

F. Araya-Quintanilla^{a,b,*}, I. Valdés-Orrero^c,
H. Gutiérrez-Espinoza^{a,c}

^a Rehabilitation in Health Research Center, CIREs,
University of the Americas, Echaurren Street 140, 3rd
Floor, Santiago, Chile

^b Faculty of Health, University SEK, Fernando Manterola
Street 0789, Santiago, Chile

^c School of Health Sciences, Physiotherapy Department,
Universidad Gabriela Mistral, Santiago, Chile

* Corresponding author.
E-mail address: fandres.kine@gmail.com
(F. Araya-Quintanilla).

<https://doi.org/10.1016/j.nrl.2020.10.002>

Sustancia P, citocinas proinflamatorias, receptor de potencial transitorio vaniloide tipo 1 y COVID-19: una hipótesis de trabajo



Substance P, proinflammatory cytokines, transient receptor potential vanilloid subtype 1 and COVID-19: A working hypothesis

Sr. Editor:

La COVID-19 se caracteriza principalmente por síntomas respiratorios con diversos grados de severidad, desde enfermedad leve de las vías respiratorias superiores hasta neumonía intersticial grave y síndrome de dificultad respiratoria aguda, agravado por trombosis en la microcirculación pulmonar¹. Sin embargo, cada vez es más evidente que la enfermedad producida por el SARS-CoV-2 es multisistémica; así, dicho virus ingresaría al sistema nervioso central (SNC) por diseminación retrógrada neuronal a través de los nervios olfativos y/o del sistema nervioso entérico; además, se propone que leucocitos infectados cruzarían la barrera hematoencefálica ingresando el virus al cerebro donde alterarían la función de las células endoteliales microvasculares cerebrales que, como se sabe, expresan el receptor de la enzima convertidora de la angiotensina 2 (ACE2)^{2,3}. La signos y síntomas neurológicos en los pacientes con SARS-CoV-2, asociada al receptor ACE2 en el cerebro, se produciría por una respuesta proinflamatoria en el SNC que promovería: la activación microglial, la tormenta de citocinas proinflamatorias, la disminución de células T CD4 y T reguladoras y, en consecuencia, la propagación de la neuroinflamación^{4,5}. Aunque ciertamente, el mecanismo exacto de los efectos directos del SARS-CoV-2 y la posterior respuesta inmunológica de los pacientes sobre el sistema nervioso central aún es desconocido⁶.

La vía neuroinmune funciona bidireccionalmente; así, las neuronas aferentes responden a las señales inmunes en la periferia, y las neuronas eferentes promueven la interacción entre el cerebro y las estructuras periféricas⁷. El receptor de potencial transitorio vaniloide 1 (TRPV1) es un canal catiónico no selectivo, dependiente de ligando y ubicado en células neuronales, células inmunitarias, fibras nerviosas sensoriales respiratorias tipo C (tracto respiratorio superior e inferior y parénquima pulmonar) entre otras células, con alta permeabilidad al Ca⁺² y que se ha visto aumentado

en pacientes con tos crónica; además, la hipersecreción de moco y la inflamación están asociadas con la sensibilización a TRPV1^{8,9}.

En la interrelación entre los sistemas inmune, endocrino y nervioso intervienen los neuropéptidos, que son pequeñas moléculas de aminoácidos capaces de afectar las respuestas inflamatorias y la sensibilidad al dolor al modular la actividad de las células gliales¹⁰. Se ha observado que los eventos fisiopatológicos en la gravedad de la COVID-19 estarían relacionados con altos niveles de expresión del TRPV1 en el sistema neuronal, el cual interviene en el incremento de moléculas proinflamatorias como la sustancia P y la interleucina 6 (IL-6)¹¹.

La SP, y su receptor selectivo de neuroquinina 1, se expresa abundantemente en las fibras nerviosas sensoriales que inervan las vías aéreas y los órganos linfoides, células gliales como microglías y astrocitos, y células del sistema inmunitario como linfocitos T, monocitos/macrófagos, células dendríticas y eosinófilos, actuando como un neurotransmisor y mediador en la comunicación entre los sistemas nervioso e inmunitario¹²; exacerbando la inflamación en sitios periféricos como los pulmones. Estos mecanismos en conjunto ocasionan la alteración de la funcionalidad inmune de la microglía y los astrocitos, los cuales se ven activados en procesos inflamatorios en el SNC^{13,14}.

La estimulación de los TRPV1, provocada por patógenos de vías aéreas como el virus sincitial respiratorio, promueve la liberación de diversas moléculas como la SP y la IL-6^{9,11}. Se ha encontrado que dichas moléculas están incrementadas en pacientes con COVID-19, y estarían relacionadas con estados severos de la enfermedad¹¹. Todo ello sugiere que se activa un mecanismo patológico de retroalimentación positiva donde el aumento del estímulo nocivo activaría a los TRPV1 produciéndose un incremento en la liberación de SP y citocinas proinflamatorias, agravando la condición de los pacientes infectados con SARS-CoV-2.

A pesar del incremento explosivo de información científica respecto a la COVID-19, no existen estudios que relacionen la función neuroinmune entre citocinas inflamatorias, neuropéptidos y el papel que juega el TRPV1 en esta reciente enfermedad; por lo que cabe plantear esta pregunta: ¿Está directamente relacionada la tormenta de citocinas con el incremento de la sustancia P en procesos inflamatorios producidos en pacientes infectados con el SARS-CoV-2?

Resaltando que en la secreción de las citocinas implicadas en la tormenta como de la SP intervienen los canales iónicos TRPV1, los cuales pueden ser activados por agresores externos como una infección viral, es de esperar que se establezca una comunicación neuroinmune con la

finalidad de proteger al individuo y que, de manera paradójica, estaría incrementado la severidad en los pacientes con COVID-19.

Financiación

El presente trabajo no recibió ninguna fuente de financiación.

Bibliografía

- Romagnoli S, Peris A, De Gaudio A, Geppetti P. SARS-CoV-2 and COVID-19: From the Bench to the Bedside. *Physiol Rev.* 2020;100:1455–66, <http://dx.doi.org/10.1152/physrev.00020.2020>.
- Holmes EA, O'Connor RC, Perry VH, Tracey I, Wessely S, Arseneault L, et al. Multidisciplinary research priorities for the COVID-19 pandemic: A call for action for mental health science. *Lancet Psychiatry.* 2020;7:547–60, [http://dx.doi.org/10.1016/S2215-0366\(20\)30168-1](http://dx.doi.org/10.1016/S2215-0366(20)30168-1).
- Raony Í, de Figueiredo CS, Pandolfo P, Giestal-de-Araujo E, Oliveira-Silva Bomfim P, Savino W. Psycho-Neuroendocrine-Immune Interactions in COVID-19: Potential Impacts on Mental Health. *Front Immunol.* 2020;11:1170, <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2020.01170>.
- Chen Z, Zhong D, Li G. The role of microglia in viral encephalitis: A review. *J Neuroinflammation.* 2019;16:76, <http://dx.doi.org/10.1186/s12974-019-1443-2>.
- Steardo L, Steardo L Jr, Zorec R, Verkhatsky A. Neuroinfection may contribute to pathophysiology and clinical manifestations of COVID-19. *Acta Physiol (Oxf).* 2020;229:e13473, <http://dx.doi.org/10.1111/apha.13473>.
- Troyer EA, Kohn JN, Hong S. Are we facing a crashing wave of neuropsychiatric sequelae of COVID-19? Neuropsychiatric symptoms and potential immunologic mechanisms. *Brain Behav Immun.* 2020;87:34–9, <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbi.2020.04.027>.
- DosSantos MF, Devalle S, Aran V, Capra D, Roque NR, Coelho-Aguiar JM, et al. Neuromechanisms of SARS-CoV-2: A Review. *Front Neuroanat.* 2020;14:37, <http://dx.doi.org/10.3389/fnana.2020.00037>.
- Zhang X, Ye L, Huang Y, Ding X, Wang L. The potential role of TRPV1 in pulmonary hypertension: Angel or demon? *Channels (Austin).* 2019;13:235–46, <http://dx.doi.org/10.1080/19336950.2019.1631106>.
- Omar S, Clarke R, Abdullah H, Brady C, Corry J, Winter H, et al. Respiratory virus infection up-regulates TRPV1 TRPA1 and ASIC3 receptors on airway cells. *PLoS One.* 2017;12:e0171681, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0171681>.
- Carniglia L, Ramírez D, Durand D, Saba J, Turati J, Caruso C, et al. Neuropeptides and Microglial Activation in Inflammation Pain, and Neurodegenerative Diseases. *Mediators Inflamm.* 2017;2017:5048616, <http://dx.doi.org/10.1155/2017/5048616>.
- Nahama A, Ramachandran R, Cisternas AF, Ji H. The role of afferent pulmonary innervation in poor prognosis of acute respiratory distress syndrome in COVID-19 patients and proposed use of resiniferatoxin (RTX) to improve patient outcomes in advanced disease state: A review. *Med Drug Discov.* 2020;5:100033, <http://dx.doi.org/10.1016/j.medidd.2020.100033>.
- Suvas S. Role of Substance P Neuropeptide in Inflammation Wound Healing, and Tissue Homeostasis. *J Immunol.* 2017;199:1543–52, <http://dx.doi.org/10.4049/jimmunol.1601751>.
- Johnson MB, Young AD, Marriott I. The Therapeutic Potential of Targeting Substance P/NK-1R Interactions in Inflammatory CNS Disorders. *Front Cell Neurosci.* 2017;10:296, <http://dx.doi.org/10.3389/fncel.2016.00296>.
- Kaczyńska K, Zając D, Wojciechowski P, Kogut E, Szereda-Przestaszewska M. Neuropeptides and breathing in health and disease. *Pulm Pharmacol Ther.* 2018;48:217–24, <http://dx.doi.org/10.1016/j.pupt.2017.12.001>.

E.E. Aguirre-Siancas*, E. Colona-Vallejos, E. Ruiz-Ramirez, M. Becerra-Bravo
y L. Alzamora-Gonzales

Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Lima, Perú

* Autor para correspondencia.
Correo electrónico: eaguirres@unmsm.edu.pe
(E.E. Aguirre-Siancas).

<https://doi.org/10.1016/j.nrl.2020.10.004>

Síncope aislado como forma de presentación de infección por COVID-19



Isolated syncope as a form of presentation of COVID-19 infection

Sr. Editor:

La infección por coronavirus 2019 (SARS-CoV-2) constituye un grave problema de salud pública, cuya forma de presentación varía desde formas paucisintomáticas, o incluso asintomáticas, a cuadros de neumonía grave, distrés respiratorio del adulto o muerte^{1–6}. La identificación precoz de los casos es fundamental para garantizar medidas de aislamiento y vigilancia clínica de los pacientes y las personas

de su entorno. La mayoría de los casos presenta síntomas, siendo los más frecuentes la fiebre (72,3%), los síntomas respiratorios, síntomas digestivos o síntomas neurológicos⁶. Describimos un caso singular, en el cual un paciente sin patología cardiológica conocida tuvo un síncope como forma de presentación y único síntoma clínico de infección por SARS-CoV-2.

Se trata de un varón de 78 años, exfumador, con antecedentes de hipertensión arterial, dislipemia, hiperuricemia, bronquitis crónica y fibrosis pulmonar por exposición laboral al amianto. Ni tenía patología cardiológica conocida ni describía síntomas tales como disnea, angor, o palpitaciones. Estaba en tratamiento crónico con atorvastatina, enalapril, omeprazol, zolpidem, levosulpirida, alopurinol y bromuro de glicopirronio en inhalador. Acudió a urgencias tras presentar un episodio autolimitado y súbito de pérdida de conciencia, sin síntomas prodrómicos ni coincidentes. Durante el