





Psiconeuroinmunoendocrinología y COVID-19 Psycho-neuro-immuno-endocrinology and COVID-19

Elena Noris-García^{1,2}, María de los Ángeles Robinson-Agramonte^{3,2}

¹Instituto de Nefrología. Departamento de Inmunología. La Habana. ²Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. La Habana. ³Centro Internacional de Restauración Neurológica. Departamento de Neuroinmunología. La Habana. Cuba.

Recibido: 7 de octubre de 2020

Aprobado: 27 de octubre de 2020

Señor Editor:

Como se conoce, a finales de 2019 se reportó en Wuhan (provincia de Hubei, China) un nuevo coronavirus, denominado SARS-CoV-2 (de las siglas en inglés de "severe acute respiratory syndrome-2"), causante de diversas manifestaciones clínicas englobadas bajo el término de COVID-19. ⁽¹⁾ Esta enfermedad, definida por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como pandemia, está afectando todos los continentes, excepto la Antártida, por lo que constituye un grave problema de salud para el planeta. ⁽²⁾

Los síntomas más comunes de la COVID-9 son: fiebre, anosmia, diarreas, mialgia, cuadros respiratorios que varían desde el resfriado común hasta cuadros de neumonía grave con síndrome de distrés respiratorio, shock séptico y fallo multiorgánico. ⁽³⁾ Pero no solo aparecen alteraciones somáticas, también acompañan a esta enfermedad manifestaciones psicopatológicas, como: miedo, frustración, enojo, ambivalencia, desorganización, aburrimiento, tristeza, que conducen a estado de depresión, ansiedad y síndrome de estrés post-traumático (*post-traumatic stress disorder*, PTSD). ⁽⁴⁾

Estas alteraciones psiquiátricas y somáticas son resultado de la interacción entre múltiples factores no del todo dilucidados, que dependen en gran medida del virus, el huésped y el medio ambiente en que estos interactúan y de la manera que esta interrelación impacta en los tres sistemas responsables de mantener la homeostasis del organismo: el sistema nervioso, el endocrino y el inmune. De ahí que, tanto la infección por SARS-CoV-2 como las situaciones estresantes que la acompañan, como el aislamiento social, el temor a una enfermedad contagiosa y mortal, la pérdida de familiares y amigos, dificultades financieras, la caída de proyectos, entre otras, ⁽⁵⁾ pueden conducir a cambios en la interacción bidireccional que se establece entre los circuitos neuroendocrino e inmunológico. ⁽⁶⁾

Conocemos, que el SARS-CoV-2 es capaz de activar al sistema inmune innato y adaptativo, dando lugar a

una respuesta inflamatoria sistémica no controlada, que resulta de la producción y secreción por células inmunoefectoras (macrófagos activados, células dendríticas, y linfocitos) de grandes cantidades de citocinas pro-inflamatorias (interleuquinas IL-1b, IL-6, IL-10, IL-12, interferones IFN-alfa, IFN-gamma, TNF-alfa, y/o TGF-beta, y quimioquinas (CCL2, CCL3, CCL5, CXCL8, y/o CXCL10.). Esta "tormenta de citocinas" es clave en fisiopatología del daño pulmonar, la inestabilidad hemodinámica, el fallo multiorgánico y la letalidad observada en estos pacientes. ⁽⁷⁾ Justamente, estas citocinas se han observado asociadas a manifestaciones psiquiátricas. Por ejemplo, la IL-6, una de las citocinas que más se reporta asociada a la mortalidad en pacientes con la COVID-19, ⁽⁸⁾ de igual forma se ha descrito su incremento en cuadros psiquiátricos, como la esquizofrenia y la depresión. Además, de estas citocinas producen niveles elevados de neurotransmisores, principalmente noradrenalina, epinefrina y serotonina, cambios también asociados a alteraciones psicológicas, como la depresión, la ansiedad y la PTSD. ⁽⁶⁾

El estrés, por su parte, mediante los principales mediadores del eje hipotalámico hipofisario adrenal (HHA), glucocorticoides y neurotransmisores, influye de manera decisiva en la respuesta inmune. En su fase aguda, induce la potenciación de la repuesta inmune, aumentando el tráfico leucocitario hacia el sitio del daño, por regulación positiva de la producción de linfocinas proinflamatorias, en concordancia con la producción de citocinas proinflamatorias inducidas por la infección viral en la COVID-19. El estrés crónico, a los que están sometidos muchos individuos en el curso de esta pandemia por el SARS-CoV-2, produce niveles elevados de cortisol, con efectos inmunosupresores, resultantes del desbalance de la producción de citocinas hacia una respuesta Th2, con disminución del número y función de las células inmunocompetentes y el incremento de mecanismo inmunosupresor por intermedio de las células T-reguladoras, que hace a estos individuos más



susceptible a la infección viral por este nuevo coronavirus.⁽⁹⁾

El funcionamiento del sistema inmune lleva, también, a una respuesta de estrés visceral con impacto en la salud mental.⁽⁹⁾ Además, el SARS-CoV-2 es capaz de alcanzar al sistema nervioso central y producir neuroinflamación, lo que favorece a las manifestaciones psicológicas. En este sentido, algunos autores han reportado relación entre la severidad de los síntomas somáticos, psiquiátricos y los niveles de citocinas en los pacientes positivos para SARS-CoV-2, además, se ha observado que los individuos con características que deprimen al sistema inmune, como la obesidad y la edad avanzada, también son más proclive a desarrollar trastornos psiquiátricos como deterioro cognitivo, ansiedad y depresión, lo que apunta hacia el posible rol del sistema neuroinmune en esta asociación.⁽⁶⁾ De igual manera, los pacientes con trastornos cognitivos presentan un alto riesgo de contagio del SARS-CoV-2, pues tienen mayor dificultad en obedecer órdenes de higiene, pueden padecer mayores problemas alimentarios, que debilitan su respuesta inmunológica y pueden presentar problemas deglutorios, que sensibilizan aún más los problemas respiratorios.

En consecuencia, es concebible que los sistemas nerviosos, inmunes y endocrinos pueden interactuar uno con otro, mediando el comportamiento de la enfermedad. Por otro lado, un elemento a tener en cuenta es que existen evidencias de que el aislamiento social y la soledad, por sí solo, pueden conducir a una inmunodeficiencia neuroendocrina. Estos originan una hiperactividad del eje HPA a través de un aumento en la producción de corticosterona y citocinas proinflamatorias como la IL-6 IL-4, IL-10 y TNF-alfa, que originan neuroinflamación e impactan en la salud mental de los individuos.⁽⁶⁾

No conocemos cuáles serán las consecuencias de esta pandemia. En termino de inmunidad, aún son inciertos los elementos que apunten a que la inmunidad que podamos crear frente a este coronavirus, bien por infección natural o por vacunación, sean totalmente eficaces y duraderas como para lograr la eliminación del virus.

Investigadores de la universidad de Harvard, Columbia y Princeton, siguiendo un modelo predictivo que incluye variables biológicas, ambientales y farmacológicas como inmunidad al SARS-CoV-2, grado de vacunación y el clima, respectivamente, anticipan sobre posibles escenarios de la infección por coronavirus en los próximos 5 años. Ellos pronostican que el desarrollo de inmunidad por la infección, como la mejor de las variantes para el control de esta epidemia, aun cuando sea de corta duración, permitiría reducir los picos subsiguientes de casos graves, mientras el logro de una inmunidad duradera natural o generada

por el uso de vacunas permitirá suprimir los brotes futuros en individuos susceptibles, en los próximos cinco años de referencia. De hecho, se impone la necesidad de evaluar a corto plazo la durabilidad y vías para detener la transmisión, más eficaces que las implementadas hasta ahora, así como la variabilidad de la inmunidad clínica generada por la propia infección o la vacunación y el impacto de la evolución viral, la coinfección y otras características propias del comportamiento de los virus.⁽¹⁰⁾

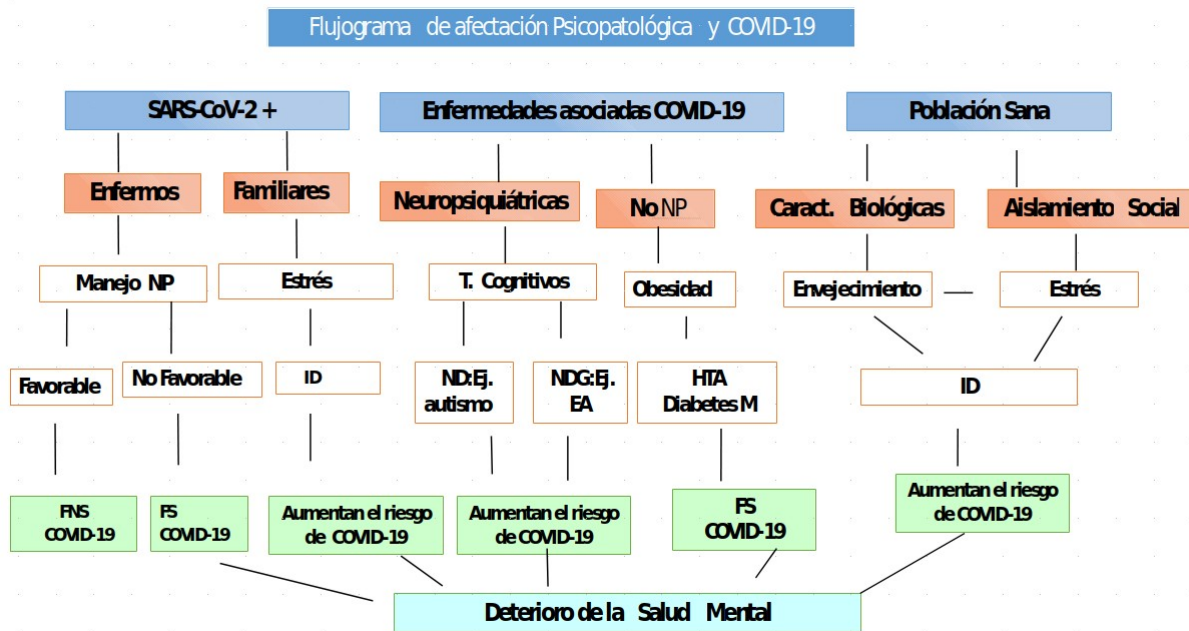
Como quiera que la trayectoria futura de la pandemia de COVID-19 depende en gran medida de la dinámica de la inmunidad adaptativa, que el organismo pueda generar frente al SARS-CoV-2, se desconoce el efecto del aislamiento social sobre el sistema inmune y la salud mental por el estrés que esto genera, no solo en los individuos enfermos, sino también en aquellos sujetos al aislamiento social, como medida para prevenir la enfermedad. Componentes obsesivos, depresión, ansiedad, ataques de pánico, fobias, PTSD, trastorno del sueño o brotes psicóticos, que ponen en riesgo la vida de las personas, podrían dispararse; como consecuencias de esta crisis sanitaria y su repercusión en todas las esferas de la vida. Para muchos investigadores, el mundo se enfrentará a otra pandemia, cuando esta termine; la de patologías de salud mental.⁽¹¹⁾

Es importante esclarecer, que lo aquí expuesto no contradice la necesidad de las medidas de aislamiento para controlar la pandemia, sino que alerta sobre la necesidad de implantar acciones estructuradas desde un enfoque integral, dirigidas a reducir los factores que disminuyan tanto la posibilidad de contagio, como el desarrollo de manifestaciones emocionales, que devengan en mayor vulnerabilidad a contraer la enfermedad.

Identificar, independientemente de cuál sea nuestra especialidad médica, poblaciones vulnerables tanto física (inmunodeficiencias primarias y secundarias) como mentalmente (enfermedad mental previa, trabajadores de salud), otorgar distracción y objetivos de vida, promover las medidas higiénicas sanitarias junto a dietas balanceadas y ejercicios de relajación, recomendar evitar el exceso de televisión y fomentar el aislamiento físico, son elementos claves para que las personas tomen decisiones responsables y eficientes, que permitan amortiguar los efectos somáticos, además de psicológicos, de la COVID-19.⁽⁴⁾

Con el siguiente flujograma (**figura 1**) proponemos un acercamiento al riesgo de afectación psicopatológica en la COVID-19 y su impacto para la enfermedad, en asociación a otras enfermedades y en la población general, de valor tanto para un mejor manejo de los pacientes, como para la prevención de la infección y la forma más severa de desarrollo de la enfermedad.

FIGURA 1. Impacto psicopatológico y COVID-19. NP: neuropsicológicas; FNS: formas no severas; FS: formas severas; ID: inmunodepresión; ND: enfermedades del neurodesarrollo; NDG: neurodegeneraciones; EA: enfermedad de Alzheimer; HTA: hipertensión arterial



A partir de la durabilidad que se vislumbra tenga esta enfermedad a nivel mundial, devienen necesarios la implantación de programas que, como dijera el profesor Sergio Arce Bustabab en su libro “Inmunología Clínica y Estrés”, busquen “la conexión perdida entre el cuerpo y el alma”, ⁽¹²⁾ en el contexto de esta enfermedad.

No basta con la labor de psicólogos y psiquiatras concentrados en el manejo del psiquismo y que clínicos e inmunólogos, por otro lado, trabajen en la búsqueda de herramientas terapéuticas para el control de la enfermedad. Otras estrategias, basadas en la psiconeuroinmunología, encaminadas a lograr una medicina más humanista, resultan necesarias para promover la resiliencia en la población, por ende, salud.


REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China. *N Engl J Med* [revista en internet]. 2020 [citado 9 de mayo 2020]; 382: 727-33. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa2001017>.
2. World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19): Situation Dashboard [revista en internet]. 2020 [citado 6 de mayo 2020]. Disponible en: <https://covid19.who.int/>.
3. Guan WJ, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med* [revista en internet]. 2020 [citado 9 de mayo 2020]; 382: 1708-20. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/nejmoa2002032>.
4. Inchaust F, MacBeth A, Hasson-Ohayon I, Dimaggio G. Psychological Intervention and and COVID-19: What We Know So Far and What We Can Do. *J Contemp Psychother.* [revista en internet] 2020 [citado 27 de mayo 2020]; 27: 1-8. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s10879-020-09460-w>.
5. Lorenzo-Ruiz A, Díaz-Arcañó K, Zaldívar-Pérez D. La psicología como ciencia en el afrontamiento a la COVID-19: apuntes generales. *Anales de la Academia de Ciencias de Cuba* [revista en internet]. 2020 [citado 6 de mayo 2020]; 10(2). Disponible en: <http://www.revistaccuba.sld.cu/index.php/revacc/article/view/839>.
6. Raony I, Saggiore-de Figueredo C, Pandolfo P, Giestal-de-Araujo E, Oliveira-Silva Bomfin P, Savino W. Psycho-Neuroendocrine-Immune Interactions in COVID-19: Potential Impacts on Mental Health. *Front. Immunol* [revista en internet]. 2020 [citado 6 de mayo 2020]; 11: 1170. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01170>.



7. Ragab D, Haitham SE, Taeimah M, Khattab R, Salem R. The COVID-19 Cytokine Storm; What We Know So Far. *Front. Immunol* [revista en internet]. 2020 [citado 6 de mayo 2020]; 11: 1446. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01446>.
8. Zhang Ch, Wu Zh, Li JW, Zhao H, Wang GQ. The cytokine release syndrome (CRS) of severe COVID-19 and Interleukin-6 receptor (IL-6R) antagonist Tocilizumab may be the key to reduce the mortality. *Int J Antimicrob Agents* [revista en internet]. 2020 [citado 6 de mayo 2020]; 55(5): 105954. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105954>.
9. Bae Y-S, Shin E-C, Bae Y-S, Van Eden W. Editorial: Stress and Immunity. *Front Immunol* [revista en internet]. 2019 [citado 6 de mayo 2020]; 10: 245. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00245>.
10. Saad-Roy ChM, Wagner CE, Backer RE, Morris SE, Farrar J, Graham AL, et al. Immune life history, vaccination, and the dynamics of SARS-CoV-2 over the next 5 years. *Science* [revista en internet]. 2020 [citado 22 de septiembre 2020]: 1-15. Disponible en: <https://doi.org/DOI:%2010.1126/science.abd7343>.
11. Olivar N, Barreto D. Como ser resiliente en momento de estrés agudo. *Revista Alzheimer Argentina* [revista en internet]. 2020 [citado 22 de septiembre 2020]; 28: 5-7. Disponible en: http://alzheimer.org.ar/revista/revista28_2020.pdf#page=5.
12. Arce Bustabad S. Inmunología clínica y estrés. En busca de la conexión perdida entre el alma y el cuerpo. [en línea]. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2007 [citado 26 de septiembre 2020]. pp. 1-25. Disponible en: <https://files.sld.cu/boletincnscs/files/2009/12/sergio-arce-resumen.pdf>.

Contribución de los autores

Elena Noris-García |  <https://orcid.org/0000-0001-5842-6651>. Participó en: conceptualización e ideas; metodología; redacción borrador original; redacción, revisión y edición.

María de los Ángeles Robinson-Agramonte |  <https://orcid.org/0000-0002-8879-3839>. Participó en: conceptualización e ideas; metodología; redacción borrador original; redacción, revisión y edición.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses.

Copyright Revista Electrónica Dr. Zoilo E. Marinello Vidaurreta. Este artículo está bajo una [licencia de Creative Commons Reconocimiento 4.0 Internacional](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), los lectores pueden realizar copias y distribución de los contenidos por cualquier medio, siempre que se mantenga el reconocimiento de sus autores.