



SARS-COV-2, serotonina y el cerebro

SARS-COV-2, serotonin and the brain

Ma. Inés Vázquez-Hernández,* Ignacio Alberto Mendez-Jesus*

Citar como: Vázquez-Hernández MI, Mendez-Jesus IA. SARS-COV-2, serotonina y el cerebro. Arch Med Urgen Mex. 2024;16(2):70-71.

Uno de cada diez síndromes respiratorios agudos por infección por coronavirus resulta en síntomas prolongados llamados enfermedad “*Long COVID*” cuyos mecanismos y fenotipos son pobremente entendidos y pueden persistir por meses o años después de la enfermedad, se manifiestan como secuelas agudas post COVID-19. Los síntomas acompañantes experimentados por una subpoblación de pacientes después de la infección son diversos y pueden incluir: fatiga, malestar postejercicio, síntomas cardiorespiratorios, gastrointestinales, músculoesquelético, pérdida de la memoria, ansiedad/depresión y otras fallas neurocognitivas. La etiología molecular no es clara, se han propuesto varias hipótesis para explicar la persistencia de los síntomas incluyendo la presencia de un reservorio viral, no depurado después de la infección inicial que conlleva a inflamación crónica, desarrollo de autoanticuerpos y daño tisular como resultado de respuestas antivirales no resueltas. Otro hallazgo común que se ha asociado con síndromes postvirales es disfunción plaquetaria e hipercoagulabilidad, finalmente el “*Long COVID*” y otros han sido ligados a disfunción del sistema nervioso autónomo. Estudios en pacientes hospitalizados* demostraron elevación de marcadores de inflamación de la serie mieloide y activación del sistema del complemento. IL-1R2, e IL1 receptor (receptores 1 y 2 de interleucina 1) expresados en monocitos y macrófagos, MATN2 (proteína de matriz extra celular) que modula la inflamación tisular a través del reclutamiento de las células de la inmunidad innata y COLEC12 (inicia la inflamación tisular mediante activación de la vía alterna del complemento) se asociaron a síntomas cardiorespiratorios, fatiga, ansiedad/depresión MATN2, CSF3 y C1QA (citocina que promueve la inflamación vía neutrófilos) estuvieron elevados en la falla cognitiva. Marcadores adicionales de alteraciones en la reparación del tejido nervioso SPON-1 (F-spondina) y neurofascin (NFASC) estuvieron elevados en pacientes con la neuroinflamación y falla cognitiva y ecretograni- na III (SCG3) en aquellos con síntomas gastrointestinales sugestivos de alteraciones del eje cerebro-intestino.

Algunos pacientes con síndrome respiratorio agudo SARS-COV-2 y “*Long COVID*” tuvieron elevación persistente de la IgG, pero el virus no se detectó en el esputo. El análisis de marcadores inflamatorios en secreciones nasales no mostró asociación con los síntomas.

Otros trabajos* informan que el síndrome se asocia a una reducción en los niveles de serotonina circulante, la infección viral y el interferón tipo1 modulan la inflamación a través de tres mecanismos:

1. Disminución en la absorción del triptófano precursor de la serotonina.
2. Trombocitopenia e hiperactivación plaquetaria que afecta el almacenamiento de la serotonina.
3. Incremento en el recambio de serotonina mediado por la Monoaminoxidasa A (MAO), la reducción de serotonina periférica en turno impide la actividad del nervio vago y esto a su vez produce fallas en el hipocampo y la memoria, especulando que los niveles reducidos de serotonina en “*Long COVID*” pueden ser consecuencia de inflamación no resuelta inducida por productos virales. La gran mayoría de serotonina circulante se produce a partir del triptófano de la dieta por las células enterocromafines del tracto gastrointestinal. Se ha demostrado valores disminuidos de triptófano en pacientes, sugiriendo que la baja disponibilidad de triptófano puede causar reducción de la serotonina por limitación de sustrato. Los niveles bajos de serotonina en pacientes con secuelas agudas post COVID-19 reportaron fatiga, dificultad cognitiva, cefalea, problemas con el sueño, ansiedad y pérdida de la memoria. La memoria a corto plazo es regulada por el hipocampo y estudios en pacientes con COVID-19 han descrito reducción en la actividad del hipocampo. En trabajos experimentales* la administración de fluoxetina inhibidor selectivo de la recaptura de serotonina conjuntamente con la suplementación de glicina-triptófano se observó mejoría de los síntomas. Finalmente, la reducción de serotonina en

* Unidad de Cuidados Intensivos. Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Infectología “Dr. Daniel Méndez Hernández”. Centro Médico Nacional “La Raza” Instituto Mexicano del Seguro Social. Ciudad de México.

el cerebro impacta el nervio vago ya que este es un importante mediador del comportamiento de la enfermedad que responde a niveles periféricos de serotonina implicados en la fisiopatología del síndrome de fatiga crónica. Estos hallazgos implican posibles blancos para intervenciones clínicas principalmente prevención y tratamiento de secuelas agudas post COVID y “*Long COVID*”, las que representan un reto importante de salud global. Se desconoce la fisiopatología y aún no se han encontrado tratamientos efectivos, por lo que es necesario la realización de estudios de investigación tanto en

modelos animales como homogeneizar las poblaciones de pacientes estudiados.

REFERENCIAS

1. Felicity Liew, Claudia Efstathiou, Sara Fontanella et als. Large – scale Phenotyping of patients with long COVID post – hospitalization reveals mechanistic subtypes of disease. *Nature Immunology* april 2024. <https://doi.org/10.1038/s41590-024-01778-0>
2. Wong et al., *Cell* 186, 4851-4867. Octubre 26,2023. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2023.09.013>