se transporta a través del NO hasta el SNC ^{47,50}. Este virus utiliza la endocitosis mediada por receptor para entrar en las células del EO ⁴⁶.

Por otro lado, el virus de la encefalomiелitis equina del Este utiliza la translocación directa a través de canales iónicos para entrar en las células del EO ⁵¹. Una vez que los virus entran en las células del

EO, pueden replicarse y luego viajar a través del NO hacia el SNC utilizando las proteínas de transporte axonal (kinesinas y dineínas). La velocidad de transporte axonal de los virus neurotrópicos puede variar dependiendo del tipo de virus, de las proteínas de transporte axonal que utilizan, del estado de la célula huésped e incluso de la inflamación y de la presencia de anticuerpos ⁵².

El conocimiento de los virus neurotrópicos que utilizan el NO como vía de entrada al SNC puede ser significativo para el diagnóstico y el tratamiento de enfermedades neurológicas causadas por estos virus. Por ejemplo, en pacientes con encefalitis de etiología desconocida, la enfermedad podría estar causada por los virus que utilizan la vía olfatoria como entrada al SNC ^{48,53,54}.

Por tanto, la presencia de virus neurotrópicos, que alcanzan el SNC, puede alterar la salud de las personas gravemente. Un ejemplo de esto es la infección congénita por CMV, que provoca infecciones fetales, y sin embargo se desconocen los mecanismos implicados en su propagación por la vía olfatoria^{55,56}. De este modo, es necesaria una revisión que proporcione un marco de referencia sobre los principales virus neurotrópicos que utilizan el NO como vía de entrada al SNC y cuáles son los mecanismos utilizados en la infección y propagación lo que puede proporcionar pistas sobre cómo tratar o prevenir la enfermedad.

5. OBJETIVOS DEL TRABAJO

5.1. OBJETIVO GENERAL

- Realizar una revisión bibliográfica sobre los principales virus que utilizan el NO como vía de entrada al SNC

5.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Identificar los principales virus neurotrópicos que acceden mediante la vía olfatoria al SNC.
- Analizar los mecanismos de entrada y transporte viral en las células del NO.
- Revisar las posibles implicaciones clínicas y terapéuticas de las infecciones virales causadas por virus neurotrópicos.

6. MATERIAL Y MÉTODOS

6.1. DISEÑO

Se ha realizado una revisión bibliográfica que proporcione un marco de referencia sobre los virus neurotrópicos que utilizan el NO como vía de entrada al SNC, cuáles son los mecanismos utilizados en la infección y propagación, el tratamiento actual y el desarrollo de nuevas terapias. En esta revisión se incluyen revisiones sistemáticas, tesis doctorales, artículos y estudios científicos.

6.2. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Se han empleado las bases de datos Pubmed, Web of Science, Dialnet, ScienceDirect, Scielo, Cochrane, ClinicalKey, Alcorze y Google Académico, en la búsqueda de artículos publicados por autores internacionales y nacionales con respecto a actualizaciones sobre los virus neurotrópicos que utilizan el NO como vía de entrada al SNC.

Los tesauros introducidos en las bases de datos han sido: nervio olfatorio / olfactory nerve; infecciones virales / viral infections; virus neurotrópicos / neurotropic viruses; Sistema Nervioso Central / Central Nervous System; sistema olfatorio / olfactory system; olfacción / olfaction; virus herpes simple / herpes simplex virus; citomegalovirus / cytomegalovirus; virus influenza / influenza virus. Dichos términos fueron combinados con operadores booleanos como “y / and”; “o / or”; “no / not”.

6.3. SELECCIÓN DE LA INFORMACIÓN

6.3.1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Investigaciones y publicaciones de carácter científico con antigüedad menor a 20 años.
- Investigaciones y publicaciones a texto completo, en español e inglés.
- Investigaciones y publicaciones científicas de carácter institucional referentes a la salud.
- Investigaciones y publicaciones científicas con validez y evidencia que los sustente.
- Investigaciones y publicaciones científicas vinculadas con los objetivos de este estudio.

6.3.2. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Investigaciones y publicaciones de carácter científico con antigüedad mayor a 20 años o que no posean fecha de publicación.
- Investigaciones y publicaciones que no posean argumento científico (blogs, reportajes, artículos de prensa).
- Investigaciones y publicaciones sin relación con el tema de estudio o los objetivos de la investigación.
- Investigaciones y publicaciones relacionadas con SARS-CoV-2

6.4. EXTRACCIÓN DE DATOS

Tras la aplicación de los criterios de búsqueda y después de una lectura crítica, se seleccionan 108 fuentes bibliográficas.

6.5. ANÁLISIS DE DATOS

La información obtenida queda estructurada en tres partes de acuerdo a los virus neurotrópicos más destacados que utilizan el NO como vía de entrada al SNC que afectan a los seres humanos: el virus herpes simple tipo 1 (VHS-1), el citomegalovirus (CMV) y el virus influenza A.

La elección de estudiar el VHS-1, el CMV y el virus influenza se justifica por su prevalencia, su relevancia clínica y la abundante literatura científica disponible sobre su propagación por el SNC a través del NO. Además, su estudio permite una comparación entre diferentes virus neurotrópicos y la identificación de mecanismos comunes o distintivos de la neuroinvasión viral.

Por otro lado, la decisión de no profundizar en la infección causada por el SARS-CoV-2 se fundamenta en el rápido avance experimentado sobre la investigación relacionada con dicho virus desde su aparición en 2019, con numerosos estudios en curso y publicados sobre su propagación por el sistema nervioso. La investigación sobre el SARS-CoV-2 y su relación con el NO ha sido objeto de numerosos estudios recientes, lo que ha generado una abundancia de información disponible en la literatura científica. Por tanto, se considera más valioso centrar la revisión en infecciones virales neurotrópicas diferentes al SARS-CoV-2, con el fin de contribuir a la comprensión de otros virus y enriquecer el conocimiento existente en esta área.

6.6. GESTOR BIBLIOGRÁFICO

El gestor bibliográfico utilizado ha sido Mendeley.

7. DESARROLLO

Uno de los mecanismos por los cuales los virus neurotrópicos pueden llegar al SNC es a través del NO, que establece una conexión directa con el cerebro y sirve como vía de entrada para ciertas infecciones virales ⁵⁷. Entre la gran variedad de virus neurotrópicos que pueden afectar al ser humano, los patógenos más prevalentes entre la población humana son el VHS-1, el CMV y el virus influenza. Estos virus han sido ampliamente estudiados por su capacidad de producir trastornos neurológicos graves ⁴⁶.

7.1. VIRUS DEL HERPES SIMPLE TIPO 1

7.1.1. CARACTERÍSTICAS GENERALES

El VHS-1 es un virus neurotrópico perteneciente a la familia *Herpesviridae* y subfamilia *Alphaherpesvirinae* ⁵⁸. El virión de VHS-1 se caracteriza por contener ADN lineal de doble cadena y estar formado por una cápside icosaédrica rodeada por tegumento (una capa de proteínas recubre a la cápside) y una envoltura formada por poliaminas, lípidos y glicoproteínas ⁵⁹.

EL VHS-1 se une y entra en las células a través de las glicoproteínas virales de superficie gB, gC, gD y gH-gL. La unión consta de dos pasos: la interacción inicial de gC y/o gB con proteoglicanos de heparán sulfato (HSPG) en la superficie celular, y la unión secundaria (mediada por gD) a receptores como HVEM (“*herpes virus entry mediator*”) o nectina-1 y 2. Esta interacción activa gH-gL y gB, fusionando la envoltura viral con la membrana plasmática de la célula huésped. La glicoproteína viral gD determina el tropismo del VHS-1 y los cambios conformacionales en gD, al unirse a los receptores que inician la cascada de activación ⁵⁹.

Este virus posee la capacidad de infectar tanto a células epiteliales como a células nerviosas. Tras infectar las células epiteliales, el VHS-1 se propaga al SNP y entra en las neuronas ganglionares o sensoriales. Posteriormente establece una infección latente en los ganglios del trigémino, aunque también puede situarse en otras estructuras del SNC como el BO, el tronco encefálico o la corteza temporal. Durante la latencia, el virus permanece inactivo en el núcleo, se reprime la expresión de genes líticos y, mientras, se activan los genes asociados a la latencia ⁶⁰.

7.1.2. MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El VHS-1 tiene una prevalencia a nivel mundial del 67% en la población menor de 50 años. Puede causar infecciones orofaciales, como el herpes labial, que son las manifestaciones más frecuentes. Sin embargo, en casos más graves, el VHS-1 puede alcanzar el SNC y provocar una encefalitis herpética ⁶¹. El VHS-1 es el patógeno más común en encefalitis esporádicas en países desarrollados, representando el 50-75% de las causas virales identificadas ⁶².

La encefalitis herpética se presenta de forma aguda y se caracteriza por síntomas como fiebre, cefalea, convulsiones y alteraciones neurológicas. Es una infección necrosante aguda y focal localizada,

generalmente, en los lóbulos temporal y frontal del encéfalo. Incluso con un tratamiento precoz, la supervivencia es del 70% e incluye secuelas neurológicas de por vida ⁶³.

Las secuelas de la encefalitis herpética pueden manifestarse en forma de alteraciones cognitivas, motoras y conductuales. La gravedad y las características de las secuelas pueden variar de un individuo a otro y dependen de la extensión y la localización de la infección en el SNC, así como la prontitud del diagnóstico y el tratamiento. Un diagnóstico temprano y la administración oportuna de terapia antiviral adecuada pueden ayudar a minimizar el riesgo de secuelas y mejorar el pronóstico ⁶¹.

En un estudio del año 2010 de un paciente con lesiones por una encefalitis herpética, se observó la pérdida total de la función olfatoria ⁶⁴. Además, en otro estudio experimental en el año 2012, mostró también el caso de un paciente que sufría una disfunción olfatoria total tras padecer daños bilaterales en áreas del lóbulo temporal anterior y en la corteza orbitofrontal, causados por una encefalitis herpética por el VHS-1 ⁶⁵. Por tanto, además de las manifestaciones neurológicas asociadas con la encefalitis herpética, las disfunciones olfatorias, parciales o totales, son una de las posibles secuelas de esta infección ^{64,65}.

7.1.3. MECANISMO DE ENTRADA Y SU RELACIÓN CON EL NERVIO OLFATORIO

La entrada del virus en las células huésped se produce a través de una interacción específica entre las glicoproteínas virales (gB, gC, gD y el complejo gH/gL) y los receptores en las células diana, como HSPG, HVEM, nectina-1 y nectina-2. Después de replicarse en las células epiteliales, el VHS-1 penetra en las neuronas periféricas mediante la fusión de la envoltura viral y la membrana plasmática, mediada por la interacción entre la gD viral y el receptor nectina-1 de la neurona. Las cápsides virales utilizan el transporte axonal retrógrado para ingresar en las neuronas ganglionares, donde liberan su ADN viral y establecen la latencia (fig. 4). La eficiencia de la latencia puede verse afectada por el transporte ineficiente del activador transcripcional viral VP16 hacia la neurona. Esto se debe a que la transcripción inicial de los genes virales es activada por la proteína del tegumento VP16 necesaria para activar el ciclo lítico viral ^{63,66}.

Sin embargo, otros investigadores destacan otras proteínas virales, como las proteínas Us3 y Us9, implicadas en la propagación del virus a lo largo de las vías neurales, en la modificación de los mecanismos de transporte celular. Estos mecanismos moleculares son fundamentales para la replicación del VHS-1 en el BO, lo que permite su propagación en el SNC y la persistencia de la infección ^{44,66}.

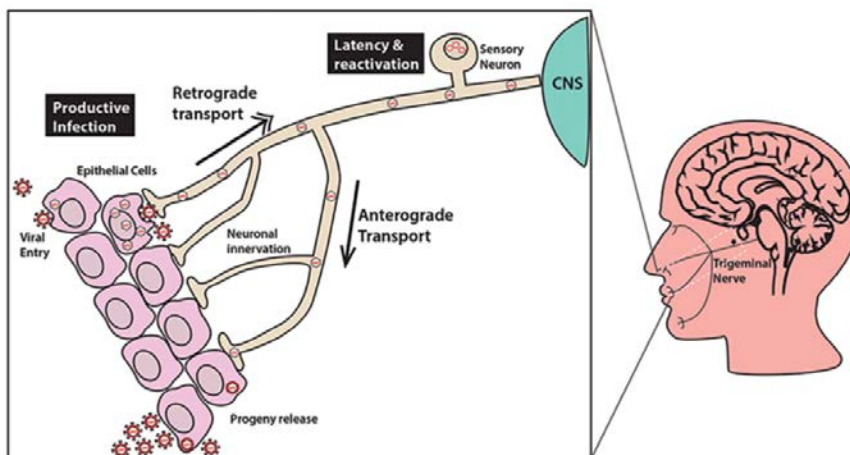


Figura 4. Infección productiva, latencia y reactivación del VHS-1 ⁵⁹

Durante la latencia, el ADN del VHS-1 episomal expresa los genes transcritos asociados a latencia y varios microARN, permaneciendo dentro del núcleo neuronal. Estos genes inhiben la replicación viral y pueden suprimir la apoptosis y, además, pueden estimular la reactivación viral. Según se ha observado, el estado latente del virus en las neuronas se produce por la acumulación de la proteína HCF-1 (factor celular hospedador 1) en el citoplasma neuronal. Esta proteína solamente se transporta al núcleo ante diversos estímulos, como fiebre, estrés emocional, desequilibrio hormonal, exposición a rayos UV, trauma e inmunosupresión, de modo que logran reactivar el virus latente en los ganglios infectados (fig. 5) ^{59,66}.

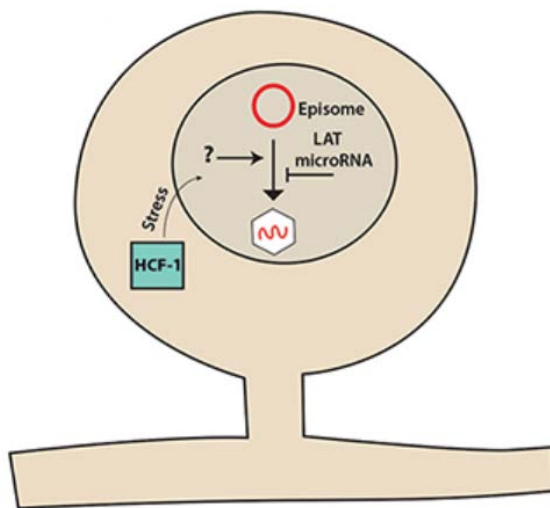


Figura 5. Reactivación viral del VHS-1 tras el estado de latencia ⁵⁹

Durante la reactivación, se expresan secuencialmente tres grupos de proteínas virales, proteínas tempranas inmediatas (IE), tempranas (E) y tardías (L), todas ellas mediadas por la ARN polimerasa II. La transcripción inicial de las proteínas IE es inducida por la VP16 y los factores de transcripción del huésped: HCF-1, Oct1 (proteína de unión al octámero 1) y LSD1 (desmetilasa específica de lisina 1). Esta unión activa la expresión de las proteínas E y posteriormente la transcripción de las proteínas L (fig. 6) ^{59,66}. En el 20% de los casos, el VHS-1 reactivado invade el SNC, replicándose en las células nerviosas y provocando, finalmente, una encefalitis herpética ⁵⁸.

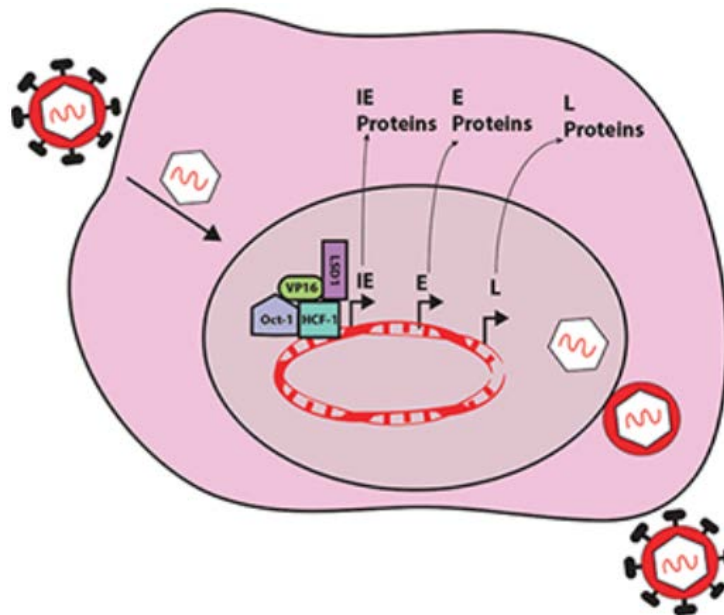


Figura 6. Infección productiva: secuencia de expresión génica viral ⁵⁹

El NO es una de las estructuras donde el VHS-1 puede establecer latencia y persistir de forma crónica. Este virus puede infectar las células epiteliales (NRO y células sustentaculares) del EO y luego transportarse de manera anterógrada a través del NO para alcanzar las células principales (mitrales y empenachadas) del BO. El virus infecta a las células principales de forma transináptica en los glomérulos y se propaga hacia distintas áreas de proyección olfatoria ipsilateral, como el hipocampo, la amígdala o la corteza orbitofrontal. Además, el VHS-1 también puede propagarse al BO contralateral a través de la comisura anterior, como se observó después de infectar solamente una fosa nasal en un experimento con ratas ^{46,58,60}.

En ratones, la instilación intranasal de VHS-1 también produce la propagación del virus por el SNC. Tras la infección primaria en la cavidad nasal, el virus se mantuvo en estado de latencia tanto en la mucosa olfatoria como en el BO ⁴⁸. Por otro lado, la inoculación viral a través de la cavidad nasal, también ha permitido demostrar la localización del virus en el hipocampo y en la corteza entorrinal de ratones. Las manifestaciones del tropismo viral en modelos animales se corresponden con los patrones de transporte y las áreas del cerebro que están involucradas, patológicamente, durante los casos de encefalitis herpética. Sin embargo, aún no se comprende por qué estas áreas cerebrales son más susceptibles a la infección por el VHS-1 ⁵⁸.

En humanos, la vía olfativa es relevante tanto en infecciones sintomáticas como asintomáticas por el VHS-1. Estudios de autopsias han demostrado la presencia de antígenos virales en diferentes áreas cerebrales como el lóbulo temporal, el hipocampo, la amígdala, la corteza olfatoria, la ínsula y el giro cingulado ⁶⁰.

7.1.4. TRATAMIENTO

El VHS-1 causa infecciones recurrentes a lo largo de la vida y actualmente no hay cura ni vacuna aprobada para prevenir la enfermedad en los seres humanos. La terapia actual se fundamenta en el uso de aciclovir. Este es un fármaco seguro y efectivo que reduce la gravedad y la clínica, pero no elimina el VHS-1 latente. Además, si se interrumpe el tratamiento, los síntomas pueden volver a aparecer ⁶⁷.

El aciclovir es un análogo sintético de un nucleósido purínico que inhibe la actividad del herpes en humanos. La acción inhibitoria de aciclovir es específica contra el VHS-1, el VHS-2, el VVZ, el VEB y el CMV. La enzima timidina quinasa (TK), en células no infectadas, no utiliza eficientemente el aciclovir, lo que reduce su toxicidad. Sin embargo, la TK codificada por los virus: el VHS, el VVZ y el VEB, convierte el aciclovir en aciclovir monofosfato, un nucleósido análogo que luego se transforma en difosfato y trifosfato mediante enzimas celulares. El aciclovir trifosfato interfiere con la ADN polimerasa viral y evita que se complete la replicación del ADN viral después de su incorporación, lo que inhibe la multiplicación del virus ⁶⁸.

En cuanto a la terapia propuesta en la encefalitis herpética causada por el VHS-1, diversos estudios recomiendan el uso de aciclovir intravenoso. Su eficacia en la prevención de secuelas neurológicas depende de la administración temprana, preferiblemente durante la fase prodrómica. El tratamiento con antivirales puede reducir la gravedad de la enfermedad y mejorar el pronóstico de los pacientes ⁶⁶. Sin embargo, otros investigadores señalan que su efectividad puede estar limitada en el SNC debido a la dificultad para atravesar el antiviral la barrera hematoencefálica ⁶⁹.

7.2. CITOMEGALOVIRUS

7.2.1. CARACTERÍSTICAS GENERALES

El CMV es un virus neurotrópico de ADN, con un genoma grande y complejo. Perteneciente a la familia *Herpesviridae* y subfamilia *Betaherpesvirinae*. La estructura del virión consta de varios componentes: una nucleocápside (NC) icosaédrica que contiene el ADN de doble cadena lineal, un tegumento proteico que rodea la NC y una envoltura lipídica en la cual se insertan glucoproteínas virales que facilitan la entrada del virus en la célula huésped ⁷⁰.

El tegumento viral contiene la mayoría de las proteínas del virión. La proteína más abundante es la fosfoproteína 65 (pp65), también denominada pUL83. Otras proteínas significativas del tegumento son la pp71 (proteína de la matriz superior del gen UL82), la pp150 (proteína de maduración del núcleo del virión del herpesvirus del gen UL32), la proteína más grande del tegumento (gen UL48) y la pp28 (gen UL99). Además, el tegumento contiene proteínas adicionales en pequeñas cantidades y algo de ARN celular y viral. La envoltura lipídica contiene 20 glucoproteínas virales que facilitan la adhesión y penetración celular, como las: gB, gH, gL, gM, gN y gO. Durante la infección productiva, se sintetizan proteínas en tres fases: tempranas inmediatas (IE), tempranas (E) y tardías (L) ^{71,72}.

7.2.2. MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El CMV es un patógeno común en los seres humanos que afecta aproximadamente al 1% de los recién nacidos y al 50-80% de los adultos cuando alcanzan los 40 años de edad. Generalmente produce una enfermedad leve o asintomática en niños y adultos. Sin embargo, el CMV es especialmente significativo como patógeno oportunista en inmunocomprometidos produciendo fiebre, fatiga, inflamación de ganglios linfáticos y alteraciones neurológicas. En fetos, la sintomatología es más grave al producir daño en distintos órganos y retraso en el crecimiento del feto ⁷⁰.

El CMV es la causa viral más común de defectos congénitos de causa no genética. Perteneciente al síndrome TORCH, un conjunto de enfermedades transmitidas por la madre al recién nacido y que incluyen: la toxoplasmosis, la rubéola, el CMV, el VIH y otras como la varicela y la sífilis. El CMV infecta la placenta y, según la inmunidad materna o la edad gestacional, la infección producirá desde crecimiento intrauterino hasta defectos congénitos irreversibles como: anosmia, sordera, retraso mental y déficit neurológico. Alrededor del 90% de los recién nacidos infectados por CMV no presentan síntomas al nacer, pero se estima que entre el 5% y el 15% de ellos tienen riesgo de desarrollar secuelas posteriormente. En los niños sintomáticos al nacer, la frecuencia de desarrollo de anomalías neurosensoriales durante la infancia se sitúa entre el 17% y el 60% ^{73,74}.

En un estudio prospectivo se investigó la función olfatoria en recién nacidos con infección congénita por CMV. Se observó que los niños infectados presentaban una disminución significativa en la función olfatoria en comparación con los no infectados. Del total, el 91,2% de los pacientes con infección congénita por CMV tuvieron una función olfatoria disminuida. Además, se observó, en los 3 años que duró el estudio, que en el grupo de infectados no tuvieron una maduración del sistema olfatorio debido al ataque viral de las células madre multipotentes del EO ⁷⁵.

Un estudio de un recién nacido con resonancia magnética, con infección congénita por CMV, mostraba cambios en el tamaño de los BO. Esto sugiere que el CMV puede tener un impacto directo en el sistema olfatorio ⁷⁶.

Otros autores llevaron a cabo un estudio en ratones, para investigar los efectos de la infección congénita por CMV en el sistema olfatorio antes de que se produzca un deterioro auditivo. Se observaron alteraciones en el sistema olfatorio de los ratones infectados, como la alteración del desarrollo normal de las capas del BO. Por tanto, el CMV tiene efectos perjudiciales en esta vía sensorial antes de que se manifiesten los síntomas en otros sistemas ⁷⁴.

7.2.3. MECANISMO DE ENTRADA Y SU RELACIÓN CON EL NERVIOL OLFATORIO

El CMV tiene un amplio tropismo celular y puede infectar una gran variedad de células, incluidas las células epiteliales, endoteliales, musculares y del sistema inmunitario ^{77,78}. El virus produce las proteínas E y L que pueden inhibir la presentación de antígenos, evitar la lisis mediada por linfocitos *Natural Killer*

(NK) y linfocitos T y así modular la respuesta inflamatoria. Estas estrategias permiten que el CMV evite el reconocimiento y la eliminación por parte del sistema inmune del huésped, lo que contribuye a su persistencia y propagación en el organismo ⁷⁷.

La entrada del CMV a las células se inicia por las glucoproteínas gM/gN y gB de la capa lipídica viral, que se unen a la HSPG de la membrana celular (fig. 7). Esta primera unión es inestable, así que el virus debe interaccionar con receptores celulares para ser más estable, de modo que la glicoproteína gB forma un homotrímero y se une a receptores de superficie como EGFR (factor de crecimiento epidérmico), al PDGFR- α (factor de crecimiento derivado de plaquetas- α) o a integrinas para activar la señalización del huésped. Estos receptores pueden unirse tanto a la gB como a la gH ^{71,79,80}.

La glucoproteína gH forma tres complejos: un dímero gH/gL, un trímero gH/gL/gO y un pentámero gH/gL/UL128-131. El complejo trímero de gH es significativo en fibroblastos, mientras que el complejo pentamérico es necesario en células epiteliales, endoteliales y mieloides. Una vez se produce la fusión de la envoltura viral y la membrana plasmática celular, se produce la liberación de la partícula viral no envuelta para después transportarse al núcleo de la célula huésped y comenzar la replicación viral (fig. 7). En el núcleo celular, después de la síntesis de ADN polimerasa, ocurre la replicación viral y se forman las grandes inclusiones nucleares del virus CMV. Estas inclusiones son características únicas de la infección por CMV en cultivos celulares y su detección es útil para el diagnóstico de la infección ^{71,79,80}.

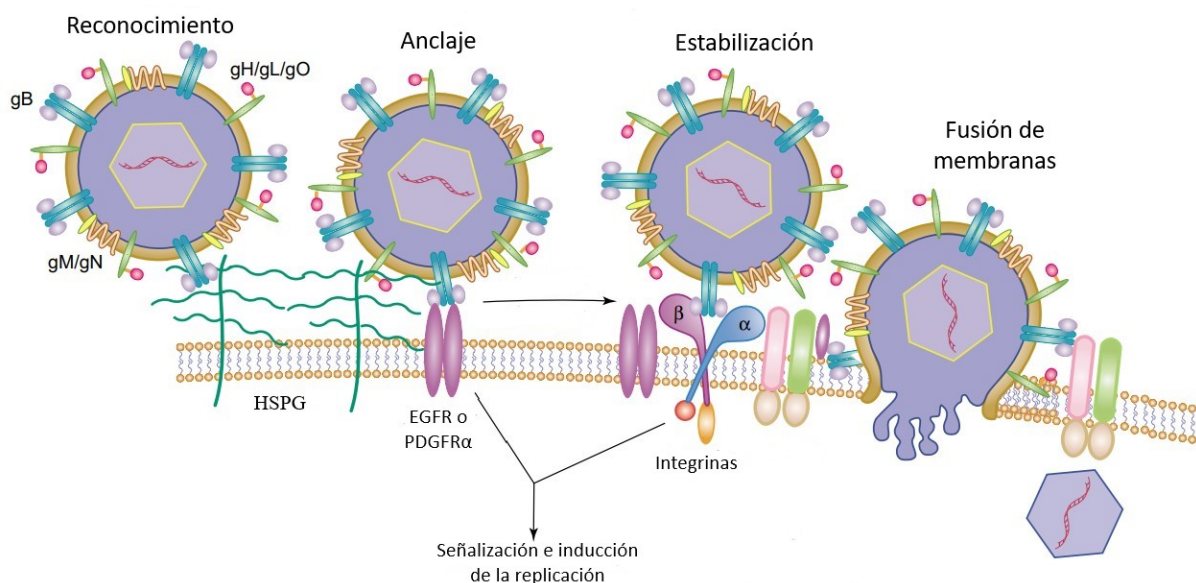


Figura 7. Entrada del CMV en la célula huésped. Modificado de ⁸¹

Después de la infección primaria por CMV, se pueden establecer dos tipos de infección. La infección latente, en que el virus puede infectar diferentes tipos de células, como monocitos y granulocitos en la médula ósea. Por otro lado, en la infección lítica, la replicación viral conduce a la destrucción de la célula hospedadora. Durante la infección lítica, el ciclo de replicación se divide en tres etapas: fase inmediatamente temprana (IE), la fase temprana (E) y tardía (L). Cuando la expresión de los genes de la

fase IE disminuye, el virus puede entrar en estado de latencia. Sin embargo, la expresión de los genes IE se asocia con la reactivación del virus, que puede ser desencadenada por diversos estímulos como otra infección, inflamación o estrés ⁸²⁻⁸⁵.

Las citoquinas proinflamatorias, como el factor de necrosis tumoral α (TNF- α), inducen la diferenciación de monocitos en macrófagos o células dendríticas, lo que activa la transcripción de los genes IE del CMV en estado latente. Estas proteínas de expresión temprana son las primeras en expresarse después de la reactivación del virus y son reconocidas por la respuesta inmunitaria celular mediada por linfocitos T citotóxicos ^{86,87}.

En la fase temprana (E), se transcriben los genes responsables de la replicación del ADN viral y las proteínas estructurales. En la fase tardía (L), 24 horas postinfección, se sintetizan las proteínas relacionadas con el ensamblaje de la envoltura viral, como la UL79, la UL87 y la UL95. Una vez que la cápside se ensambla en el núcleo, se desplaza al citoplasma donde el retículo endoplásmico y el aparato de Golgi contribuyen a la formación de viriones maduros. Posteriormente, estos viriones son liberados al exterior (fig. 8) y tienen la capacidad de reiniciar la infección en nuevas células ⁸⁸.

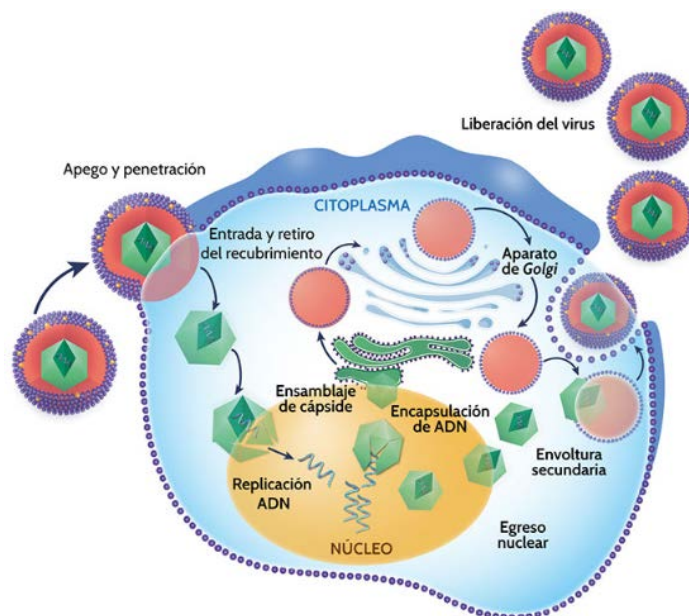


Figura 8. Ciclo de replicación del CMV ⁸⁹

Algunos autores indican que las células que expresan PDGFR- α son células diana para la infección por el virus libre, lo cual puede tener implicaciones en el diseño de vacunas o fármacos contra el CMV. Estas células diana incluyen los fibroblastos, las células epiteliales, los granulocitos y los macrófagos ⁸⁰.

Sin embargo, hay estudios contradictorios sobre si estos receptores actúan como auténticos receptores de entrada. Las dificultades técnicas, como la formación de agregados de EGFR durante los ensayos por su composición hidrofóbica (>60% de aminoácidos hidrofóbicos), impiden detectar la expresión de la proteína. Por lo tanto, se requiere modificar los protocolos de detección de EGFR, especialmente en células con bajos niveles de expresión, como los monocitos ⁹⁰.

En un estudio del año 2019, se estableció el papel del receptor olfatorio OR14I1 en la infección de CMV en las células epiteliales de la mucosa. Se utilizó el cribado CRISPR/Cas9 a nivel genómico en células epiteliales que expresaban Cas9. Al eliminar los genes importantes para la entrada del CMV, las células se volverían resistentes a la infección y, por lo tanto, sobrevivirían. Durante tres meses, las células epiteliales fueron expuestas repetidamente al CMV y se identificaron clones celulares resistentes a la infección viral. El gen que codifica para el receptor OR14I, se encontró necesario para la unión del CMV a la superficie de las células epiteliales y la entrada del virus mediante endocitosis. Además, demostraron que la señalización descendente del receptor OR14I1 era necesaria para la infección por el CMV. Sin embargo, aún no hay evidencia de la unión del pentámero-OR14I1 lo que sugiere que el OR14I1 es un receptor adicional para la unión del CMV a las células epiteliales ^{78,91}.

En una investigación del año 2022, inocularon con el CMV murino (CMVm) las fosas nasales de ratones. Comprobaron que las NRO del EO son las primeras células diana del CMVm. La infección también se podía extender a las células sustentaculares. Como resultado, los autores demostraron que el EO es un lugar de colonización natural del CMVm. Además, el EO proporciona un nicho único que favorece la sobreinfección eficiente por CMVm y la recombinación del virus ⁹².

7.2.4. TRATAMIENTO

En cuanto a las terapias actuales, aún no existe un tratamiento específico para la infección por CMV en el SNC. Sin embargo, hay tres antivirales para tratar infecciones por CMV: ganciclovir, foscarnet y cidofovir; siendo el ganciclovir el más usado. Los tres inhiben la síntesis de ADN del CMV al actuar sobre la ADN polimerasa. El ganciclovir requiere ser fosforilado tres veces para ser activo: la primera por una proteinquinasa vírica codificada por el gen UL97 del CMV, y las siguientes por varias quinasas celulares. El ganciclovir trifosfato es un inhibidor competitivo del sustrato natural de la ADN polimerasa e ingresa al ADN viral. El foscarnet, en cambio, es un inhibidor reversible y no competitivo de la ADN polimerasa, sin necesidad de activación intracelular, y no se incorpora al ADN viral. El cidofovir, al igual que ganciclovir, requiere de la fosforilación para ser activo. Este también es un inhibidor competitivo de la ADN polimerasa y se incorpora al ADN viral, pero solo mediante quinasas celulares ⁹³⁻⁹⁵.

Actualmente están en desarrollo nuevas estrategias terapéuticas basadas en vacunas. En el año 2021 se realizó un estudio con ratones donde evaluaron el potencial de una vacuna intranasal contra el CMVm, suprimiendo un receptor viral acoplado a proteína G. Como resultado, atenuó la infección latente y la propagación sistémica del virus. Este tipo de estudios imitan la infección natural del CMV humano y aportan información relevante sobre unas futuras vacunas efectivas también en humanos ⁹⁶.

7.3. VIRUS INFLUENZA

Los principales tipos de virus influenza que infectan a los humanos son los subtipos A, B y C. Los subtipos A son los más patogénicos, mientras que los subtipos B y C generalmente causan sintomatología leve.

7.3.1. CARACTERÍSTICAS GENERALES

El virus influenza A, perteneciente a la familia *Orthomyxoviridae* y es conocido por su capacidad para causar infecciones respiratorias agudas en humanos. Es un virus neurotrópico de ARN monocatenario y con un genoma compuesto por ocho segmentos de ARN ⁷⁰.

El virus influenza A tiene una envoltura viral que contiene dos glucoproteínas de superficie, hemaglutinina (HA) y neuraminidasa (NA), que constituyen el 40% y el 5% de las proteínas virales totales. Estas proteínas son esenciales en la entrada y salida del virus de las células huésped. La HA es responsable de la unión del virus a los receptores de ácido siálico en la superficie de las células huésped, mientras que la NA, mediante la endocitosis, ayuda a liberar las partículas virales en las células infectadas ^{54,97}. Los virus influenza A se clasifican en subtipos según sus proteínas de superficie: HA (16 subtipos, H1-H16) y NA (9 subtipos, N1-N9). En humanos se encuentran en circulación principalmente los subtipos H1N1, H3N2 y H5N1. Además, en la envoltura viral se encuentra también la proteína M2 que consiste en un canal iónico. Este canal permite acidificar el interior endosomal activando la fusión de la membrana viral con la del endosoma y así liberar el contenido viral hacia el citoplasma de la célula huésped ⁹⁷⁻⁹⁹.

Entre la envoltura y la cápside viral se encuentra la proteína M1 que, asociada a sí misma, forma una capa proteica que encierra las NC y da estabilidad al virión. El interior del virión lo conforman los ocho segmentos de ARN, el complejo ARN polimerasa (PB1, PB2 y PA) y la nucleoproteína (NP). Cada segmento de ARN se asocia con la ARN polimerasa y con la NP, formando así las NC. En cuanto al complejo ARN polimerasa, la subunidad PB1 es responsable de la actividad catalítica de la enzima, mientras que las subunidades PA y PB2 son complementarias en la estabilidad y la función de la ARN polimerasa. Además, existen otras proteínas no estructurales, denominadas NS1 y NS2, necesarias para la replicación del ARN viral y la evasión de la respuesta inmune del huésped ^{97,99,100}.

Este virus se caracteriza por su capacidad de generar variabilidad antigénica mediante mutaciones y recombinaciones genéticas, lo que contribuye a la persistencia y evolución de las cepas virales. Los 16 subtipos de HA y los 9 subtipos de NA podrían generar 144 cepas virales distintas. Estos cambios antigénicos se denominan *drift* o *shift*, dependiendo de si la variación antigénica es menor o mayor. Esta cualidad de cambio antigénico es esencial para la aparición de pandemias y epidemias estacionales. El virus de la influenza A es el causante de numerosas enfermedades respiratorias en una amplia gama de especies susceptibles, incluyendo humanos, cerdos y aves ^{46,97}.

7.3.2. MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La infección por el virus influenza en humanos se caracteriza por síntomas respiratorios que van desde una sintomatología leve similar al catarro común, hasta una neumonía grave. Los síntomas típicos incluyen fiebre, tos, odinofagia, astenia, mialgias y congestión nasal. En algunos casos, las complicaciones pueden incluir bronquitis, sinusitis, otitis media y neumonía ⁴⁸. Además de las manifestaciones respiratorias, varios estudios han demostrado la capacidad del virus influenza para invadir el SNC y causar complicaciones neurológicas como encefalitis, meningitis y trastornos neurodegenerativos y neuropsiquiátricos progresivos ^{101–103}.

7.3.3. MECANISMO DE ENTRADA Y SU RELACIÓN CON EL NERVIIO OLFATORIO

El ciclo de replicación viral se inicia al adherirse el virus a la célula huésped, gracias a la HA que se une a los receptores de ácido siálico en la superficie celular. El virus entra en la célula por endocitosis mediada por la proteína NA (fig. 9). El proceso de endocitosis forma vesículas de NC virales en los puntos de adherencia, donde se incorpora la proteína clatrina. El pH ácido desencadena la exposición y entrada de la NC viral en el citoplasma celular. Luego se produce un cambio estructural en la HA que provoca la fusión entre la envoltura viral y la membrana del endosoma, liberando así la NC. Antes de que se produzca la fusión, la acidificación activa un flujo de los iones H^+ que atraviesan el canal de la proteína M2, provocando una disociación de la proteína M1 de la NC viral. De este modo la NC se transporta desde el citoplasma hasta el núcleo de la célula huésped ⁹⁹.

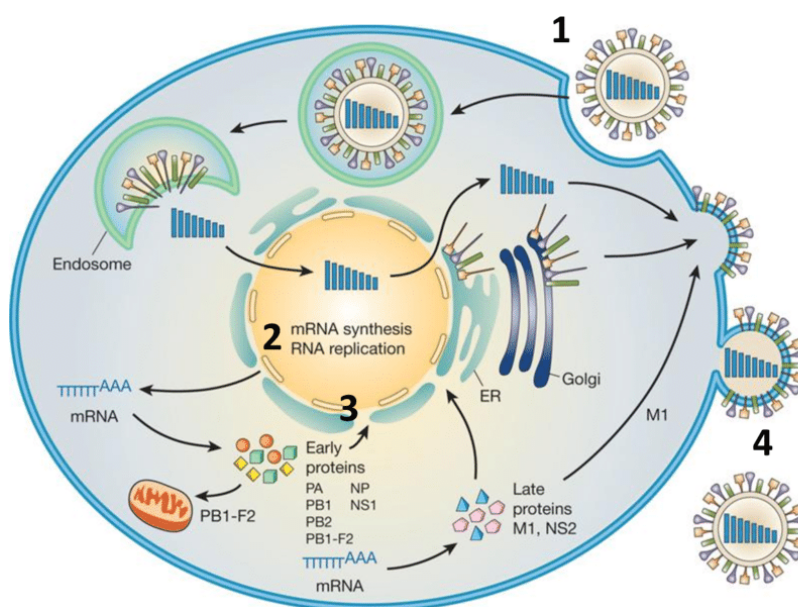


Figura 9. Ciclo de replicación del virus influenza ⁹⁹

El virus influenza transcribe y replica sus NC en el núcleo de las células huésped. La etapa inicial de la transcripción primaria es catalizada por la ARN polimerasa viral que se encuentra unida a las NC virales. Se distinguen dos etapas en la expresión génica: temprana y tardía. La etapa temprana se caracteriza por la síntesis de la NP viral y la NS1. Durante la etapa tardía, se sintetizan los ARN viral en cantidades similares

según se requiera para formar los genomas de la progenie viral. La transcripción de los ARNm requiere una mayor producción de las proteínas HA y M1, y así se reduce la síntesis de NS1⁹⁹.

El virión se forma en la membrana plasmática de las células infectadas mediante un proceso de gemación en el cual la NC, formada por el complejo M1-NC, adquiere una envoltura compuesta por la bicapa lipídica de la membrana plasmática celular y las proteínas virales de superficie, HA y NA. Los componentes del complejo de replicación/transcripción (PB1, PB2, PA y NP) poseen una señal nuclear necesaria para su transporte desde el citoplasma, donde son sintetizados, hacia el núcleo, donde las NC se ensamblan. La proteína M1 desempeña es fundamental en la exportación de la NC asociada al complejo de la ARN polimerasa. La proteína NS2 actúa como mediador en la exportación de las NC unidas a la ARN polimerasa, al funcionar como un adaptador entre el complejo NC-M1 del virus y las nucleoporinas presentes en la maquinaria de exportación nuclear. Las proteínas de superficie (HA, NA y M2) son sintetizadas en el retículo endoplásmico y se insertan en la membrana previo al proceso de gemación (fig. 9)^{99,100}.

El NO proporciona una ruta directa para la invasión del virus influenza al SNC. Investigadores han demostrado la irrupción del virus influenza A, a lo largo de la vía olfatoria, en un lactante inmunocomprometido. El virus puede ingresar al SNC a través de los cilios de las NRO presentes en el EO. El virus utiliza las proteínas HA y NA para interactuar con los receptores celulares, como la lectina de unión al ácido siálico, en las NRO. Posteriormente se propaga por sus axones, alcanzando las células principales del BO y otras áreas del cerebro^{48,101,102}.

En un estudio con ratones, a los cuales inocularon el virus influenza A vía intranasal, se demostró que el virus podía unirse a los cilios de las NRO, que poseen el receptor viral de ácido siálico. El virus se endocitaba y se transportaba por el axón a los glomérulos del BO. Los viriones se detectaron con los anticuerpos anti-H1N1 y las anti-NP. Además, observaron que el ARN viral se podía liberar por exocitosis en la hendidura sináptica. Tras la liberación en el medio extracelular, los viriones eran fagocitados por microglía. La microglía se activa para producir citoquinas, como IL1 β , en respuesta al ARN viral, iniciando la fase aguda que se encuentra infectando al hipotálamo. El análisis inmunohistoquímico reveló la presencia de los antígenos H1N1 y NP en el NO y en la capa glomerular del BO. Los investigadores concluyeron que la replicación de ARN viral en el BO se produjo al menos una vez, antes de la inducción de citoquinas¹⁰⁴.

En un estudio reciente con hurones, se mostró la evolución de una cepa altamente patógena del virus influenza A (H5N1) en el SNC. Se observó la adaptación del virus para infectar y replicarse en células del encéfalo, en las NRO y en las células sustentaculares del EO, causando meningoencefalitis grave en los hurones expuestos. Aunque el estudio se centró en hurones, los resultados pueden tener implicaciones para los humanos, ya que el virus influenza A puede afectar el SNC de ambos. Además, la capacidad de la cepa H5N1 para replicarse y propagarse en el SNC, junto con su capacidad de infectar diferentes células y tejidos, explica que esté más relacionada con las complicaciones neurológicas en humanos que otras cepas¹⁰².

La gran mayoría de infecciones por influenza A en humanos no conllevan una neuropatología, porque, aunque el virus invade el SNC de forma rutinaria, los mecanismos de defensa del SNC casi siempre eliminan la infección de forma progresiva. Sin embargo, en pacientes inmunocomprometidos el virus influenza A puede alcanzar el SNC a través del NO y permanecer durante largos períodos de tiempo y provocar una encefalitis. Una posibilidad sugerida por distintos investigadores es que los síntomas sistémicos graves, asociados con las infecciones por influenza A, podrían reflejar la producción directa de citoquinas en el SNC y en tracto respiratorio como consecuencia de la invasión viral a través de los nervios ^{104,105}.

7.3.4. TRATAMIENTO

El tratamiento habitual es sintomático, en infecciones leves por el virus influenza A. Sin embargo, cuando hay complicaciones o el paciente está inmunocomprometido, el tratamiento actual se basa principalmente en el uso de antivirales, como oseltamivir y zanamivir, que bloquean la actividad de la NA viral y limitan la liberación de partículas virales ¹⁰⁶. Sin embargo, dada la capacidad del virus influenza para invadir el SNC a través del NO, es importante considerar enfoques terapéuticos que prevengan las manifestaciones respiratorias y neurológicas.

Estos enfoques consisten, actualmente, en el desarrollo de vacunas más efectivas, que puedan inducir una respuesta inmunológica potente y proteger contra las cepas virales emergentes. En un estudio sobre la vacunación contra la influenza en pacientes con VIH tratados con terapia antirretroviral, se encontró que solo una parte de los individuos mostró un aumento en los niveles de anticuerpos de neutralización después de recibir la vacuna. Además, se observó una correlación entre las respuestas a la vacuna y la proliferación de linfocitos T CD4 y linfocitos B, así como la apoptosis de estas células en pacientes con VIH tratados con terapia antirretroviral. Se identificaron vías metabólicas alteradas en la producción de anticuerpos inducida por la vacuna. Estas vías incluyen la transducción olfatoria, la fagocitosis y la respuesta de la línea celular hematopoyética. Se observó que estas vías estaban significativamente modificadas en relación con la producción de anticuerpos después de la vacunación. Además, se encontraron alteraciones en la expresión génica relacionada con la regulación de la proliferación de linfocitos T, la coestimulación de linfocitos T, la respuesta inmunológica antibacteriana y el ciclo celular de linfocitos B y linfocitos T CD4+. Este estudio destacó la necesidad de desarrollar vacunas específicas para personas inmunocomprometidas, como los pacientes con VIH. No todos los individuos con VIH tratados con terapia antirretroviral tienen una respuesta adecuada a la vacuna contra la influenza, por lo que es necesario comprender mejor las respuestas inmunitarias en esta población y desarrollar estrategias de vacunación adaptadas a sus necesidades específicas ¹⁰⁷.

Por último, una investigación expuso la interacción entre el virus influenza A y la proteína α -sinucleína, involucrada en la regulación de la proteostasis celular. Se ha observado que la infección por virus influenza A puede causar una proteostasis aberrante y un incorrecto ensamblaje o agregación de

proteínas implicadas en la patogénesis de enfermedades neurodegenerativas como el Parkinson. Los autores observaron agregados de α -sinucleína en NRO tras la inoculación intranasal de la cepa H1N1 influenza A a ratones. La infección viral afectó a la degradación de las proteínas mal plegadas, debido a que el virus disminuye la formación de fagosomas deteriorando la homeostasis proteica, y así podrían surgir los agregados de α -sinucleína. La infección se limitó a áreas conectadas con el sistema olfatorio y trigeminal, sin extenderse al neocórtex o al hipocampo. Sin embargo, se observó una propagación del virus a través de conexiones neuronales hacia grupos de neuronas, como las situadas en la banda diagonal, la corteza piriforme y la amígdala. Estos hallazgos sugieren que la replicación del virus de influenza A puede desencadenar sinucleinopatías, como la enfermedad de Parkinson, y que el tratamiento y la prevención de la influenza podrían tener implicaciones en la reducción de la incidencia de estas enfermedades. Se necesita investigar más para comprender completamente esta conexión y evaluar los efectos de las vacunas en relación con el Parkinson ¹⁰⁸.

Estos hallazgos abren nuevas vías de investigación para el desarrollo de terapias que puedan modular la respuesta celular y prevenir la agregación de proteínas, lo que podría ser beneficioso no solo para tratar las infecciones por virus influenza A, sino también para tratar o prevenir algunas enfermedades neurodegenerativas.

8. CONCLUSIONES

El NO ha sido identificado como una vía de entrada para diversas infecciones virales neurotrópicas en el SNC. Entre los virus más prevalentes que utilizan esta vía se encuentran el VHS-1, el CMV y el virus influenza.

El VHS-1 es capaz de infectar tanto células epiteliales como neuronales. El mecanismo de entrada del VHS-1 y su relación con el NO involucra la interacción específica entre las glucoproteínas virales y receptores en las células huésped. Una vez que el virus alcanza el BO por el NO, puede propagarse a distintas áreas del SNC, como el hipocampo, la amígdala o la corteza orbitofrontal. La reactivación del virus latente en los ganglios infectados puede producir, en algunos casos, a una encefalitis herpética.

El tratamiento actual para las infecciones causadas por el VHS-1 se basa en el uso de fármacos antivirales, como el aciclovir. Sin embargo, estos fármacos no eliminan el virus latente y solo reducen la gravedad y los síntomas de la enfermedad. No existe una cura o vacuna aprobada para prevenir la infección por VHS-1 en humanos.

El CMV, otro virus neurotrópico, puede infectar una variedad de células, incluyendo células epiteliales, endoteliales, musculares y del sistema inmunitario y establecer una latencia prolongada en el sistema inmunitario. La entrada del virus a las células se inicia mediante la interacción de glucoproteínas virales con receptores celulares, como EGFR, PDGFR- α e integrinas.

El CMV puede causar una enfermedad leve o asintomática en personas inmunocompetentes, pero es especialmente significativo como patógeno oportunista en individuos inmunocomprometidos y en fetos, causando síntomas más graves y defectos congénitos.

Se ha observado que el NO es una de las vías de entrada al SNC para el CMV. La infección congénita por CMV puede resultar en defectos neurológicos irreversibles como anosmia, sordera, retraso mental y déficit neurológico. Estudios en recién nacidos y ratones infectados con CMV han demostrado alteraciones en la función olfatoria y en el desarrollo del BO, sugiriendo un impacto directo del CMV en el sistema olfatorio antes de que se manifiesten en otros sistemas.

Se ha demostrado que el receptor olfatorio OR14I1 está involucrado en la entrada del CMV en células epiteliales de la mucosa olfatoria. Este receptor facilitaría la unión del virus a la superficie celular y la entrada mediante endocitosis.

Actualmente no existe un tratamiento específico de la infección por CMV en el SNC. Sin embargo, los antivirales ganciclovir, foscarnet y cidofovir se utilizan para tratar los síntomas. Se están investigando nuevas estrategias terapéuticas basadas en vacunas. Estudios recientes con ratones han demostrado el potencial de una vacuna intranasal en la supresión de la infección latente y la propagación sistémica del CMV.

El virus influenza A, conocido por causar infecciones respiratorias agudas en humanos, presenta características únicas que lo hacen altamente patógeno. La infección por este virus en humanos se caracteriza por síntomas respiratorios que van desde un catarro común hasta neumonía grave. Sin embargo, varios estudios han demostrado que el virus puede servirse del NO para invadir el SNC y causar complicaciones neurológicas, como encefalitis, meningitis y trastornos neurodegenerativos. Hay evidencia de invasión del virus influenza A a lo largo de la vía olfatoria en modelos experimentales. Se ha observado que el virus se une a las NRO y se transporta a través de los axones del NO hacia el BO y otras áreas del cerebro. En pacientes inmunocomprometidos por el VIH, el virus influenza A puede alcanzar el SNC a través del NO y causar encefalitis.

Para la prevención y el tratamiento de la infección por influenza A, se utilizan vacunas y antivirales como oseltamivir y zanamivir que limitan la replicación y la liberación del virus. Sin embargo, dado que el virus influenza A puede invadir el SNC a través del NO, es necesario considerar enfoques terapéuticos que aborden tanto las manifestaciones respiratorias como las neurológicas de las infecciones por este virus. Además, la investigación continua en este campo es decisiva para desarrollar vacunas más efectivas y estrategias terapéuticas dirigidas específicamente a prevenir y tratar las complicaciones neurológicas asociadas a la infección por el virus influenza A.

9. BIBLIOGRAFÍA

1. Perlman S, Netland J. Coronaviruses post-SARS: update on replication and pathogenesis. *Nat Rev Microbiol*. 2009;7(6):439-50.
2. Dando SJ, Mackay-Sim A, Norton R, Currie BJ, St. John JA, Ekberg JAK, et al. Pathogens penetrating the central nervous system: Infection pathways and the cellular and molecular mechanisms of invasion. *Clin Microbiol Rev*. 2014;27(4):691-726.
3. Salimi H, Cain MD, Klein RS. Encephalitic Arboviruses: Emergence, Clinical Presentation, and Neuropathogenesis. *Neurotherapeutics*. 2016;13(3):514-34.
4. Small DM, Bender G, Veldhuizen MG, Rudenga K, Nachtigal D, Felsted J. The role of the human orbitofrontal cortex in taste and flavor processing. *Ann N Y Acad Sci*. 2007;1121:136-51.
5. Helwany M, Bordoni B. Neuroanatomy, Cranial Nerve 1 (Olfactory). En: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022.
6. Brann DH, Tsukahara T, Weinreb C, Lipovsek M, Van Den Berge K, Gong B, et al. Non-neuronal expression of SARS-CoV-2 entry genes in the olfactory system suggests mechanisms underlying COVID-19-associated anosmia. *Sci Adv*. 2020;6(31):eabc5801.
7. Fernández-Tresguerres JA, Ariznavarreta Ruiz C, Cachofeiro V, Cardinali DP. Fisiología Humana. 4ª Edición. 2010.
8. Waxman SG. Neuroanatomía clínica. 26ª edición. España: Editorial McGraw-Hill; 2011.
9. Boesveldt S, Parma V. The importance of the olfactory system in human well-being, through nutrition and social behavior. *Cell Tissue Res*. 2021;383(1):559-67.
10. Barrett KE, Barman SM, Boitano S, Brooks HL. Ganong. Fisiología médica. 25ª edición. Ganong. Fisiología médica, 25e. New York, NY: McGraw-Hill Education; 2016.
11. Mariño F. Tesis doctoral: Pérdida del sentido del olfato: profundizando en su epidemiología, causas rinosinuales y posibilidades terapéuticas. [Barcelona]: Universidad de Barcelona. Facultad de Medicina.; 2014.
12. Whitlock JR, Pfaffmann C. Olfaction and Taste. En: *The Senses: A Comprehensive Reference*. Academic Press; 2017. p. 295-321.
13. Fuentes A, Fresno MJ, Santander H, Valenzuela S, Gutiérrez MF, Miralles R. Sensopercepción olfatoria: una revisión. *Rev Med Chile*. 2011;139(3):362-7.
14. Megías Pacheco M, Molist García P, Pombal Diego MÁ. Atlas de histología vegetal y animal [Internet]. Vol. 3, Universidad de Vigo: Departamento de Biología Funcional y Ciencias de la Salud. 2019. Disponible en: <http://mmegias.webs.uvigo.es/inicio.html>
15. Llera Iglesias S. Disfunción olfatoria en pacientes con la enfermedad por Coronavirus COVID-19. Posible mecanismo fisiopatogénico. Cibamanz. 2021.

16. Chen C, Kachramanoglou C, Li D, Andrews P, Choi D. Anatomy and Cellular Constituents of the Human Olfactory Mucosa: A Review. *J Neurol Surg B Skull Base*. 2014;75(5):293-300.
17. Pelosi P, Mastrogiacomio R, Iovinella I, Tuccori E, Persaud KC. Structure and biotechnological applications of odorant-binding proteins. *Appl Microbiol Biotechnol*. 2014;98(1):61-70.
18. Leung CT, Coulombe PA, Reed RR. Contribution of olfactory neural stem cells to tissue maintenance and regeneration. *Nat Neurosci*. 2007;10(6):720-6.
19. Ming G li, Song H. Adult Neurogenesis in the Mammalian Brain: Significant Answers and Significant Questions. *Neuron*. 2011;70(4):702.
20. Pawlina W, Ross MH. *Histología Texto y Atlas*. 7ª edición. Barcelona: Wolters Kluwer; 2015.
21. Ojeda Sahagún JL, Icardo de la Escalera JM. *Neuroanatomía Humana. Aspectos funcionales y clínicos*. Barcelona: Masson; 2004.
22. Kierszebaum AL. *Histología y Biología Celular. Introducción a la anatomía patológica*. 2ª edición. Madrid: Elsevier España; 2008.
23. Farbman AI. Olfactory neurogenesis: genetic or environmental controls? *Trends Neurosci*. 1990;13(9):362-5.
24. Malnic B, González-Kristeller DC, Gutiyama LM. Odorant Receptors. En: Menini A, editor. *The Neurobiology of Olfaction*. CRC Press/Taylor & Francis; 2010. p. 181-202.
25. Touhara K. Olfactory Receptors. En: *Encyclopedia of Neuroscience*. Academic Press; 2009. p. 163-9.
26. Hall JE, Guyton AC. *Guyton & Hall: Compendio de fisiología médica*. 14ª edición. Barcelona: Elsevier España; 2021.
27. Gautam S, Otsuguru K, Ito S, Saito T. T-Type Ca⁺⁺ channels mediate propagation of odor-induced Ca⁺⁺ transients in rat olfactory receptor neurons. *Neuroscience*. 2007;144(2):702-13.
28. Shiraiwa T, Kashiwayanagi M, Iijima T, Murakami M. Involvement of the calcium channel Beta-3 subunit in olfactory signal transduction. *Biochem Biophys Res Commun*. 2007;355(4):1019-24.
29. Moore K. *Anatomía con Orientación Clínica*. 8ª edición. Wolters Kluwer; 2018.
30. Schünke M, Schulte E, Schumacher U. *Prometheus. Texto y Atlas de Anatomía*. 5ª edición. Madrid: Editoria Médica Panamericana; 2021.
31. Gottfried J, Small D, Zald D. The chemical senses. En: *The Orbitofrontal Cortex*. 1ª. Oxford, Reino Unido: Oxford University Press; 2006.
32. Bonfils P. Fisiología, exploración y trastornos de la olfacción. *EMC - Otorrinolaringología*. 2008;37(1):1-13.
33. Latarjet M, Ruiz Liard A. *Anatomía Humana*. 5ª edición. Buenos Aires: Médica Panamericana; 2019.
34. Hummel T, Whitcroft KL, Andrews P, Altundag A, Cinghi C, Costanzo RM, et al. Position paper on olfactory dysfunction. *Rhinology*. 2017;54(26):1-30.
35. Doty RL. The olfactory system and Its disorders. *Semin Neurol*. 2009;29(1):74-81.

36. Deems DA, Doty RL, Settle RG, Moore-Gillon V, Shaman P, Mester AF, et al. Smell and taste disorders, a study of 750 patients from the University of Pennsylvania Smell and Taste Center. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1991;117(5):519-28.
37. Ludlow M, Kortekaas J, Herden C, Hoffmann B, Tappe D, Trebst C, et al. Neurotropic virus infections as the cause of immediate and delayed neuropathology. *Acta Neuropathol.* 2016;131(2):159-84.
38. Roos K. Central nervous system infections. En: Goldman L, Schafer A, editores. *Goldman-Cecil Medicine.* 26ª edición. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2020.
39. Gastón I, Muruzábal J, Quesada P, Maraví E. Infecciones del sistema nervioso central en urgencias. *Anales Sist San de Navarra.* 2008;31(Supl 1):99-113.
40. González Garcés Y, Vázquez Mojena Y, Torres Vega R, Rodríguez-Labrada R. Ataxias cerebelosas e infecciones virales: caracterización clínica y mecanismos neuropatogénicos. *Rev Cubana Med Trop.* 2020;72(1):e476.
41. Spudich S, González-Scarano F. HIV-1-Related Central Nervous System Disease: Current Issues in Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2012;2(6):a007120.
42. Eugenin EA, Berman JW. Chemokine-dependent mechanisms of leukocyte trafficking across a model of the blood-brain barrier. *Methods.* 2003;29(4):351-61.
43. Everett RD, Rechter S, Papior P, Tavalai N, Stamminger T, Orr A. PML contributes to a cellular mechanism of repression of herpes simplex virus type 1 infection that is inactivated by ICP0. *J Virol.* 2006;80(16):7995-8005.
44. Whitley RJ, Roizman B. Herpes simplex virus infections. *Lancet.* 2001;357(9267):1513-8.
45. Wunner WH, Dietzschold B, Smith CL, Lafon M, Golub E. Antigenic variants of CVS rabies virus with altered glycosylation sites. *Virology.* 1985;140(1):1-12.
46. Mori I, Nishiyama Y, Yokochi T, Kimura Y. Olfactory transmission of neurotropic viruses. *J Neurovirol.* 2005;11(2):129-37.
47. Liu H, Qiu K, He Q, Lei Q, Lu W. Mechanisms of Blood-Brain Barrier Disruption in Herpes Simplex Encephalitis. *J Neuroimmune Pharmacol.* 2019;14(2):157-72.
48. Van Riel D, Verdijk R, Kuiken T. The olfactory nerve: a shortcut for influenza and other viral diseases into the central nervous system. *J Pathol.* 2015;235(2):277-87.
49. Li YC, Bai WZ, Hirano N, Hayashida T, Taniguchi T, Sugita Y, et al. Neurotropic virus tracing suggests a membranous-coating-mediated mechanism for transsynaptic communication. *J Comp Neurol.* 2013;521(1):203-12.
50. Shivkumar M, Milho R, May JS, Nicoll MP, Efsthathiou S, Stevenson PG. Herpes Simplex Virus 1 Targets the Murine Olfactory Neuroepithelium for Host Entry. *J Virol.* 2013;87(19):10488.

51. Salimi H, Matthew D C, Jiang X, Robyn A R, Wandy L B, Sun C, et al. Encephalitic Alphaviruses Exploit Caveola-Mediated Transcytosis at the Blood-Brain Barrier for Central Nervous System Entry. *mBio*. 2020;11(1):e02731-19.
52. Raux H, Flamand A, Blondel D. Interaction of the rabies virus P protein with the LC8 dynein light chain. *J Virol*. 2000;74(21):10212-6.
53. Shukla A, Gangwar M, Rastogi S, Nath G. Viral Encephalitis: A Hard Nut to Crack. *Ann Natl Acad Med Sci*. 2019;55:98-109.
54. Wright P, Webster R. Field's virology. 4ª edición. Knipe D, Howley P, editores. Fields virology. Philadelphia: Lippincott Raven; 2001.
55. Bruce K, Ma J, Lawler C, Xie W, Stevenson PG, Farrell HE. Recent Advancements in Understanding Primary Cytomegalovirus Infection in a Mouse Model. *Viruses*. 2022;14(9).
56. Lazarini F, Levivien S, Madec Y, Taieb F, Mottez E, Buivan TP, et al. Olfactory function in congenital cytomegalovirus infection: a prospective study. *Eur J Pediatr*. 2022;181(5):1859-69.
57. Crespo C, Liberia T, Blasco-Ibáñez JM, Nácher J, Varea E. Cranial Pair I: The Olfactory Nerve. *Anat Rec (Hoboken)*. 2019;302(3):405-27.
58. Jennische E, Eriksson CE, Lange S, Trybala E, Bergström T. The anterior commissure is a pathway for contralateral spread of herpes simplex virus type 1 after olfactory tract infection. *J Neurovirol*. 2015;21(2):129-47.
59. Otth C, Acuña-Hinrichsen F, Leyton L, Martín C, Concha MI. Herpes Simplex Virus Type 1 at the Central Nervous System. En: *Herpesviridae*. Intech; 2016.
60. Bello-Morales R, Andreu S, López-Guerrero JA. The Role of Herpes Simplex Virus Type 1 Infection in Demyelination of the Central Nervous System. *Int J Mol Sci*. 2020;21(14):5026.
61. Lancheros Pineda L, Bernal-Pacheco O, Lancheros Pineda L, Bernal-Pacheco O. Manifestaciones neurológicas del herpes virus simple y varicela zóster. *Acta Neurol Colomb*. 2021;37(1 Suppl 1):1-12.
62. Pizarro Alvarado G, Garnier Fernández JC, Orozco García R. Generalidades sobre encefalitis viral aguda. *Rev Med Sinerg*. 2021;6(8):e695.
63. Menendez CM, Carr DJJ. Defining nervous system susceptibility during acute and latent herpes simplex virus-1 infection. *J Neuroimmunol*. 2017;308:43-9.
64. Feinstein JS, Rudrauf D, Khalsa SS, Cassell MD, Bruss J, Grabowski TJ, et al. Bilateral limbic system destruction in man. *J Clin Exp Neuropsychol*. 2010;32(1):88-106.
65. Tranel D, Welsh-Bohmer KA. Pervasive olfactory impairment after bilateral limbic system destruction. *J Clin Exp Neuropsychol*. 2012;34(2):125.
66. Marcocci ME, Napoletani G, Protto V, Kolesova O, Piacentini R, Li Puma DD, et al. Herpes Simplex Virus-1 in the Brain: The Dark Side of a Sneaky Infection. *Trends Microbiol*. 2020;28(10):808-20.

67. St. Leger AJ, Koelle DM, Kinchington PR, Verjans GMGM. Local Immune Control of Latent Herpes Simplex Virus Type 1 in Ganglia of Mice and Man. *Front Immunol: Sec Viral Immunology*. 2021;12.
68. Ficha técnica aciclovir [Internet]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/61957/61957_ft.pdf
69. Piret J, Boivin G. Immunomodulatory Strategies in Herpes Simplex Virus Encephalitis. *Clin Microbiol Rev*. 2020;33(2):e00105-19.
70. Murray P, Rosenthal K, Pfaller M. Microbiología médica. 8ª edición. Microbiología Médica. Elsevier; 2017.
71. Crough T, Khanna R. Immunobiology of human cytomegalovirus: from bench to bedside. *Clin Microbiol Rev*. 2009;22(1):76-98.
72. Varnum SM, Streblow DN, Monroe ME, Smith P, Auberry KJ, Paša-Tolić L, et al. Identification of proteins in human cytomegalovirus (HCMV) particles: the HCMV proteome. *J Virol*. 2004;78(20):10960-6.
73. Nicloux M, Peterman L, Parodi M, Magny JF. Outcome and management of newborns with congenital cytomegalovirus infection. *Arch Pediatr*. 2020;27(3):160-5.
74. Lazarini F, Katsimpardi L, Levivien S, Wagner S, Gressens P, Teissier N, et al. Congenital Cytomegalovirus Infection Alters Olfaction Before Hearing Deterioration In Mice. *J Neurosci*. 2018;38(49):10424-37.
75. Lazarini F, Levivien S, Madec Y, Taieb F, Mottez E, Buivan TP, et al. Olfactory function in congenital cytomegalovirus infection: a prospective study. *Eur J Pediatr*. 2022;181(5):1859-69.
76. Bianchi A, Coviello C, Leonardi V, Luzzati M, Chiti S, Ermini D, et al. In vivo magnetic resonance imaging evidence of olfactory bulbs changes in a newborn with congenital Citomegalovirus: a case report. *Ital J Pediatr*. 2021;47(1):227.
77. Farrell HE, Stevenson PG. Cytomegalovirus host entry and spread. *J Gen Virol*. 2019;100(4):545-53.
78. Gerna G, Kabanova A, Lilleri D. Human Cytomegalovirus Cell Tropism and Host Cell Receptors. *Vaccines (Basel)*. 2019;7(3):70.
79. Kabanova A, Marcandalli J, Zhou T, Bianchi S, Baxa U, Tsybovsky Y, et al. Platelet-derived growth factor- α receptor is the cellular receptor for human cytomegalovirus gHgLgO trimer. *Nat Microbiol*. 2016;1(8).
80. Wu Y, Prager A, Boos S, Resch M, Brizic I, Mach M, et al. Human cytomegalovirus glycoprotein complex gH/gL/gO uses PDGFR- α as a key for entry. *PLoS Pathog*. 2017;13(4):e1006281.
81. Compton T. Receptors and immune sensors: The complex entry path of human cytomegalovirus. *Trends Cell Biol*. 2004;14(1):5-8.
82. Jean Beltran PM, Cristea IM. The life cycle and pathogenesis of human cytomegalovirus infection: lessons from proteomics. *Expert Rev Proteomics*. 2014;11(6):697-711.
83. Landolfo S, Gariglio M, Gribaudo G, Lembo D. The human cytomegalovirus. *Pharmacol Ther*. 2003;98(3):269-97.
84. Sinclair J, Sissons P. Latency and reactivation of human cytomegalovirus. *J Gen Virol*. 2006;87(Pt 7):1763-79.

85. Griffiths P, Baraniak I, Reeves M. The pathogenesis of human cytomegalovirus. *J Gen Pathol*. 2015;235(2):288-97.
86. Döcke WD, Fietze E, Syrbe U, von Baehr R, Volk HD, Prösch S, et al. Cytomegalovirus reactivation and tumour necrosis factor. *Lancet*. 1994;343(8892):268-9.
87. Bunde T, Kirchner A, Hoffmeister B, Habedank D, Hetzer R, Cherepnev G, et al. Protection from cytomegalovirus after transplantation is correlated with immediate early 1-specific CD8 T cells. *J Exp Med*. 2005;201(7):1036.
88. Isomura H, Stinski MF, Murata T, Yamashita Y, Kanda T, Toyokuni S, et al. The human cytomegalovirus gene products essential for late viral gene expression assemble into prereplication complexes before viral DNA replication. *J Virol*. 2011;85(13):6629-44.
89. Pérez AV. CMV fisiopatología [Internet]. SPG COMUNICACIONES SA DE CV. 2017. Disponible en: http://synapticpg.com/cmv_fisiopatologia.html
90. Kaur J, Bachhawat AK. A modified Western blot protocol for enhanced sensitivity in the detection of a membrane protein. *Anal Biochem*. 2009;384(2):348-9.
91. Xiaofei E, Meraner P, Lu P, Perreira JM, Aker AM, McDougall WM, et al. OR14I1 is a receptor for the human cytomegalovirus pentameric complex and defines viral epithelial cell tropism. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2019;116(14):7043-52.
92. Bruce K, Ma J, Lawler C, Xie W, Stevenson PG, Farrell HE. Recent Advancements in Understanding Primary Cytomegalovirus Infection in a Mouse Model. *Viruses*. 2022;14(9):1934.
93. Ficha técnica ganciclovir [Internet]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/84368/FT_84368.html
94. Ficha técnica foscarnet [Internet]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/p/85153/P_851
95. Ficha técnica cidofovir [Internet]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/p/81303/P_81303
96. Farrell HE, Bruce K, Stevenson PG. A Live Olfactory Mouse Cytomegalovirus Vaccine, Attenuated for Systemic Spread, Protects against Superinfection. *J Virol*. 2021;95(21):e0126421.
97. Hun Opfer L. El virus influenza. *Acta Pediatr Costarric*. 2009;21(1).
98. Talledo M, Zumaeta K. os virus Influenza y la nueva pandemia A/H1N1. *Rev peru biol*. 2009;16(2):227-38.
99. Neumann G, Noda T, Kawaoka Y. Emergence and pandemic potential of swine-origin H1N1 influenza virus. *Nature*. 2009;459:931-9.
100. Fan H, Walker AP, Carrique L, Keown JR, Serna Martin I, Karia D, et al. Structures of influenza A virus RNA polymerase offer insight into viral genome replication. *Nature*. 2019;573(7773):287-90.
101. Van Riel D, Leijten LM, Verdijk RM, GeurtsvanKessel C, Van Der Vries E, Van Rossum AMC, et al. Evidence for influenza virus CNS invasion along the olfactory route in an immunocompromised infant. *J Infect Dis*. 2014;210(3):419-23.

102. Siegers JY, Ferreri L, Eggink D, Veldhuis Kroeze EJB, te Velhuis AJW, van de Bildt M, et al. Evolution of highly pathogenic H5N1 influenza A virus in the central nervous system of ferrets. *PLoS Pathog.* 2023;19(3):e1011214.
103. Dumm RE, Wellford SA, Moseman EA, Heaton NS. Heterogeneity of Antiviral Responses in the Upper Respiratory Tract Mediates Differential Non-lytic Clearance of Influenza Viruses. *Cell Rep.* 2020;32(9):108103.
104. Majde JA, Bohnet SG, Ellis GA, Churchill L, Leyva-Grado V, Wu M, et al. Detection of mouse-adapted human influenza virus in the olfactory bulbs of mice within hours after intranasal infection. *J Neurovirol.* 2007;13(5):399-409.
105. Siegers JY, van de Bildt MWG, Lin Z, Leijten LM, Lavrijssen RAM, Bestebroer T, et al. Viral Factors Important for Efficient Replication of Influenza A Viruses in Cells of the Central Nervous System. *J Virol.* 2019;93(11).
106. Agut H. Antivirales (a excepción del virus de la inmunodeficiencia humana y la hepatitis). *EMC - Tratado de Medicina.* 2022;26(2):1-10.
107. Xia Y, Mi F, Du G, Qin S. Analysis of protective immune responses to seasonal influenza vaccination in HIV-infected individuals. *Hum Vaccin Immunother.* 2021;17(1):124-32.
108. Marreiros R, Müller-Schiffmann A, Trossbach S V., Prikulis I, Hänsch S, Weidtkamp-Peters S, et al. Disruption of cellular proteostasis by H1N1 influenza A virus causes α -synuclein aggregation. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2020;117(12):6741-51.