

¿Los ácidos grasos esenciales de los alimentos pueden prevenir y mejorar las manifestaciones a largo plazo del post-Covid-19?

Os ácidos graxos essenciais podem prevenir e melhorar as manifestações de longa duração pós-Covid-19?

Can essential fatty acids prevent and ameliorate post-Covid-19 long haul manifestations?

Undurti N Das¹.

"This article was written following the invitation of the Editor in Chief and translated into Spanish by the Editorial office. The original article in English may be found [here](#)".

NB: La Secretaría Editorial tradujo el [presente artículo](#) al castellano. Los acrónimos de los diversos lípidos bioactivos, compuestos, moléculas, factores, etc. se mantuvieron tanto en el texto como en las figuras en inglés como son universalmente conocidos, pero se incluyó la traducción de los mismos en algunos casos.

Resumen:

Las manifestaciones de COVID-19, así como las observadas en el post-COVID y post-vacuna de ARNm pueden resultar en un "síndrome de COVID prolongado o persistente". El autor propone que el síndrome de larga duración se debe a una deficiencia de ácidos grasos esenciales (AGE) y sus metabolitos. Los AGE y sus metabolitos inactivan el virus SARS-CoV-2, suprimen la formación y acción excesiva de ciertas citocinas, son citoprotectores, inhiben la activación de NF-kB y regulan la vía cGAS-STING, influyen en la microbiota intestinal y su metabolismo, y modulan la función de plaquetas, macrófagos y leucocitos. Regulan la secreción y función de los neurotransmisores, facilitan la regeneración de tejidos y la cicatrización de heridas. En vista de sus variadas acciones, es probable que los AGE sean beneficiosos en la prevención y el tratamiento del síndrome COVID de larga duración.

Palabras clave: COVID persistente; lípidos poliinsaturados dietarios; ácidos grasos esenciales; AGE; dieta.

Resumo:

As manifestações da COVID-19, bem como as observadas na vacina pós-COVID e pós-mRNA, podem resultar numa “síndrome de COVID longa ou persistente”. O autor propõe que a síndrome de longa duração se deva à deficiência de ácidos graxos essenciais (AGE) e seus metabólitos. Os AGEs e seus metabólitos inativam o vírus SARS-CoV-2, suprimem a formação e ação excessiva de certas citocinas, são citoprotetores, inibem a ativação do NF-kB e regulam a via cGAS-STING, influenciam a microbiota intestinal e seu metabolismo, e modular a função de plaquetas, macrófagos e leucócitos. Eles regulam a secreção e função dos neurotransmissores, facilitam a regeneração dos tecidos e a cicatrização de feridas. Tendo em conta as suas ações variadas, os AGEs são provavelmente benéficos na prevenção e tratamento da síndrome COVID a longo prazo.

Palavras chaves: long COVID; lipídios poliinsaturados na dieta; ácidos graxos essenciais; AGE; dieta.

Abstract:

COVID-19, post-COVID and post-mRNA vaccine manifestations can result in “long haul syndrome”. I propose that long-haul syndrome is because of deficiency of essential fatty acids (EFAs) and their metabolites. EFAs and their metabolites inactivate SARS-CoV-2 virus, suppress excess cytokine formation and action, are cytoprotective, inhibit NF-kB activation and regulate cGAS-STING pathway, influence gut microbiota and their metabolism, modulate platelet, macrophage, and leukocyte function, regulate neurotransmitters secretion and function, facilitate tissue regeneration and enhance wound healing. In view of their varied actions, it is likely that EFAs are of benefit in the prevention and management of long-haul syndrome

Keywords: long COVID; long haul covid syndrome; dietary polyunsaturated lipids; essential fatty acids; efa; diet.

1- MD, DSc, FAMS, FRSC.

UND Life Sciences, 2221 NW 5th St, Battle ground, WA 98604, USA.

Department of Biotechnology, Indian Institute of Technology-Hyderabad, Sangareddy, Telangana, India.

Department of Medicine, Omega Hospitals Gachibowli, Hyderabad-500032, India.

Correo de contacto: undurti@hotmail.com

Fecha de Recepción: 2023-10-14 **Aceptado:** 2023-10-20



[Creative Commons Atribución-NoComercial 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/)

© 2024 Pinelatinoamericana

Introducción

Las manifestaciones post-covid después de la infección aguda por SARS-CoV-2 y la vacunación post-CoVID-19, especialmente después de las vacunas que emplean ARNm, no son infrecuentes. Estas manifestaciones post-infección y/o vacunación post-Covid-19 se denominan “síndrome de Covid persistente” (SCP, en este artículo). La importancia del SCP radica en que sus manifestaciones pueden durar de meses a años y producir una severa morbilidad en quienes lo padecen. Las manifestaciones a largo plazo incluyen, entre otras, fatiga, malestar post-esfuerzo, pérdida de memoria y otros deterioros psico-neurocognitivos. Se estima que sucede en alrededor del 10% al 20% de los sujetos que padecieron infección por SARS-CoV-2 y/o que recibieron vacunación contra COVID, especialmente de la vacuna de ARNm (Thaweethai, et al., 2023). La etiología molecular de los síndromes posvirales, incluido el SCP, sigue sin estar clara. Algunas de las hipótesis propuestas para explicarlo incluyen: persistencia del virus o partículas virales que estimulan continuamente el sistema inmunológico para producir los síntomas que experimentan estas personas. De tal modo, el proceso infeccioso no se resuelve y las respuestas antivirales resultantes pueden provocar diversos daños tisulares y su consecuente disfunción, desarrollo de autoanticuerpos y producción persistente de respuesta de citoquinas proinflamatorias que resulta finalmente en inflamación crónica. Una característica importante del SCP es el desarrollo de disfunción plaquetaria y un posible estado de hipercoagulabilidad. También se ha sugerido que podría producirse una disfunción del sistema nervioso autónomo que podría explicar alguna de las características del síndrome de larga duración post-COVID. Pero no está claro si todos los mecanismos descritos ocurren en diferentes subconjuntos de pacientes o en todos aquellos que padecen el síndrome de Covid persistente y, de ser así, y por qué.

Una investigación reciente, con enfoque metabolómico (Wong, et al., 2023) mostró que en el SCP se produce una actividad reducida del nervio vago, lo que provoca disfunción del hipocampo y pérdida de memoria. Se comprobó que la presencia de ARN viral sérico y las respuestas posteriores al interferón provocan una disminución de la serotonina. Algunos de los mecanismos que podrían explicar la deficiencia de serotonina incluyen la disminución de la absorción del triptófano, precursor de la serotonina, en el tracto gastrointestinal, la reducción del almacenamiento en las plaquetas debido a la trombocitopenia y el aumento del recambio de las enzimas metabolizadoras de la serotonina. La deficiencia de serotonina periférica puede reducir la actividad del nervio vago, lo que puede inducir disfunción del hipocampo y pérdida de memoria. Estos hallazgos llevaron a la sugerencia de que muchas de las hipótesis actuales sobre la fisiopatología de las secuelas post agudas luego de infección con COVID-19 (incluyendo el SCP luego de vacunación con preparaciones basadas en ARNm) podrían estar interconectadas. Si esto es plausible, podría conducir a nuevas estrategias terapéuticas.

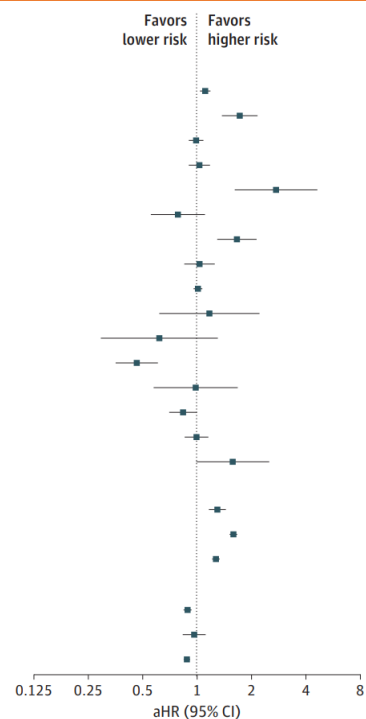
Hipótesis sobre etiopatogenia de SCP

Se conoce que los síndromes posvirales y/o por la vacunación antiviral, más particularmente luego de la vacunación con ARNm contra COVID-19, pueden facilitar el desarrollo de SCP en un número pequeño pero significativo de individuos. Quienes desarrollan SCP padecen una variedad de síntomas (ver Tabla 1, Lim, et al., 2023). Los síntomas persisten durante meses o años después del inicio de la enfermedad o después de la mencionada vacunación. Las manifestaciones de SCP son diversas y pleomórficas. Pueden incluir fatiga, malestar post-esfuerzo, pérdida de memoria y otros deterioros psico y neurocognitivos. Se desconoce la causa exacta de los síndromes post-

virales en general, incluido los del COVID prolongado. Algunas de las hipótesis sugeridas para explicar la persistencia de los síntomas en el SCV incluyen, entre otras, (i) la presencia de un reservorio viral que permanece en la circulación o en los tejidos, o células diana afectadas permanentemente después de la infección inicial; (ii) inflamación crónica, en parte debido al aumento de la síntesis, liberación y circulación de citoquinas proinflamatorias como IL-6 y TNF- α ; (iii) desarrollo de autoanticuerpos; y (iv) daño tisular como resultado de respuestas antivirales que no se resuelven. Una característica común que se ha informado en los síndromes posvirales es la disfunción plaquetaria y la hipercoagulabilidad. También se ha propuesto la posibilidad de que el COVID prolongado y otros síndromes posvirales puedan deberse a una disfunción del sistema nervioso autónomo (Al-Aly, et al., 2021; Pretorius, et al., 2021; Dani, et al., 2021; Choutka, et al., 2022; Merad, et al., 2022; Wong, et al., 2023; Lim, et al., 2023; Davis, et al., 2023). En vista de los diferentes tipos de hipótesis, contradictorias en cuanto a la fisiopatología molecular del SCP, se necesita con premura una comprensión más profunda de los mecanismos potenciales que subyacen a este fenómeno para poder desarrollar mejores enfoques diagnósticos y terapéuticos.

Tabla N° 1: Síntesis de los resultados sobre riesgos de incidencia de enfermedades autoinmunes y autoinflamatorias en cohortes de sujetos que tuvieron COVID-19 en comparación con cohorte de control.¹

Outcome	Incidence rate, No. events/person-year		aHR (95% CI)
	COVID-19	Control group	
Autoimmune/autoinflammatory disorders			
Alopecia areata	11.79 (135/114 542)	9.48 (1907/2012 295)	1.12 (1.05-1.19)
Alopecia totalis	1.21 (14/116 054)	0.60 (123/2036 903)	1.74 (1.39-2.17)
Psoriasis	5.40 (62/114 856)	5.09 (1025/2013 810)	1.00 (0.91-1.09)
Vitiligo	2.59 (30/115 768)	2.30 (467/2032 049)	1.04 (0.91-1.19)
ANCA-associated vasculitis	0.26 (3/116 137)	0.10 (21/2038 149)	2.76 (1.64-4.65)
Behçet disease	0.34 (4/116 008)	0.38 (78/2036 137)	0.79 (0.56-1.11)
Crohn disease	1.03 (12/116 063)	0.52 (106/2036 833)	1.68 (1.31-2.15)
Ulcerative colitis	1.12 (13/115 873)	1.07 (21/2034 322)	1.04 (0.86-1.26)
Rheumatoid arthritis	16.92 (190/112 321)	15.56 (3068/1971 486)	1.02 (0.97-1.08)
Adult-onset Still disease	0.09 (1/116 137)	0.08 (17/2038 152)	1.18 (0.63-2.23)
Polymyositis	0.09 (1/116 141)	0.10 (21/2038 049)	0.63 (0.30-1.31)
Systemic lupus erythematosus	0.52 (6/115 992)	0.92 (188/2035 386)	0.47 (0.36-0.61)
Systemic sclerosis	0.09 (1/116 119)	0.15 (31/2037 867)	0.99 (0.58-1.69)
Sjögren syndrome	1.29 (15/115 956)	1.53 (312/2034 400)	0.85 (0.71-1.00)
Ankylosing spondylitis	1.99 (23/115 821)	1.86 (379/2032 445)	1.00 (0.87-1.16)
Sarcoidosis	0.26 (3/116 132)	0.14 (29/2037 948)	1.59 (1.00-2.52)
Positive control outcomes			
Myocardial infarction	4.15 (48/115 684)	3.38 (685/2029 628)	1.31 (1.18-1.45)
Congestive heart failure	31.10 (352/113 190)	18.02 (3580/1986 762)	1.60 (1.54-1.68)
Stroke	24.24 (273/112 637)	20.15 (3983/1976 716)	1.28 (1.23-1.34)
Negative control outcomes			
Epidermal cyst	18.45 (211/114 386)	19.99 (4010/2005 922)	0.90 (0.86-0.94)
Tympanic membrane perforation	1.99 (23/115 847)	2.06 (418/2033 487)	0.97 (0.85-1.12)
Trauma of multiple sites	30.47 (346/113 544)	33.65 (6709/1993 987)	0.89 (0.86-0.92)



Tomado de: Lim, S. H., Ju, H. J., Han, J. H., Lee, J. H., Lee, W. S., Bae, J. M. y Lee, S. (2023). Autoimmune and Autoinflammatory Connective Tissue Disorders Following COVID-19. JAMA network open, 6(10), e2336120. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2023.36120>.

Deficiencia de serotonina en COVID prolongado (SCP)

¹ *N del E.* Se han mantenido en el idioma inglés del original los acrónimos de los diversos metabolitos de la tabla 1 y la figura 1, pues se emplean universalmente en dicho idioma

En un estudio reciente (Wong, et al., 2023), se informó que la infección viral (SARS-CoV-2) que causa COVID-19 y posiblemente la inducida por otros virus similares, se desencadena inflamación mediada por interferón tipo I y se reduce la serotonina disponible al disminuir la absorción intestinal de triptófano, el precursor de la serotonina; aparece hiperactivación plaquetaria y trombocitopenia que conduce a una ulterior reducción de éste reservorio de serotonina; se incrementa la actividad de la MAO (monoaminooxidasa) que resulta en incremento adicional de la degradación de serotonina. En consecuencia, la reducción de la serotonina periférica impide la plena actividad del nervio vago, lo que a su vez resulta en un deterioro de las respuestas y de la memoria, dependientes del hipocampo (ver Figura 1). Por lo tanto, la síntesis, liberación y acciones disminuídas de la serotonina pueden ser responsables de muchas de las características de las manifestaciones de COVID persistente, o SCP. Lo precedentemente discutido implica que las acciones orientadas a mejorar los niveles de serotonina disponibles pueden ser de significativo beneficio para la prevención y el tratamiento de los efectos secundarios posteriores a la COVID, o luego de la vacuna basada en empleo de ARNm.

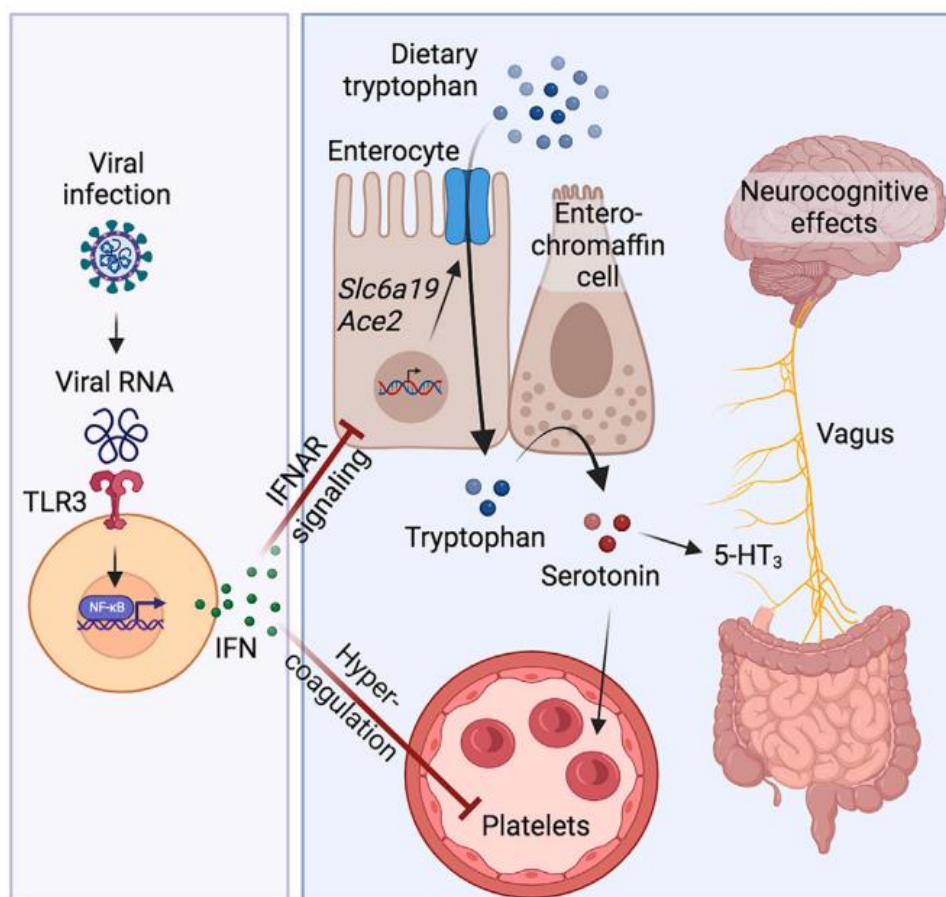


Figura N° 1. Esquema que muestra la posible interacción entre los AGE poliinsaturados (PUFA), sus principales metabolitos y la serotonina.

Serotonina y ácidos grasos esenciales (AGE)

Los ácidos grasos esenciales (AGE) de los alimentos y sus metabolitos tienen un papel regulador en la síntesis y acción de la serotonina. Los AGE son moléculas lipídicas de larga cadena de carbonos y poliinsaturadas, obligadamente ingeridas con los alimentos y su relación con estrés, ansiedad, depresión, etc., han sido analizadas recientemente por el autor en un artículo de Pinelatinoamericana (Das, 2022). En este marco, se informó que la suplementación con AGE influye en el metabolismo de la serotonina y la dopamina del sistema nervioso central y modifica las conductas impulsivas relacionadas con estos neurotransmisores (Hibbeln, et al., 1998). Los estudios que emplean tomografía por emisión de positrones (PET) y ¹¹C- DASB (unión del transportador de serotonina marcado con ¹¹C y cuantificada por PET) revelaron que los niveles plasmáticos del AGE araquidónico (AA) predijo tanto la potencialidad de unión del transportador del 5-OH triptófano (inglés, 5-HTT BPP) así como la duración y gravedad de la depresión en pacientes no medicados, lo que sugiere que el potencial de unión de 5-HTT mediaba la relación entre AA y la gravedad de la depresión (Gopaldas, et al., 2019).

Anteriormente (Patrick y Ames, 2015), sugirieron que el ácido eicosapentaenoico (EPA) aumenta la liberación de serotonina desde neuronas presinápticas al reducir la prostaglandina PGE₂, mientras que el AGE docosahexaenoico (DHA) influye en la acción del receptor de serotonina al aumentar la fluidez de la membrana celular en las neuronas postsinápticas. Por lo tanto, se ha propuesto que la deficiencia de los AGE: EPA y/o DHA (y posiblemente de AA) podría provocar una activación disfuncional de la serotonina y ello podría desempeñar un papel clave en la contribución a los trastornos neuropsiquiátricos y la depresión que son comunes en el SCP. Esto implica que los AGE AA/EPA/DHA pueden ayudar a prevenir y modular la disfunción cerebral.

La violencia impulsiva, ansiedad, tendencia al suicidio y la depresión están fuertemente asociados a bajas concentraciones de ácido 5-hidroxiindolacético (LCR 5-HIAA) en el líquido cefalorraquídeo en estos pacientes. Cuando se determinaron las concentraciones de ácido 5-hidroxiindolacético (LCR 5-HIAA) y de ácido homovanílico (HVA) en el líquido cefalorraquídeo y las concentraciones de ácidos grasos plasmáticos en voluntarios sanos y alcohólicos, los AGE poliinsaturados predijeron (inglés, PUFA) dichas condiciones neuro-psiquiátricas y se correlacionaron significativamente con las concentraciones de 5-HIAA y HVA en LCR. Estos resultados sugieren que los AGE influyen en el metabolismo de la serotonina y la dopamina del sistema nervioso central y, por lo tanto, modifican las diversas condiciones neuropsiquiátricas observadas en el SCP al influir en la síntesis y acción de los neurotransmisores (Hibbeln, et al., 1998). Además, estas evidencias apuntan a que los PUFA: AA/EPA/DHA tienen un papel regulador en la síntesis y acción de la serotonina y otros neurotransmisores. Con base en estos resultados, se puede sugerir que las bajas concentraciones de serotonina observadas en aquellos pacientes con COVID que desarrollaron SPC podrían atribuirse a una deficiencia parcial de AGE (como AA/EPA/DHA y, en consecuencia, implicando a algunos de sus metabolitos de intensa actividad biológica).

AGE y COVID-19

Anteriormente, el autor de éste artículo propuso que el COVID-19 podría relacionarse a una deficiencia de AGE, especialmente AA/EPA/DHA. Esta hipótesis se basa en el hecho de que (i) los ácidos grasos poliinsaturados (PUFA) como los son los AGE pueden inactivar el SARS-CoV-2 y otros virus con envoltura similares; (ii) AGE y sus metabolitos: prostaglandina E1, lipoxina A4, resolvinas, protectinas y maresinasejercen intenso efecto de aumentar la fagocitosis por macrófagos y leucocitos para acelerar la cicatrización de heridas y suprimir las infecciones de las heridas; y (iii) regulan el tono vasomotor, la inflamación, la trombosis, la respuesta inmune, regulan la proliferación de linfocitos T y la secreción de citocinas, la supervivencia, proliferación y diferenciación de células madres, modulan otras funciones de leucocitos y macrófagos, la actividad de la quinasa JAK y las trampas extracelulares de neutrófilos, todas actividades que implican que estos lípidos bioactivos desempeñan un papel fundamental en la COVID-19 (Das, 2020a; Das, 2020b; Das, 2021a; Das, 2021b; Das, 2022). Estas evidencias se ven respaldadas aún más por la observación de que el SARS-CoV, el MERS-CoV, el SARS-CoV-2 y sus variantes más agresivas (COV) se unen al ácido graso esencial linoleico (LA). En la estructura molecular S del SARS-CoV, el LA estabiliza la conformación bloqueada y, como resultado, LA inhibe la replicación viral (Goc, et al., 2021; Toelzer, et al., 2022). También se descubrió que otros PUFA, como los AGE AA y EPA, muestran propiedades similares (Yan, et al., 2019). Se observó que tanto la cascada metabólica de LA como el de AA se alteraron notablemente con la exposición al virus SARS-CoV-2. En concordancia, la suplementación con LA o AA a células infectadas con SARS-CoV-2 y virus similares in vitro suprimió significativamente la replicación del virus, lo que demuestra que el metabolismo de los AGE del huésped tiene un papel importante en la infección por el coronavirus patógeno humano y el conjunto de los hallazgos discutidos podrían conformar una estrategia terapéutica para varios SARS-CoV-2 y otras infecciones con virus similares.

AGE, microbiota intestinal y serotonina

Existe evidencia considerable que sugiere que la microbiota intestinal (MCB) desempeña un papel fundamental en el metabolismo de la serotonina. La composición de la MCB puede alterar la expresión de genes clave relacionados con la serotonina para promover su biosíntesis. La MCB puede producir metabolitos microbianos que pueden modular el sistema serotoninérgico del huésped por medios directos e indirectos. De tal manera que las bacterias intestinales pueden actuar: (i) directamente sobre las células enterocromafines (EC) para aumentar la expresión de triptófano-hidroxilasa 1 (Tph1) del colon y promover la síntesis de serotonina; (ii) alterando el huésped en virtud de sus metabolitos, incluidos los ácidos grasos de cadena corta, triptófano, triptamina y ácidos biliares secundarios; (iii) los ácidos grasos de cadena corta, a su vez, pueden estimular la síntesis y liberación de serotonina modulando la actividad de las células enterocromafines; (iv) dado que el triptófano es un aminoácido esencial y su metabolismo está regulado por la MCB intestinal por lo tanto, al modular la disponibilidad de triptófano, la MCB puede influir en el metabolismo de la serotonina; (v) la triptamina es un ligando para el receptor del 5-HT₄ (5-Hidroxi triptófano, T4R); (vi) los ácidos biliares secundarios, formados por la MCB, promueven la expresión de Tph1 y estimulan la síntesis de serotonina (Legan, et al., 2022). Además, la MCB es capaz de inducir la maduración del sistema nervioso entérico mediante la

liberación de serotonina y por la activación de los receptores de serotonina (5-HT₄), hechos que demuestran una fuerte interacción entre la MCB intestinal, el sistema nervioso entérico y el papel potencial de la MCB y la serotonina en diversas enfermedades intestinales (De Vadder, et al., 2018).

Es de destacar que los PUFA esenciales influyen en la proliferación y función de la MCB intestinal (Wan, et al., 2017; Todorov, et al., 2020; Pinchaud, et al., 2022). Por lo tanto, se puede proponer que la función de la MCB y la serotonina intestinal y los PUFA están estrechamente asociadas entre sí y tienen un papel regulador de retroalimentación recíproco entre ellos. Los resultados discutidos en este artículo implican que las alteraciones (cuali y cuantitativas) en la ingesta alimentaria de los PUFA alteran la MCB y que, a su vez, modulan la maduración del sistema nervioso entérico a través de la síntesis y acción de la serotonina.

Conclusiones e implicaciones terapéuticas

De la discusión precedente se desprende claramente que los PUFA de los alimentos tienen un papel importante en la patobiología de COVID-19, tanto directa como indirectamente (Figura1). Se prevé que una ingesta insuficiente de AGE (especialmente LA y ALA, que son los precursores de sus metabolitos de cadena larga gama- linolenico (GLA), di-homo-linolénico (DGLA), AA y EPA y docosahexaenoico (DHA) respectivamente, puede tornar a que un individuo sea más susceptible a diversas infecciones, especialmente SARS-CoV-2 y otros virus relacionados, por alteración en la MCB intestinal, disminución de la formación de serotonina y por actividad deficiente de la maduración de las células enterocromafines intestinales y el posterior desarrollo de trastornos de SPC o Covid persistente. El panorama empeora al incluir en el análisis a las evidencias que muestran que diversos virus pueden interferir con la acción de las diversas desaturasas, enzimas necesarias para la conversión de LA y ácido alfa linolenico (ALA) de los alimentos en sus respectivos metabolitos de cadena larga: AA, EPA y DHA. Con base en la evidencia actual, presentada precedentemente, es factible que la ingesta deficiente o inadecuada de los AGE LA y ALA en los alimentos y por ende su conversión ineficiente a AA, EPA y DHA resulte en una mayor susceptibilidad a diversas infecciones, incluido el SARS-CoV-2., con contemporánea disminución de la formación de serotonina, respuesta inmune defectuosa, inflamación crónica, reparación de lesiones defectuosa con desarrollo de Covid persistente o SCP. Por lo tanto, se propone que la administración per os de AA EPA y DHA podría ser beneficiosa en la prevención el tratamiento de la infección por SARSCV-2 y SCP y sus síntomas.

Bibliografía

Al-Aly, Z., Xie, Y. y Bowe, B. (2021). High-dimensional characterization of post-acute sequelae of COVID-19. *Nature*, 594(7862), 259–264. <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03553-9>.

Choutka, J., Jansari, V., Hornig, M. y Iwasaki, A. (2022). Unexplained post-acute infection syndromes. *Nature medicine*, 28(5), 911–923. <https://doi.org/10.1038/s41591-022-01810-6>.

Dani, M., Dirksen, A., Taraborrelli, P., Torocastro, M., Panagopoulos, D., Sutton, R. y Lim, P. B.

- (2021). Autonomic dysfunction in 'long COVID': rationale, physiology and management strategies. *Clinical medicine (London, England)*, 21(1), e63–e67. <https://doi.org/10.7861/clinmed.2020-0896>.
- Das, U. N. (2020a). Can Bioactive Lipids Inactivate Coronavirus (COVID-19)?. *Archives of medical research*, 51(3), 282–286. <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2020.03.004>.
- Das, U. N. (2020b). Response to: Bioactive Lipids and Coronavirus (COVID-19)-further Discussion. *Archives of medical research*, 51(5), 445–449. <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2020.04.004>.
- Das, U. N. (2021a). Bioactive lipid-based therapeutic approach to COVID-19 and other similar infections. *Archives of medical science: AMS*, 19(5), 1327–1359. <https://doi.org/10.5114/aoms/135703>.
- Das, U. N. (2021b). Essential fatty acids and their metabolites in the pathobiology of (coronavirus disease 2019) COVID-19. *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.)*, 82, 111052. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2020.111052>.
- Das, U. N. (2022). Papel de los Lípidos Bioactivos en Psiquiatría, Inmunología, Neurología y Endocrinología (PINE). *Pinelatinoamericana*, 2(1), 56–81. <https://revistas.unc.edu.ar/index.php/pinelatam/article/view/37046>
- Davis, H. E., McCorkell, L., Vogel, J. M. y Topol, E. J. (2023). Long COVID: major findings, mechanisms and recommendations. *Nature reviews. Microbiology*, 21(3), 133–146. <https://doi.org/10.1038/s41579-022-00846-2>.
- De Vadder, F., Grasset, E., Mannerås Holm, L., Karsenty, G., Macpherson, A. J., Olofsson, L. E. y Bäckhed, F. (2018). Gut microbiota regulates maturation of the adult enteric nervous system via enteric serotonin networks. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 115(25), 6458–6463. <https://doi.org/10.1073/pnas.1720017115>.
- Goc, A., Niedzwiecki, A. y Rath, M. (2021). Polyunsaturated ω -3 fatty acids inhibit ACE2-controlled SARS-CoV-2 binding and cellular entry. *Scientific reports*, 11(1), 5207. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-84850-1>.
- Gopaldas, M., Zanderigo, F., Zhan, S., Ogden, R. T., Miller, J. M., Rubin-Falcone, H., Cooper, T. B., Oquendo, M. A., Sullivan, G., Mann, J. J. y Sublette, M. E. (2019). Brain serotonin transporter binding, plasma arachidonic acid and depression severity: A positron emission tomography study of major depression. *Journal of affective disorders*, 257, 495–503. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2019.07.035>.
- Hibbeln, J. R., Linnoila, M., Umhau, J. C., Rawlings, R., George, D. T. y Salem, N., Jr (1998). Essential fatty acids predict metabolites of serotonin and dopamine in cerebrospinal fluid among healthy control subjects, and early- and late-onset alcoholics. *Biological psychiatry*, 44(4), 235–242. [https://doi.org/10.1016/s0006-3223\(98\)00141-3](https://doi.org/10.1016/s0006-3223(98)00141-3).
- Legan, T. B., Lavoie, B. y Mawe, G. M. (2022). Direct and indirect mechanisms by which the gut microbiota influence host serotonin systems. *Neurogastroenterology and motility*, 34(10), e14346. <https://doi.org/10.1111/nmo.14346>.
- Lim, S. H., Ju, H. J., Han, J. H., Lee, J. H., Lee, W. S., Bae, J. M. y Lee, S. (2023). Autoimmune and Autoinflammatory Connective Tissue Disorders Following COVID-19. *JAMA network open*, 6(10), e2336120. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2023.36120>.
- Merad, M., Blish, C. A., Sallusto, F. y Iwasaki, A. (2022). The immunology and immunopathology of COVID-19. *Science (New York, N.Y.)*, 375(6585), 1122–1127. <https://doi.org/10.1126/science.abm8108>.
- Patrick, R. P. y Ames, B. N. (2015). Vitamin D and the omega-3 fatty acids control serotonin synthesis and action, part 2: relevance for ADHD, bipolar disorder, schizophrenia, and impulsive behavior. *FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*, 29(6), 2207–2222. <https://doi.org/10.1096/fj.14-268342>.
- Pinchaud, K., Hafeez, Z., Auger, S., Chatel, J. M., Chadi, S., Langella, P., Paoli, J., Dary-Mourot, A., Maguin-Gaté, K. y Olivier, J. L. (2022). Impact of Dietary Arachidonic Acid on Gut Microbiota Composition and Gut-Brain Axis in Male BALB/C Mice. *Nutrients*, 14(24), 5338. <https://doi.org/10.3390/nu14245338>.
- Pretorius, E., Vlok, M., Venter, C., Bezuidenhout, J. A., Laubscher, G. J., Steenkamp, J. y Kell, D.

B. (2021). Persistent clotting protein pathology in Long COVID/Post-Acute Sequelae of COVID-19 (PASC) is accompanied by increased levels of antiplasmin. *Cardiovascular diabetology*, 20(1), 172. <https://doi.org/10.1186/s12933-021-01359-7>.

Thaweethai, T., Jolley, S. E., Karlson, E. W., Levitan, E. B., Levy, B., McComsey, G. A., McCorkell, L., Nadkarni, G. N., Parthasarathy, S., Singh, U., Walker, T. A., Selvaggi, C. A., Shinnick, D. J., Schulte, C. C. M., Atchley-Challenner, R., Alba, G. A., Alicic, R., Altman, N., Anglin, K., Argueta, U., ... RECOVER Consortium (2023). Development of a Definition of Postacute Sequelae of SARS-CoV-2 Infection. *JAMA*, 329(22), 1934–1946. <https://doi.org/10.1001/jama.2023.8823>.

Todorov, H., Kollar, B., Bayer, F., Brandão, I., Mann, A., Mohr, J., Pontarollo, G., Formes, H., Stauber, R., Kittner, J. M., Endres, K., Watzler, B., Nockher, W. A., Sommer, F., Gerber, S. y Reinhardt, C. (2020). α -Linolenic Acid-Rich Diet Influences Microbiota Composition and Villus Morphology of the Mouse Small Intestine. *Nutrients*, 12(3), 732. <https://doi.org/10.3390/nu12030732>.

Toelzer, C., Gupta, K., Yadav, S. K. N., Hodgson, L., Williamson, M. K., Buzas, D., Borucu, U., Powers, K., Stenner, R., Vasileiou, K., Garzoni, F., Fitzgerald, D., Payré, C., Gautam, G., Lambeau, G., Davidson, A. D., Verkade, P., Frank, M., Berger, I. y Schaffitzel, C. (2022). The free fatty acid-binding pocket is a conserved hallmark in pathogenic β -coronavirus spike proteins from SARS-CoV to Omicron. *Science advances*, 8(47), eadc9179. <https://doi.org/10.1126/sciadv.adc9179>.

Wan, J., Hu, S., Jacoby, J. J., Liu, J., Zhang, Y. y Yu, L. L. (2017). The impact of dietary sn-2 palmitic triacylglycerols in combination with docosahexaenoic acid or arachidonic acid on lipid metabolism and host faecal microbiota composition in Sprague Dawley rats. *Food & function*, 8(5), 1793–1802. <https://doi.org/10.1039/c7fo00094d>.

Wong, A. C., Devason, A. S., Umana, I. C., Cox, T. O., Dohnalová, L., Litichevskiy, L., Perla, J., Lundgren, P., Etwebi, Z., Izzo, L. T., Kim, J., Tetlak, M., Descamps, H. C., Park, S. L., Wisser, S., McKnight, A. D., Pardy, R. D., Kim, J., Blank, N., Patel, S., ... Levy, M. (2023). Serotonin reduction in post-acute sequelae of

viral infection. *Cell*, 186(22), 4851–4867.e20. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2023.09.013>

Yan, B., Chu, H., Yang, D., Sze, K. H., Lai, P. M., Yuan, S., Shuai, H., Wang, Y., Kao, R. Y., Chan, J. F. y Yuen, K. Y. (2019). Characterization of the Lipidomic Profile of Human Coronavirus-Infected Cells: Implications for Lipid Metabolism Remodeling upon Coronavirus Replication. *Viruses*, 11(1), 73. <https://doi.org/10.3390/v11010073>.

Limitaciones de responsabilidad:

La responsabilidad de este trabajo es exclusivamente del autor.

Conflicto de interés:

Ninguno

Fuentes de apoyo:

El presente artículo no contó con fuentes de financiación.

Cesión de derechos:

El autor de este trabajo cede el derecho de autores a la revista *Pinelatinoamericana* y autoriza su traducción al español.

Contribución de los autores:

El autor ha elaborado y participado en cada una de las etapas del manuscrito, se hace públicamente responsable de su contenido y aprueba esta versión final.