



Revista de divulgación científica en
Psicoimmunoneuroendocrinología

Publicación oficial de la
**ASOCIACIÓN DE MEDICINA DEL ESTRÉS Y
PSICOIMMUNONEUROENDOCRINOLOGÍA**

TABLA DE CONTENIDOS

NOTAS DEL DIRECTOR

PABLO R. CÓLICA (Argentina)
Mención de nuestro Editor en Jefe, Aldo R. Eynard, entre los 12 médicos e investigadores argentinos con mayor impacto mundial

EDITORIALES

ALDO R. EYNARD (Argentina)
Presentación del Número 1 del Volumen 2 de Pinelatioamericana

ARTÍCULOS DE DIVULGACIÓN

MARÍA LEONORA MINGO RANEA (Argentina)
Experiencias sensoriales tempranas y neurodesarrollo psico neuro endocrino inmunológico

MARIANELA CASTÉS (Venezuela)
Programa de inmuoalfabetización basado en la psiconeuroinmunología, durante la pandemia del SARS-coV-2

CASO CLÍNICO

LUCIANA E. ARGÜELLO CARO, GUSTAVO BANCHIO, LEANDRO D. DIONISIO (Argentina)
Estudio del perfil psicodinámico de agresores contra la pareja en presidiarios de un complejo carcelario en Córdoba, Argentina

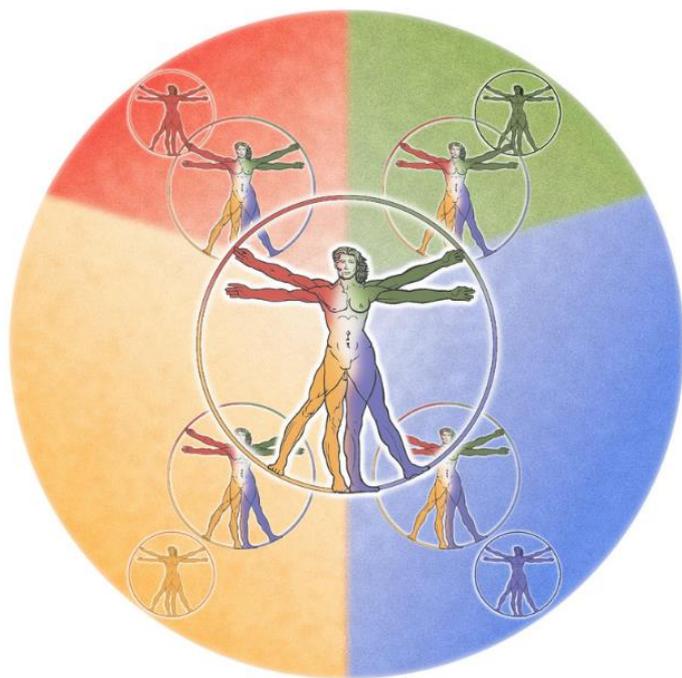
REVISIONES BREVES

GILDA M. KALINEC, FEDERICO KALINEC (Estados Unidos)
Efectos de COVID-19 sobre los sistemas auditivo y vestibular de pacientes adultos y su asociación con estrés, ansiedad y depresión

UNDURTI N. DAS (Estados Unidos)
Bioactive lipids in psychiatry, immunology, neurology, and endocrinology (PINE).
Papel de los Lípidos Bioactivos en Psiquiatría, Inmunología, Neurología y Endocrinología (PINE)

COMENTARIOS DE LIBROS / ARTÍCULOS RELACIONADOS

MARÍA EUGENIA PASQUALINI (Argentina)
Comentario sobre el artículo publicado por Russel Reiter y Daniel Cardinali y sus colaboradores: Melatonin: highlighting its use as a potential treatment for SARS-CoV-2 infection



Equipo Editorial

Director

Pablo R. Cólica

Federación Latinoamericana de Psiconeuroinmunoendocrinología.
Asociación de Medicina del Estrés y PINE de Córdoba; Argentina.

Editor en Jefe

Aldo Renato Eynard

Universidad Nacional de Córdoba, Argentina.

Consejo asesor

Gisella Bazzano

Centro de Zoología Aplicada, Ecología (Ingeniería Ambiental) y Biología de la Conservación. Facultad de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales. Universidad Nacional de Córdoba; Argentina.

Ana Maria Beltrán

Diplomatura Transdisciplina PNIE. Escuela de Salud. Universidad Nacional de San Juan; Argentina.

Juan Carlos Copioli

Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional de Córdoba; Argentina.

Leandro Dionisio

Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional de Córdoba; Argentina.

Universidad Católica de Córdoba.

Instituto Académico Pedagógico de Ciencias Humanas. Universidad Nacional de Villa María; Córdoba.

Alfredo Ortiz Arzelán

Universidad Nacional de Córdoba; Argentina.

Universidad Católica del Uruguay.

Federación Latinoamericana de Psiconeuroinmunoendocrinología.

Asociación de Medicina del Estrés y PINE de Córdoba; Argentina.

Cecilia Schwartz Baruj

Asociación de Medicina del Estrés y PINE de Córdoba; Argentina.

Mirta Valentich

Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional de Córdoba; Argentina.

Juan Carlos Vergottini

Clínica Médica II. Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional de Córdoba; Argentina.

Daniel López Rosetti

Hospital Central Municipal de San Isidro, Buenos Aires; Argentina.
Universidad Maimónides. Facultad de Psicología; Argentina.

Daniel Bistritsky

Universidad de Flores. Facultad de Psicología. Cátedra de Neurofisiología;
Argentina

Consejo asesor internacional

Colombia

Julieta Henao Pérez

Universidad CES; Colombia.

Dora Luz González

Universidad de Antioquia; Colombia.
Asociación Antioqueña de Psiquiatría; Colombia.
Asociación Colombiana de Psiquiatría; Colombia.

México

Ernestina Serrano Miranda

Escuela Nacional de Ciencias Biológicas. Instituto Politécnico Nacional; México.

Uruguay

Dra. Margarita Dubourdieu

Sociedad Uruguaya PNIE

Federación Latinoamericana de Psiconeuroinmunoendocrinología.
Asociación Latinoamericana Psicoterapias Integrativas. Universidad Católica
del Uruguay

Venezuela

Marianela Castés Boscán

Federación Latinoamericana de Psiconeuroinmunoendocrinología.
Asociación Venezolana de Psiconeuroinmunología.

Miembros Honorarios

Daniel Cardinali

Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas; Argentina.
Universidad de Buenos
Aires; Argentina.
Universidad
Complutense de Madrid;
España.
Universidad de Salamanca; España.

Andrea Márquez López Mato

Instituto de Psiquiatría Biológica Integral, Argentina
Federación Latinoamericana de Psiconeuroinmunoendocrinología.

Editora Técnica

Viviana Dugatto

Biblioteca. Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Córdoba,
Argentina

Pinelatinoamericana

Asociación de Medicina del Estrés y Psicoimmunoneuroendocrinología
Independencia N° 644 Entrepiso A
C.P. 5000, Córdoba República Argentina
eISSN: 2796-8677
aeynard.pinelatinoamericana@gmail.com

TABLA DE CONTENIDOS

VOL. 2 NÚM. 1 (2022)

NOTAS DEL DIRECTOR

PABLO R. CÓLICA (Argentina)

Mención de nuestro Editor en Jefe, Aldo R. Eynard, entre los 12 médicos e investigadores argentinos con mayor impacto mundial

1

EDITORIALES

ALDO R. EYNARD (Argentina)

Presentación del Número 1 del Volumen 2 de Pinelatioamericana

2-4

ARTÍCULOS DE DIVULGACIÓN

MARÍA LEONORA MINGO RANEA (Argentina)

Experiencias sensoriales tempranas y neurodesarrollo psico neuro endocrino inmunológico

5-16

MARIANELA CASTÉS (Venezuela)

Programa de inmunoalfabetización basado en la psiconeuroinmunología, durante la pandemia del SARS-coV-2

17-26

CASO CLÍNICO

LUCIANA E. ARGÜELLO CARO, GUSTAVO BANCHIO, LEANDRO D. DIONISIO (Argentina)

Estudio del perfil psicodinámico de agresores contra la pareja en presidiarios de un complejo carcelario en Córdoba, Argentina

27-41

REVISIONES BREVES

GILDA M. KALINEC, FEDERICO KALINEC (Estados Unidos)

Efectos de COVID-19 sobre los sistemas auditivo y vestibular de pacientes adultos y su asociación con estrés, ansiedad y depresión

42-55

UNDURTI N. DAS (Estados Unidos)

Bioactive lipids in psychiatry, immunology, neurology, and endocrinology (PINE)

56-66

Papel de los Lípidos Bioactivos en Psiquiatría, Inmunología, Neurología y Endocrinología (PINE)

67-81

COMENTARIOS DE LIBROS / ARTÍCULOS RELACIONADOS

MARÍA EUGENIA PASQUALINI (Argentina)

Comentario sobre el artículo publicado por Russel Reiter y Daniel Cardinali y sus colaboradores: Melatonin: highlighting its use as a potential treatment for SARS-CoV-2 infection

82-70

Mención de nuestro Editor en Jefe, Aldo R. Eynard, entre los 12 médicos e investigadores argentinos con mayor impacto mundial

Menção do nosso editor-chefe, Aldo R. Eynard, entre os 12 médicos e investigadores argentinos com maior impacto a nível mundial

Mention of our Editor in Chief, Aldo R. Eynard, among the 12 Argentine physicians and researchers with the greatest impact worldwide

Pablo R. Cólica¹

Director

¹ Director de *Pinelatinoamericana*.

Médico, Esp. Internista. Esp. en Medicina del Estrés y Experto en PNIE.

Miembro Honorario de la Federación Latinoamericana de Psiconeuroinmunoendocrinología. (FLAPNIE).

Director de cursos de Postgrado en Medicina del Estrés, Ciencias del Comportamiento y PINE Clínica. Universidad Nacional de Córdoba

Presidente Honorario de AME PINE.

Correo de contacto: pablorcolica@gmail.com

Fecha de Recepción: 2022-04-14



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

© 2022 *Pinelatinoamericana*

Con mucho orgullo y satisfacción hemos recibido la noticia que nuestro Editor en Jefe, Aldo Renato Eynard ha sido mencionado entre los doce médicos e investigadores argentinos con mayor impacto mundial, tal como ha sido publicado en los más importantes medios nacionales (ver fuente abajo).

La investigación y publicación correspondiente fue realizada por la plataforma *Key Opinion Leaders*, analizando la trayectoria científica y académica de profesionales de 170 países, cuantificando el nivel de impacto de sus trabajos en la comunidad científica como expertos creíbles, prestigiosos y generadores de confianza, con sólidos fundamentos científicos que avalan sus afirmaciones.

Eynard y su equipo de colaboradores de la Universidad Nacional de Córdoba prestigian nuestra Revista y muestran la calidad de nuestra Casa de Estudios.

Fuente: BrandStudio. (11/04/2022) Talento nacional: Quiénes son los 12 médicos e investigadores argentinos de mayor impacto mundial. *Clarín*. https://www.clarin.com/brandstudio/12-medicos-investigadores-argentinos-mayor-impacto-mundial_0_DITvNVz73O.html

Presentación del Número 1 del Volumen 2 de Pinelatioamericana

Lançamento do Pinelatioamericana Volume 2, Edição 1

Presentation of Pinelatioamericana Volume 2 Issue 1

Aldo R. Eynard¹

¹Médico, Magister, Doctor en Medicina.
Profesor Emérito, Universidad Nacional de Córdoba (Córdoba, Argentina)
Instituto de Biología Celular, Campus, 5000 Córdoba, Argentina
Correo de contacto: aeynard.pinelatioamericana@gmail.com

Fecha de Recepción: 2022-04-14



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

© 2022 *Pinelatioamericana*

Con gran placer el Equipo Editorial publica este nuevo número de *Pinelatioamericana* expresando profundo agradecimiento a todos los profesionales y expertos, autores y revisores de diferentes ámbitos de la psico, neuro, inmuno y endocrinología (PINE/PNIE) que han participado y hecho posible su realización.

Ampliando la línea editorial de la Revista se alienta a partir de éste número a someter a consideración artículos con propuestas e hipótesis científicas innovadoras, sólidamente apoyadas en la experiencia clínica, de investigación y en bibliografía relevante de excelencia de otros investigadores y de los mismo/s autor/es.

El Profesor indo-americano Undurti N. Das (EEUU) contribuye con una propuesta muy original sobre los lípidos bioactivos (BLs) originados en nutrientes precursores que se deben incorporar obligadamente a través de la alimentación. Son los lípidos poliinsaturados esenciales, EFA, de las familias w3 y w6 que juntos con los BLs cumplen un papel importante y aún poco difundido en la etiopatogenia de diversas patologías crónicas. Las mismas tienen en común un sustrato inflamatorio crónico de bajo grado y su prevención y tratamiento se encuadran en el enfoque PINE/PNIE. U.N. Das es un referente internacional en este campo de investigación que él

entrelaza con solvencia tanto en los aspectos básicos como en su experiencia clínica haciendo práctica diaria del conocido dicho “*from the bench to the bed*”. Ha publicado más de 500 artículos en prestigiosas revistas y varios libros. Se puede acceder a la versión original en inglés al inicio de la traducción de su artículo. Información supletoria sobre el autor en (https://en.wikipedia.org/wiki/Undurti_Narasimha_Das)

Los Doctores Luciana Argüello Caro, Gustavo Banchio y Leandro Dionisio (FCM, UNC), presentan un interesante avance sobre una investigación en curso referida al perfil psicodinámico de agresores contra su pareja y que están reclusos en un complejo carcelario en Córdoba, Argentina. Los autores relevan que los reclusos presentan inestabilidad emocional, tendencia a la introversión además de una paradójica empatía catalogada como de moderada a alta. Son impulsivos y rígidos en sus creencias y en cuanto a su manera de actuar son consumidores abusivos de alcohol/drogas, rasgos psicodinámicos que indican una alta vulnerabilidad en su salud mental. En esta etapa de su estudio los autores mencionan que es aún difícil determinar un perfil psicodinámico homogéneo y su asociación a un riesgo de violencia predecible de estos agresores graves de la pareja. El estudio adquiere particular interés en el contexto de las crisis sanitaria, económica y social a nivel mundial, desencadenadas por la pandemia por COVID-19.

La Profesora Marianela Castés Boscán, PhD en Inmunología y ex -Profesora Titular de la Facultad de Medicina, Universidad Central de Venezuela presenta en su artículo los resultados ya disponibles de una investigación en curso referida al “Programa de inmunoalfabetización basado en la psiconeuroinmunología” que se está proponiendo actualmente en forma virtual /presencial en el curso de esta pandemia del SARS-coV-2, habiendo proporcionando información científica de calidad y herramientas a más de 100.000 personas de 75 países. El Programa apunta a potenciar el conocimiento del Sistema Inmunológico por parte de cada individuo para lograr una adecuada Personalidad Inmunocompetente valiéndose de ejercicios y cuestionarios esclarecedores con enfoque PNIE/PINE. La autora es una pionera muy destacada, activa investigadora y profesional, en este enfoque innovador PINE/PNIE en Hispanoamerica.

Gilda y Federico Kalinec presentan una revisión breve de los efectos deletéreos de infección por COVID-19 sobre los Sistemas Auditivo y Vestibular de Pacientes Adultos, poco estudiados comparado con los sentidos del Olfato y del Gusto, ya que el 8-10% de los pacientes sufrirán pérdida de audición, mareos y/o vértigo en algún momento durante el curso de su enfermedad, y un 15-20% adicional desarrollarán (o tendrán una agravamiento de síntomas previos) *tinnitus* y sus trastornos asociados sobre la salud mental como Estrés, Ansiedad y Depresión. Los autores son egresados de la Universidad Nacional de Córdoba, Argentina, e investigan en el área de audición desde 1990, primero en los Institutos Nacionales de Salud de los EE.UU. (NIH, Bethesda, Maryland) y luego en el Instituto House y la Universidad de California en Los Ángeles. Fueron los primeros en proponer que el motor molecular responsable de la amplificación de las señales auditivas en la cóclea (una compleja molécula conocida actualmente como “*prestina*”) se encontraba en la

membrana plasmática de las células sensoriales externas del órgano de Corti. Buscando identificar y caracterizar éste motor molecular, desarrollaron una línea celular aislada del oído interno del ratón, la HEI-OC1, que es actualmente la más usada en el mundo para la identificación de drogas ototóxicas y el estudio de mecanismos para prevenir eventuales efectos adversos. PubMed cita actualmente más de 270 artículos empleando dichas células HEI-OC1.

La Profesora Dra. María Eugenia Pasqualini (INICSA, UNC-CONICET, Córdoba, Argentina) en su Comentario Editorial destaca la importancia del artículo “Melatonin: highlighting its use as a potential treatment for SARS-CoV-2 infection” publicado en la prestigiosa Revista *Cellular and Molecular Life Sciences* por los Grupos de los destacados investigadores Profesores Doctores Russel J. Reiter, de EEUU y Daniel P. Cardinali, de Argentina. Ambos Grupos han realizado investigaciones pioneras sobre la melatonina y su papel en los procesos inflamatorios y la potencialidad de ésta para impedir la acción de los dañinos radicales libres, como sucede en la infección por COVID 19. Pasqualini ha realizado investigaciones en tumorigenesis experimental y su asociación con nutrientes como lípidos poliinsaturados y melatonina en las ultima décadas con aportes muy originales a la temática.

La Lic. en Kinesiología y Fisioterapia María Leonora Mingo Ranea, Especialista en Neurorehabilitación y Psiconeuroeducadora, de Córdoba, Argentina, contribuye en este número con una interesante y actualizada Reseña Breve referida a experiencias sensoriales tempranas y al neurodesarrollo PINE/PNIE en la etapa perinatólógica y niñez. En el artículo la autora propone una mirada amplia y transdisciplinar sobre la importancia de regular y modular las experiencias sensoriales tempranas desde el período gestacional, parto y puerperio ya que estos registros dejan huellas en el neurodesarrollo, estructuración y funcionalidad de los procesos PINE/PNEI del bebé, características singulares indelebles que acompañarán el resto de la vida al individuo haciéndolo único en la forma de captar los estímulos internos, externos, procesar, adaptarse y aprender en el curso de su vida.

Experiencias sensoriales tempranas y neurodesarrollo psiconeuroendocrinoimmunológico

Experiências sensoriais precoces e neurodesenvolvimento
psiconeuroendocrinoimuneológico

Early sensory experiences and psycho neuro endocrino immunological
neurodevelopment

María Leonora Mingo Ranea¹.

¹ Lic. en Kinesiología y Fisioterapia. Universidad Nacional de Córdoba. Facultad de Ciencias Médicas.
Especialidad en Neurorehabilitación.
Psiconeuroeducadora.
Diplomatura Universitaria en Psiconeuroinmunoendocrinología.
Coordinadora y docente de Neuro-Kine PNEI.
Instituciones: CEPINE; Neuro Espacio.
Correo de contacto: mingoleonora@gmail.com

Fecha de Recepción: 2022-02-09 **Aceptado:** 2022-02-27



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

© 2022 *Pinelatinoamericana*

Resumen

Las experiencias sensoriales tempranas, desde la vida intra útero, tienen una gran influencia en el neurodesarrollo, estructuración y funcionalidad de los procesos psico, neuro, endócrino e inmunológicos (PINE). Las características singulares PINE acompañarán el resto de la vida del individuo haciéndolo particular en la forma de captar los estímulos internos, externos, procesar, adaptarse y aprender en la vida. La forma en que se integran, perciben, comparan y se guardan en la memoria las diferentes sensaciones permitirán al sujeto armar su mundo interno y externo haciéndolo único en la forma de su *ser* y *hacer*.

Palabras Claves: Cortisol fetal; experiencias sensoriales; integración sensorial; adaptación neurosensitiva.

Resumo

As primeiras experiências sensoriais da vida intrauterina têm grande influência no neurodesenvolvimento, estruturação e funcionalidade dos processos psico, neuro endocrino-imunológicos (PINE). As características únicas do PINE acompanharão o resto da vida do indivíduo, tornando-lo particular na forma de captar estímulos internos, externos, processamento, adaptação e aprendizado na vida. A forma como as diferentes sensações são integradas, percebidas, comparadas e armazenadas na memória permitirá que o sujeito monte seu mundo interno e externo tornando-o único na forma de ser e fazer.

Palavras chaves: Cortisol fetal; experiências sensoriais; integração sensorial; adaptação neurossensorial.

Abstract

Early sensory experiences, since earlier intra-uterine life have a great influence on the neurodevelopment, structuring and functionality of psycho, neuro and endocrine-immunological processes (PINE). The unique PINE characteristics will accompany the whole life of the subject making it particular in the way of capturing internal and external stimuli and processing, adapting them useful for learning in the life. The way in which the different sensations are integrated, perceived, compared and stored in memory will allow the subject to assemble her/his internal and external world making it unique in the ways of being and doing.

Keywords: Fetal cortisol; sensory experiences; sensory integration; neurosensory adaptation.

Introducción

La construcción y estructuración del sujeto como tal comienza en el período gestacional, y va a depender del estado PINE (Psico neuro inmuno endocrinológico) y sociocultural que experimenten los organismos de los padres, en particular, la madre.

Existen varias investigaciones, en los diferentes campos de la salud materno-infantiles, que exponen cómo las grandes tensiones emocionales, ansiedad, estrés crónico durante el período gestacional alteran el neurodesarrollo fetal volviendo vulnerable todo su sistema psico-neuro-endócrino-inmunológico (Fontein-Kuipers et. al., 2014).

El concepto de “programación fetal” da cuenta de la interrelación entre el ambiente prenatal y el desarrollo del feto: si el primero resulta adverso, se asociará con mayor probabilidad al surgimiento de patologías en la vida extra uterina (Tellechea, 2020). Algunas de estas alteraciones no se percibirán de manera inmediata, sino que influirán sobre las características PINE durante el resto de la vida del individuo haciéndolo único en la forma que tendrá de captar las emociones, los estímulos internos, externos, procesar, adaptarse y aprender en la vida. Estas experiencias y percepciones tempranas marcan la expresión fenotípicas conductuales a largo plazo (Cólica, 2021).

La estructuración del mundo interno y externo del feto se da por el juego de diferentes variables: alimentación, primeras experiencias sensoriales, calidad del movimiento, características del medio ambiente y procesos emocionales maternos. Dichas experiencias brindarán aprendizajes y memorias tempranas determinando el diseño funcional de los sistemas de regulación. La privación o el aumento de las mismas ponen en riesgo el desarrollo equilibrado de los procesos PINE.

A. Jean Ayres (2008) terapeuta ocupacional y neuropsicóloga estadounidense, dedicó su vida a la investigación de la teoría y práctica de integración sensorial (IS), hoy llamada Integración Sensorial de Ayres (ASI, *Ayres Sensory Integration*), explorando la relación entre cerebro y comportamiento. Un déficit en la interpretación de las sensaciones del cuerpo y del ambiente producen alteraciones en todos los procesos de aprendizajes, incluidos los académicos, en los procesos de autorregulación y aprendizajes motores.

Un factor crucial, que altera el buen desarrollo de todo el bagaje neurobiológico de cada sujeto, es el exceso de cortisol al cual es expuesto desde la vida intra uterina por estrés crónico materno; produciendo entre otros desequilibrios, alteraciones funcionales del eje tálamo- hipotálamo –hipofisiario- adrenal, de los sistemas serotoninérgico, glutaminérgico y GABAérgicos así como alteración en la expresión génica del factor neurotrófico derivado (BDNF) del cerebro (*brain derived neural factor*). A nivel morfológico, lesiona las neuronas piramidales, altera diversas estructuras como: corteza prefrontal, temporal, insular, áreas premotora y límbica, cerebelo y área occipital, las cuales están involucradas en el procesamiento de la información e integración sensorial. (Acosta et. al., 2020)

La información sensorial sirve como base para el comportamiento adaptativo, como ser (lenguaje coloquial): autoconocimiento, autorregulación, aprendizaje, memoria, atención, capacidad de comparar y elaborar una respuesta acorde, sea una respuesta interna o externa motora visible, que tendrá consecuencias en la interacción con el mundo y con los demás. La información sensorial impacta en el tálamo y luego desencadenara una respuesta del eje hipotálamo- hipofisiario- adrenal (HHTA). Se regulan así las primeras sensaciones de placer-displacer. La integración sensorial es la capacidad del Sistema Nervioso Central (SNC) de organizar e interpretar las informaciones captadas por los diversos sistemas sensoriales (vista, oído, tacto, gusto, olfato, kinestesia, propiocepción, interocepción, sensaciones vestibulares), reconocer lo que viene de afuera y lo que viene de adentro, resolver y dar una respuesta coherente con el medio ambiente con el que interactúa. De tal manera éste sistema pone en juego la atención, modelos de aprendizajes y habilidades (Abelenda et. al., 2020). El inter juego de las experiencias sensoriales tempranas marcan una regulación en la configuración, incluso, del tono muscular de base que acompañará al sujeto durante su vida. Existe acuerdo entre perinatólogos en la estrecha relación existente, entre las experiencias maternas durante el embarazo y efectos fetales (Orschanski, 2021)

Los efectos que las experiencias sensoriales tempranas tienen en el desarrollo perceptual y en la integración sensorial, dependen de una serie de factores interrelacionados que incluyen: el momento (gestación, parto, post -parto inmediato, primera infancia), la impronta, intensidad, repetición y el tipo de experiencia sensorial. Estos factores marcan la integridad de la evolución neurobiológica de las diferentes estructuras subcorticales y corticales de las cuales dependen estas funciones y los procesos PNEI (Schwartz Baruj, 2021).

Durante el 1º trimestre el desarrollo fetal está marcado por la carga genética y por la maduración de los patrones de movimientos. Así, a mayor movimiento mayor maduración y conectividad del SNC. Durante el 2º trimestre y en adelante la influencia genética ciertamente continúa, aunque son los movimientos, sensaciones (intero y exteroceptivas, vestibulares) y experiencias que recibe lo que determinara la conectividad, formación, mielinización cerebral y funcionalidad. Es a través de los sentidos que el feto puede ir percibiendo y construyendo el mundo que lo rodea. La repetición de experiencias, lleva a la construcción de circuitos neuronales, organizando de esta forma la “diacronía”. La diacronía es la forma particular que tenemos (coloquial), a lo largo del tiempo, de sostener una manera de enfrentar los retos adaptativos, de reaccionar ante los estímulos, de asumir los mensajes, elaborar iniciativas y respuestas con el entorno. Esto va a dar al sujeto características singulares en la forma de ser y actuar. Hacia el 3º mes de gestación los órganos de los sentidos y los centros nerviosos correspondientes ya han migrado a su lugar en el encéfalo y están en progresivo funcionamiento. La cronología de la aparición de los cinco sentidos es la siguiente: tacto, gusto, olfato, oído, vista (Pooh et. al., 2011). El adecuado desarrollo de los mismo va a depender de la integridad neurobiológica de los sistemas que lo componen y de la calidad e intensidad de los estímulos.

La piel es el primer órgano sensorial que se origina y se desarrolla al mismo tiempo que el sistema nervioso primitivo (ambos se originan en el Ectodermo). La piel del feto recibe diferentes experiencias sensoriales dadas por el líquido amniótico, los músculo uterino, pared abdominal, movimientos gástricos y movimientos generales

de la mamá. Los estímulos táctiles, recibidos se transmiten a los otros órganos sensoriales y son los primeros registros que guarda en la memoria sensorial. Así, las estimulaciones táctiles ayudan al desarrollo del SNC.

El *dolor fetal* merece un párrafo aparte pues se guarda en la memoria sensorial como una experiencia desagradable, no pudiendo el feto entender que pasó, pero sí, que lo sintió. Los primeros nociceptores (receptores del dolor) aparecen durante la 7ª semana y a las 20 semanas están localizados en todo el cuerpo. Las porciones superiores de las vías del dolor incluyen el tracto espinotalámico que se establece a la 20ª semana y se mielinizan a las 29 semanas. La neurogénesis de las conexiones talámico corticales comienzan a proliferar hacia la corteza entre la semana 24 y 26, a partir de aquí comienza la actividad desde la periferia hacia la corteza. Las primeras reacciones a los estímulos dolorosos son reflejos motores semejantes a los de “retirada”. Los estímulos dolorosos y consecuentes reflejos desencadenan una amplia variedad de reacciones del SNC, como actividad del eje HHTA con gran actividad hormonal y metabólicas. Los bebés que sufrieron dolores fetales por períodos prolongados, al nacer presentan hiperreactividad al estrés, aumento de la presión arterial, fluctuaciones en el flujo sanguíneo cerebral con hipoxemia, gran predisposición a desarrollar hemorragias intracraneales, cambios degenerativos en el hipotálamo, hiperreactividad al tacto y a los movimientos (Glover, 2014).

La sensorialidad gustativa y olfativa constituyen unos de los aspectos fundamentales en el vínculo de apego durante el embarazo, reforzada por la presencia de la oxitocina (Hervada, 2008). El feto aprende a reconocer el sabor del líquido amniótico ya que contiene sustancias químicas que estimulan el gusto y el olfato y los mismos dependerán de la alimentación materna (Food Green Mood, 2014). Los receptores gustativos se forman en el mismo período que los del olfato durante la gestación y guardan una correspondencia durante toda la vida. Permite al recién nacido reconstruir mucho más fácil su entorno sensorial-afectivo, ya que puede reconocer el olor de la mamá, de su leche y esto lo mantiene tranquilo y seguro. Por eso es tan importante que apenas nacen mantener el contacto piel con piel, bebé y madre. El olfato no hace relevo sensorial en el tálamo, sino que lleva la información en forma directa hacia el complejo amigdalino, accumbens, circunvolución del cíngulo y hacia la corteza insular. Tiene relación directa con la supervivencia, ya que nos aleja o acerca al alimento en buen estado o mal estado, y nos permite reconocer olfativamente nuestro territorio (Álvarez Martínez, 2021)

Las neuronas de los núcleos vestibulares (relacionados a los oídos) lateral e inferior funcionan desde la 9ª semana, y la estimulación del vestíbulo contribuye al desarrollo de los movimientos fetales y viceversa. De tal modo, el feto recibe información vibro acústicos en forma precoz y permanente (Pooh et. al., 2011).

La secuencia de desarrollo de patrones comportamentales (movimientos) del feto va a estar dada en el primer trimestre por el desarrollo de la médula y del tallo cerebral y en la zona de la protuberancia se encuentran los locii cerúleos que ejerce influencia en los ciclos de sueño y vigilia. El estrés juega un papel central en la desregulación del sistema *Locus Coeruleus* debido a la exposición anómala a noradrenalina, especialmente en las etapas finales del desarrollo prenatal cuando el

cerebro fetal es particularmente vulnerable. La conducta motriz del feto está altamente influenciada por el ambiente interno y externo. En efecto, el humo de cigarrillo y los corticoesteroides consumidos por la madre disminuyen los movimientos fetales (Pooh et. al., 2011). En madres que sufren estrés crónico, con altos grados de cortisol, los movimientos fetales se vuelven inarmónicos como respuestas amigdalinas, se perciben como aumento de movimientos desordenados, alterados en calidad, cantidad, elocuencia, pierden complejidad y variabilidad, se vuelven “apretados” (alterados en fuerza y amplitud) y desincronizados. Peor aún, pueden estar casi ausentes (Pooh et. al., 2011).

A este punto es pertinente considerar la Teoría de “Selección del grupo Neuronal”. Existen redes neuronales determinadas genéticamente al inicio del desarrollo embrionario que están involucradas en el movimiento y son altamente modificables por la epigenética. El desarrollo avanza con la selección basada en la información aferente producida por los movimientos fetales, y esta selección es lograda por la retención de la red neuronal y los patrones motores más favorables. Así entonces, los movimientos del feto son responsables de la regulación de algunos procesos histogénicos (ontogénesis) de maduración en el cerebro y la médula espinal, como la apoptosis (muerte celular programada) o la modulación final de la conectividad en el sistema nervioso (sinaptogénesis). Se concluye que la actividad motora es crucial para el desarrollo de la mayoría de las áreas del SNC y sus conexiones neuronales (Pooh et. al., 2011).

Cuando la mamá cursa el embarazo sufriendo procesos de estrés crónico, su cuerpo y sus sistemas musculares se tensan, consecuentemente se tensa las paredes del útero, se producen vaso constricciones periódicas y erráticas de la arteria uterina causando una reacción de estrés en el feto ocasionando hipoxias transitorias y consecuentes alteraciones fisiológicas (Flores-Compadre et. al., 2013). Esto se pone de manifiesto por una correlación directa entre ansiedad-tensión en la madre y concomitante aumento en la frecuencia cardiaca del feto. Se produce retracción de las fascias maternas volviendo las paredes del útero menos flexibles, alterando los movimientos fetales, a su vez el feto pierde calidad de la información sensorial que va recibiendo. Si a este cuadro le sumamos el aumento del cortisol materno que impacta ahora como un neurotóxico para el sistema nervioso en desarrollo, tendremos como resultado la alteración en la expresión génica del factor neurotrófico derivado del cerebro, el BDNF, de los diversos neuroprotectores, de las neurotrofinas y desbalance de los procesos PNEI haciendo al neurodesarrollo vulnerable a diferentes patologías, y va a modelar desequilibradamente el sistema perceptual del feto. Evidencia de ello es que cuando se evaluaron bebés usando la escala de “Evaluación Conductual de Brazelton” los nacidos de madres con estrés crónico tuvieron peor rendimiento, comparados a bebés nacidos de madres sin estrés, indicando dificultades de regulación en las áreas de orientación, desequilibrio en la modulación de sus estados de conciencia y dificultades para mantener un esfuerzo sostenido (Cáceres et. al., 2017).

Durante el parto comienza una nueva etapa de adaptabilidad neurosensitiva, donde él bebe ya presenta un registro de memorias sensoriales tempranas simpáticas y parasimpáticas que comenzarán a organizar el modelo cognitivo del procesamiento

de la información, como se analiza a continuación (Schwartz Baruj, 2021). El paso de la cabeza del bebé por el canal del parto, que se acompaña de una liberación masiva de catecolaminas por estímulo del eje HHTA inducirá, entre otros efectos, que el bebé pase las dos primeras horas de vida en estado de “alerta tranquila”. Esa descarga tan alta de adrenalina ha sido llamada “estrés del parto”, que es beneficioso y necesario para que el recién nacido pueda adaptarse al “afuera”, lo mantiene lúcido y alerta, permitiéndole vincularse con su mamá y hacer el arrastre y búsqueda al pecho. En efecto, puede hacerlo solo por movimientos de reptación, estimulado por el olor materno y la oxitocina, y así llegar al pezón y realizar la primera prendida al pecho materno. El cuerpo materno permite al bebé adaptarse al nuevo mundo desde un lugar seguro. En efecto, es la madre quien modula y organiza la entrada de información sensorial a su sistema inmaduro y regula, ordena las respuestas del bebe. Uno de los circuitos que se fija en esas primeras horas, es la vía de la inteligencia social y emocional (vía cortical amígdala-prefrontal-orbital).

Al nacer, el cerebro tiene dos necesidades sensoriales críticas: el olfato y el tacto, ambas conectan directamente con la amígdala (cerebro emocional). El olfato y el tacto (calor y abrazo) en el cuerpo materno (sensación de seguridad) son piezas claves para que se cierre el circuito de interacción social y emocional primario. La vista influye en este proceso ya que la oxitocina, orienta la mirada hacia la zona ocular de los rostros humanos y aumenta la confianza y habilidad para inferir las emociones de los demás a través de los estímulos faciales, lo cual es el principio de la empatía. Cuando nace la/el bebé se establece en este momento un diálogo tónico entre ella/él y su madre, es una comunicación basal recíproca. Un juego de tensión y distensiones comunicativas basadas en las más delicadas sincronías socio-afectivas. La construcción del éste nuevo ser se realiza sobre una base tónica. La función comunicativa está asegurada por dicho tono, cuando no existe todavía diferenciación entre el cuerpo del bebé, el de la madre y el medio que lo rodea (Olza et. al., 2021).

El tono muscular es un fenómeno que habla de una integridad PINE/PNEI muy complejo, modela y conforma el movimiento, le da calidad o deficiencia. (No se refiere a la hipotonía o hipertonia que acompaña el daño neurológico). Es la base primaria de todo componente emocional y entra en juego lo heredado y lo adquirido. El tono es vehículo de expresión de las emociones, instrumento fundamental de la comunicación y de la definición de la personalidad. Así, la/el bebé reacciona espontáneamente a estímulos intero y exteroceptivos, que modificarán su tono de base, reacciones que la madre sutilmente discrimina, interpreta y significa. Ella protege a su hijo de los estímulos exteriores que pudieran perturbarlo (filtro sensorial) y le ofrece aquellos que le permitirán el desarrollo sensoperceptivo equilibrado, organizado, contenidos y afectivo.

Los bebés al nacer presentan conductas biológicas primarias de apego que si son adecuadamente decodificadas, contenidas, organizadas y semantizadas coherentemente por la madre darán paso al vínculo de apego seguro. Estas conductas de apego primario son: succión, aferrarse, buscar proximidad, acercamiento corporal, orientación, llanto, reir-enamoramiento, todas ellas promovidas por la cantidad o disminución de oxitocina entre otros

neurotransmisores, neuromoduladores, liberados por la actividad simpática y parasimpática y por la activación de sistemas sensoriales. Estas últimas comprenden sensaciones vestibulares presentes o ausentes, kinestésicos, como tacto contenido o falta del mismo, calor corporal, arrullos, olor materno, saciedad, contacto visual, etc. Habida cuenta de las sincronías biológicas entre el binomio materno - filial, la presencia del cuerpo del “otro” deja huellas relevantes en los procesos PINE/PNEI del bebé. De éstos procesos sensitivos aprenderá a percibirse, reconocerse e interpretarse. Entonces, los bebés no pueden madurar en el vacío, lo hacen interactuando con el medio que los rodea y con su madre.

Los aprendizajes primarios que se han descrito más arriba tras el parto, hechos desde una contención afectiva, permitirán en el futuro una mejor adaptación a situaciones cambiantes, favoreciendo la disminución del estrés y mejorando la función de respuestas PINE/PNEI de los bebés. Los humanos nacemos preparados biológicamente para establecer interacciones coordinadas desde las primeras horas de vida en donde la producción rítmica y repetitiva de la interacción cara a cara “mamá-bebé” permite la cuidadosa adaptación de cada individuo a los ritmos del otro. Esto potencia a los seres humanos a dar y a desarrollar en su futuro el máximo de sus capacidades. (Dixon et. al., 1981). Por el contrario, la falta de contención afectiva en el periodo neonatal, primera infancia y separación temprana disminuyen las neurotrofinas y producen disminución epigenética en la expresión del BDNF. Los receptores de glucocorticoides en el hipocampo que regulan la resistencia al estrés son también altamente sensibles a los cuidados maternos y a las situaciones adversas. La mamá permite, gracias a los reguladores internos, mantener en equilibrio todos los procesos PNEI del bebé. Ello se debe a la condición aún inmadura del SNC del bebé, por lo cual las funciones hipotalámicas, otras instintivas como mamar, beber, lograr regular la temperatura corporal, conservar la vida, territorialidad, refugio, amparo, protección, estabilidad hemodinámica, ciclos respiratorios, presión sanguínea, etc. están condicionados por la presencia, cuidados y el contacto con el cuerpo materno. Entonces, la madre provee la supervivencia física y psíquica del bebé. A través de este contacto primario se va modulando la estructura psíquica del bebe. En esta interacción, se van activando las neuronas denominadas “espejos”, por observación, proceso favorecido por la madre logrando la progresiva y adecuada adaptación neurosensitiva del bebé al medio que lo rodea. Permite la organización, la variación, conocimiento y ejecución, semantización (le pone nombre a los hechos y objetos) y la construcción de nuevos procedimientos de reacciones, estímulos y sensaciones. Permite también el desarrollo del período sensoriomotor, organizado sistemas complejos que son importantes para las representaciones mentales, la conducta intencional, la exploración y el aprendizaje (Olza et. al., 2021).

Uno de los neurotransmisores más relevantes en los procesos que se han analizado es el GABA. En el cerebro humano en desarrollo el GABA desempeña una función excitatoria en muchas regiones durante la maduración de las sinapsis glutaminérgicas y además modula la expresión del factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF). Tales procesos juegan un papel decisivo en controlar la proliferación, migración y maduración de neuronas. Una vez que la maduración

neuronal está completa, la actividad GABA se vuelve inhibitoria (Gonzalez-Islas, 2019). En el cerebro del bebé, se producen neuronas inhibitoras después del nacimiento y una migración masiva de las mismas hacia el área pre-frontal integrando esta corteza. Esta neurogénesis se lleva a cabo cuando el cerebro del bebé empieza a interactuar con el ambiente que lo rodea (Paredes et. al., 2016). Cuando los bebés están seguros y regulados tal migración y *homing* neuronal se hace correctamente. En cambio, cuando se sienten abandonados, liberan cortisol de un modo desequilibrado lo que impide la localización y *homing* correcto de estas neuronas. Tal neuro-migración juega un papel importante en el establecimiento de las capacidades cognitivas y su interrupción es responsable de diversas patologías neurológicas como es el trastorno evolutivo del lóbulo prefrontal. Las neuronas inhibitoras son las responsables de modular las informaciones, aprendizajes, etc. La presencia de la mamá actúa similar a como lo hacen estas neuronas inhibitoras regulando y filtrando las sensaciones e informaciones multidimensionales que le llegan a los bebés impidiendo que el sistema inmaduro de los mismos colapse (Schwartz Baruj, 2021).

El *holding*, es el conjunto de acciones en que se sostienen física y emocionalmente a los bebés en los primeros meses de vida, de sus adaptaciones al entorno y a sus necesidades físicas y psíquicas-emocionales, hasta que se hacen menos dependientes y capaces ya de salir de los estados de fusión con su madre (Kladko, 2017). Un *holding* adecuado les permitirá a los bebés pasar de un estado de no integración a un estado de integración somato-psíquica, permitiendo un adecuado funcionamiento de los procesos / PINEPNEI. La pérdida del *holding* o uno inadecuado, producirá una alteración de sus movimientos, alteración en la exploración del cuerpo y del medio, limitación de la actividad de las neuronas "espejo", déficit en el desarrollo de la percepción corporal, todo ello dificultando la expresión misma en la forma de "ser y hacer" (Granda, 2017). Así entonces, los bebés al nacer tienen la capacidad para experimentar emociones profundas primarias, pero son incapaces de poder regularlas, ya que su sistema inmaduro no puede equilibrar la intensidad, frecuencia o duración de tales emociones y necesitan por ello de otro que regule desde afuera. Es fácil comprender que la falta de sostén físico, emocional y de contención altera el frágil estado de integración y de unificación provocando sensaciones caóticas de desborde y de disgregación de sí mismo con una activación excesiva de las ansiedades primarias (Moore et. al., 2017).

Conclusión

Las experiencias sensoriales analizadas en el presente trabajo permiten comprender el modelado del mundo interno y externo del niño/a que comienza a formarse desde la vida intra útero y juega un factor decisivo el "cómo" es transcurrido por la mamá gestante este preciado y relevante momento. Es durante el periodo gestacional durante el cual el feto comienza a modelar sus memorias sensoriales las que dejarán huellas en el neurodesarrollo, estructuración y funcionalidad PINE/PNEI. Es importante poder brindar a los bebés estas experiencias sensoriales formativas desde el momento del parto en adelante de una manera organizada, contenida, adaptadas a su sistema inmaduro. Las experiencias sensoriales otorgantes de

aprendizajes positivos, adaptativos, eficiente y afectivos los volverán más resilientes en el futuro. Los bebés en desarrollo tienen que poder percibir correctamente, interpretar lo que perciben de afuera y lo que le es propio, y elaborar una respuesta acorde al estímulo que les impacta, pero su atención estará puesta en aquello que le es significativo para su sistema PINE/PNEI. Tal armónico modelado lo lograrán en forma equilibrada con mamás que les contengan para lo cual ella misma debe sentirse segura, contenida y armonizada. Por ello, es necesario acompañar y contener a las mamás durante la gestación, en el parto y post-parto, en particular aquellas cuyos bebés permanecen internados. Así, es importante para los complejos procesos PINE/PNEI que se están recíprocamente modelando en la interacción madre- hijo que ambos mantengan el contacto físico pues de ello dependerá si esa/ese bebé percibirá e interpretará su un mundo como más placentero, o no.

Bibliografía

- Abelenda, A. J., y Rodríguez Armendariz, E. (2020). Evidencia científica de integración sensorial como abordaje de terapia ocupacional en autismo [Scientific evidence of sensory integration as an approach to occupational therapy in autism]. *Medicina*, 80 Suppl 2, 41–46. <https://www.medicinabuenaosaires.com/in-dices-de-2020/volumen-80-ano-2020-s-2-indice/evidencia/>
- Acosta, G. B. y Manzanera Robles J. (2020). Neurobiología del estrés temprano: Respuesta del estrés durante la programación de la vida temprana. 2020 Editorial Sciens. <https://biblioteca.sciens.com.ar/gb-acosta-j-manzanera-robles-neurobiologia-del-estres-temprano/64059915>
- Álvarez Martínez, E. (2021). El apego desde el Útero. *Revista digital de medicina psicosomática y psicoterapia*, 11 (2),1-8. https://www.psicociencias.org/pdf_noticias/El_apego_desde_el_uterio_E.Alvarez.pdf
- Ayres, J. A y Robins, J. (2008). La integración sensorial en los niños: Desafíos sensoriales ocultos. Editorial Tea.
- Cáceres R., Martínez-Aguayo, J. C., Arancibia M. y Sepúlveda E. (2017). Efectos neurobiológicos del estrés prenatal sobre el nuevo ser. *Revista chilena de neuropsiquiatría*, 55(2), 103-113. <https://dx.doi.org/10.4067/S0717-92272017000200005>.
- Cólica, P. R. (2021). Conductas emocionales y estrés. *Pinelatinoamericana*, 1(1), 12–17. <https://revistas.unc.edu.ar/index.php/pinelatam/article/view/36036>
- Dixon, S. D., Yogman, M., Tronick, E., Adamson, L., Als, H. y Brazelton, T. B. (1981). Early infant social interaction with parents and strangers. *Journal of the American Academy of Child Psychiatry*, 20(1), 32–52. [https://doi.org/10.1016/s0002-7138\(09\)60715-9](https://doi.org/10.1016/s0002-7138(09)60715-9)
- Flores-Compadre, J. L., Cruz, F., Orozco, G. y Vélez, A. (2013). Hipoxia perinatal y su impacto en el neurodesarrollo. *Revista Chilena de Neuropsicología*, 8(1), 26-31.

<https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=179328394005>

Fontein-Kuipers, Y. J., Nieuwenhuijze, M. J., Ausems, M., Budé, L., y de Vries, R. (2014). Antenatal interventions to reduce maternal distress: a systematic review and meta-analysis of randomised trials. *BJOG: an international journal of obstetrics and gynaecology*, 121(4), 389–397. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.12500>

Food Green Mood. (2014). Sabores desde el útero. *Marta León García*, www.foodgreenmood.com. <https://foodgreenmood.com/2014/04/23/sabores-desde-el-uterio/>

Glover, V. (2014). Maternal depression, anxiety and stress during pregnancy and child outcome; what needs to be done. *Best practice & research. Clinical obstetrics & gynaecology*, 28(1), 25–35. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2013.08.017>

González-Islas, C. y García-Beregüain, M. A. (2019). La actividad embrionaria espontánea de las redes neuronales y su función en la maduración sináptica. *Rev. Ecuat. Neurol.*, 28(1), 56-62. http://scielo.senescyt.gob.ec/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2631-25812019000100056&lng=es&tlng=es.

Granda, M. (2017). Holding, el contacto con el bebe deja huella, no hacerlo también. *Mi saquito mágico*. <https://misaquitomagico.es/holding-contacto-bebe-huella/>

Hervada, N. (2008). La Química del Apego. *Mimos y teta*. <https://mimosytablog.com/quimica-apego/>

Kladko, B. (2017). Holding infants, or not, can leave traces on their genes. *NeuroscienceNews.com*. <https://neurosciencenews.com/genetics-holding-babies-8033/>.

Moore, S., McEwen, L., Quirt, J., Morin, A., Mah, S., Barr, R., Boyce, T. y Kobor, M. (2017). Epigenetic correlates of neonatal contact in humans. *Development*

and Psychopathology, 29(5), 1517-1538. <https://doi.org/10.1017/S0954579417001213>.

Olza, I., Fernández Lorenzo P., González Uriarte, A., Herrero Azorín, F., Carmona Cañabate, S., Gil Sanchez, A., Amado Gómez, E. y Dip, M. E. (2021). Propuesta de un modelo ecosistémico para la atención integral a la salud mental perinatal. *Revista Asociación Española Neuropsiquiatría*. 41(139),23-35. <https://www.revistaaen.es/index.php/aen/article/view/17146>

Orschanski, E. (2021). La gestación humana bajo el enfoque de la Pediatría amplia. *Pinelatinoamericana*, 1(1), 18–25. <https://revistas.unc.edu.ar/index.php/pinelatam/article/view/36156>

Paredes, M. F., James, D., Gil-Perotin, S., Kim, H., Cotter, J. A., Ng, C., Sandoval, K., Rowitch, D. H., Xu, D., McQuillen, P. S., Garcia-Verdugo, J. M., Huang, E. J., y Alvarez-Buylla, A. (2016). Extensive migration of young neurons into the infant human frontal lobe. *Science (New York, N.Y.)*, 354(6308), aaf7073. <https://doi.org/10.1126/science.aaf7073>.

Pooh Ritsuko, K. y Kurjak, A. (2011) Neurología fetal. Amolca.

Schwartz Baruj, C. (2021). Modelo cognitivo de procesamiento de la información. Comprendiendo los procesos PINE de la cognición. *Pinelatinoamericana*, 1(1), 39–48. <https://revistas.unc.edu.ar/index.php/pinelatam/article/view/36231>

Tellechea, M. L. (2020). La programación fetal y su impacto en la salud del adulto. *Comunicación de la ciencia: CEDIE y sociedad*. <https://cedie.conicet.gov.ar/programacion-fetal/>

Agradecimientos:

Se agradece a la Sra. Vanessa Fagundes (vanessabage@yahoo.com.br) por la revisión técnica del idioma portugués.

Limitaciones de responsabilidad:

La responsabilidad de este trabajo es exclusivamente de la autora

Conflicto de interés:

Ninguno

Fuentes de apoyo:

La presente investigación no contó con fuentes de financiación.

Originalidad del trabajo:

Este artículo es original y no ha sido enviado para su publicación a otro medio en forma completa o parcial.

Cesión de derechos:

La autora de este trabajo cede el derecho de autor a la revista *Pinelatioamericana*.

Contribución de los autores:

La autora se hace públicamente responsable del contenido del presente y aprueba su versión final.

Programa de inmuoalfabetización basado en la psiconeuroinmunología, durante la pandemia del SARS-COV-2

Programa de inmuoalfabetização baseado em psiconeuroimunologia, durante a pandemia de SARS-COV-2

Immunoliteracy program based on psychoneuroimmunology, during the SARS-COV-2 pandemic

Mariana Castés¹

¹ Química, PhD en Inmunología
Profesora Titular (j) Facultad de Medicina, Universidad Central de Venezuela.
Directora de Creando Salud, Caracas, Venezuela,
Fundadora-Presidente de MIA Evolution, S, (www.miaevolution.com)
Panamá
Correo de contacto: mcastesb@gmail.com

Fecha de Recepción: 2022-02-26 **Aceptado:** 2022-03-30



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

© 2022 *Pinelatinoamericana*

Resumen

Se expondrá la conceptualización de la Inmuoalfabetización (IA) basada en la Psiconeuroinmunología (PNI). Se presentará el programa de biopsicoeducación, usando el concepto de IA, mediante el cual, utilizando las nuevas herramientas de comunicación que brinda la tecnología, fue posible proporcionar información científica de calidad y herramientas a más de 100.000 personas de 75 países, desde el inicio de la pandemia en marzo del 2020. Se discutirán aspectos inmunológicos relacionados con la pandemia causada por el virus SARS-coV-2, así como sus consecuencias para la salud mental global que todavía perdura. Se hará énfasis en dos herramientas: la prueba de personalidad inmunocompetente y dos ejercicios de imaginación guiada que se pusieron a la disposición de las personas: la aventura inmunológica y la aventura inmunológica contra la COVID-19. Se discutirá la validez del programa de inmuoalfabetización como una alternativa factible, científicamente válida y responsable en beneficio de la salud de las personas, en las actuales circunstancias.

Palabras Claves: inmuoalfabetización; estrés; imaginación guiada; personalidad inmunocompetente.

Resumo

Será apresentada a conceituação de Imunoalfabetização (IA) baseada na Psiconeuroimunologia (PNI). Será apresentado o programa de biopsicoeducação, utilizando o conceito de IA, através do qual, utilizando as novas ferramentas de comunicação proporcionadas pela tecnologia, foi possível fornecer informação e ferramentas científicas de qualidade a mais de 100.000 pessoas de 75 países, desde o início do pandemia em março de 2020. Serão discutidos aspectos imunológicos relacionados à pandemia causada pelo vírus SARS-CoV-2, bem como suas consequências para a saúde mental global que ainda perdura. A ênfase será colocada em duas ferramentas: o teste de personalidade imunocompetente e dois exercícios de imaginação guiada que foram disponibilizados às pessoas: a aventura imunológica e a aventura imunológica contra o COVID-19. A validade do programa de imunoalfabetização será discutida como uma alternativa viável, cientificamente válida e responsável em benefício da saúde das pessoas, nas atuais circunstâncias

Palavras chaves: imunoalfabetização; estresse; imaginação guiada; personalidade imunocompetente.

Abstract

The coined term conceptualized as Immunoliteracy based on Psychoneuroimmunology (PNI) will be exposed. The biopsyoeducation program will be presented, using the concept of immunoliteracy, through which, using the new communication tools offered by technology it was possible to provide qualified scientific information and tools to more than 100,000 people from 75 countries, since the start of the pandemic in March 2020. Immunological aspects related to the pandemic caused by the SARS-CoV-2 virus will be discussed, as well as its consequences on global mental health that still persists. Emphasis will be placed on two tools: the immunocompetent personality test and two guided imagery exercises that were made available to people, named: the immunological adventure and the immunological adventure against COVID-19. The validity of the immunoliteracy program will be discussed as a feasible, scientifically valid, and responsible alternative for the benefit of people's health, in the current circumstances.

Keywords: immunoliteracy; stress; guided imagery; immunocompetent personality.

Introducción y propósito

En el presente trabajo se presentan los fundamentos de lo que se ha acuñado con el término Inmunoalfabetización (IA) y la implementación de una estrategia de apoyo psicosocial masivo durante la pandemia del SARS-coV-2, desde el portal consignado en los datos filiatorios de la autora, cuyo objetivo fundamental es la difusión de la Inmunoalfabetización basada en la Psiconeuroinmunología. Se utiliza el termino Psiconeuroinmunología (PNI) propuesto por Solomon (1969) y Ader, et. al., (1975). A los fines de este artículo se consideran sinónimos los términos Psiconeuroinmunoendocrinología (PNIE) y Psicoimmunoneuroendocrinología (PINE).

La Inmunoalfabetización surge de una necesidad y deseo personal de difundir la PNI, para hacerla accesible al mayor número de personas, de forma que se beneficien de sus contenidos y herramientas en pro de su salud física, mental, emocional y espiritual.

Sin embargo, antes de abordar la IA, se compartirá el esquema que se utilizó en todas las presentaciones y diferentes formas de divulgación durante la pandemia, para explicar lo que es PNI, a sabiendas que los lectores de esta revista conocen el tema con grados diversos de profundidad.

La PNI es un enfoque disciplinar que ha demostrado científicamente que el sistema inmunológico está interconectado con el sistema nervioso central, mente y psique, y con el sistema endocrino, responsable de la producción de las hormonas. Ello implica que la alteración de uno de éstos puede afectar la respuesta de los otros (esquema 1). Estos tres sistemas se comunican entre sí a través de un lenguaje bioquímico común, siendo esta comunicación bidireccional. Cuando se menciona que la comunicación entre estos tres sistemas se realiza a través de un lenguaje bioquímico, lo que se quiere señalar es que el envío de información ocurre a través de moléculas de la información: los neurotransmisores producidos por el cerebro (Pert, et. al., 1985), las hormonas por parte del sistema endocrino (Blalock, 1994) y las citoquinas por el sistema inmunológico (Besedovsky, et. al., 1991).

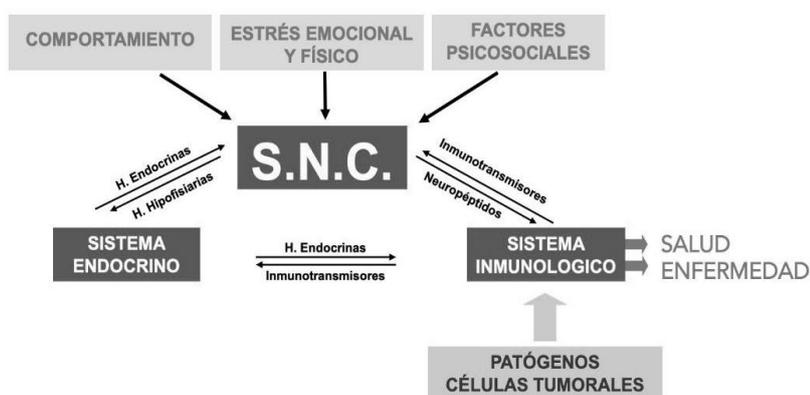


Figura N°1. Esquema: Regulación neuroendócrina de la respuesta inmunológica.

Este enfoque permite entender cómo circunstancias de orden psicosocial, estrés emocional y físico, así como factores de comportamiento, todos ellos modulados por la mente, pueden enviar información al sistema inmunológico, a través de neuropéptidos y neurotransmisores e influir en su funcionamiento, lo cual podría determinar el estado de salud o enfermedad de una persona.

La inmunoalfabetización basada en la PNI, permite enfocarse en el sistema inmunológico, especialmente la comprensión de los principios de organización y funcionamiento de las células involucradas en la respuesta inmune y hacer uso de dichos principios para apropiarse conscientemente de dicho sistema. Cuando las personas conocen cómo funciona el sistema inmunológico y sus implicaciones, se dan cuenta de que sus pensamientos, emociones, creencias y comportamientos están íntimamente relacionados e inciden en forma directa en las funciones de los sistemas inmunológico y endocrino.

En marzo del 2020 la OMS anuncia que el planeta se enfrenta a una pandemia provocada por un coronavirus, el SARS-coV-2, que ocasiona enfermedad, desde leve hasta severa, e incluso la muerte, aunque en un porcentaje bajo de la población. Así mismo, debido a las restricciones que se impusieron en la mayoría de los países desde el inicio: confinamiento, aislamiento social, cierre de escuelas y empresas, descenso de la economía, menor espacio para la recreación, esta situación facilitó un ambiente que tenía el potencial de afectar la salud mental de la población y producir un estrés planetario significativo, que se tornó crónico, pues hasta que no se dispuso de vacunas a inicios del 2021, se mantuvieron estas restricciones, que todavía persisten en mayor o menor grado al día de hoy.

Un estudio reciente publicado en Lancet (*COVID-19 mental disorders collaborators, 2021*) afirma que la COVID 19 al volverse global, afectó diversos aspectos de la vida de la mayoría, tal vez de toda, la población mundial. Dicho estudio demuestra que el impacto en la prevalencia de desórdenes depresivos y de ansiedad fueron sustanciales, especialmente en mujeres y jóvenes. Además, la pandemia de COVID-19 interrumpió los servicios críticos de salud mental en el 93% de los países de todo el mundo, mientras que su demanda ha seguido en aumento.

Programa de Inmunoalfabetización basado en la PNI

El objetivo primordial de este trabajo se orientó a apoyar a tantas personas como se pudiera con información de calidad, así como proporcionar herramientas que les permitiera mantener su sistema inmunológico en buen estado, a pesar del evento estresante que se vivía colectivamente.

Se propuso un abordaje integral de la pandemia apoyado en la IA sustentada por la PNI, para lo cual se construyó un programa biopsicoeducativo que se expuso en todas las actividades de difusión que se realizaron. La misma pandemia proporcionó la modalidad “on line”, que se impuso rápidamente: webinars por distintas plataformas, programas de radio y TV, Facebook live, Instagram live, vídeos en YouTube y prensa digital. Estas actividades provenían de invitaciones de sectores educativos, ONGs, sociedades médicas y psicológicas, congresos científicos, periodistas especializados en áreas de la salud. Se recibieron invitaciones de 14

países: Argentina, Chile, Colombia, Ecuador, España, Estados Unidos, Israel, Italia, México, Panamá, Perú, República Dominicana, Uruguay y Venezuela.

El programa biopsicoeducativo de inmunoalfabetización consistió en proporcionar información en los siguientes temas:

1.- Psiconeuroinmunología. Definición y explicación conceptual según el esquema 1.

2.- Inmunoalfabetización basada en la PNI. Definición. Beneficios para la salud de apropiarse del sistema inmunológico. Implicaciones en la enfermedad.

3.- Explicación del sistema inmunológico: células, órganos linfoides y funcionamiento del sistema inmune. Se usó el vídeo de los Guardianes del cuerpo (Castés, et. al., 2008)

4.- Invitación a realizar la prueba de personalidad inmunocompetente desde el portal consignado en la filiación de la autora.

5.- Estrés. Definición. Sus efectos en el sistema inmune. Formas de afrontamiento.

6.- Herramientas que permiten la apropiación del sistema inmune. Práctica de la Imaginación Guiada: la aventura inmunológica. Sus bases científicas (descarga gratuita desde el citado portal) (Castés, 2021).

7.- Plan de salud diario para que las personas asumieran acciones y actitudes cotidianas que les permitieran mantener su inmunocompetencia.

8.- Información detallada sobre las vacunas contra el SARS-Cov-2, especialmente las que usan el ARN mensajero y adenovirus como vectores (a partir de diciembre 2020). En efecto, si a las personas se les proporciona información correcta basada en la ciencia sobre las vacunas y sus beneficios, pueden tomar una decisión más consciente y responsable con respecto a las mismas.

Resultados y discusión

Se presenta un programa de divulgación de Inmunoalfabetización basado en la PNI, ante la emergencia mundial que significó la pandemia de COVID- 19, desde el 20 de enero del 2020 hasta el 20 de febrero del 2022, período durante el cual se han reportado 424.5 millones de casos en el mundo y 5.8 millones de muertes.

Castés y colaboradores en investigaciones previas en pacientes con cáncer de mama, en niños asmáticos de la Isla de Coche-Venezuela, y en personas con diabetes, observaron que la inmunoalfabetización genera efectos favorables desde el momento que se usan los aportes de la PNI para incidir en aquellos factores que representan riesgos para la salud. Después de recibir información inmunoalfabetizadora, se observó en mujeres con cáncer de mama una mejoría en indicadores psicológicos, particularmente los relacionados con la depresión, desesperanza, ansiedad y calidad de vida, así como en parámetros inmunológicos (Pocino, et. al., 2007). La investigación en los niños asmáticos de la Isla de Coche de Venezuela (Castés, et. al., 1999), demostró que un programa de intervención psicosocial de IA basado en la PNI, producía una mejoría significativa de los parámetros clínicos (crisis asmáticas y hospitalizaciones), mejoría de parámetros

fisiológicos como el volumen expiratorio forzado en el primer segundo (VEF1s) y cambios significativos favorables en parámetros inmunológicos asociados al asma (disminución de los linfocitos B CD23+ y de anticuerpos específicos tipo IgE contra *Ascaris lumbricoides* y aumento de las células T CD 25+ y NK), que los hacía indistinguibles del grupo control no asmáticos. Así mismo, en pacientes diabéticos se obtuvo resultados similares con disminución significativa de la hemoglobina glicosilada, del cortisol en saliva y de parámetros psicológicos relacionados con depresión y ansiedad luego de un programa de IA (Castés, et. al., 2003).

La pandemia de Covid-19 representó una oportunidad para poner en acción un programa de IA, mediante una plataforma *on line* que se estrenó en enero del 2020 (portal citado). Desde el inicio se asumió que la pandemia debía ser enfocada desde la PNI. Primeramente, el sistema inmunitario estaba involucrado en el control de la infección. Al respecto una de las primeras investigaciones (Azkur, et. al., 2020), demostraron que el sistema inmunológico era capaz de reconocer el virus e inducir una respuesta inmune con un período de latencia que podía variar de 5 a 7 días, con aparición de una respuesta de anticuerpos, primero mediada por anticuerpos tipo IgM, que decaían rápidamente, seguida por la producción de anticuerpos tipo IgG, etapa en el cual la carga viral comenzaba a disminuir. Además, los primeros trabajos demostraban que el 80 % de la población padecía formas leves y moderadas de la enfermedad, que no requerían hospitalización, ni cuidados en terapias intensiva. Sin embargo, en aquellas personas (20% de la población) que tenían su sistema inmunológico debilitado, debido a co-morbilidades tipo diabetes, enfermedades cardiovasculares, obesidad, edad y otros, se podían presentar las formas severas de la enfermedad.

El confinamiento inducido por la pandemia y todas sus consecuencias, ciertamente fue en detrimento de la salud mental de las personas, primero generando un gran estrés que se tornó crónico, con una carga emocional encabezada por sensaciones de miedo y pánico, frustración, rabia, victimización y desesperanza, entre otras. Incluso este estado emocional sin un afrontamiento adecuado auspiciaba formas de comportamiento a los cuales las personas comenzaron a recurrir en un intento no saludable, de escapar de circunstancias que les hacía sentir vulnerables y sobre las cuales no tenían ningún control. Efectivamente, desde el inicio de la pandemia comienzan a aparecer reportes sobre aumento del alcoholismo, drogadicción, tabaquismo y violencia intrafamiliar (Usher, et. al., 2020).

Aparte de la información inmunoalfabetizadora y conceptos del estrés se colocó en el portal a disposición de las personas en forma gratuita dos herramientas: la primera es la prueba de personalidad Inmunocompetente (PPI) diseñada originalmente por el padre de la Psiconeuroinmunología, George F. Solomon (Solomon, 1981), quien se basó en el concepto fundamental de la PNI, que establece la existencia de un diálogo bioquímico permanente entre el sistema nervioso central, el sistema endocrino y el sistema inmunológico, como ya se mencionó. Además, dicho concepto no se limita al aspecto biológico, sino que tiene su correlato en la vida cotidiana, en la forma cómo se comportan las personas, en las acciones que emprenden y en la autopercepción (Castés, 2018). Así, Solomón (1981) fue capaz de traducir el lenguaje biológico, especialmente el inmunológico y correlacionarlo con características de personalidad y actitudes de accionar en la vida, como ser: sentido de la vida, pedir ayuda cuando se tiene un problema, saber decir que «no»

cuando se pide un favor improcedente y que en ese momento no se puede acceder (asertividad), expresión adecuada de las emociones, especialmente la rabia, capacidad para pedir ayuda, habilidades sociales, espacio para la diversión y el disfrute en la vida, depresión por largos períodos de tiempo, entre otros factores.

Se invitó a las personas a descubrir y reconocer aquellos aspectos de su personalidad o comportamiento que no le proporcionaban una buena inmunocompetencia, particularmente en momentos que se necesitaba tener un sistema inmunológico funcionando equilibradamente para enfrentar la infección por COVID-19, en caso de que se pudiera padecer, y no suprimido por efecto del estrés crónico que pudiera estar afectando dicha respuesta (Kiecolt-Glaser, et. al., 2001).

Los resultados demuestran que en un universo de 16.946 personas que hicieron la prueba desde el portal mencionado (febrero del 2020-2022), un 40,5 % de la población resultó muy inmunocompetente. Mientras que el mismo porcentaje (40.5%) presentó una mediana inmunocompetencia y un 19 % una inmunocompetencia insuficiente. Las personas recibían los resultados en su correo inmediatamente que terminaban la prueba, donde además se les informaba en cuales preguntas no habían obtenido el puntaje adecuado, el por qué ese aspecto era importante para su inmunocompetencia y se les compartían ideas de como comenzar a trabajar con esa situación en particular (Castés, 2018).

Así mismo, como parte del programa, se puso a la disposición de las personas en forma gratuita la herramienta de la Imaginación guiada intitulada: la “Aventura Inmunológica” (Castés, et. al., 2003). la cual, en el lapso comprendido desde marzo del 2020 hasta el 10 de febrero 2022, la habían descargado a través del portal citado y de YouTube, 114.309 personas desde 75 países. Además, se construyó una segunda herramienta de imaginación guiada intitulada: “Aventura Inmunológica contra el COVID”, para personas que tuvieran síntomas de Covid diagnosticados o no. Desde mayo del 2020 hasta el 10 de febrero del 2022, 61.886 personas la habían descargado en 63 países. Estas cifras demuestran el interés, seguimiento y compromiso que generó la presente propuesta.

La validez científica de la Imaginación Guiada está apoyada por las investigaciones pioneras de Ader et. al., (1975), quienes demostraron que el sistema inmunológico está sujeto a condicionamiento, y por lo tanto a aprendizaje. Si se puede enseñar al sistema inmune a modularse mediante un proceso de condicionamiento, también se puede condicionar a que aprenda a estimularse. Así, mediante la Imaginación Guiada se puede enseñar a las personas y éstas a su vez aprender cómo mantener un sistema inmunológico activo y funcionando en toda su potencialidad. En este marco, en un estudio realizado por Grafton, et. al., (1996), se le pidió a un grupo de voluntarios que observaran un objeto y se evaluó su actividad cerebral mediante Tomografía de Emisión de Positrones (TEP). Los resultados mostraron que se estimulaban los lóbulos frontal, parietal y occipital donde están los centros de la visión. Luego, se le pidió a este grupo de personas que imaginaran ese mismo objeto y se realizó de nuevo la evaluación con TEP. Los resultados demostraron que en ambos casos se activaron los lóbulos frontal y parietal. Así mismo, al imaginar la palabra se activaban las mismas zonas del cerebro que al escuchar dicha palabra. Estas investigaciones demuestran que cuando se usa la imaginación hay cambios en la actividad del cerebro, lo que se traduce en producción de neuro transmisores que ejercen su efecto en la bioquímica y fisiología de las células.

Así, la imaginación guiada es una técnica científicamente válida que permite la activación del sistema inmune, como también se demostró en las investigaciones de la autora y colaboradores mencionadas anteriormente, donde el eje central de los programas implementados tenía como centro la imaginación guiada.

Durante las pandemias, la cantidad de personas cuya salud mental se ve afectada tiende a ser mayor que la cantidad de personas afectadas por la infección, indicando que las implicaciones para la salud mental pueden durar más y tener mayor prevalencia que la propia epidemia. Por otro lado, se hizo imposible para los pacientes con diversas enfermedades realizar las visitas médicas y tener consultas cara a cara con sus doctores, por el temor al contagio. Por lo tanto, los planes de salud mental no podían estar limitados solo a ampliar y mejorar los servicios especializados que se ofrecen de manera directa a los afectados, sino que era necesario desplegar la visión hacia campos de competencias más amplios. De hecho, para paliar e intentar superar las interrupciones de los servicios asistenciales cara a cara, un alto porcentaje de países (70%) adoptaron la telemedicina o la teleterapia (Wright, et. al., 2020). Efectivamente, más del 80% de los países de ingresos altos informaron haber implementado la telemedicina y la teleterapia para cerrar las brechas en las necesidades de atención en salud mental, no así en los países de bajos ingresos, entre los cuales se encuentran mayoritariamente los países de Latinoamérica. Por lo tanto, era necesario emprender acciones frente al impacto de la pandemia del COVID-19 ante la prevalencia de desórdenes mentales y del sistema inmunológico y es en este contexto que se propuso un programa de inmunofabetización que es práctico, sencillo y se puede aplicar con el uso de las nuevas tecnologías comunicacionales.

Conclusiones

Mediante el programa de biopsicoeducación, usando la conceptualización de la IA, basado en la PNI, y utilizando las nuevas herramientas que brinda la tecnología, se pudo proporcionar información científica de calidad y herramientas útiles a más de cien mil personas, provenientes de 75 países.

En el nuevo paradigma científico y social, en el cual se ubica la PNI, Capra, (2021) resalta el poder que se tiene para empoderar a otras personas, quienes lo logran cuando están conectadas entre sí, a través de contenidos con este enfoque. El fin último de la presente propuesta tiene como objetivo la construcción de una red que se ha denominado: Movimiento de Inmunofabetización, que permita la conexión masiva de personas desde múltiples países, interesados en los nuevos conceptos de la salud, que enfocan su práctica desde la PNI, la epigenética y las neurociencias, que sin excepción demuestran su participación y roles sobre el bienestar y la salud, lo cual genera el poder para incidir en ella. Por ello, la divulgación científica de calidad debe jugar un papel relevante en la formación de esta red social con énfasis en la salud integral.

Estas consideraciones llevan a sostener que la implementación de un programa de biopsicoeducación, usando la conceptualización de la IA, basado en la PNI, y utilizando las nuevas herramientas de comunicación que brinda la tecnología es una alternativa factible, científicamente válida y responsable en beneficio de la salud de las personas, en las actuales circunstancias.

Bibliografía

Ader, R., y Cohen, N. (1975). Behaviorally conditioned immunosuppression. *Psychosomatic medicine*, 37(4), 333–340. <https://doi.org/10.1097/00006842-197507000-00007>

Azkur, A. K., Akdis, M., Azkur, D., Sokolowska, M., van de Veen, W., Brügggen, M. C., O'Mahony, L., Gao, Y., Nadeau, K., y Akdis, C. A. (2020). Immune response to SARS-CoV-2 and mechanisms of immunopathological changes in COVID-19. *Allergy*, 75(7), 1564–1581. <https://doi.org/10.1111/all.14364>

Besedovsky, H. O., del Rey, A., Klusman, I., Furukawa, H., Monge Arditi, G., y Kabiersch, A. (1991). Cytokines as modulators of the hypothalamus-pituitary-adrenal axis. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*, 40(4-6), 613–618. [https://doi.org/10.1016/0960-0760\(91\)90284-c](https://doi.org/10.1016/0960-0760(91)90284-c)

Blalock J. E. (1994). Shared ligands and receptors as a molecular mechanism for communication between the immune and neuroendocrine systems. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 741, 292–298. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1994.tb23112.x>

Capra, F. (2021). Patterns of connection: essential essays from five

decades. High Road Books, Albuquerque, USA.

Castés, M., Hagel, I., Palenque, M., Canelones, P., Corao, A., y Lynch, N. R. (1999). Immunological changes associated with clinical improvement of asthmatic children subjected to psychosocial intervention. *Brain, behavior, and immunity*, 13(1), 1–13. <https://doi.org/10.1006/brbi.1999.0551>

Castés, M., Isaacura, C., De Macedo, M., Campos, I., Torazzo, D y Chacin, L. F. (4-8 Junio de 2003). Endocrine, immunological and psychological changes associated with psychosocial intervention in patients with Diabetes Mellitus type II. [Resumen de presentación de la conferencia]. The psychoneuroimmunology research society 10th annual meeting, Amelia Island, Florida. *Brain, behavior, and immunity*, 17, 165 (21). [https://doi.org/10.1016/S0889-1591\(03\)00024-2](https://doi.org/10.1016/S0889-1591(03)00024-2)

Castés M. [Marianela Castes] (2021). Imaginación guiada intitolada: una aventura inmunológica. [Video]. <https://www.youtube.com/watch?v=51SAqr5f4lc>

Castés M. y Chang, V. [Marianela Castes] (2008). Vídeo: Los guardianes del cuerpo. [Video]. <https://www.youtube.com/watch?v=ZtDKFJyxTYM>

Castés, M. (2018). Inmunoalfabetizate y toma el control de tu salud.

Psiconeuroinmunología. Editorial EDAP.

COVID-19 mental disorders collaborators (2021). Global prevalence and burden of depressive and anxiety disorders in 204 countries and territories in 2020 due to the COVID-19 pandemic. *Lancet (London, England)*, 398(10312), 1700–1712. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02143-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02143-7)

Grafton, S. T., Arbib, M. A., Fadiga, L., y Rizzolatti, G. (1996). Localization of grasp representations in humans by positron emission tomography. 2. Observation compared with imagination. *Experimental brain research*, 112(1), 103–111. <https://doi.org/10.1007/BF00227183>

Kiecolt-Glaser, J. K., & Newton, T. L. (2001). Marriage and health: his and hers. *Psychological bulletin*, 127(4), 472–503. <https://doi.org/10.1037/0033-2909.127.4.472>

Pert, C. B., Ruff, M. R., Weber, R. J., y Herkenham, M. (1985). Neuropeptides and their receptors: a psychosomatic network. *Journal of immunology (Baltimore, Md.: 1950)*, 135(2 Suppl), 820s–826s.

Pocino, M., Luna G., Canelones, P., Mendoza, A., Romero, G., Palacios, LE., Rivas, L y Castés M. (2007). La relevancia de la intervención psicosocial en pacientes con cáncer de mama. *Psicooncología*, 4(1), 59-73. <https://revistas.ucm.es/index.php/PSI C/article/view/PSICO707120059A>

Solomon G. F. (1969). motions, stress, the central nervous system, and immunity. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 164(2), 335–343. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1969.tb14048.x>

Solomon, G. F. (1981). Emotional and personality factors in the onset and course of autoimmune diseases, particularly rheumatoid arthritis. En Ader, R., Felten, D. y Cohen, N. *Psychoneuroimmunology*. (159-184). Academic Press.

Usher, K., Bhullar, N., Durkin, J., Gyamfi, N., y Jackson, D. (2020). Family violence and COVID-19: Increased vulnerability and reduced options for support. *International journal of mental health nursing*, 29(4), 549–552. <https://doi.org/10.1111/inm.12735>

Wright, J. H., y Caudill, R. (2020). Remote Treatment Delivery in Response to the COVID-19 Pandemic. *Psychotherapy and psychosomatics*, 89(3), 130–132. <https://doi.org/10.1159/000507376>

Agradecimiento:

Se agradece a la Sra. Vanessa Fagundes (vanessabage@yahoo.com.br) por la revisión técnica del idioma portugués.

Limitaciones de responsabilidad:

La responsabilidad de este trabajo es exclusivamente de la autora.

Conflicto de interés:

Ninguno

Fuentes de apoyo:

La presente investigación no contó con fuentes de financiación.

Originalidad del trabajo:

Este artículo es original y no ha sido enviado para su publicación a otro medio en forma completa o parcial.

Cesión de derechos:

La autora de este trabajo cede el derecho de autor a la revista *Pinelatinoamericana*.

Estudio del perfil psicodinámico de agresores contra la pareja en presidiarios de un complejo carcelario en Córdoba, Argentina

Estudo do perfil psicodinâmico de agressores contra o companheiro em detentos de um complexo prisional de Córdoba, Argentina

Study of the psychodynamic profile of aggressors against the partner in inmates of a prison complex in Córdoba, Argentina.

Luciana E. Argüello Caro¹, Gustavo Banchio², Leandro D. Dionisio³.

¹ Médica Especialista en Psiquiatría. Universidad Nacional de Córdoba. Facultad de Ciencias Médicas. Unidad de Apoyo de Salud Mental; Córdoba, Argentina. Correo de contacto: luciana.arguello.caro@unc.edu.ar

² Médico Especialista en Psiquiatría. Universidad Nacional de Córdoba. Facultad de Ciencias Médicas. Unidad de Apoyo de Salud Mental; Córdoba, Argentina. Correo de contacto: drbanchio@gmail.com

³ Doctor en Medicina. Universidad Nacional de Córdoba. Facultad de Ciencias Médicas. Unidad de Apoyo de Salud Mental. Universidad Nacional de Córdoba. Facultad de Ciencias Médicas. Escuela de Salud Pública; Córdoba, Argentina. Correo de contacto: dionisio_leandro@hotmail.com

Fecha de Recepción: 2022-03-28 Aceptado: 2022-04-08



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

© 2022 Pinelatinoamericana

Resumen

La violencia contra la pareja es una problemática de salud pública que ocurre en matrimonios, parejas en convivencia o sin ella y ex parejas, cuyo resultado puede ser la muerte o daños severos de la víctima. Este fenómeno ha cobrado máximo interés por el aumento de casos a nivel global y más aún en Latinoamérica, en el contexto de las crisis sanitaria, económica y social a nivel mundial desencadenadas por la pandemia por COVID-19. Es relevante el descubrimiento de características de personalidad, de alteración de la misma y/o la presencia de psicopatología en agresores y víctimas, en asociación a la gravedad de la violencia ejercida. El estudio del perfil diferencial entre los agresores, en prisión, contra la pareja puede aportar criterios psicológicos para la decisión de estrategias terapéuticas más apropiadas. El objetivo de este trabajo fue identificar un perfil psicodinámico (características de personalidad y diagnósticos psicopatológicos) y relacionarlo con la valoración de riesgo de violencia grave contra la pareja, en agresores presidiarios del servicio penitenciario de la Provincia de Córdoba, Argentina. Se optó por un diseño de investigación descriptivo *ex post facto*. La población estudiada comprendió los sujetos privados de la libertad detenidos en el Complejo Carcelario N° 1 “*Reverendo Padre Luchesse*”, homicidas y autores de lesiones graves y gravísimas contra su pareja o ex parejas. Los instrumentos aplicados a los participantes en entrevista psiquiátrica fueron: el Inventario de Personalidad Reducido de Cinco Factores (NEO FFI) y la Escala de Predicción de Riesgo de Violencia Grave contra la Pareja modificada (EPV-R). En el estudio de la presencia de diagnósticos psicopatológicos

en los sujetos investigados, se determinó que la mayoría no los presentó y en el grupo que sí los registró, se asoció con consumo abusivo de alcohol/drogas en la mayoría de los casos. De la evaluación de las dimensiones de la personalidad, se observó que el nivel de Neuroticismo de los evaluados fue predominantemente medio (seguido de un nivel alto), bajo nivel de Extraversión y medio de Apertura a la Experiencia en la mayoría de los casos. Respecto de la dimensión Amabilidad, la mayoría puntuó un nivel medio, seguido de nivel alto. En la mitad de la muestra, se detectó un nivel medio en la dimensión Responsabilidad. Continúa siendo difícil determinar un perfil psicodinámico homogéneo y su asociación a un riesgo de violencia predecible de los agresores graves de pareja. Sobresalen dentro de los factores psicodinámicos, la inestabilidad emocional, tendencia a la introversión además de una paradójica moderada a alta empatía. Son impulsivos y rígidos en sus creencias y en su manera de actuar, lo que señala una alta vulnerabilidad en su salud mental.

Palabras claves: NEO FFI, EPV-R, Riesgo de violencia grave, homicidio/femicidio.

Resumo

A violência do parceiro íntimo é um problema de saúde pública que ocorre em casamentos, casais coabitando ou não coabitando e ex-parceiros, e pode resultar em morte ou danos graves para a vítima. Este fenômeno ganhou o máximo interesse devido ao aumento de casos a nível mundial e ainda mais na América Latina, no contexto das crises sanitárias, econômicas e sociais globais desencadeadas pela pandemia da COVID-19. A descoberta das características de personalidade, a alteração da personalidade e/ou a presença da psicopatologia nos agressores e vítimas, em associação com a gravidade da violência perpetrada, é relevante. O estudo do perfil diferencial dos agressores contra parceiros íntimos na prisão pode fornecer critérios psicológicos para a decisão de estratégias terapêuticas mais apropriadas. O objetivo deste estudo foi identificar um perfil psicodinâmico (características de personalidade e diagnósticos psicopatológicos) e relacioná-lo com a avaliação do risco de violência grave contra os parceiros de criminosos prisionais no serviço penitenciário da Província de Córdoba. Foi escolhido um projeto de pesquisa descritiva *ex post facto*. A população estudada compreendia reclusos detidos no Complexo Prisional N° 1 Reverendo Padre Luchesse, agressores de homicídios e perpetradores de ferimentos graves e muito graves contra seus parceiros ou ex-parceiros. Os instrumentos aplicados aos participantes da entrevista psiquiátrica foram: o Five Factor Reduced Personality Inventory (NEO FFI) e a Modified Risk Prediction Scale for Serious Intimate Partner Violence (EPV-R). No estudo da presença de diagnósticos psicopatológicos nos sujeitos investigados, foi determinado que a maioria não os apresentou, e no grupo que os registrou, foi o abuso de álcool/droga na maioria dos casos. Da avaliação das dimensões da personalidade, observou-se que o nível de Neuroticismo dos avaliados era predominantemente médio (seguido por um alto nível), baixo nível de extraversão e médio nível de Abertura à Experiência na maioria dos casos. Com relação à dimensão do Acordo, a maioria obteve um nível médio, seguido de um nível alto.

Em metade da amostra, foi detectado um nível médio na dimensão Responsabilidade. Continua sendo difícil determinar um perfil psicodinâmico homogêneo e sua associação com um risco previsível de violência para os agressores íntimos graves. Entre os fatores psicodinâmicos, destacam-se a instabilidade emocional, a tendência à introversão e a empatia moderada a alta paradoxal. Eles são impulsivos e rígidos em suas crenças e comportamento, o que indica uma alta vulnerabilidade em sua saúde mental.

Palavras-chave: NEO FFI, EPV-R, Risco de violência grave, homicídio/femicídio.

Abstract

Intimate partner violence is a public health problem that occurs in marriages, cohabiting or non-cohabiting couples, and ex-partners, and can result in death or severe harm to the victim. This phenomenon has gained maximum interest due to the increase of cases globally and even more so in Latin America, in the context of the global health, economic and social crises triggered by the COVID-19 pandemic. The discovery of personality characteristics, personality alteration, and/or the presence of psychopathology in aggressors and victims, in association with the severity of the violence perpetrated, is relevant. The study of the differential profile of aggressors against intimate partners in prison can provide psychological criteria for the decision of more appropriate therapeutic strategies. The aim of this study was to identify a psychodynamic profile (personality characteristics and psychopathological diagnoses) and to relate it to the assessment of the risk of serious violence against partners in prison offenders in the prison service of the Province of Cordoba. An *ex post facto* descriptive research design was chosen. The population studied comprised inmates detained in Prison Complex N° 1 Reverend Father Luchesse, homicide offenders, and perpetrators of serious and very serious injuries against their partners or ex-partners. The instruments applied to the participants in the psychiatric interview were: the Five-Factor Reduced Personality Inventory (NEO FFI) and the modified Risk Prediction Scale for Serious Intimate Partner Violence (EPV-R). In the study of the presence of psychopathological diagnoses in the subjects investigated, it was determined that the majority did not present them, and in the group that did register them, it was alcohol/drug abuse in most cases. From the evaluation of the personality dimensions, it was observed that the level of Neuroticism of those evaluated was predominantly medium (followed by a high level), low level of Extraversion, and a medium level of Openness to experience in most cases. Regarding the Agreeableness dimension, the majority scored a medium level, followed by a high level. A medium-level was detected in the Responsibility dimension in half of the sample. It remains difficult to determine a homogeneous psychodynamic profile and its association with a predictable risk of violence for serious intimate partner offenders. Among the psychodynamic factors, emotional instability, the tendency to introversion and moderate to high paradoxical empathy stand out. They are impulsive and rigid in their beliefs and behavior, which indicates a high vulnerability in their mental health.

Keywords: NEO FFI, EPV-R, Risk of serious violence, homicide/femicide.

Introducción

Se define a la violencia en contra de la pareja como una agresión severa que puede provocar, incluso, la muerte de uno de sus miembros. Es una grave problemática por el impacto personal, social y económico que afecta a parejas heterosexuales y homosexuales y que puede ser ejercida por ambos miembros, ocurre en matrimonios, parejas en convivencia o sin ella y ex parejas (Loinaz, et. al., 2010). Son hechos de violencia grave los homicidios o tentativas, empleo de armas u objetos peligrosos o producción de lesiones (Echeburúa, et. al., 2010). Ellos son “los últimos peldaños en la evolución de la violencia en la pareja” (Loinaz, et. al., 2011). El homicidio de la pareja es la resultante extrema, por lo que el estudio de los autores de este tipo de violencia grave puede aportar elementos de entendimiento de este alarmante fenómeno (López-Ossorio, et. al., 2018).

Si bien hay estudios orientados a evaluar el vínculo como el elemento discordante o disparador de la violencia, continúa siendo necesario el descubrimiento de características de personalidad, de alteración de la misma y/o la presencia de psicopatología en agresores y víctimas profundizando sobre el perfil de los agresores, permitiendo ahondar el conocimiento sobre las características clínicas de los hombres violentos contra su pareja y la gravedad de la violencia ejercida (Aguilar Ruiz, 2018; Roldán, et. al., 2017; Loinaz, et. al., 2010; Loinaz, et. al., 2011; Echeburúa, et. al., 2008). La base tipológica de la que se parte encuadra a los agresores de pareja como un grupo heterogéneo en el que pueden reconocerse diferentes tipologías según el perfil psicopatológico, que condicionan las medidas de prevención e intervención psicológica (Aguilar Ruiz, 2018; Loinaz, et. al., 2010; Amor, et. al., 2009). Así, el estudio del perfil diferencial entre los agresores contra la pareja en prisión podría aportar criterios psicológicos para la implementación de estrategias terapéuticas apropiadas (Echauri, et. al., 2011).

El concepto jurídico de peligrosidad, redefinido por la comunidad científica en términos de riesgo de violencia, constituye un aspecto de interés tanto jurídico como sanitario, que requiere de una valoración específica (Muñoz Vicente, et. al., 2016; Andrés-Pueyo, et. al., 2010). Para ello se han desarrollado diferentes instrumentos, entre los que se halla la Escala de Predicción de Riesgo de Violencia Grave contra la pareja -Revisada- (EPV-R) que busca determinar la probabilidad del acaecimiento de una conducta violenta (Martínez Rudas, et. al., 2016; Echeburúa, et. al., 2010). La EPV-R pretende predecir la probabilidad de violencia grave o del nivel de riesgo de un hombre (que ha sido denunciado por agresión) contra su pareja o ex-pareja, basándose en criterios objetivos, que permitan la adopción de medidas de protección a las víctimas, cuando se produce la primera denuncia (Echeburúa, et. al., 2008; Echeburúa, et. al., 2010). La escala predice el riesgo de violencia grave, ponderándolo como bajo, moderado o alto. Los ítems están agrupados en cinco categorías: datos personales, situación de la relación de pareja, tipo de violencia, perfil del agresor y vulnerabilidad de la víctima (Echeburúa, et. al., 2010). El interés por establecer el perfil del agresor de violencia más grave ha sido estudiado previamente, observándose que los agresores de alto riesgo (que presentan violencia más frecuente e intensa, con historia delictiva y abuso de sustancias) encuadran en la condición de individuos antisociales en estudios tipológicos (Amor, et. al., 2009).

El interés de este estudio preliminar, en una muestra aún pequeña, se justifica a la luz del incremento de este tipo de violencia hacia la pareja, provocada por las condiciones de confinamientos prolongados, impredecibles y reiterados, causantes de estrés crónico, ansiedad y depresión disparados por la pandemia de COVID-19 en curso (Ariza-Sosa, et. al., 2021; Wagon, 2021; Lorente-Acosta, 2020). Esta pandemia ha desatado una cascada de complejas reacciones anómalas en las comunidades a nivel global, cuya etiopatogenia es aun poca conocida, pero claramente enmarcada en el campo PINE/ PNIE para su prevención y terapia (Cólica, 2021). En el contexto de la crisis sanitaria, económica y social a nivel mundial por la emergencia del COVID-19, surge “esta otra pandemia” (Ariza-Sosa, et. al., 2021), la de la violencia contra las mujeres por parte de sus parejas, más exacerbada en los países de Latinoamérica (Wagon, 2021). Sus consecuencias tanto durante el confinamiento, que propicia las condiciones idóneas para dicha violencia, como lo son el aislamiento de la mujer y el aumento del control sobre ella, por parte de su pareja, como tras el confinamiento (Lorente-Acosta, 2020), hacen necesaria la profundización en el conocimiento del fenómeno.

En este marco, el objetivo del presente estudio fue identificar un perfil psicodinámico (características de personalidad y diagnósticos psicopatológicos) y relacionarlo con la valoración de riesgo de violencia grave contra la pareja, en agresores presidiarios del servicio penitenciario de la Provincia de Córdoba, Argentina y sucintamente discutirlo en el marco de la pandemia en curso.

Materiales y métodos

Se optó por un diseño de investigación descriptivo *ex post facto*, de acuerdo a lo siguiente:

-Participantes:

La población de este estudio estuvo compuesta por sujetos privados de la libertad del Complejo carcelario “Reverendo Francisco Luchesse”, de la Provincia de Córdoba. La muestra fue sesgada y seleccionada por los operadores, mediante la identificación en la base de datos de la institución penitenciaria, de aquellos legajos de condenados/procesados por un delito por violencia contra la pareja o ex pareja. Los criterios de inclusión fueron los siguientes: a) sexo masculino; b) haber sido condenado/procesado por homicidio o lesiones graves o gravísimas; c) ser argentino o inmigrante con buen dominio del idioma español; d) participar de forma voluntaria sin beneficios a cambio. Los criterios de exclusión fueron: a) analfabetismo; b) discapacidad intelectual; c) falta de disponibilidad de testigo al momento de realizarse el proceso del consentimiento informado; d) cualquier condición del participante que, a criterio del evaluador, pueda interferir en el relevamiento de los datos. El número total de la población en estudio fue de 50 presidiarios, habiéndose evaluado como muestra, casi el 50% (n:24) de la misma durante el período de junio a agosto de 2021.

En la Tabla N° 1 se listan las variables sociodemográficas consideradas (con su correspondiente operacionalización) y el antecedente de diagnóstico psicopatológico, datos que fueron registrados en una planilla *ad hoc*.

Tabla N° 1: Características sociodemográficas y psicopatológicas de los sujetos participantes

Variable	Operacionalización
Edad (en años)	- 18 a 20
	- 21 a 30
	- 31 a 40
	- 41 a 50
	- 51 a 60
	- Más de 60
Género percibido	- Masculino
	- Otros (indicar)
Nivel educativo	- Primario incompleto.
	- Primario completo.
	- Secundario incompleto.
	- Secundario completo.
	- Estudios superiores incompletos (consignar).
- Estudios superiores completos (consignar).	
Profesión u oficio	- Ejerce profesión (indicar)
	- Ejerce oficio (indicar)
	- No posee.
Vínculo con la víctima	- Cónyuge
	- Pareja
	- Ex pareja
Tipo de delito	- Homicidio (tentativa)
	- Homicidio (consumado)
	- Lesiones graves
	- Lesiones gravísimas
Diagnóstico psicopatológico	- No
	- Si (indicar)

- Procedimientos:

Se pre-seleccionaron los sujetos a partir de la base de datos de la penitenciaría (legajos) y, de acuerdo a los criterios de inclusión y exclusión se invitó a participar a aquellos elegibles. Quienes aceptaron hacerlo recibieron información sobre la investigación, realizándose un proceso de consentimiento informado (se utilizó un formulario evaluado y aprobado por el Comité Institucional de Ética de las Investigaciones en Salud, del Hospital Nacional de Clínicas de la Universidad Nacional de Córdoba, Argentina), adhiriendo a la Declaración de Helsinki y documentos posteriores que rigen las normas de conducta de bioética en investigación.

El estudio del perfil de los agresores se basó en el relevamiento de antecedentes psicopatológicos personales (mediante revisión de historia clínica institucional y anamnesis directa en entrevista con los sujetos), aplicación del Inventario Neo

Reducido de Cinco Factores (NEO FFI) y de EPV-R, escala que indaga el perfil del agresor (en su sección IV) y permite una valoración completa del riesgo de violencia grave, en la relación de pareja. Esta escala es heteroaplicada (a diferencia del inventario referido, que es autoadministrado) y consta de 20 ítems (Echeburúa, et. al., 2010). Se aplicaron los ítems 1 a 17 (los ítems 18 a 20 fueron omitidos por ser referidos a la víctima, no factible de ser evaluada en la presente investigación), teniendo como parámetro de tiempo la fecha de ocurrencia del delito. El NEO FFI es una versión abreviada (de 60 elementos) del Inventario de Personalidad Neo Revisado (NEO PI-R) que consta de 240 preguntas, que permite conocer las cinco principales dimensiones o factores de la personalidad: Neuroticismo (N), Extraversión (E), Apertura (O), Amabilidad (A) y Responsabilidad (R) (Costa, et. al., 2008).

-Análisis de Datos:

Mediante el programa estadístico SPSS se calculó la distribución de frecuencias de los datos observados y se realizó el análisis correlacional para indagar la asociación estadística entre las dimensiones de la personalidad (datos recogidos con la escala NEO-FFI) y el riesgo de violencia grave informado por la EPV-R, mediante la aplicación de la prueba de Fisher. Se aclara que en la puntuación de la EPV-R, por haberse aplicado el cuestionario incompleto, se utilizaron las tablas de prorrateo propuestas por sus autores (Echeburúa, et. al., 2010).

Resultados y discusión

1. Características sociodemográficas y psicopatológicas de la muestra analizada:

La figura N° 1 refleja el nivel educativo de la muestra estudiada, mostrando que el 30% de la población tiene estudios primarios, el 37% posee estudios secundarios y el 33% restantes, estudios superiores. Estos resultados contrastan con los hallazgos de Echeburúa, et. al. (2008), en cuya investigación el nivel de estudio de los agresores fue escaso. Esto indica que la escolaridad no sería un factor diferencial o característico del perfil de los agresores estudiados, ni un factor de control sobre la conducta violenta.

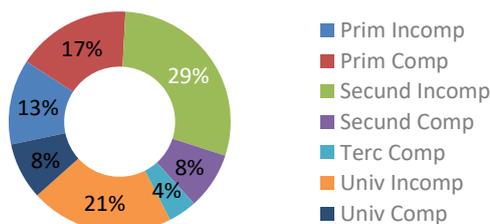


Figura N° 1. Distribución porcentual según nivel educativo.

Asimismo, se destaca que la edad que se registra con mayor frecuencia fue de 40 años a más (Fig. N° 2) a diferencia de lo señalado en la muestra de Echeburúa, et. al. (2008), en la cual la edad de la mayoría de los sujetos estudiados fue de menos de 40 años. Este resultado también contrasta con Roldán, et. al. (2017), quienes registraron como grupo etario más prevalente al de los sujetos de 20 a 39 años, autores de amenazas más frecuentemente, seguidas por lesiones graves. En contraste, los hallazgos del presente estudio indican que a edad mayor (agresores de 40 años o más) el delito cometido más frecuentemente es el homicidio consumado (Fig. N° 3).

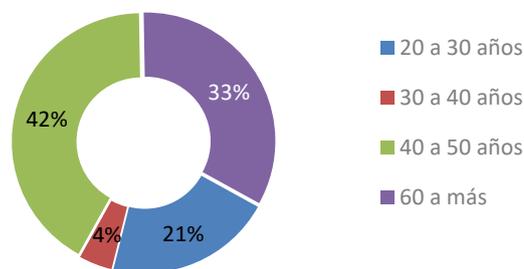


Figura N° 2. Distribución porcentual según grupos etarios.

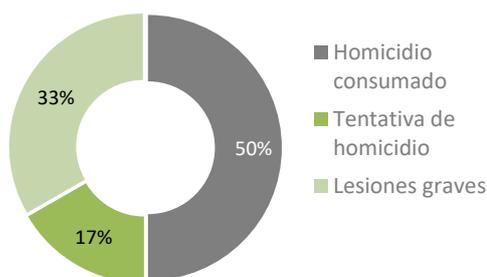


Figura N° 3. Distribución porcentual según tipo de delito.

En relación al tipo de vínculo con la víctima, la mayoría refirió tratarse de una relación de pareja (relación estable, con compromiso asumido, sin haber contraído matrimonio), seguido del vínculo de cónyuge y minoritariamente otros, como se observa en la figura 4.

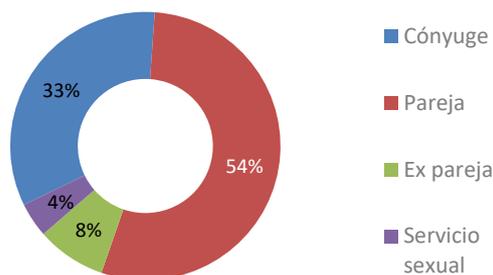


Figura N° 4. Distribución porcentual según vínculo con la víctima.

En el estudio de la presencia de diagnósticos psicopatológicos en los sujetos investigados, se determinó que la mayoría no los presentó (Fig. 5) y en el grupo que sí los registró, el diagnóstico fue de consumo abusivo de alcohol/drogas en la mayoría de los casos (difiere sólo uno, con diagnóstico de trastorno delirante). Estos porcentajes difieren de los hallazgos de Loinaz, *et. al.* (2011) que constataron la existencia de los siguientes síndromes clínicos: trastornos de ansiedad, dependencia de sustancias y el alcohol, trastorno delirante y trastorno bipolar. También se contraponen a otros estudios, que señalan que los agresores graves recurren más frecuentemente que los agresores no graves al consumo de drogas y alcohol (Echeburúa, *et. al.*, 2008; Echeburúa, *et. al.*, 2010).

Respecto de diagnósticos de trastornos de personalidad, no se hallaron como antecedentes de los participantes de este estudio, lo que es una circunstancia diferente a lo comunicado por Echaury, *et. al.* (2011), quienes comprobaron en un alto porcentaje al menos un trastorno de personalidad (siendo los más prevalentes el trastorno obsesivo-compulsivo de la personalidad y el trastorno paranoide) y un perfil de personalidad más grave en los maltratadores en prisión.

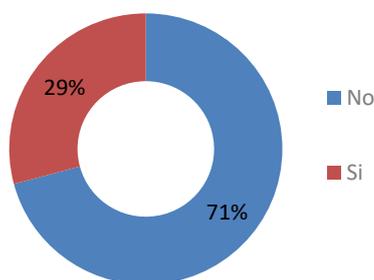


Figura N° 5. Distribución porcentual según diagnóstico psicopatológico.

2. Evaluación de las dimensiones de la personalidad por el Inventario NEO FFI:

A continuación, se exponen los resultados referidos a las mediciones de cada dimensión evaluada por este instrumento:

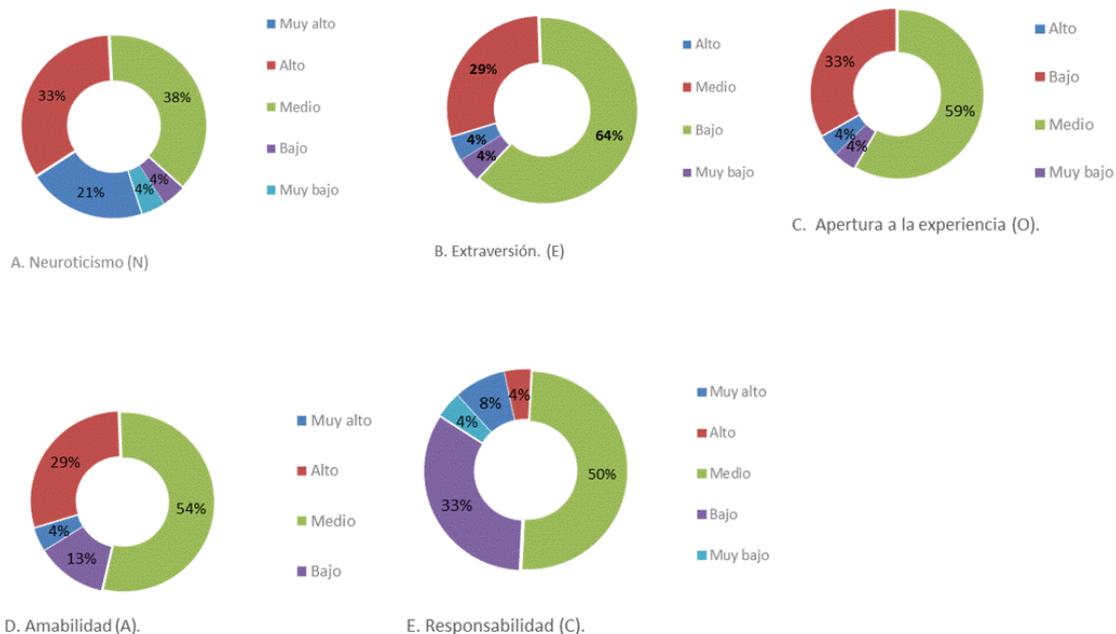


Figura N° 6. Distribución porcentual de cada dimensión de personalidad de Inventario NEO FFI.

De la evaluación de las dimensiones de la personalidad, se observó que el nivel de Neuroticismo de los evaluados fue predominantemente medio (seguido de un nivel alto), bajo nivel de Extraversión y medio de Apertura a la experiencia en la mayoría de los casos. Respecto de la dimensión Amabilidad, la mayoría puntuó un nivel medio, seguido de nivel alto. En la mitad de la muestra, se detectó un nivel medio en la dimensión Responsabilidad.

En el análisis del referido inventario no se encontraron diferencias con los puntajes considerados normales por lo que se analizaron separadamente los ítems que lo componen, entendiendo que los más frecuentes señalan aspectos salientes de la personalidad de los sujetos de la muestra. En la figura 7 se observan aquellas frases con las cuales el 80% o más de los encuestados dijo “estar de acuerdo”:

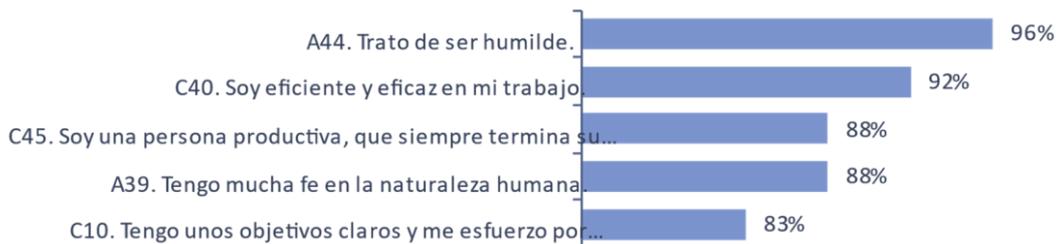


Figura N° 7. frases individuales de NEO FFI con el 80% de los casos mostrando “mayor acuerdo”.

En base a estos resultados se puede concluir que las características de la personalidad de los sujetos evaluados son: inestabilidad emocional, impulsividad, introversión, amabilidad (empáticos, aunque no compasivos) y rigidez.

Estos hallazgos son comparables con los de Echeburúa, *et. al.* (2008), quien describió los sujetos del grupo psicopático como más impulsivos (acorde a lo medido en la dimensión Neuroticismo) y menos empáticos, mostrando rasgos de crueldad los agresores graves (en oposición a lo medido en la dimensión Amabilidad en la presente investigación).

3. Evaluación de la violencia contra la pareja mediante la escala EPV-R.

Se identificó un riesgo bajo en la mitad de la muestra, seguida de riesgo moderado en un porcentaje un poco menor comparativamente. Esta medición de riesgo coincide con la comunicada por Martínez Rudas, *et. al.* (2016) y se acerca a la reportada por Echeburúa, *et. al.* (2010), con un porcentaje mayor de riesgo medio y bajo.

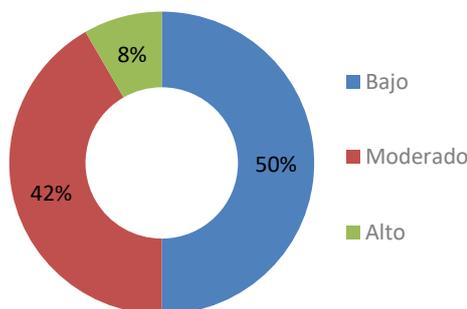


Figura N° 8. Valoración del riesgo de violencia grave.

Teniendo en cuenta que la mitad de los delitos cometidos por los sujetos de la muestra de esta investigación fueron homicidios, no se constata la predicción de

violencia grave contra la pareja en el puntaje global de la escala, por lo que se pasó a un análisis de las respuestas positivas más frecuentes. En el análisis de los ítems individuales de la escala no se encontraron frecuencias altas en los ítems señalados como más frecuentes en el grupo de riesgo alto (el 11, 6, 7, 4, 14 y 16), como hubiese sido de esperar en este tipo de muestra (Echeburúa, et. al., 2010), siendo el de mayor frecuencia de presentación el número 17, de Justificación de las conductas violentas por su propio estado o por la provocación de la víctima. La figura 9 refleja conceptualmente las respuestas de los agresores, estando entre las respuestas recibidas las siguientes: infidelidad cometida por la víctima, sexismo (distorsiones machistas sobre el género femenino), agresiones y hostigamiento realizados por las víctimas hacia los agresores. El mayor porcentaje de las respuestas correspondió a ausencia de justificación, seguida de razones por infidelidad y de ideas sexistas, comparable con lo hallado por Loinaz, et. al. (2010) quienes registraron los justificativos de la violencia dentro del estereotipo machista y tendencia a culpar a la víctima, y también con Echeburúa, et. al. (2008) quienes advirtieron que los agresores graves tienden a justificar su conducta violenta a partir del comportamiento de la víctima. Las acusaciones de infidelidad que expresan celos extremos han sido señaladas como indicadores de alta letalidad en estudios previos (Koziol-McLain, et. al., 2006; López-Ossorio, et. al., 2018).

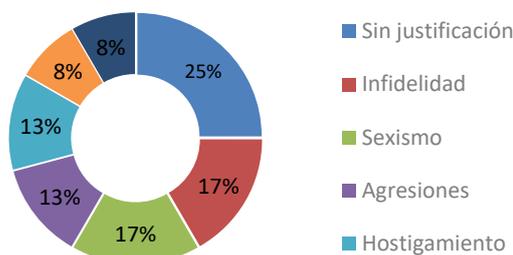


Figura N° 9. Distribución porcentual según justificación del delito.

El otro dato de interés emergente de la lectura de resultados de esta escala fue la alta frecuencia de presentación del ítem 2, sobre la situación de la relación de pareja: separación reciente o en trámites de separación. Esto coincide con lo observado por Echeburúa, et. al. (2008), en relación a que la violencia más grave ocurre en estas circunstancias y por Aguilar Ruiz (2017), en cuya muestra verificó la separación de la pareja como la principal motivación del feminicidio. Este elemento de la escala, en la investigación de Martínez Rudas, et. al. (2016) mostró alta relevancia y pertinencia para la predicción del riesgo de violencia grave contra la pareja. Lorente-Acosta (2020) también señaló la separación como el factor de riesgo más importante para la violencia contra la mujer.

4. Asociación entre las dimensiones de la personalidad y el riesgo de violencia.

Se realizó un análisis correlacional con el objetivo de indagar la asociación estadística entre las diferentes dimensiones de la personalidad y el riesgo de violencia, obteniéndose un valor de P mayor a 0.05 en los cinco cruces efectuados, lo que indica que el hallazgo no es significativo. Se concluye que las variables estudiadas son independientes entre sí y no habría asociación entre las dimensiones de la personalidad y el riesgo de violencia.

Conclusiones

El análisis de los resultados indica que continúa siendo difícil determinar un perfil psicodinámico homogéneo y su asociación a un riesgo de violencia predecible de los agresores graves de pareja. No obstante, se debe destacar que la presencia de falta de empatía (observada en otros estudios similares) no es una característica psicodinámica presente en la población estudiada, ni la presencia de psicopatología preexistente, siendo el consumo de sustancias (alcohol o drogas) el fenómeno preponderante. Sobresalen dentro de los factores psicodinámicos, la inestabilidad emocional y tendencia a la introversión, además de una paradójica moderada a alta empatía. Son impulsivos y rígidos en sus creencias y en su manera de actuar, lo que señala una alta vulnerabilidad en su salud mental. Dentro de la valoración del riesgo de violencia grave, reportado como bajo en esta muestra, destacan dos elementos: el antecedente de separación reciente o trámites de separación y la justificación de infidelidad por parte de la víctima (celos), que resultan coherentes con las características psíquicas arriba mencionadas. Si bien con limitaciones, este estudio adquiere relevancia habida cuenta de que se ha incrementado de manera alarmante la violencia en el seno de la pareja como consecuencia de la pandemia por COVID 19, siendo importante el conocimiento de la valoración del riesgo grave de esta conducta en la actualidad y también para la etapa de postpandemia.

Referencias

Aguilar Ruiz, R. (2017). El feminicidio. Diferencias entre el homicida antisocial y el normalizado. *Boletín Criminológico*, 23(171), 1-12.
<https://doi.org/10.24310/Boletin-criminologico.2017.v23i0.3876>.

Aguilar-Ruiz, R. (2018). Tipologías de feminicidas con trastorno mental en España. *Anuario de Psicología Jurídica*, 28(1), 39-48.
<https://doi.org/10.5093/apj2018a4>.

Amor, P. J., Echeburúa, E., y Loinaz, I. (2009). ¿Se puede establecer una clasificación tipológica de los hombres violentos contra su pareja? *International Journal of Clinical and Health Psychology*, 9(3), 519-539.

<http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=33712038010>.

Andrés-Pueyo, A. y Echeburúa, E. (2010). Valoración del riesgo de violencia: instrumentos disponibles e indicaciones de aplicación. *Psicothema*, 22(3), 403-409. <https://www.psicothema.com/pdf/3744.pdf>.

Ariza-Sosa, G. R., Agudelo-Galeano, J. J., Saldarriaga-Quintero, L. A., Ortega-Mosquera, M. C. y Saldarriaga-Grisales, D. C. (2021). Crisis humanitaria de emergencia en Colombia por violencia contra las mujeres durante la pandemia de COVID-19. *Revista de la facultad de derecho y ciencias políticas*, 51(134), 125-150.

<https://doi.org/10.18566/rfdcp.v51n134.a06>

Cólica, P. R. (2021). Conductas emocionales y estrés. *Pinelatioamericana*, 1(1), 12-17. <https://revistas.unc.edu.ar/index.php/pinelatam/article/view/36036>

Costa, P. T. Jr. y McCrae, R. R. (2008). Inventario de Personalidad Neo Revisado (NEO PI-R). Inventario Neo Reducido de Cinco Factores (NEO-FFI). Manual Profesional. (3ª ed.,). TEA Ediciones, Madrid.

Echauri Tijeras, J. A., Fernández-Montalvo, J., Martínez Sarasa, M. A., y Azcárate Seminario, J. M. (2011). Trastornos de personalidad en hombres maltratadores a la pareja: Perfil diferencial entre agresores en prisión y agresores con suspensión de condena. *Anuario de Psicología Jurídica*, 21, 97-105. <https://www.redalyc.org/comocitar.oa?id=315026314001>.

Echeburúa, E., Amor, P. J., Loinaz, I. y de Corral, P. (2010). Escala de predicción del riesgo de violencia grave contra la pareja - Revisada- (EPV-R). *Psicothema*, 22(4), 1054-1060. <https://www.psicothema.com/pdf/3840.pdf>.

Echeburúa, E., Fernández-Montalvo, J. y de Corral, P. (2008). ¿Hay diferencias entre la violencia grave y la violencia menos grave contra la pareja?: un análisis comparativo. *International Journal of Clinical and Health Psychology*, 8(2), 355-382.

<https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=3712001001>

Koziol-McLain, J., Webster, D., McFarlane, J., Block, C. R., Ulrich, Y., Glass, N., & Campbell, J. C. (2006). Risk factors for femicide-suicide in abusive relationships: results from a multisite case control study. *Violence and victims*, 21(1), 3-21.

<https://doi.org/10.2105/AJPH.93.7.1089>.

Loinaz, I., Echeburúa, E. y Torrubia, R. (2010). Tipología de agresores contra la pareja en prisión. *Psicothema*, 22(1), 106-111.

<https://www.psicothema.com/pdf/3703.pdf>.

Loinaz, I., Ortiz-Tallo, M., Miguel Sánchez, L. y Ferragut, M. (2011). Clasificación multiaxial de agresores de pareja en centros penitenciarios. *International Journal of Clinical and Health Psychology*, 11(2), 249-268. <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=33716996004>.

López-Ossorio, J. J., Carbajosa, P., Cerezo-Domínguez, A. I., González-Álvarez, J. L., Loinaz, I. y Muñoz-Vicente, J. M. (2018). taxonomía de los homicidios de mujeres en las relaciones de pareja. *Psychosocial Intervention*, 27(2), 95-104. <https://dx.doi.org/10.5093/pi2018a11>

Lorente-Acosta, M. (2020). Violencia de género en tiempos de pandemia y confinamiento. *Revista española de Medicina Legal*, 46(3), 139-145. <https://doi.org/10.1016/j.reml.2020.05.005>

Martínez Rudas, M., Rivadeneira de Ávila, M., Montenegro Ariza, M. M. y Baena Valencia, S. (2016). Validación

descriptiva de la escala de predicción del riesgo de violencia grave contra la pareja para el ámbito colombiano. *Gaceta Internacional de Ciencias Forenses*, 20(julio-septiembre), 35-68. https://www.uv.es/gicf/4A4_Baena_GICF_20.pdf.

Muñoz Vicente, J. M. y López-Ossorio, J. J. (2016). Valoración psicológica del riesgo de violencia: alcance y limitaciones para su uso en el contexto forense. *Anuario de Psicología Jurídica*, 26(1), 130-140. <https://doi.org/10.1016/j.apj.2016.04.005>

Roldán, M., Bella, M. y Dionisio, L. (2017). Estudio exploratorio de las características socio-demográficas y psicopatológicas de personas denunciadas como agresores de violencia doméstica en la ciudad de Córdoba. *Revista de la Facultad de Ciencias Médicas de Córdoba*, 74(4), 350-354. <https://doi.org/10.31053/1853.0605.v74.n4.15691>.

Wagon, M. (2021). Crisis de los cuidados y violencia contra las mujeres. Un análisis de la repercusión de la pandemia el COVID-19 en la vida de las mujeres. *Argumentos. Revista de crítica social*, 24, 166-190. <https://publicaciones.sociales.uba.ar/index.php/argumentos/article/view/6981>

Limitaciones

El estudio presenta una casuística limitada aún, debiendo aguardar a la evaluación de la totalidad de la muestra estimada para la reevaluación de sus características. Por otro lado, el dato de presencia o ausencia de antecedentes psicopatológicos se basó en la revisión de historias clínicas de los sujetos y lo referido por ellos mismos en la entrevista, no se aplicaron instrumentos diagnósticos específicos, lo que podría dar lugar a falsos negativos.

Agradecimientos

Se agradece a la Dra. Cecilia Lanzarotti (Secretaria de Políticas Penitenciarias del Ministerio de Justicia y Derechos Humanos) y al jefe del Servicio Penitenciario de la Provincia de Córdoba Sr. Juan María Bouvier su colaboración para la realización del presente estudio. Asimismo, se agradece la asistencia

técnica estadística del Dr. Eduardo Bologna y del Lic. Martín Carola.

Se agradece a la Sra. Vanessa Fagundes (vanessabage@yahoo.com.br) por la revisión técnica del idioma portugués.

Limitaciones de responsabilidad:

La responsabilidad de este trabajo es exclusiva de quienes lo realizaron.

Conflicto de interés:

Ninguno

Fuentes de apoyo:

La presente investigación contó con financiación de la Secretaría de Ciencia y Tecnología de la Universidad Nacional de Córdoba, mediante subsidio correspondiente a los Proyectos Estimular 2020-2021, Resol. 233.

Originalidad del trabajo:

Este artículo es original y no ha sido enviado para su publicación a otro medio en forma completa o parcial.

Cesión de Derechos:

Quienes realizaron este trabajo ceden los derechos de autor a la revista *Pinelatinoamericana*.

Contribución de los autores:

Quienes participaron en la elaboración del presente artículo han trabajado en su concepción, diseño, se hacen públicamente responsables de su contenido y aprobando su versión final.

Efectos de COVID-19 sobre los sistemas auditivo y vestibular de pacientes adultos y su asociación con estrés, ansiedad y depresión

Efeitos do COVID-19 nos sistemas auditivos e vestibulares de pacientes adultos e sua associação com estresse, ansiedade e depressão

Effects of COVID-19 on the auditory and vestibular systems of adult patients and their association with stress, anxiety and depression

Gilda M. Kalinec¹ y Federico Kalinec².

¹ Dra. en Biología. Department of Head and Neck Surgery, David Geffen School of Medicine - University of California, Los Angeles (DGSOM-UCLA), California, EEUU

² Dr. en Física. Professor Emeritus. Department of Head and Neck Surgery, David Geffen School of Medicine - University of California, Los Angeles (DGSOM-UCLA), California, EEUU

Correo de contacto: fkalinec@mednet.ucla.edu

Fecha de Recepción: 2022-02-01 Aceptado: 2022-02-11



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

© 2022 Pinelatinoamericana

Resumen

La Enfermedad por Coronavirus 2019 (COVID-19) fue reconocida como pandemia el 11 de marzo de 2020 por la Organización Mundial de la Salud. Debido a su reciente aparición, todavía no conocemos todas las posibles secuelas de la pandemia sobre los sistemas auditivo y vestibular, pero un claro escenario ha comenzado a emerger en el caso de pacientes adultos. En esta breve revisión se describen los efectos más relevantes de COVID-19 sobre los sistemas auditivo y vestibular, su asociación con estrés, ansiedad y depresión, y su impacto sobre el sistema nervioso y la salud mental en estos pacientes. El análisis de los datos reportados hasta este momento sugiere que 8-10% de los individuos infectados con el virus de COVID-19 sufrirán pérdida de audición, mareos y/o vértigo en algún momento durante el curso de su enfermedad, y un adicional 15-20% desarrollarán (o verán una agravación en síntomas previos de) tinnitus y sus asociados trastornos de salud mental como estrés, ansiedad, depresión, insomnio, e irritabilidad. No se descarta, sin embargo, que más y nuevos problemas asociados con COVID-19 sean descriptos en el futuro cercano.

Palabras Claves: COVID-19; estrés, ototoxicidad.

Resumo

A Doença Coronavirus 2019 (COVID-19) foi reconhecida como pandemia em 11 de março de 2020 pela Organização Mundial da Saúde. Devido à sua recente aparição, ainda não sabemos todas as possíveis sequelas da pandemia no sistema auditivo e vestibular, mas um cenário claro começou a surgir no caso de pacientes adultos. Esta breve revisão descreverá os efeitos mais relevantes do COVID-19 nos sistemas auditivo e vestibular, sua associação com o estresse, ansiedade e depressão, e seu impacto no sistema nervoso e na saúde mental desses pacientes. A análise dos dados relatados até agora sugere que 8-10% dos indivíduos infectados com o vírus COVID-19 sofrerá perda auditiva, tontura e/ou vertigem em algum momento durante o curso de sua doença, e um adicional de 15-20% se desenvolverá (ou verá um agravamento em sintomas anteriores de) zumbido e seus transtornos de saúde mental associados, como estresse, ansiedade, depressão, insônia e irritabilidade. Não está descartado, no entanto, que mais e novos problemas associados ao COVID-19 serão descritos em um futuro próximo.

Palavras chaves: COVID-19; estresse, ototoxicidade.

Abstract

The Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) was recognized as a pandemic on March 11, 2020, by the World Health Organization. Due to its recent appearance, we still do not know all the possible sequelae of the pandemic on the auditory and vestibular systems, but a clear scenario has begun to emerge in the case of adult patients. This brief review will describe the most relevant effects of COVID-19 on the auditory and vestibular systems, their association with stress, anxiety and depression, and their impact on the nervous system and mental health of these patients. Analysis of the data reported so far suggests that about 8-10% of individuals infected with the COVID-19 virus will develop hearing loss, dizziness and/or vertigo at some point during the course of their illness, and an additional 15-20% will develop (or see an aggravation in previous symptoms of) tinnitus and its associated mental health disorders such as stress, anxiety, depression, insomnia, and irritability. It is not ruled out, however, that more and new problems associated with COVID-19 will be described in the near future.

Keywords: COVID-19; stress, ototoxicity.

Introducción

El coronavirus 2 causante del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2) fue identificado en China en diciembre de 2019, e inmediatamente atrajo una atención sin precedentes de investigadores de todo el mundo. La enfermedad causada por este virus, bautizada como Enfermedad por Coronavirus 2019 (COVID-19) y reconocida como pandemia el 11 de marzo del 2020 por la Organización Mundial de la Salud (OMS), ha provocado una emergencia de salud pública de importancia internacional (Monteiro et. al., 2020). Al tiempo de escribir esta revisión, la pandemia de COVID-19 lleva 2 años asolando al mundo, con más de 360 millones de personas contagiadas, cerca de 6 millones de muertos, y un incalculable costo económico a nivel planetario.

SARS-CoV-2 / COVID-19: Conceptos básicos

El SARS-CoV-2 es un beta-coronavirus con composición y acciones bien definidas. Tiene la capacidad de entrar en los eritrocitos y así, con los eritrocitos actuando como transportadores, infectar a todos los tejidos. En un segundo paso, la glicoproteína Spike (glicoproteína S) presente en la superficie del virus es capaz de unirse a los receptores de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) presentes en la superficie de las células blanco, lo que facilita la endocitosis del virión. Las células infectadas con SARS-CoV-2 liberan abundantes citoquinas pro-inflamatorias (Saniasiaya, 2021), y es esta “tormenta de citoquinas” la que resulta en la inflamación endotelial, trombosis microvascular y múltiples fallas orgánicas que caracterizan la patología COVID-19 (Silva Andrade et. al., 2021). Los receptores a la ACE2 (ACE2-R), quienes actúan como receptores funcionales del virus, se encuentran comúnmente en células de los alvéolos pulmonares, pero también son expresados por muchas otras poblaciones celulares, incluidas las neuronas y las células gliales. Es por ésta razón que COVID-19 frecuentemente induce daños neurológicos a través de mecanismos directos o indirectos (Jafari et. al., 2021).

Los pacientes que sobreviven a sus estadías en unidades de terapia intensiva (UTI) frecuentemente muestran un profundo debilitamiento muscular, pérdida de memoria, ansiedad, depresión y estrés postraumático, lo que puede requerir un período muy largo de rehabilitación. Lesiones en el aparato laringo-traqueal pueden afectar la voz, la deglución, y la respiración. Un año después del alta en la UTI, el 34% de los pacientes mayores de 50 años muestran daños cognitivos similares a los provocados por una lesión cerebral traumática moderada, y una cuarta parte sufre un deterioro cognitivo similar al asociado con una enfermedad de Alzheimer leve. Así, a menudo la alegría que experimentan las familias cuando sus seres queridos

sobreviven es pronto reemplazada por la sombría comprensión de que el camino hacia la recuperación es largo y arduo (Pandian et. al., 2021).

Estrés: Conceptos básicos

Existen numerosas definiciones científicas y coloquiales de estrés. Tradicionalmente, la literatura distingue entre 1) "factores estresantes" externos o internos, es decir, estímulos que perturban la 'homeostasis' celular o, a nivel sistémico, generan "una amenaza real o interpretada para la integridad fisiológica y psicológica", y 2) una "respuesta al estrés", es decir, la reacción biopsicosocial de un individuo a tales desencadenantes (a menudo involucrando excitación fisiológica aguda) que puede tener efectos negativos si perdura en el tiempo (Bartels et. al., 2010; Mazurek et. al., 2019). Así, es importante distinguir entre estrés agudo y crónico y sus efectos, en especial en el Sistema Nervioso (Eynard, 2021). Mientras que las respuestas al estrés a corto plazo pueden ser adaptativas y desencadenar la excitación y el aumento de la motivación, el estrés crónico puede conducir a numerosos cambios en el sistema nervioso central y contribuir al desarrollo de enfermedades como la depresión, la hipertensión o la enfermedad coronaria (Bartels et. al., 2010; Mazurek et. al., 2019).

En el escenario hormonal, el eje hipotalámico-pituitario-adrenal (HPA) conforma el principal sistema neuroendocrino involucrado en la respuesta al estrés de un individuo. Es un sistema autorregulador que implica la liberación de hormonas en el hipotálamo, la glándula pituitaria y las glándulas suprarrenales. Los componentes clave de la respuesta al estrés comprenden la liberación de las hormonas cortisol (un glucocorticoide) y aldosterona (un mineralocorticoide) por las glándulas suprarrenales, las que afectan a diversas redes psicofisiológicas. Por ejemplo, cuando se está estresado, la presión arterial, el pulso, el metabolismo de la glucosa, la lipólisis, la proteólisis y la resistencia a la insulina aumentan como parte de la respuesta al estrés. Por el contrario, la actividad gastrointestinal, el apetito y la necesidad de dormir se reducen (Holsboer, 1999).

Tanto los receptores de mineralocorticoides (MR) como los receptores de glucocorticoides (GR) se expresan en las membranas celulares, pero los GR también se encuentran en el citoplasma. Investigaciones centradas en los efectos del estrés en el sistema auditivo han identificado MR y GR en los oídos internos de animales (Kil y Kalinec, 2013) y humanos (Rarey y Curtis, 1996). En roedores, se ha encontrado que la respuesta al estrés está asociada con la estimulación de los GR en la cóclea, así como con las respuestas hormonales junto con el eje HPA. También en roedores, el estrés prenatal ha sido asociado con la pérdida auditiva postnatal de baja frecuencia, la desregulación del eje HPA, y el aumento de los niveles basales de corticosterona (el equivalente en roedores al cortisol en los seres humanos) (Bartels et. al., 2010; Mazurek et. al., 2019).

Curiosamente, se ha demostrado que el estrés agudo (inducido por calor, aislamiento o sonido) protege la cóclea en modelos animales. Por el contrario, la exposición al estrés crónico parece ser perjudicial para la audición (Horner, 2003). Aunque este cuerpo de investigación aún está en su infancia, pareciera que: 1) la función auditiva de los animales, particularmente roedores, podría estar influenciada por factores estresantes agudos como la inmovilización, el calor y la hipoxia; 2) el aumento pretraumático de glucocorticoides a través de la activación del eje HPA podría proporcionar cierta protección del oído interno contra la pérdida de audición después de un trauma acústico; 3) la administración postraumática de glucocorticoides (e.g., dexametasona) proporcionaría protección contra una mayor pérdida de audición y, a la inversa; 4) la interrupción farmacológica del eje HPA se asociaría con un aumento de la pérdida auditiva postraumática (Bartels et. al., 2010; Mazurek et. al., 2019).

COVID-19 y el Sistema Nervioso

Entre los síntomas tempranos más reportados de COVID-19 se encuentran pérdida del gusto, olfato y audición, dolores de cabeza, espasmos, convulsiones, confusión, discapacidad visual, dolor nervioso, mareos, alteración de la conciencia, náuseas y vómitos, hemiplejía, ataxia, accidentes cerebrovasculares y hemorragia cerebral (Silva Andrade et. al., 2021). Todos ellos indican un impacto directo e inmediato del virus sobre el sistema nervioso. Aunque un posible efecto a largo plazo de COVID-19 en el sistema nervioso no es aún evidente, es muy probable que exista y que sea significativo.

La neurovirulencia del SARS-CoV-2 estaría asociada a su nivel de acceso al sistema nervioso y al grado de expresión de ACE2-R en las poblaciones celulares que lo componen (De Luca et. al., 2021). Se ha propuesto que el virus puede ingresar al sistema nervioso desde las terminales del nervio olfativo y el epitelio olfativo nasal, dado que los ACE2-R se expresan en las células sustentaculares del epitelio olfativo (Bilinska et. al., 2020). Desde allí, el virus se propagaría hasta el bulbo olfatorio y el cerebro, causando pérdida del olfato, tos persistente, déficit de memoria y diversos problemas neurocognitivos. Una segunda vía alternativa podría involucrar endocitosis, exocitosis, y un mecanismo de transporte axonal rápido de vesículas que movería el virus a lo largo de los microtúbulos hacia el cuerpo (soma) de las neuronas (Zubair et. al., 2020). Otra posible ruta transináptica, discurriendo desde el epitelio respiratorio nasal hasta el cerebro a través de la rama del nervio trigémino, debe aún ser verificada (Ferreira et. al., 2020). Sea cual fuese el mecanismo utilizado, la presencia de ARN viral en el Sistema Nervioso Central (SNC) ha sido confirmada en autopsias de pacientes con COVID-19 (Matschke et. al., 2020; Schurink et. al., 2020).

Impacto de COVID-19 en la salud mental

Además de las manifestaciones físicas y orgánicas asociadas a sus patologías, la pandemia de COVID-19 representa un severo desafío para la salud mental de la población mundial. Las principales medidas adoptadas para prevenir la propagación de la enfermedad, la cuarentena y el autoaislamiento, resultan en un cambio abrupto en los estilos de vida de las personas, trayendo estrés, ansiedad y depresión a un número significativo de individuos. En general, los profesionales de la salud que trabajan para combatir el COVID-19 son afectados más severamente que otros grupos ocupacionales por trastornos psiquiátricos asociados con el estrés, la depresión, la ansiedad, el insomnio, y el trauma tanto directo (por la enfermedad) como indirecto (por su tarea asistencial) (Silva Andrade et. al., 2021).

En un meta-análisis que involucró a 62.382 participantes en diecinueve estudios diferentes, se identificó al estrés como la consecuencia de salud mental más prevalente de la pandemia de COVID-19 (48.1%), seguido por la depresión (26.9%) y la ansiedad (21,8%). Este estudio también concluyó que se han subestimado los efectos psicosociales negativos del COVID-19 así como de las medidas adoptadas para limitar su propagación, y que se necesitan más datos sobre el impacto de esta enfermedad en la salud mental de los pacientes y de la población general (Silva Andrade et. al., 2021).

COVID-19 y los Sistemas Auditivo y Vestibular:

Aunque la literatura todavía es muy limitada, y algunos de los estudios no son de la mejor calidad (Almufarrij y Munro, 2021), varios efectos neurootológicos del SARS-CoV-2 han sido reportados, incluyendo ataxia, mareos, desequilibrio, pérdida auditiva neurosensorial y, fundamentalmente, tinnitus (ver más abajo) (Mady et. al., 2021; Satar, 2020; Sriwijitalai y Wiwanitkit, 2020; Vijayasundaram et. al., 2020).

Daños auditivos de leve a severos, ya sean unilaterales o bilaterales y de tipo conductor o neurosensorial, están frecuentemente asociados con infecciones virales. Por ejemplo, se sabe que el citomegalovirus, los virus de la rubéola, herpes simple, sarampión, varicela-zóster, paperas, diversos enterovirus, virus de Epstein-Barr, chikungunya y el de la inmunodeficiencia humana (VIH) pueden inducir pérdida de audición (Bhatta et. al., 2021; Bhavana et. al., 2008; Chen et. al., 2017; Gross et. al., 2007; Pitaro et. al., 2016). Curiosamente, la pérdida de audición que induce la infección viral difiere mucho según el tipo de virus, y algunos pueden ser revertidos con medicamentos antivirales apropiados.

Se han postulado muchas teorías sobre el mecanismo de la pérdida de audición después de la infección por SARS-CoV-2. La vía auditiva puede verse afectada por una infección ascendente desde la nasofaringe, lo que podría resultar en exudados y derrames en el oído medio (Saniasiaya, 2021). La pérdida de audición podría

también ocurrir a raíz del daño directo o indirecto de células y estructuras del oído interno, ya sea por la inducción de respuestas inflamatorias e inmunomediadas o bien por un aumento en la susceptibilidad a infecciones bacterianas y fúngicas. Hemorragias intralabirintinas, similares a las microhemorragias pulmonares y cerebrales atribuidas a la coagulopatía asociada a COVID-19, también podrían ser responsables de las persistentes alteraciones de la audición y el equilibrio (Chern et. al., 2021). Por otro lado, los ACE2-R están abundantemente expresados en la médula oblonga y el lóbulo temporal del cerebro, por lo que el centro auditivo podría ser directamente afectado por los mediadores inflamatorios liberados al unirse el virus a los receptores de superficie en las neuronas y células gliales. Además, como el SARS-CoV-2 desoxigena los eritrocitos, la posible hipoxia del centro auditivo podría provocar pérdida auditiva permanente. Otra hipótesis plausible es la consiguiente reducción de la perfusión a los órganos auditivos debido a isquemia. Como los ACE2-R se expresan en las células del músculo liso vascular, éste se puede infectar, induciendo la formación de coágulos que disminuirían el suministro de sangre causando daño isquémico. La inflamación de las vías auditivas, incluyendo el nervio coclear, la cóclea y el tejido perilinfático, así como la reacción cruzada entre los antígenos en el oído interno y el virus o la transmisión indirecta del virus del líquido cefalorraquídeo a las estructuras del oído interno, podrían también resultar en sordera repentina (Saniasiaya, 2021). Un reciente meta-análisis de 56 estudios publicados sobre el efecto de SARS-CoV-2 sobre el sistema audio-vestibular (Almufarrij y Munro, 2021) sugirió como potenciales mecanismos a: 1- Cocolitis o neuritis causada por daño viral del oído interno o del nervio vestibulococlear; 2- Reacciones cruzadas (los anticuerpos o las células T podrían confundir antígenos cocleares con el virus, lo que llevaría a respuestas autoinmunes en el oído interno); 3- Trastornos vasculares (la cóclea y los canales semicirculares son muy susceptibles a la isquemia porque carecen de suministro de sangre colateral); 4- Anomalías de la coagulación que podrían dar lugar a trombosis del oído interno o hipoxia; y 5- Secuelas de trastornos inmunológicos (por ejemplo, producción excesiva de citoquinas proinflamatorias) que podrían afectar negativamente el sistema audio-vestibular.

Mareos, sordera repentina, y tinnitus en pacientes con COVID-19

Afecciones relacionadas con el sistema auditivo/vestibular, como mareos, sordera repentina, y tinnitus, han sido identificadas como síntomas comunes de COVID-19. La presencia de mareos y/o vértigo en pacientes con COVID-19 podría tener la misma etiopatogenia de algunos problemas auditivos: una trombosis en la arteria audio-vestibular podría alterar el flujo sanguíneo tanto en la cóclea como en el vestíbulo explicando la presencia de estos síntomas. Sin embargo, debido al mecanismo compensativo vestibular, los pacientes pueden percibir menos los trastornos del equilibrio que las alteraciones auditivas. Desde que trastornos vestibulares asociados a virus han sido ya observados en otras enfermedades, es razonable pensar que la propagación del SARS-CoV-2 en las vías vestibulares

pueda ser responsable de los trastornos de equilibrio observados en pacientes con COVID-19 (De Luca et. al., 2021).

La sordera repentina se define como una disminución auditiva de, al menos, 30 dB en 3 o más frecuencias consecutivas, y que se desarrolla en menos de 3 días. Es una patología relativamente común, con una incidencia mundial de 5–160 casos anuales per 100.000 habitantes (Chen et. al., 2019). En pacientes infectados con SARS-CoV-2 se han reportado varios casos de 'sordera repentina' (Koumpa et. al., 2020). Estudios histopatológicos en algunos de estos pacientes han mostrado muerte de células sensoriales y de soporte en el órgano of Corti en ausencia de infiltrado inflamatorio, sugiriendo que la pérdida de audición podría estar relacionada a estrés celular (Koumpa et. al., 2020), un mecanismo común en la sordera inducida por drogas (Kalinec et. al., 2014).

Por lejos, el tinnitus es el problema auditivo más frecuentemente asociado a COVID-19. Tinnitus se define como la sensación de sonido sin ninguna fuente acústica externa (percepción fantasmal del sonido). Es un trastorno auditivo crónico muy común, con una prevalencia del 10% al 15% en la población adulta, y se reconoce cada vez más como un problema de salud global. El tinnitus se asocia usualmente con la exposición prolongada al ruido, el envejecimiento, y el estrés, y contribuye a la sintomatología de varias afecciones otológicas, neurológicas, infecciosas, y relacionadas con medicamentos. Si las personas experimentan el sonido como angustiante, el tinnitus puede definirse como una "experiencia auditiva negativa y emocional asociada con daño físico o psicológico real o potencial" (Cima, 2017). Inicialmente, el tinnitus existe por debajo del umbral de percepción y, por lo tanto, está "enmascarado" y no se percibe. Después de un evento estresante, el aumento transitorio de la ansiedad desencadena una disminución del umbral de percepción. En consecuencia, el tinnitus se "desenmascara" y comienza realmente a percibirse. Finalmente se inicia un proceso de retroalimentación positiva, donde la percepción del tinnitus desencadena más ansiedad, lo que a su vez refuerza el tinnitus (Guitton, 2012).

Previsiblemente, el tinnitus se manifiesta con frecuencia junto con alteraciones de la salud mental como depresión y ansiedad (Bassett y Gazzaniga, 2011; Elgoyhen et. al., 2012; Gazzaniga, 2010). Si bien la correlación del tinnitus con estrés y angustia emocional está bien establecida, los mecanismos subyacentes de este efecto son mucho más confusos. Los estudios observacionales informan que hasta el 60% de los pacientes con tinnitus padecen angustia emocional de larga data, y alrededor del 25% de los enfermos de tinnitus en una muestra alemana consideraron al estrés crónico como la razón principal de su condición (Bartels et. al., 2010; Mazurek et. al., 2019).

En general, los estudios realizados encontraron que la gravedad del tinnitus aumentó debido al COVID-19, pero no para todas las personas. Beukes y colaboradores reportaron que el tinnitus fue significativamente más molesto durante la pandemia para las mujeres y los adultos menores de 50 años (Beukes et. al., 2021). Los factores mediadores adicionales que lo exacerbaron significativamente incluyeron

el autoaislamiento, experimentar soledad, dormir mal y reducir los niveles de ejercicio. El aumento de la depresión, la ansiedad, la irritabilidad y las preocupaciones financieras contribuyeron significativamente a que este acúfeno fuera más molesto durante el período de pandemia. A pesar de ser cada vez más común, y tener un alto impacto en la calidad de vida de los enfermos, el tinnitus aún no tiene cura.

COVID-19 y sordera inducida por drogas

Un factor que no debe ser ignorado es que pacientes afectados por COVID-19 a menudo reciben medicamentos con posibles efectos ototóxicos. Por ejemplo, dado que las complejas respuestas inflamatorias son un sello distintivo de COVID-19, se están empleando cada vez más muchas conocidas drogas anti-inflamatorias como parte del tratamiento. Lamentablemente, varias de ellas son claramente ototóxicas mientras que otras pueden actuar como potenciadores de la ototoxicidad¹. Algunos ejemplos son azitromicina, la combinación lopinavir-ritonavir, ribavirina, remdesivir, ivermectina, la cloroquina y la hidroxicloroquina (Coffin et. al., 2021). No debe olvidarse, tampoco, que la ototoxicidad de algunos medicamentos puede verse exacerbada por factores tales como comorbilidades y las interacciones sinérgicas entre diferentes drogas. Las condiciones más citadas como factores que incrementan los efectos negativos de drogas ototóxicas son inflamación, hipoxia, anoxia, e isquemia.

El potencial ototóxico de los medicamentos rara vez se evalúa en el desarrollo preclínico de medicamentos o durante los ensayos clínicos, por lo que este efecto secundario debilitante a menudo se descubre a medida que los pacientes comienzan a informar pérdida de audición (Coffin et. al., 2021). Durante la pandemia actual, hay un intenso esfuerzo para identificar nuevos medicamentos, o medicamentos usados con un propósito diferente, que puedan mostrar alguna efectividad contra COVID-19. Actualmente, dos modelos experimentales están siendo frecuentemente usados para detectar rápidamente la ototoxicidad potencial de drogas y medicamentos tanto nuevos como conocidos: líneas celulares de la cóclea de mamíferos y la línea lateral de larvas del pez cebra (zebrafish) (Coffin et. al., 2021). Estos modelos son extremadamente valiosos para el desarrollo de fármacos en la etapa preclínica, incluido el desarrollo de terapias novedosas contra COVID-19. En la actualidad, la mayoría de los estudios de ototoxicidad in vitro emplean la línea celular HEI-OC1 (House Ear Institute-Organ of Corti 1), llamada así por su "lugar

¹ Cuando decimos 'ototoxicidad' nos referimos tanto a la cocleotoxicidad como a la vestibulotoxicidad. La cocleotoxicidad se define como el daño inducido por medicamentos al sistema auditivo periférico, incluidas las células sensoriales cocleares, las neuronas y las células de soporte, lo que resulta en pérdida de audición. La vestibulotoxicidad ocurre cuando los medicamentos afectan a las células sensoriales vestibulares periféricas, las neuronas y las células de soporte, lo que provoca mareos, vértigo y pérdida del equilibrio (Coffin et. al., 2021).

de nacimiento", el House Ear Institute, en Los Angeles, California, EE.UU. (Kalinec et. al., 2016; Kalinec et. al., 2003).

Conclusión

La Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró a la COVID-19 ‘Emergencia de Salud Pública de Importancia Internacional’ el 30 de enero del 2020 y la reconoció como pandemia el 11 de marzo del 2020, menos de dos años al tiempo de escribir estas líneas. Por lo tanto, debemos enfatizar que todavía no conocemos todas las posibles secuelas de la pandemia sobre los sistemas auditivo y vestibular. Dado que muchos efectos mediados por ruido y drogas ototóxicas son de carácter progresivo, no sería extraño que más y nuevos problemas asociados con COVID-19 sean descriptos en el futuro cercano. De todas maneras, el análisis de los datos reportados hasta este momento sugiere que 8-10% de los pacientes infectados con SARS-CoV-2 sufrirán pérdida de audición en algún momento durante el curso de su enfermedad, y un adicional 15-20% desarrollarán (o verán agravados los síntomas previos de) tinnitus y sus asociados trastornos de salud mental como estrés, ansiedad, depresión, insomnio, e irritabilidad.

Bibliografía

Almufarrij, I., y Munro, K. J. (2021). One year on: an updated systematic review of SARS-CoV-2, COVID-19 and audio-vestibular symptoms. *International journal of audiology*, 60(12), 935–945. <https://doi.org/10.1080/14992027.2021.1896793>

Bartels, H., Pedersen, S. S., van der Laan, B. F., Staal, M. J., Albers, F. W., y Middel, B. (2010). The impact of Type D personality on health-related quality of life in tinnitus patients is mainly mediated by anxiety and depression. *Otology y neurotology: official publication of the American Otological Society, American Neurotology Society [and] European Academy of Otology and Neurotology*, 31(1), 11–18. <https://doi.org/10.1097/MAO.0b013e3181bc3dd1>

Bassett, D. S., y Gazzaniga, M. S. (2011). Understanding complexity in the human brain. *Trends in cognitive sciences*, 15(5), 200–209.

<https://doi.org/10.1016/j.tics.2011.03.006>

Beukes, E., Ulep, A. J., Eubank, T., y Manchaiah, V. (2021). The Impact of COVID-19 and the Pandemic on Tinnitus: A Systematic Review. *Journal of clinical medicine*, 10(13), 2763. <https://doi.org/10.3390/jcm10132763>

Bhatta, S., Sharma, S., Sharma, D., Maharjan, L., Bhattachan, S., Sah, M. K., Singhal, A., Ghanpur, A. D., y Ganesuni, D. (2021). Study of fearing status in COVID-19 patients: A multicentered review. *Indian journal of otolaryngology and head and neck surgery: official publication of the Association of Otolaryngologists of India*, 1–7. Advance online publication. <https://doi.org/10.1007/s12070-021-02710-w>

- Bhavana, K., Tyagi, I., y Kapila, R. K. (2008). Chikungunya virus induced sudden sensorineural hearing loss. *International journal of pediatric otorhinolaryngology*, 72(2), 257–259. <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2007.09.022>
- Bilinska, K., Jakubowska, P., Von Bartheld, C. S., y Butowt, R. (2020). Expression of the SARS-CoV-2 entry proteins, ACE2 and TMPRSS2, in cells of the olfactory epithelium: identification of cell types and trends with age. *ACS chemical neuroscience*, 11(11), 1555–1562. <https://doi.org/10.1021/acchemneuro.0c0210>
- Chen, H. C., Chung, C. H., Wang, C. H., Lin, J. C., Chang, W. K., Lin, F. H., Tsao, C. H., Wu, Y. F., y Chien, W. C. (2017). Increased risk of sudden sensorineural hearing loss in patients with hepatitis virus infection. *PloS one*, 12(4), e0175266. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0175266>
- Chen, X., Fu, Y. Y., y Zhang, T. Y. (2019). Role of viral infection in sudden hearing loss. *The Journal of international medical research*, 47(7), 2865–2872. <https://doi.org/10.1177/0300060519847860>
- Chern, A., Famuyide, A. O., Moonis, G., y Lalwani, A. K. (2021). Bilateral sudden sensorineural hearing loss and intralabyrinthine hemorrhage in a patient with COVID-19. *Otology & neurotology: official publication of the American Otological Society, American Neurotology Society [and] European Academy of Otology and Neurotology*, 42(1), e10–e14. <https://doi.org/10.1097/MAO.00000000000002860>
- Cima, R. F. (2017). Stress-related tinnitus treatment protocols: New Treatment Approaches for Chronic Tinnitus-Related Distress. En Szczepek A., Mazurek B. (eds) Tinnitus and Stress (pp. 139-172). Springer. https://doi.org/10.1007/978-3-319-58397-6_8
- Coffin, A. B., Boney, R., Hill, J., Tian, C., y Steyger, P. S. (2021). Detecting novel ototoxins and potentiation of ototoxicity by disease settings. *Frontiers in neurology*, 12, 725566. <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.725566>
- De Luca, P., Scarpa, A., Ralli, M., Tassone, D., Simone, M., De Campora, L., Cassandro, C., y Di Stadio, A. (2021). Auditory disturbances and SARS-CoV-2 infection: brain inflammation or cochlear affection? Systematic review and discussion of potential pathogenesis. *Frontiers in neurology*, 12, 707207. <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.707207>
- Elgoyhen, A. B., Langguth, B., Vanneste, S., y De Ridder, D. (2012). Tinnitus: network pathophysiology-network pharmacology. *Frontiers in systems neuroscience*, 6, 1. <https://doi.org/10.3389/fnsys.2012.00001>
- Eynard, A. R. (2021). Inflamación de “bajo grado” en el Sistema Nervioso y estrés crónico: aspectos celulares y moleculares básicos en su fisiopatología. *Pinelatioamericana*, 1(1), 3–11. Recuperado a partir de <https://revistas.unc.edu.ar/index.php/pinelatam/article/view/35444>
- Ferreira, A., Romão, T. T., Macedo, Y. S., Pupe, C., Nascimento, O., y Fellow of the American Academy of Neurology (FAAN) (2020). COVID-19 and herpes zoster co-infection presenting with trigeminal neuropathy. *European journal of neurology*, 27(9), 1748–1750. <https://doi.org/10.1111/ene.14361>
- Gazzaniga M. S. (2010). Neuroscience and the correct level of explanation for understanding mind. An extraterrestrial roams through some neuroscience laboratories and concludes earthlings are not grasping how best to understand the mind-brain interface. *Trends in cognitive sciences*, 14(7), 291–292. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2010.04.005>
- Gross, M., Wolf, D. G., Elidan, J., & Eliashar, R. (2007). Enterovirus, cytomegalovirus, and Epstein-Barr virus

infection screening in idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Audiology & neuro-otology*, 12(3), 179–182. <https://doi.org/10.1159/000099021>

Guillon M. J. (2012). Tinnitus: pathology of synaptic plasticity at the cellular and system levels. *Frontiers in systems neuroscience*, 6, 12. <https://doi.org/10.3389/fnsys.2012.00012>

Holsboer F. (1999). The rationale for corticotropin-releasing hormone receptor (CRH-R) antagonists to treat depression and anxiety. *Journal of psychiatric research*, 33(3), 181–214. [https://doi.org/10.1016/s0022-3956\(98\)90056-5](https://doi.org/10.1016/s0022-3956(98)90056-5)

Horner K. C. (2003). The emotional ear in stress. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, 27(5), 437–446. [https://doi.org/10.1016/s0149-7634\(03\)00071-x](https://doi.org/10.1016/s0149-7634(03)00071-x)

Jafari, Z., Kolb, B. E., y Mohajerani, M. H. (2021). Hearing Loss, Tinnitus, and Dizziness in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *The Canadian journal of neurological sciences. Le journal canadien des sciences neurologiques*, 1–12. Advance online publication. <https://doi.org/10.1017/cjn.2021.63>

Kalinec, G., Thein, P., Park, C., y Kalinec, F. (2016). HEI-OC1 cells as a model for investigating drug cytotoxicity. *Hearing research*, 335, 105–117. <https://doi.org/10.1016/j.heares.2016.02.019>

Kalinec, G. M., Thein, P., Parsa, A., Yorgason, J., Luxford, W., Urrutia, R., y Kalinec, F. (2014). Acetaminophen and NAPQI are toxic to auditory cells via oxidative and endoplasmic reticulum stress-dependent pathways. *Hearing research*, 313, 26–37. <https://doi.org/10.1016/j.heares.2014.04.007>

Kalinec, G. M., Webster, P., Lim, D. J., y Kalinec, F. (2003). A cochlear cell line as an in vitro system for drug ototoxicity screening. *Audiology & neuro-otology*, 8(4), 177–189. <https://doi.org/10.1159/000071059>

Kil, S. H., y Kalinec, F. (2013). Expression and dexamethasone-induced nuclear translocation of glucocorticoid and mineralocorticoid receptors in guinea pig cochlear cells. *Hearing research*, 299, 63–78. <https://doi.org/10.1016/j.heares.2013.01.020>

Koumpa, F. S., Forde, C. T., y Manjaly, J. G. (2020). Sudden irreversible hearing loss post COVID-19. *BMJ case reports*, 13(11), e238419. <https://doi.org/10.1136/bcr-2020-238419>

Mady, O. M., El-Ozairy, H. S., y Wady, E. M. (2021). Increased incidence of otitis externa in covid-19 patients. *American journal of otolaryngology*, 42(3), 102672. <https://doi.org/10.1016/j.amjoto.2020.102672>

Matschke, J., Lütgehetmann, M., Hagel, C., Sperhake, J. P., Schröder, A. S., Edler, C., Mushumba, H., Fitzek, A., Allweiss, L., Dandri, M., Dottermusch, M., Heinemann, A., Pfefferle, S., Schwabenland, M., Sumner Magruder, D., Bonn, S., Prinz, M., Gerloff, C., Püschel, K., Krasemann, S., ... Glatzel, M. (2020). Neuropathology of patients with COVID-19 in Germany: a post-mortem case series. *The Lancet. Neurology*, 19(11), 919–929. [https://doi.org/10.1016/S1473-4422\(20\)30308-2](https://doi.org/10.1016/S1473-4422(20)30308-2)

Mazurek, B., Boecking, B., y Brueggemann, P. (2019). Association between stress and tinnitus-new aspects. *Otology & neurotology: official publication of the American Otological Society, American Neurotology Society [and] European Academy of Otology and Neurotology*, 40(4), e467–e473. <https://doi.org/10.1097/MAO.00000000000002180>

Monteiro, E., Nascimento, M., Brito, T., Lima, M. C., Sefair, L. R., y Pedrosa, M. M. (2020). Chloroquine and COVID-19: should we care about ototoxicity?. *International archives of otorhinolaryngology*, 24(3), e359–e363. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1714142>

Pandian, V., Brodsky, M. B., Brigham, E. P., Parker, A. M., Hillel, A. T., Levy, J. M., Rassekh, C. H., Lalwani, A. K., Needham,

D. M., y Brenner, M. J. (2021). COVID-19 survivorship: How otolaryngologist-head and neck surgeons can restore quality of life after critical illness. *American journal of otolaryngology*, 42(3), 102917. <https://doi.org/10.1016/j.amjoto.2021.102917>

Pitaro, J., Bechor-Fellner, A., Gavriel, H., Marom, T., y Eviatar, E. (2016). Sudden sensorineural hearing loss in children: Etiology, management, and outcome. *International journal of pediatric otorhinolaryngology*, 82, 34–37. <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2015.12.022>

Rarey, K. E., y Curtis, L. M. (1996). Receptors for glucocorticoids in the human inner ear. *Otolaryngology--head and neck surgery: official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*, 115(1), 38–41. [https://doi.org/10.1016/S0194-5998\(96\)70133-X](https://doi.org/10.1016/S0194-5998(96)70133-X)

Saniasiaya J. (2021). Hearing loss in SARS-CoV-2: What do we know?. *Ear, nose, & throat journal*, 100(2_suppl), 152S–154S. <https://doi.org/10.1177/0145561320946902>

Satar B. (2020). Criteria for establishing an association between Covid-19 and hearing loss. *American journal of otolaryngology*, 41(6), 102658. <https://doi.org/10.1016/j.amjoto.2020.102658>

Schurink, B., Roos, E., Radonic, T., Barbe, E., Bouman, C., de Boer, H. H., de Bree, G. J., Bulle, E. B., Aronica, E. M., Florquin, S., Fronczek, J., Heunks, L., de Jong, M. D., Guo, L., du Long, R., Lutter, R., Molenaar, P., Neeffjes-Borst, E. A., Niessen, H., van Noesel, C., ... Bugiani, M. (2020). Viral presence and immunopathology in patients with lethal COVID-19: a prospective autopsy cohort study. *The Lancet. Microbe*, 1(7), e290–e299. [https://doi.org/10.1016/S2666-5247\(20\)30144-0](https://doi.org/10.1016/S2666-5247(20)30144-0)

Silva Andrade, B., Siqueira, S., de Assis Soares, W. R., de Souza Rangel, F., Santos, N. O., Dos Santos Freitas, A., Ribeiro da Silveira, P., Tiwari, S., Alzahrani, K. J., Góes-Neto, A., Azevedo,

V., Ghosh, P., y Barh, D. (2021). Long-COVID and post-COVID health complications: an up-to-date review on clinical conditions and their possible molecular mechanisms. *Viruses*, 13(4), 700. <https://doi.org/10.3390/v13040700>

Sriwijitalai, W., y Wiwanitkit, V. (2020). Hearing loss and COVID-19: A note. *American journal of otolaryngology*, 41(3), 102473. <https://doi.org/10.1016/j.amjoto.2020.102473>

Vijayasundaram, S., Karthikeyan, P., y Mehta, S. D. (2020). Proficiency of virtual follow-up amongst tinnitus patients who underwent intratympanic steroid therapy amidst COVID 19 pandemic. *American journal of otolaryngology*, 41(6), 102680. <https://doi.org/10.1016/j.amjoto.2020.102680>

Zubair, A. S., McAlpine, L. S., Gardin, T., Farhadian, S., Kuruvilla, D. E., y Spudich, S. (2020). Neuropathogenesis and neurologic manifestations of the coronaviruses in the age of coronavirus disease 2019: A Review. *JAMA neurology*, 77(8), 1018–1027. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.2065>

Agradecimientos:

Se agradece a la Sra. Vanessa Fagundes (vanessabage@yahoo.com.br) por la revisión técnica del idioma portugués.

Limitaciones de responsabilidad:

La responsabilidad de este trabajo es exclusivamente de los autores.

Conflicto de interés:

Ninguno

Fuentes de apoyo:

La presente investigación no contó con fuentes de financiación.

Originalidad del trabajo:

Este artículo es original y no ha sido enviado para su publicación a otro medio en forma completa o parcial.

Cesión de derechos:

Los participantes de este trabajo ceden el derecho de autor a la revista *Pinelatinoamericana*.

Contribución de los autores:

Todos los autores han participado en la elaboración del manuscrito, haciéndose públicamente responsables de su contenido y aprobando su versión final.

Bioactive lipids in psychiatry, immunology, neurology, and endocrinology (PINE)

Undurti N Das¹

56

¹ MD, DSc, FAMS, FRSC
UND Life Sciences, 2221 NW 5th St, Battle Ground, WA 98604, USA
Ph: 508-904-5376
Correo de contacto: undurti@hotmail.com

Fecha de Recepción: 2022-03-01 Aceptado: 2022-03-01



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

© 2022 *Pinelatioamericana*

*"This article was written following the Editor in Chief Prof. Aldo R Eynard invitation specially for *Pinelatioamericana* and translated into Spanish by the Editorial office. The (my) original in English may be read in the link indicated [below](#)".*

Abstract

There is substantial evidence to suggest that several psychiatric conditions (including stress and depression), immunological disorders, neurological conditions, and endocrine abnormalities are low grade systemic inflammatory diseases in which pro-inflammatory mediators are substantially increased while anti-inflammatory molecules are deficient. This imbalance in the molecules involved in inflammation and immune response regulation results in the balance being shifted more towards pro-inflammatory events that can lead to the initiation, progression and continuation of the disease process(es). In such an event, methods designed to enhance the concentrations of anti-inflammatory molecules and suppressing inappropriate production and action of pro-inflammatory mediators may form a novel approach to many diseases. Cytokines, bioactive lipids and corresponding enzyme systems and their specific precursors and associated molecules seem to be at the centre of this imbalance between the pro- and anti-inflammatory events. Based on the current evidence, it is suggested that administration of appropriate amounts of bioactive lipids arachidonic, eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids and anti-inflammatory cytokines IL-4 and IL-10 and anti-oxidants glutathione, vitamins C, B1, B6, B12 and other co-factors needed to restore the balance between pro- and anti-inflammatory events and restore homeostasis may form a new approach in the prevention and management of various diseases/disorders.

Keywords: inflammation, psychiatry, immunology, neurology, endocrinology, bioactive lipids, resolution, homeostasis.

Introduction

Inflammation is critical for human survival. Without inflammation there is no life. Inflammation-induced signs and symptoms are essential survival signals that are perceived and controlled by the vascular, neural, local and circulating cells and soluble mediators such that much needed cytoprotective and resolution of inflammation processes are initiated to resolve the inflammation, remove the debris of cells/tissues and regenerate and replace damaged cells/tissues and ultimately restore homeostasis (see Figure 1). All these processes occur simultaneously and take place in an orderly and logical fashion as the situation demands. Despite tremendous advances in our understanding of inflammation and its resolution process, we are yet to know the exact sequence of events both in the initiation of inflammation and its resolution. Such an understanding is needed to develop effective remedial measures to prevent and manage diseases associated with inflammation.

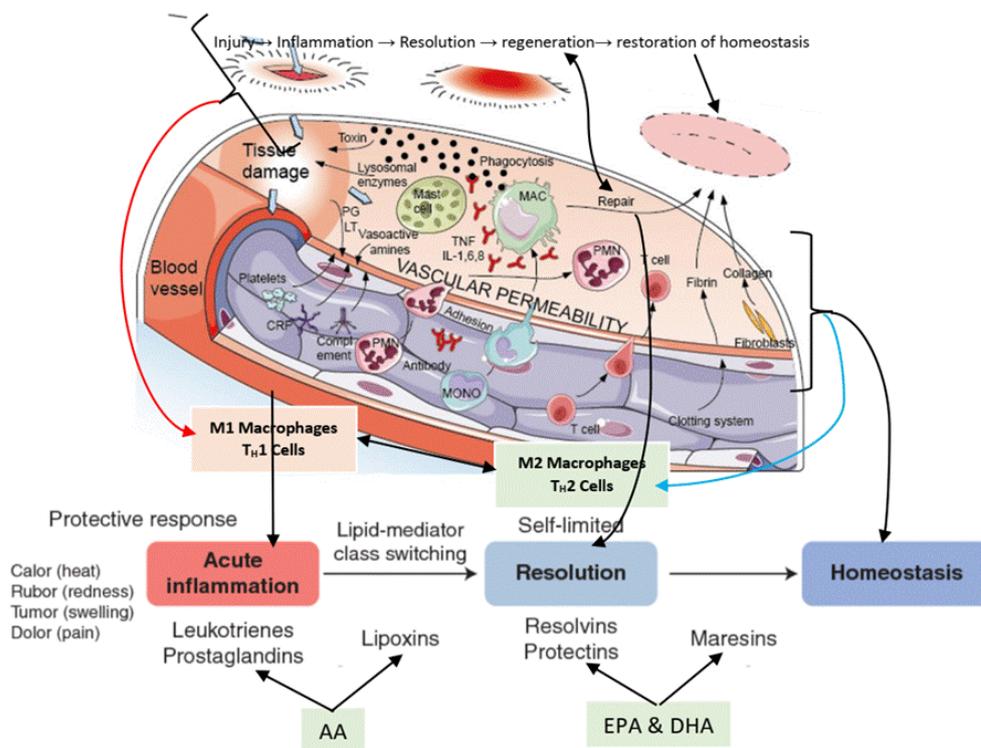


Figure N° 1. Scheme showing events that occur following injury (infection) that lead to subsequent set of events that under normal physiological conditions restore homeostasis. If this normal orderly sequence of events fails to occur, it will lead to chronic inflammation and/or autoimmunity. The role of bioactive lipids PGs and LTs in the initiation and perpetuation of inflammation, and the potential role of lipoxins, resolvins, protectins and maresins in the resolution of inflammation and reestablishment of homeostasis is also outlined.

Lupus, type 2 DM and schizophrenia are inflammatory conditions

It is now well established that many diseases that were once believed to be degenerative conditions are in fact low-grade inflammatory conditions. These diseases include obesity, type 2 diabetes mellitus (type 2 DM), hypertension (HTN), coronary heart disease (CHD), atherosclerosis, Alzheimer's disease, depression, schizophrenia, multiple sclerosis, cancer, NAFLD (non-alcoholic fatty liver disease), cirrhosis of the liver, chronic active hepatitis (CAH), osteoarthritis (OA) and peripheral vascular disease (PVD) (Antonopoulos, et. al., 2018; Arrese, et. al., 2016; Berenbaum, 2013; Berk, et. al., 2013; Calsolaro, et. al., 2016; Das, 2001; 2006; 2007; Dinh, et. al., 2014; Guo, et. al., 2015; Hameed, et. al., 2015; Li, et. al., 2018; Liu, et. al., 2015; Müller, 2018; Parola, et. al., 2019; Rincón-Arévalo, et. al., 2020; Zhu, et. al., 2018) The role of inflammation in the pathobiology of several other acute conditions such as nephritis, hepatitis, rheumatoid arthritis (RA), lupus (systemic lupus erythematosus, SLE), scleroderma, psoriasis, acute multiple sclerosis, and several other acute infectious diseases (such as malaria, etc.) ischemia-reperfusion injury, burns, radiation injury including radiation treatment of cancer and peritonitis is well known. Thus, through the degree of inflammation is variable in all the above-mentioned conditions, it is evident that inflammation is at the centre in the pathobiology of these diseases. This implies that a deeper understanding of the molecules and cells involved in the onset and perpetuation and/or resolution of inflammatory process may lead to the development of newer therapeutic approaches in many diseases. It is suggested that the pathobiology of these diseases is similar at the molecular level but the clinical presentation of various diseases is different and appears apparently distinct simply because the cells/tissues/organs/system involved are different. Thus, RA is due to the involvement of synovial membrane of the affected joints; lupus is due to collagen vascular tissue of different organs (such as skin, blood vessels, renal tissue, etc.); vascular endothelial and smooth muscles in PVD and CHD; hepatic cells in hepatitis and CAH and so on. This argument implies that once the pathobiology of inflammation and its resolution process are understood, the therapeutic approach might be the same or similar for all the conditions enumerated above though the mode of delivery of the molecules/drugs for these diseases may vary based on the cells/tissues/organs/systems involved/affected.

In this context, it is reasonable to suggest that understanding the pathophysiology of inflammation and its resolution is crucial to institute appropriate measures to suppress/cure/ manage these conditions. Both lupus and type 2 DM are not only systemic diseases but also have distinct local and systemic presentations based on the tissues involved in each phase of the respective diseases. For instance, skin involvement and vascular component (in the form of vasculitis) in lupus are very distinct features of the disease that resolve spontaneously and/or in response to treatment especially corticosteroids, immunosuppressive drugs and NSAIDs (non-steroidal anti-inflammatory drugs) implying that these drugs can regulate and control the inflammatory process. Furthermore, lupus can present itself as an acute inflammatory process and with or without treatment assumes a chronic, indolent, chronic inflammatory phase. It is interesting that in both acute and chronic phases

of lupus a variety of tissues can be involved (including but not limited to skin, blood vessels, synovium, kidney, central nervous system, liver, etc.). In contrast to this, in type 2 DM the inflammatory process is subtle, systemic, and of such a low grade that it is hardly realized by both the patient and the physician. Hence, type 2 DM is considered as a low-grade systemic inflammatory condition. But when the disease progresses and starts producing target organ(s) damage, it can lead to sudden onset of myocardial infarction, PVD leading to gangrene of toes, stroke, and in the long run renal failure and diabetic retinopathy. Thus, the clinical features and presentation of lupus is an example of how the acute inflammatory process can resolve with or without treatment, leading to the low grade systemic inflammatory condition seen in the chronic phase of the disease that may be resistant to treatment offered and present with acute flares at times suggesting how acute inflammation resolves or ends in chronic phase and how suddenly the dormant disease assumes acute inflammatory phase as seen as flares. In contrast, the life-long chronic inflammatory nature of type 2 DM is an example of a dormant and low-key but persistent inflammatory process. The acute, chronic, and sudden flares of lupus can be correlated to the acute, residual, and/or prodromal phases of schizophrenia or major depressive disorder, bipolar depressive and/or persistent depressive disorder phases. Thus, it is envisaged that lupus, type 2 DM and schizophrenia are all inflammatory conditions, but their clinical manifestations are different due to the involvement of different tissues/organs in each disease process. The differences in the inflammatory process may simply be attributed to differences in the type of cells/tissues affected but the underlying inflammatory process is similar, if not identical. Thus, it is opined that psychiatry (as exemplified by schizophrenia), immunology and neurology (Alzheimer's disease and lupus), and endocrinology (type 2 DM) -PINE-diseases are all inflammatory conditions. In this context, the author proposes that arachidonic acid (AA, 20:4 n-6), a precursor of both pro-inflammatory prostaglandin E2 (PGE2) and anti-inflammatory lipoxin A4 (LXA4) and other bioactive lipids such as eicosapentaenoic acid (EPA) and docosahexaenoic acid (DHA) and their metabolites have a significant role in PINE diseases.

Essential fatty acids' (EFAs') metabolism

As depicted in Figure 2, dietary EFAs' *cis*-linoleic acid (LA, 18:2 n-6) and α -linolenic acid (ALA, 18:3 n-3) are widely distributed in our diet and form precursors to their long-chain metabolites that have important biological actions. Both LA and ALA seem to be metabolized by the same set of desaturases and elongases though there is a distinct possibility that their isoenzymes may exist. γ -linoleic acid (GLA, 18:3 n-6), dihomo-GLA (DGLA, 20:3 n-6), and arachidonic acid (AA, 20:4 n-6) formed from LA, and eicosapentaenoic acid (EPA, 20:5 n-3), and docosahexaenoic acid (DHA, 22:6 n-3) formed from ALA possess important biological actions and maresins (MaRs). Desaturases are the rate-limiting steps in the metabolism of LA and ALA. In addition, several co-factors are needed for adequate activity of desaturases. Some of these factors include magnesium; insulin; vitamins C, B1, B6,

and B12; and folic acid, whereas high glucose inhibits their activity. DGLA is the precursor of 1 series prostaglandins (PGs) such as PGE1, whereas AA is the precursor of 2 series of PGs, thromboxanes (TXs), and 4 series leukotrienes (LTs); while 3 series PGs, TXs, and 5 series LTs are derived from EPA. Most of these PGs, TXs, and LTs are pro-inflammatory in nature. In general, 2 series PGs, TXs, and 4 series LTs are more pro-inflammatory in nature compared to 3 series PGs, TXs, and 5 series LTs. Thus, PGE2 is more potent compared to PGE3 in inducing inflammatory events (Das, 2008; 2020; Poorani, et. al., 2016). PGE1 derived from DGLA has significant anti-inflammatory actions (Das, 2021; Poorani, et. al., 2016).

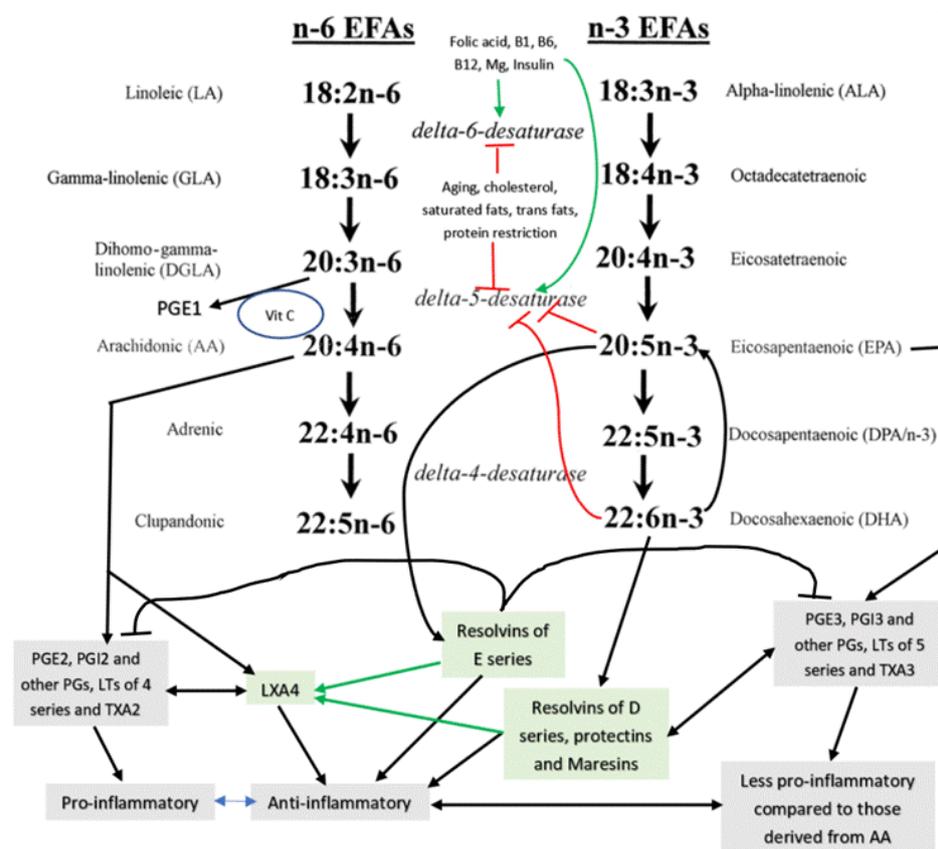


Figure N° 2. Metabolism of EFAs and various co-factors involved in their metabolism. This figure is taken from reference no. 21 (Das, 2021).

In addition to the formation of PGs, TXs and LTs from DGLA, AA and EPA; there are some specific anti-inflammatory products are formed from these fatty acids. AA is the precursor of lipoxin A4 (LXA4) whereas EPA is the precursor of E series resolvins while DHA gives rise to D series resolvins, protectins and maresins that are all potent anti-inflammatory (Das, 2020; 2021; Chatterjee, et. al., 2014; Fang, et. al., 2021; Kohli, 2009; Poorani, et. al., 2016; Ramon, et. al., 2016; Serhan, 2005;

2010; 2014). These facts imply that under normal physiological conditions a balance is maintained between pro- and anti-inflammatory metabolites of GLA, DGLA, AA, EPA and DHA and this balance is tilted more towards pro-inflammatory events in inflammatory diseases especially in low-grade systemic inflammatory conditions.

Essential fatty acids and their metabolites in the pathobiology of inflammation and its resolution

Induction of inflammation and its resolution in a timely fashion is essential for health and disease, especially to recover from injury, surgery, microbial infections and age-associated diseases such as type 2 diabetes mellitus, hypertension, metabolic syndrome, coronary heart disease, Alzheimer's disease, which are all inflammatory conditions. Thus, both acute and chronic inflammatory conditions need to be resolved in an orderly and appropriate way so that normal homeostasis is maintained under normal conditions and homeostasis is restored in diseases states. In serious illnesses such as sepsis, ischemia/reperfusion injury, ARDS (acute respiratory distress syndrome), post-surgical sepsis/shock, malaria, urinary tract infections cytokine production may be inappropriately high. These patients may become severely sick and recovery from which depends on how best these excess cytokines are suppressed without interfering with the body's defenses and at the same time instituting appropriate inflammation resolution events. When this switch over from acute inflammation to its orderly resolution fails to occur, it could lead to chronic and even low-grade systemic inflammation as seen in those with type 2 diabetes mellitus, hypertension, Alzheimer's disease. In diseases such as type 2 diabetes mellitus, hypertension, Alzheimer's disease even to start with there is only low-grade systemic inflammation that fails to resolve due to the failure of the inflammation resolution process. In both acute and chronic inflammatory states the balance between pro- and anti-inflammatory mediators and the respective cells that produce them are tilted more towards pro-inflammatory status. Macrophages, leukocytes, T cells, dendritic cells and their soluble mediators such as essential fatty acids and their metabolites including but not limited to prostaglandins, leukotrienes, thromboxanes, HETE, HPETE, lipoxins, resolvins, protectins, maresins, various cytokines, ROS, nitric oxide, carbon monoxide, hydrogen sulfide, growth factors, pro- and anti-angiogenic factors, adhesion molecules, etc., are all involved in inflammation and its resolution. Maintaining the delicate balance among these factors and cells is critical to prevent continuation of inflammation (whatever may be the reason for initial inflammation) and restore homeostasis.

There could be several reasons for low-grade systemic inflammation to occur in psychiatric diseases such as schizophrenia, immunological and neurological conditions like Alzheimer's disease and lupus, and endocrinological disorder type 2 DM -PINE-diseases-could be attributed to alterations (i) in the cell membrane lipid composition especially that of EFAs and their metabolites; (ii) imbalance in the pro- and anti-inflammatory cytokines; (iii) impaired interactions between EFAs

and their metabolites and the cytokine network with the balance tilted more towards pro-inflammatory milieu. It is envisaged that the interaction between EFAs and their metabolites and the cytokines is crucial in the prevention and management of these diseases (see Figure 3). In addition, there seems to be a critical role for EFAs, and their metabolites in the regulation of immune response as shown in Figure 4.

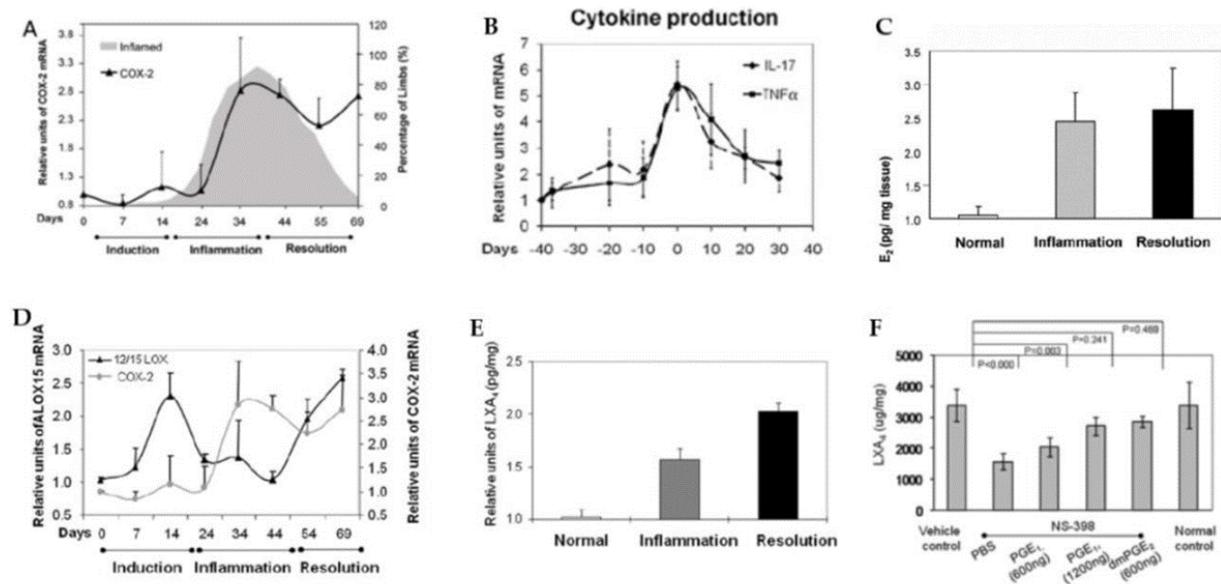


Figure N° 3. Changes in the expression of COX-2 and cytokines that occurs in low-grade systemic inflammatory conditions.

In low-grade systemic inflammatory conditions, PGE₂ levels (and other pro-inflammatory bioactive lipids) will be increased, whereas those of LXA₄ (and other anti-inflammatory bioactive lipids) are decreased coinciding with enhanced COX-2 and decreased 12- and 15-LOX expressions and increased production of IL-17 and TNF-α. Under normal physiological conditions, optimum production of PGE₂ occurs to induce appropriate degree of inflammation that triggers an increase in the conversion of AA to LXA₄ to kick start resolution of inflammation as a result of induction of 12- and 15-LOX enzymes. When the production of PGE₂ is not optimum due to AA deficiency, such an orderly transition from pro-inflammatory state to resolution phase would not occur. This results in continuation of the inflammatory process leading to low-grade systemic inflammatory diseases. In such a scenario, administration of AA (EPA and DHA as well) results in stimulation of 12- and 15-LOX and suppression of COX-2 and PGE₂ resulting in resolution of inflammation and recovery from disease. AA, EPA and DHA are needed in appropriate amounts in view of their interaction as shown in Figure 2.

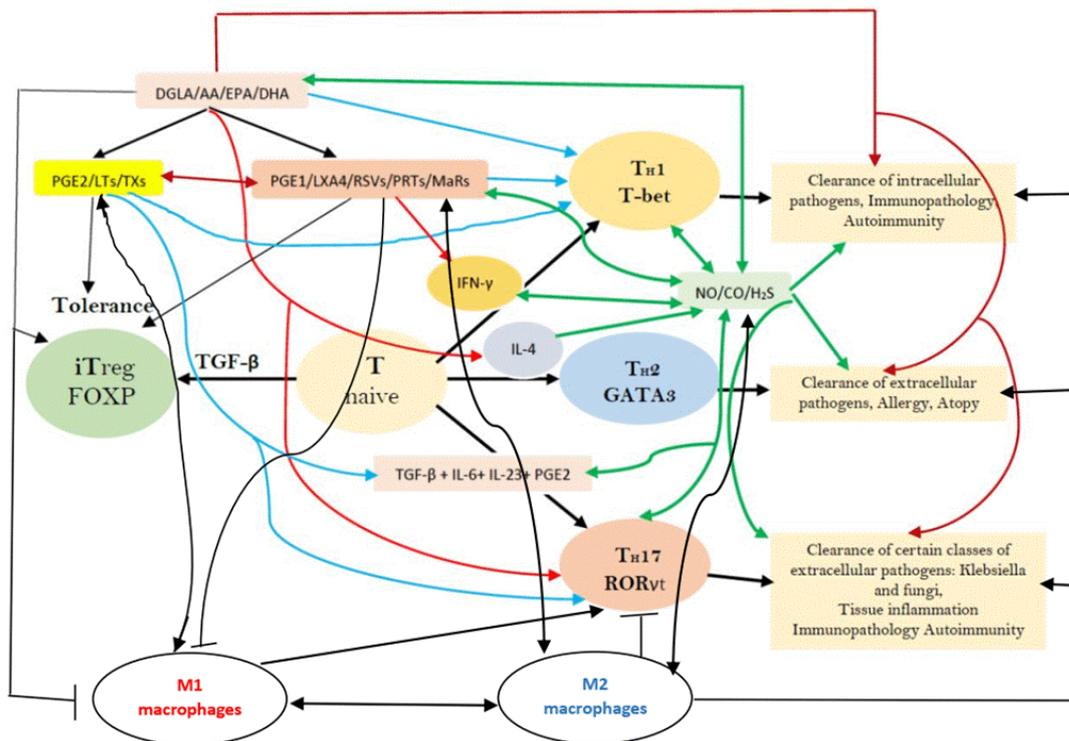


Figure N° 4. Factors that regulate in the formation of different subsets of T helper cells in the inflammatory process.

RSVs = Resolvins; PRTs = Protectins; MaRs = Maresins; LXA4 = Lipoxin A4; LTs = Leukotrienes; TXs = Thromboxanes; NO = Nitric oxide; CO = Carbon monoxide; H₂S = Hydrogen peroxide; TGF-β = Transforming growth factor β; IFN-γ = Interferon-γ. Naïve CD41 T cells differentiate into T helper cells: TH1, TH2, and TH17. TGF-β converts naive T cells into FOXP3-expressing induced Treg (iTreg) cells. T helper cell differentiation needs T-bet, GATA3, and ROR-γt. Terminally differentiated T helper cells produce a specific combination of effector cytokines needed for the adaptive immune system. TGF-β, retinoic acid, or cytokines: IL-6, IL-1, IL-23, or IL-27 secreted by the innate immune system cells (immature or activated dendritic cells (DCs), respectively) dictate whether a naive T cell develops into a FOXP31 Treg cell, a TH17 cell, or otherwise. PGE2 through its receptor EP4 on T cells and dendritic cells facilitates TH1 cell differentiation and amplifies IL-23-mediated TH17 cell expansion. Bioactive lipids modulate the generation, proliferation, and function of several immunocytes, and their secretion of soluble mediators and nitric oxide (NO)/carbon monoxide (CO)/hydrogen sulfide (H₂S) has a modulatory action on various immunocytes and their actions. The role of M1 (pro-inflammatory) and M2 (anti-inflammatory) macrophages is also regulated by various EFAs and their metabolites as shown in the figure. For more details see references (Das, 2008; 2020; 2021; Poorani, et. al., 2016).

Conclusions and therapeutic implications

Based on the preceding discussion, it is evident that there is a critical role for EFAs and their metabolites and various cytokines and respective cells/tissues in the pathobiology of various low-grade systemic inflammatory conditions. Since AA, EPA and DHA form an important constituent of all cell membranes, it is likely that changes in the concentrations of AA/EPA/DHA results in dramatic alterations in the cell membrane fluidity and the expression of various receptors, ion channels and the actions of several growth factors, proteins due to decrease/increase in their affinity to their respective receptors. Such an alteration in the cell membrane

composition is likely to alter the expression of several genes due to the mechanotransduction role attributed to AA/EPA/DHA (see Figure 5, (Das, 2022)). Thus, it is proposed that alterations in the cell membrane composition due to changes in the concentrations of AA/EPA/DHA will lead to an increase or decrease in the expression of various genes. This may account for alterations in the expression of genes observed in various diseases that are also characterized by alterations in the concentrations of various bioactive lipids, cytokines, receptors, growth factors, neurotransmitters, adhesion molecules, etc. If this proposal is true, it implies that administration of adequate concentrations of AA/EPA/DHA in right proportions will result in resolution of various diseases in which there is a fundamental role for inflammation and immune responses.

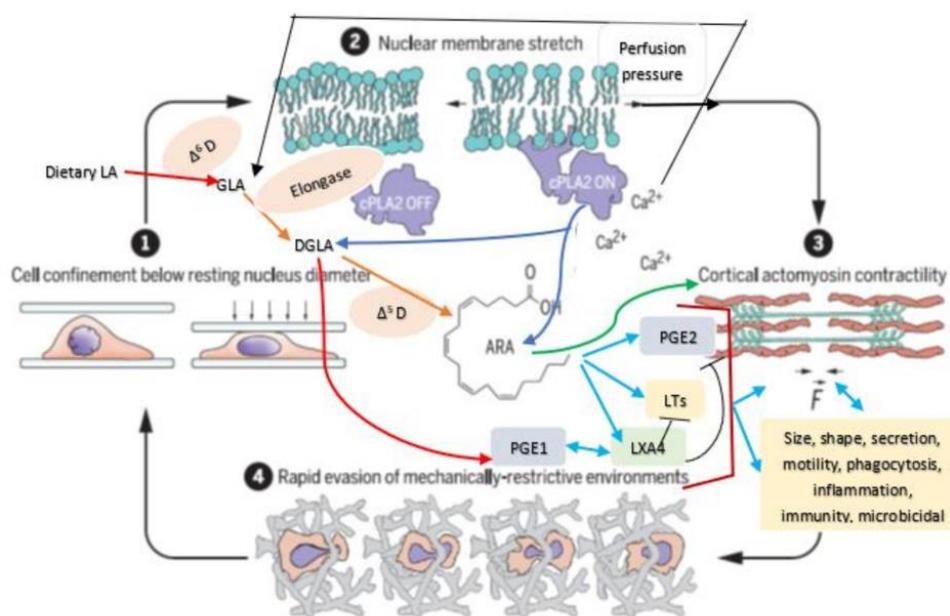


Figure 5. Scheme showing potential mechanotransducer function of nucleus in response to changes in pressure and stretch. Changes in pressure and stretch exerted on cell results in change in nuclear membrane tension leading to calcium release, cPLA2 activation and release of AA/EPA/DHA that, in turn, alter actomyosin and other cytoskeletal structures that are known to induce change in the expression of various genes. This figure is taken from reference: (Das, 2022).

References

Antonopoulos, A. S., Papanikolaou, E., Vogiatzi, G., Oikonomou, E., & Tousoulis, D. (2018). Anti-inflammatory agents in peripheral arterial disease. *Current opinion in pharmacology*, 39, 1–8. <https://doi.org/10.1016/j.coph.2017.11.001>

Arrese, M., Cabrera, D., Kalergis, A. M., & Feldstein, A. E. (2016). Innate Immunity

and Inflammation in NAFLD/NASH. *Digestive diseases and sciences*, 61(5), 1294–1303. <https://doi.org/10.1007/s10620-016-4049-x>

Berenbaum F. (2013). Osteoarthritis as an inflammatory disease (osteoarthritis is not osteoarthrosis!). *Osteoarthritis and cartilage*, 21(1), 16–21. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2012.11.012>

- Berk, M., Williams, L. J., Jacka, F. N., O'Neil, A., Pasco, J. A., Moylan, S., Allen, N. B., Stuart, A. L., Hayley, A. C., Byrne, M. L., & Maes, M. (2013). So depression is an inflammatory disease, but where does the inflammation come from?. *BMC medicine*, 11, 200. <https://doi.org/10.1186/1741-7015-11-200>
- Calsolaro, V., & Edison, P. (2016). Neuroinflammation in Alzheimer's disease: Current evidence and future directions. *Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association*, 12(6), 719–732. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2016.02.010>
- Chatterjee, A., Sharma, A., Chen, M., Toy, R., Mottola, G., & Conte, M. S. (2014). The pro-resolving lipid mediator maresin 1 (MaR1) attenuates inflammatory signaling pathways in vascular smooth muscle and endothelial cells. *PLoS one*, 9(11), e113480. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0113480>
- Das U. N. (2001). Is obesity an inflammatory condition?. *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.)*, 17(11-12), 953–966. [https://doi.org/10.1016/s0899-9007\(01\)00672-4](https://doi.org/10.1016/s0899-9007(01)00672-4)
- Das U. N. (2006). Hypertension as a low-grade systemic inflammatory condition that has its origins in the perinatal period. *The Journal of the Association of Physicians of India*, 54, 133–142.
- Das U. N. (2007). Is depression a low-grade systemic inflammatory condition?. *The American journal of clinical nutrition*, 85(6), 1665–1666. <https://doi.org/10.1093/ajcn/85.6.1665>
- Das U. N. (2008). Essential fatty acids and their metabolites could function as endogenous HMG-CoA reductase and ACE enzyme inhibitors, anti-arrhythmic, anti-hypertensive, anti-atherosclerotic, anti-inflammatory, cytoprotective, and cardioprotective molecules. *Lipids in health and disease*, 7, 37. <https://doi.org/10.1186/1476-511X-7-37>
- Das U. N. (2020). Bioactive Lipids in Age-Related Disorders. *Advances in experimental medicine and biology*, 1260, 33–83. https://doi.org/10.1007/978-3-030-42667-5_3
- Das U. N. (2021). Essential Fatty Acids and Their Metabolites in the Pathobiology of Inflammation and Its Resolution. *Biomolecules*, 11(12), 1873. <https://doi.org/10.3390/biom11121873>
- Das U. N. (2022). Arachidonic Acid as Mechanotransducer of Renin Cell Baroreceptor. *Nutrients*, 14(4), 749. <https://doi.org/10.3390/nu14040749>
- Dinh, Q. N., Drummond, G. R., Sobey, C. G., & Chrissobolis, S. (2014). Roles of inflammation, oxidative stress, and vascular dysfunction in hypertension. *BioMed research international*, 2014, 406960. <https://doi.org/10.1155/2014/406960>
- Fang, X., Wang, H., Ye, T., Fu, X., Tan, X., Zeng, Y., Fan, J., & Xu, Y. (2021). Low serum Maresin-1 levels are associated with non-alcoholic fatty liver disease: a cross-sectional study. *Lipids in health and disease*, 20(1), 96. <https://doi.org/10.1186/s12944-021-01518-5>
- Guo, H., Callaway, J. B., & Ting, J. P. (2015). Inflammasomes: mechanism of action, role in disease, and therapeutics. *Nature medicine*, 21(7), 677–687. <https://doi.org/10.1038/nm.3893>
- Hameed, I., Masoodi, S. R., Mir, S. A., Nabi, M., Ghazanfar, K., & Ganai, B. A. (2015). Type 2 diabetes mellitus: From a metabolic disorder to an inflammatory condition. *World journal of diabetes*, 6(4), 598–612. <https://doi.org/10.4239/wjd.v6.i4.598>
- Kohli, P., & Levy, B. D. (2009). Resolvins and protectins: mediating solutions to inflammation. *British journal of pharmacology*, 158(4), 960–971. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2009.00290.x>
- Li, H., Sun, K., Zhao, R., Hu, J., Hao, Z., Wang, F., Lu, Y., Liu, F., & Zhang, Y.

(2018). Inflammatory biomarkers of coronary heart disease. *Frontiers in bioscience (Scholar edition)*, 10(1), 185–196. <https://doi.org/10.2741/s508>

Liu, X., Wang, J., Wang, H., Yin, G., Liu, Y., Lei, X., & Xiang, M. (2015). REG3A accelerates pancreatic cancer cell growth under IL-6-associated inflammatory condition: Involvement of a REG3A-JAK2/STAT3 positive feedback loop. *Cancer letters*, 362(1), 45–60. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2015.03.014>

Müller N. (2018). Inflammation in Schizophrenia: Pathogenetic Aspects and Therapeutic Considerations. *Schizophrenia bulletin*, 44(5), 973–982. <https://doi.org/10.1093/schbul/sby024>

Parola, M., & Pinzani, M. (2019). Liver fibrosis: Pathophysiology, pathogenetic targets and clinical issues. *Molecular aspects of medicine*, 65, 37–55. <https://doi.org/10.1016/j.mam.2018.09.002>

Poorani, R., Bhatt, A. N., Dwarakanath, B. S., & Das, U. N. (2016). COX-2, aspirin and metabolism of arachidonic, eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids and their physiological and clinical significance. *European journal of pharmacology*, 785, 116–132. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2015.08.049>

Ramon, S., Dalli, J., Sanger, J. M., Winkler, J. W., Aursnes, M., Tungen, J. E., Hansen, T. V., & Serhan, C. N. (2016). The Protectin PCTRI Is Produced by Human M2 Macrophages and Enhances Resolution of Infectious Inflammation. *The American journal of pathology*, 186(4), 962–973. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2015.12.012>

Rincón-Arévalo, H., Quintero, J. C., Fortich, F., Rojas, M., Vásquez, G., Castaño, D., & Yassin, L. M. (2020). Low frequency of IL-10⁺ B cells in patients with atherosclerosis is related with inflammatory condition. *Heliyon*, 6(3), e03441.

<https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2020.e03441>

Serhan C. N. (2005). Lipoxins and aspirin-triggered 15-epi-lipoxins are the first lipid mediators of endogenous anti-inflammation and resolution. *Prostaglandins, leukotrienes, and essential fatty acids*, 73(3-4), 141–162. <https://doi.org/10.1016/j.plefa.2005.05.002>

Serhan C. N. (2010). Novel lipid mediators and resolution mechanisms in acute inflammation: to resolve or not?. *The American journal of pathology*, 177(4), 1576–1591. <https://doi.org/10.2353/ajpath.2010.100322>

Serhan C. N. (2014). Pro-resolving lipid mediators are leads for resolution physiology. *Nature*, 510(7503), 92–101. <https://doi.org/10.1038/nature13479>

Zhu, Y., Xian, X., Wang, Z., Bi, Y., Chen, Q., Han, X., Tang, D., & Chen, R. (2018). Research Progress on the Relationship between Atherosclerosis and Inflammation. *Biomolecules*, 8(3), 80. <https://doi.org/10.3390/biom8030080>

Limitaciones de responsabilidad:

La responsabilidad de este trabajo es exclusivamente del autor.

Conflicto de interés:

Ninguno

Fuentes de apoyo:

La presente investigación no contó con fuentes de financiación.

Originalidad del trabajo:

Este artículo es original y no ha sido enviado para su publicación a otro medio en forma completa o parcial.

Cesión de derechos:

El autor de este trabajo cede el derecho de autor a la revista *Pinelatioamericana* y autoriza realizar la traducción del mismo.

Contribución de los autores:

El autor ha elaborado el manuscrito y se hace públicamente responsable de su contenido y aprueba esta versión final.

Papel de los Lípidos Bioactivos en Psiquiatría, Inmunología, Neurología y Endocrinología (PINE)

Papel dos Lipídios Bioativos em Psiquiatria, Imunologia, Neurologia e Endocrinologia (PINE)

Bioactive lipids in psychiatry, immunology, neurology, and endocrinology (PINE).

Undurti N Das¹

1 MD, DSc, FAMS, FRSC
UND Life Sciences, 2221 NW 5th St, Battle Ground, WA 98604, USA
Ph: 508-904-5376
Correo de contacto: undurti@hotmail.com

Fecha de Recepción: 2022-03-01 Aceptado: 2022-03-23



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

© 2022 Pinelatinoamericana

"This article was written following the invitation of the Editor in Chief, Prof. Aldo Eynard, 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.

Resumen

Existe evidencia sustancial que varias condiciones psiquiátricas (incluyendo el estrés y la depresión), diversos trastornos inmunológicos, ciertas afecciones neurológicas, y algunas anomalías endócrinas, serían procesos inflamatorios sistémicos de “bajo grado” en los cuales los mediadores proinflamatorios estarían aumentados y la disponibilidad de moléculas antiinflamatorias disminuida. Este desequilibrio entre moléculas involucradas en la regulación de la respuesta inmune resultaría en un desplazamiento de la homeostasis hacia eventos y circunstancias proinflamatorias, influyendo en el inicio, progresión y duración de las enfermedades mencionadas. Dado que las citoquinas y sus moléculas asociadas estarían en el centro de ese desequilibrio, sugerimos aquí que la administración de cantidades apropiadas de lípidos bioactivos tales como ácidos araquidónico eicosapentaenoico y docosahexaenoico, citoquinas antiinflamatorias IL-4 e IL-10, el antioxidante glutatión, las vitaminas C, B1, B6, B12, y otros cofactores, podría constituir una estrategia novedosa para el tratamiento de estas enfermedades.

Palabras claves: inflamación, psiquiatría, inmunología, neurología, endocrinología, lípidos bioactivos, resolución, homeostasis.

Resumo

Há evidências substanciais que sugerem que várias condições psiquiátricas (incluindo estresse e depressão), vários distúrbios imunológicos, certas condições neurológicas e anormalidades endócrinas são processos inflamatórios sistêmicos de “baixo grau” nos quais os mediadores pró-inflamatórios são substancialmente aumentados enquanto a disponibilidade de anti-moléculas inflamatórias é deficiente. Este desequilíbrio entre as moléculas envolvidas na inflamação e a regulação da resposta imune faz com que o equilíbrio homeostático se desloque mais para eventos e circunstâncias pró-inflamatórias, condições que podem causar o aparecimento, progressão e durabilidade das doenças supracitadas. Diante dessas condições, estratégias destinadas a aumentar as concentrações de moléculas anti-inflamatórias e diminuir ou suprimir a produção e ação inadequada de mediadores pró-inflamatórios podem representar uma nova abordagem para muitas doenças. Citocinas, lipídios bioativos, os sistemas enzimáticos correspondentes e seus precursores específicos, juntamente com suas moléculas associadas, parecem estar no centro desse desequilíbrio entre eventos pró-inflamatórios e anti-inflamatórios. Com base nas evidências atuais, uma nova abordagem é sugerida na prevenção e tratamento de várias doenças e patologias crônicas com base na administração adequada de lipídios bioativos, ácidos araquidônico, eicosapentaenoico e docosahexaenoico e citocinas anti-inflamatórias, como IL-4 e IL-10 e antioxidantes como glutatona, vitaminas C, B1, B6, B12 e outros cofatores necessários para restabelecer o equilíbrio entre os eventos pró-inflamatórios e anti-inflamatórios e restaurar a homeostase sistêmica.

Palavras-chave: inflamação, psiquiatria, imunologia, neurologia, endocrinologia, lipídios bioativos, resolução, homeostase

Abstract

There is substantial evidence to suggest that several psychiatric conditions (including stress and depression), immunological disorders, neurological conditions, and endocrine abnormalities are low-grade systemic inflammatory diseases in which pro-inflammatory mediators are substantially increased while anti-inflammatory molecules are deficient. This imbalance in the molecules involved in inflammation and immune response regulation results in the balance being shifted more towards pro-inflammatory events that can lead to the initiation, progression, and continuation of the disease process(es). In such an event, methods designed to enhance the concentrations of anti-inflammatory molecules and suppressing inappropriate production and action of pro-inflammatory mediators may form a novel approach to many diseases. Cytokines, bioactive lipids, and corresponding enzyme systems and their specific precursors and associated molecules seem to be at the center of this imbalance between the pro-and anti-inflammatory events. Based on the current evidence, it is suggested that administration of appropriate amounts of bioactive lipids arachidonic,

eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids and anti-inflammatory cytokines IL-4 and IL-10 and anti-oxidants glutathione, vitamins C, B1, B6, B12 and other co-factors needed to restore the balance between pro-and anti-inflammatory events and restore homeostasis may form a new approach in the prevention and management of various diseases/disorders.

Keywords: inflammation, psychiatry, immunology, neurology, endocrinology, bioactive lipids, resolution, homeostasis.

Introducción

Los procesos inflamatorios son críticos para la supervivencia humana. Sin inflamación no hay vida. Los signos y síntomas inducidos por la respuesta inflamatoria son señales esenciales de supervivencia percibidas y controladas por diversas poblaciones celulares y mediadores solubles. Estas células y mediadores inician el proceso de inflamación y, a su debido tiempo, el de su resolución, regenerando y reemplazando células y tejidos dañados y eliminando los desechos para finalmente restaurar la homeostasis (**Figura N° 1**). Aunque presumimos que todos estos procesos tienen lugar de manera ordenada y lógica, aún no conocemos la secuencia exacta de eventos tanto en el inicio como en la resolución del proceso inflamatorio. Tal comprensión es necesaria para desarrollar medidas correctivas efectivas destinadas a prevenir y controlar varias enfermedades asociadas con inflamación.

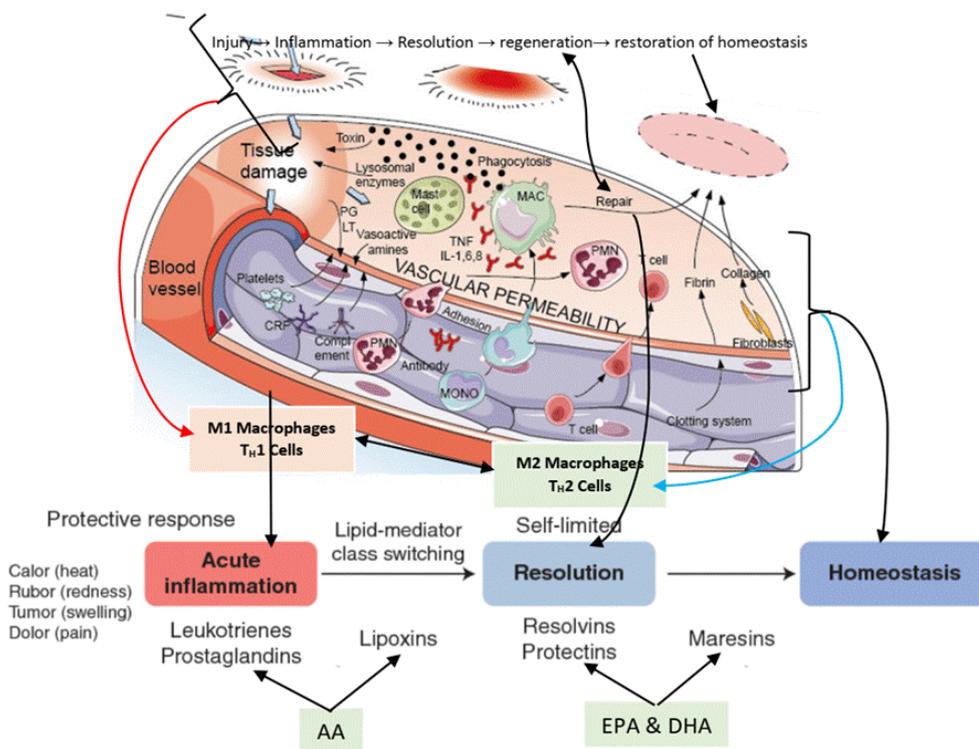


Figura N°1. Esquema mostrando los eventos que, en condiciones fisiológicas normales, restauran la homeostasis después de que una lesión o infección inicia una reacción inflamatoria. Si esta secuencia normal, ordenada, de eventos no ocurre, la inflamación se volverá crónica y/o generará una respuesta autoinmune. También se describe el papel de los lípidos bioactivos PG y LT en el inicio y la perpetuación de la inflamación, así como el papel potencial de lipoxinas, resolvinas, protectinas y maresinas en la resolución de la inflamación y el restablecimiento de la homeostasis.

El Lupus, la Diabetes Mellitus tipo 2 y la Esquizofrenia son Enfermedades Inflamatorias

Está ahora bien establecido que muchas enfermedades que alguna vez se creyeron degenerativas son, de hecho, enfermedades inflamatorias de bajo grado. Este es el caso de, entre otras, la obesidad, diabetes mellitus tipo 2 (DM2), hipertensión (HT), enfermedad coronaria (CHD), aterosclerosis, enfermedad de Alzheimer, depresión, esquizofrenia, esclerosis múltiple, cáncer, NAFLD (enfermedad del hígado graso no alcohólico), cirrosis hepática, hepatitis crónica activa (CAH), osteoartritis (OA), y enfermedad vascular periférica (PVD) (Antonopoulos, et. al., 2018; Arrese, et. al., 2016; Berenbaum, 2013; Berk, et. al., 2013; Calsolaro, et. al., 2016; Das, 2001; 2006; 2007; Dinh, et. al., 2014; Guo, et. al., 2015; Hameed, et. al., 2015; Li, et. al., 2018; Liu, et. al., 2015; Müller, 2018; Parola, et. al., 2019; Rincón-Arévalo, et. al., 2020; Zhu, et. al., 2018). También es bien conocida la importancia de la inflamación en la patobiología de otras varias afecciones agudas tales como nefritis, hepatitis, artritis reumatoidea (AR), lupus eritematoso sistémico, esclerodermia, psoriasis, esclerosis múltiple aguda, diversas enfermedades infecciosas como la malaria, así como en lesiones por isquemia-reperusión, quemaduras, y radiación, incluidas las consecuencias del tratamiento con radiación del cáncer y la peritonitis. Aunque en las condiciones antes mencionadas el grado de inflamación es variable, es evidente que el proceso inflamatorio es fundamental en sus etiopatologías. Esto implica que una comprensión más profunda de las moléculas y células involucradas en el inicio y la resolución de la inflamación puede conducir al desarrollo de nuevos enfoques terapéuticos para muchas de estas enfermedades.

Se sugiere en este artículo que la patobiología de las enfermedades inflamatorias de bajo grado es similar a nivel molecular, pero las presentaciones clínicas son variadas y aparentemente distintas debido a que las células, tejidos, órganos, y sistemas involucrados son diferentes. Por ejemplo, la AR se asocia con daños en la membrana sinovial de las articulaciones involucradas; el lupus induce perturbaciones del colágeno en diferentes órganos y tejidos (como piel, vasos sanguíneos, tejido renal, etc.); los músculos lisos y endoteliales vasculares están dañados en PVD y CHD, los hepatocitos en la hepatitis y CAH, etc. En este contexto, comprender la fisiopatología de la inflamación y su resolución es crucial para decidir las medidas apropiadas para tratar estas afecciones. Más aún, este argumento implica que una vez que se avance más en la comprensión de la patobiología de la inflamación y su proceso de resolución, el enfoque terapéutico podría ser el mismo (o similar) para todas las condiciones enumeradas anteriormente, aunque el modo de administración de los tratamientos para estas enfermedades debería adecuarse a las células, tejidos, órganos, y sistemas afectados.

Para ejemplificar lo dicho en el párrafo anterior, haremos una breve comparación entre el lupus eritematoso sistémico y la diabetes mellitus tipo 2 (DM2). Tanto el lupus como la DM2 son enfermedades sistémicas con presentaciones distintas según los tejidos involucrados en cada fase de las respectivas patologías. Por ejemplo, los efectos en la piel y el componente vascular (en forma de vasculitis) del lupus son características distintivas de esa enfermedad que se resuelven espontáneamente y/o en respuesta al tratamiento con corticosteroides, medicamentos inmunosupresores, y AINE (antiinflamatorios no esteroideos, NSAID). Esto indica que estos fármacos pueden regular y controlar el proceso inflamatorio. Además, el lupus puede presentarse inicialmente como un proceso inflamatorio agudo, pero, con o sin tratamiento, continuar como un estado inflamatorio indolente y crónico. La resistencia al tratamiento instaurado y el retorno ocasional de manifestaciones agudas, como se ve en los brotes (*poussés*, *flares*), indica que la resolución falló, y la inflamación se instaura entonces como condición crónica. En contraste, en la DM2 el proceso inflamatorio es silente, sistémico y de un nivel tan bajo que es apenas percibido tanto por el paciente como por el médico. Por lo tanto, la DM2 se considera una condición inflamatoria sistémica de bajo grado. Sin embargo, cuando progresa y comienza a dañar los órganos blancos, la diabetes puede provocar la aparición repentina de un infarto de miocardio o un PVD, los que a su vez conducen a gangrena de los dedos de los pies, accidentes cerebrovasculares y, a la larga, insuficiencia renal y retinopatía diabética. Así, la naturaleza inflamatoria crónica de por vida de la DM2 es un ejemplo de un proceso inflamatorio latente y de bajo perfil, pero persistente.

Hay evidencias que los brotes agudos, crónicos y repentinos en el lupus se pueden correlacionar con las fases aguda, residual y/o prodrómica de la esquizofrenia, la depresión bipolar, y/o de los trastornos depresivos persistentes. Por lo tanto, se puede asumir que el lupus, la DM2, y algunos trastornos nerviosos como la esquizofrenia serían todas condiciones inflamatorias, pero con manifestaciones clínicas diferentes debido a la participación de diversos tejidos y órganos en el proceso natural de cada enfermedad (Berenbaum, 2013; Berk, et. al., 2013; Calsolaro, et. al., 2016; Das, 2007; Müller, 2018). Por lo tanto, planteamos la hipótesis de que en la psiquiatría (como se ejemplifica en la esquizofrenia), la inmunología y la neurología (enfermedad de Alzheimer y Lupus), y la endocrinología (DM2) existen afecciones inflamatorias que en conjunto encuadran en el contexto de PINE/PNIE.

Es en este marco que proponemos que los ácidos grasos esenciales (AGE, *essential fatty acids*, EFA), como el ácido araquidónico (AA, 20:4 n-6), precursor tanto de la prostaglandina E₂ proinflamatoria (PGE₂) como de la lipoxina A₄ antiinflamatoria (LXA₄), y otros lípidos bioactivos como los ácidos eicosapentaenoico (EPA) y docosahexaenoico (DHA) y sus metabolitos, tienen un papel importante en las enfermedades PINE/PNIE (Das, 2020; 2021).

Aspectos Básicos del Metabolismo de los Ácidos Grasos Esenciales (EFA)

Nota Bene: La nomenclatura (X:Y n-Z) describe las correspondientes moléculas, con el valor mayor (X) indicando el número de carbonos, seguido del número de dobles ligaduras (Y) y la notación “n” indicando a la familia que pertenece e identifica su “descendencia” metabólica (Z).

Los ácidos grasos esenciales (Essential Fatty Acids, EFA) cis-linoleico (LA, 18:2 n-6) y α -linolénico (ALA, 18:3 n-3) están normalmente presentes en cantidades diversas en muchos de nuestros alimentos (Valenzuela, et. al., 2018). Estos EFAs son precursores de varios metabolitos de cadena larga con importantes acciones pro- y anti-inflamatorias (**Figura 2**). Por ejemplo, a partir del LA se forman el ácido γ -linoleico (GLA, 18:3 n-6), el dihomo-GLA (DGLA, 20:3 n-6) y el ácido araquidónico (AA, 20:4 n-6); del ALA derivan el ácido eicosapentaenoico (EPA, 20:5 n-3) y el ácido docosahexaenoico (DHA, 22:6 n-3). El DGLA n-6, a su vez, es el precursor de la serie 1 de prostaglandinas (PGs). Por ejemplo, la PGE₁, moléculas que ejercen poderosas acciones antiinflamatorias (Das, 2008; 2020; 2021; Poorani, et. al., 2016). El AA n-6, por su lado, es el precursor de la serie 2 de PGs, originando, entre otros, a los tromboxanos (TXs) y leucotrienos (LT) de la serie 4. Por otra parte, las PGs, TXs y LTs de la serie 5 se originan del EPA n-3. En contraste con la PGE₁, la mayoría de las PGs, TXs y LTs son proinflamatorios en naturaleza (Das, 2021; Poorani, et. al., 2016).

Además de la formación de PG, TXs y LTs derivados de DGLA, AA y EPA, hay algunos productos antiinflamatorios específicos que se forman a partir de estos ácidos grasos. AA es el precursor de la lipoxina A₄ (LXA₄), mientras que EPA es el precursor de las resolvinas de la serie E en tanto que el DHA da lugar a resolvinas, protectinas y maresinas de la serie D, todas potentes moléculas antiinflamatorias (Das, 2008, 2020; 2021; Chatterjee, et. al., 2014; Fang, et. al., 2021; Kohli, 2009; Poorani, et. al., 2016; Ramon, et. al., 2016; Serhan, 2005; 2010; 2014).

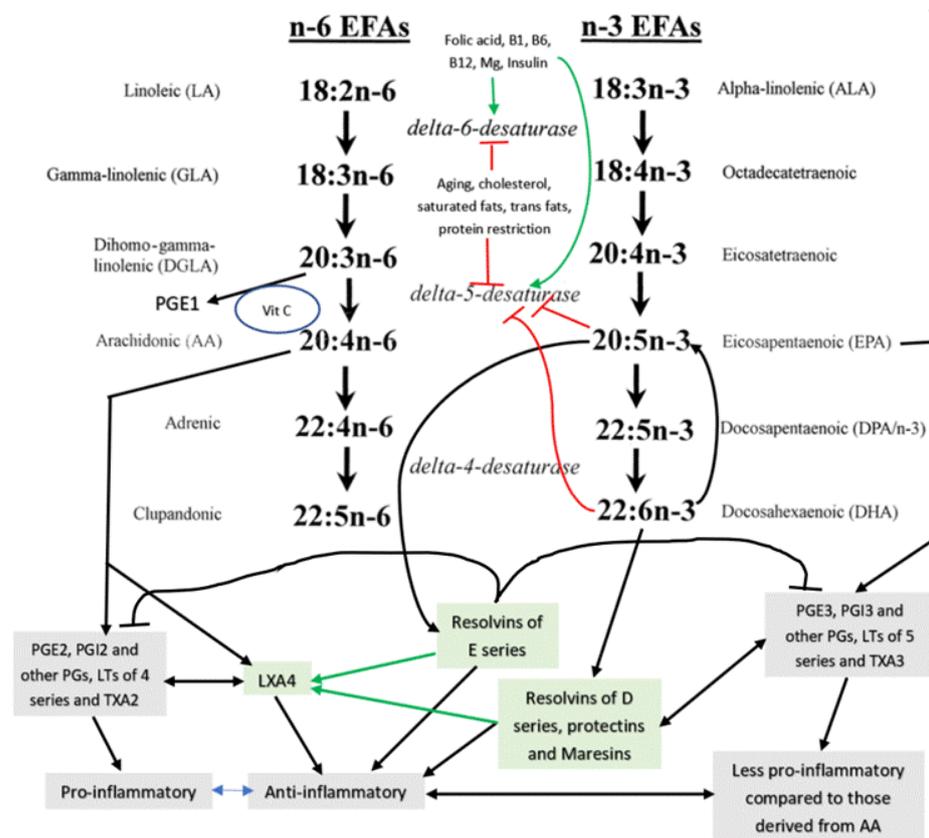


Figura Nº 2. Metabolismo de los EFAs y diversos cofactores implicados en su metabolismo.
(Copiado de (Das, 2021), con permiso).

Ácidos Grasos Esenciales (EFA) y sus Metabolitos en la Patobiología de la Inflamación y su Resolución

La inducción de la inflamación y su oportuna resolución son esenciales para los estados de salud y enfermedad, especialmente para recuperarse de inflamaciones agudas tales como aquellas provocadas por heridas, cirugías, infecciones microbianas, pero también de enfermedades asociadas con la edad como la DM2, la hipertensión, el síndrome metabólico, la cardiopatía coronaria, el Alzheimer, y otras en las que prevalece un estado inflamatorio crónico. En condiciones fisiológicas normales se mantiene un equilibrio entre los metabolitos pro y antiinflamatorios generados a partir de GLA, DGLA, AA, EPA y DHA, pero este equilibrio se inclina más hacia un escenario proinflamatorio en enfermedades que muestran condiciones inflamatorias sistémicas de bajo grado. En situaciones patológicas graves tales como sepsis, lesión por isquemia/reperfusión, ARDS (síndrome de dificultad respiratoria aguda) y COVID-19, sepsis/shock posquirúrgico, malaria, e infecciones del tracto urinario, la liberación de citoquinas proinflamatorias puede ser desequilibradamente alta. Estos pacientes pueden

enfermarse gravemente y su recuperación dependerá fundamentalmente de la supresión eficiente de este exceso de citoquinas sin interferir con las defensas naturales del organismo y, al mismo tiempo, la implementación de una resolución rápida y adecuada de la inflamación. En consecuencia, tanto los estados inflamatorios agudos como los crónicos deben resolverse de manera ordenada, secuencial y apropiada para que la homeostasis se mantenga en condiciones de normalidad y se restablezca plenamente la salud.

Debe destacarse que los procesos inflamatorios involucran numerosas y diversas poblaciones celulares, moléculas y factores, a veces con roles duales. Así, entre otros, en las reacciones inflamatorias participan macrófagos, leucocitos, variedades de linfocitos T, células dendríticas y sus mediadores solubles, EFA y sus metabolitos, ROS (Reactive Oxygen Species – Especies Reactivas al Oxígeno), NOS (óxido nítrico), monóxido de carbono, sulfuro de hidrógeno, factores de crecimiento, factores pro- y anti-angiogénicos, moléculas de adhesión celular, etc. Aunque sus mecanismos de acción y complejas interacciones exceden los propósitos de esta revisión, es fácil entender que es fundamental, pero no tarea fácil para el organismo, mantener el delicado equilibrio entre todos estos factores y células para prevenir la persistencia y la retroalimentación de la inflamación (cualquiera que sea el motivo de la inflamación inicial) y lograr restaurar la homeostasis.

En el contexto discutido previamente hay varias razones por las cuales las inflamaciones sistémicas de bajo grado podrían asociarse a enfermedades psiquiátricas como la esquizofrenia, afecciones inmunológicas y neurológicas como Alzheimer, lupus y a perturbaciones endocrinológicas que desembocan en DM2, todas ellas ejemplos de patologías que se pueden encuadrar en el enfoque PINE/PNIE. La etiopatogenia de las mismas podría atribuirse a alteraciones: (1) en la composición lipídica de la membrana celular, especialmente de los EFA y sus metabolitos; (2) desequilibrio en la síntesis, liberación y degradación de citoquinas pro- y antiinflamatorias; (3) interacciones desequilibradas entre los EFA, sus metabolitos y el entramado funcional de las citoquinas, con la resultante de inclinar la balanza más hacia la continuidad de un entorno proinflamatorio. Se torna evidente, entonces, que la equilibrada interacción entre los EFA, sus metabolitos bioactivos, y las citoquinas sería crucial en la prevención y el tratamiento de estas enfermedades (**ver Figura N° 3**). Además, parece haber un papel fundamental de los EFA y sus metabolitos en la regulación de la respuesta inmune, la cual se resume en modo esquemático en la **Figura N° 4**.

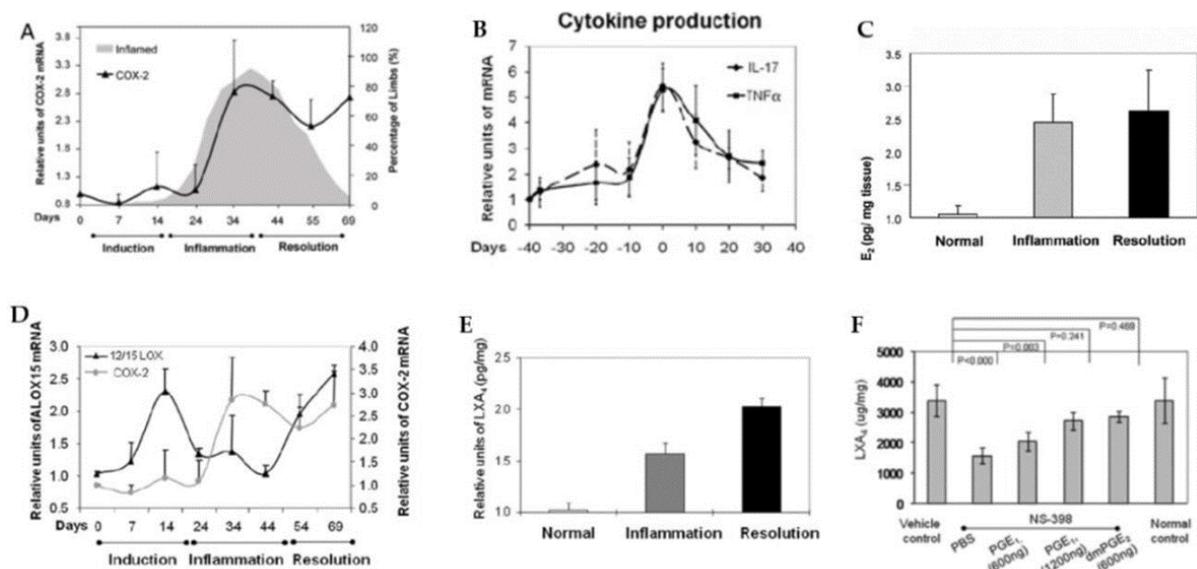


Figura N°3. Alteraciones en la expresión de COX-2 y citoquinas que ocurren en condiciones inflamatorias sistémicas de bajo grado. En condiciones inflamatorias sistémicas de bajo grado los niveles de PGE₂ (y otros lípidos bioactivos proinflamatorios) aumentan, mientras que los de LXA₄ (y otros lípidos bioactivos antiinflamatorios) disminuyen, coincidiendo con el incremento de la actividad de la COX-2 y la disminución de las expresiones de 12- y 15-LOX y el aumento en la producción de IL-17 y TNF- α . En condiciones fisiológicas normales la producción de PGE₂ es óptima para inducir un grado apropiado de inflamación y desencadenar un aumento en la conversión de AA a LXA₄ para iniciar la resolución de la inflamación. Cuando la producción de PGE₂ no es óptima debido a la deficiencia de AA, no se produciría la transición ordenada del estado proinflamatorio a la fase de resolución. Esto resultaría en la continuación del proceso inflamatorio y la generación de enfermedades inflamatorias sistémicas de bajo grado. En tal escenario, la administración de AA (y quizá EPA y DHA también) podría dar como resultado la estimulación de 12- y 15- LOX y la supresión de COX-2 y PGE₂, resultando en la resolución del proceso inflamatorio.

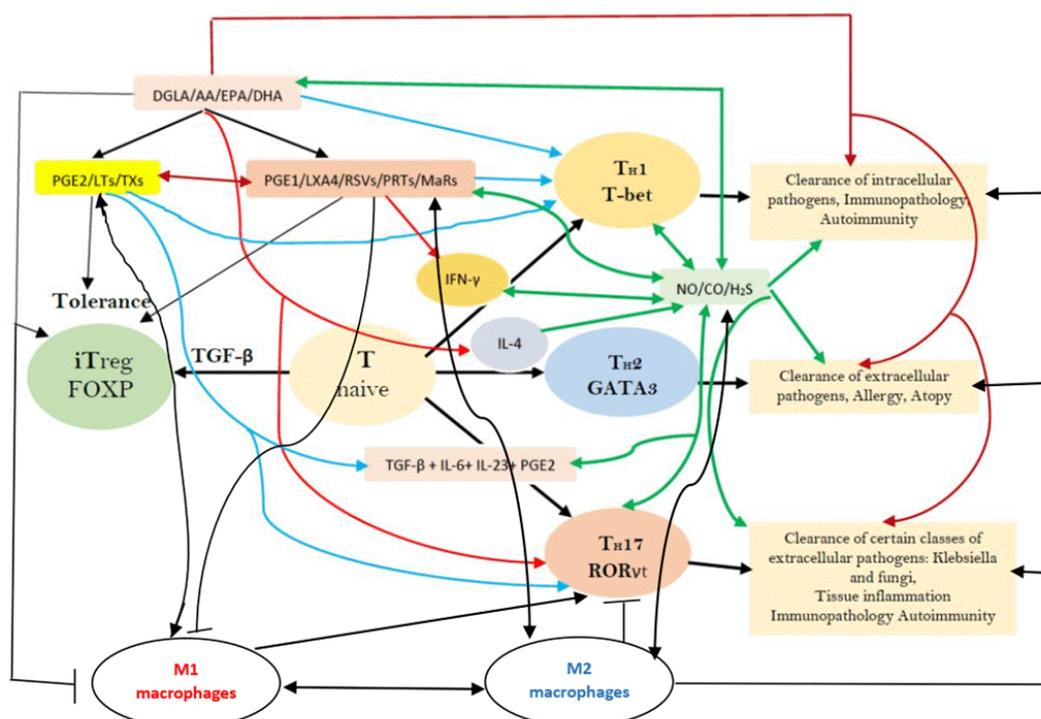


Figura N°4. Factores que regulan en la formación de diferentes subconjuntos de linfocitos T auxiliares (helpers, LTH) en el proceso inflamatorio. La diferenciación de LTH necesita de los factores T-bet, GATA3 y ROR- γ t. Los LTH activados producen una combinación específica de citoquinas efectoras necesarias para el funcionamiento adecuado del Sistema Inmune Adaptativo. Los factores TGF- β , ácido retinoico o citoquinas IL-6, IL-1, IL-23 o IL-27 secretados por las células del Sistema Inmunitario Innato (células dendríticas inmaduras o activadas (DC), respectivamente) determinan si un linfocito T ingenuo, *naive* o no diferenciado se convierte en una célula Treg FOXP31, una célula TH17 o de otro tipo. La PGE₂ a través de su receptor EP4 en LT y DC facilita la diferenciación de células TH1 y amplifica la expansión de células TH17 mediadas por IL-23. Los lípidos bioactivos modulan la generación, proliferación y función de varios inmunocitos, y su secreción de mediadores solubles. El óxido nítrico (NO)/monóxido de carbono (CO)/sulfuro de hidrógeno (H₂S) tienen una acción moduladora sobre diversos inmunocitos y sus acciones. El papel de los macrófagos M1 (proinflamatorios) y M2 (antiinflamatorios) también está regulado por varios EFAs y sus metabolitos como se muestra en esta figura.

RSV = Resolvinas; PRTs = Protectinas; MaRs = Maresinas; LXA₄ = Lipoxina A₄; LTs = Leucotrienos; TXs = Tromboxanos; NO = Óxido nítrico; CO = Monóxido de carbono; H₂S = Peróxido de hidrógeno; TGF- β = Factor de crecimiento transformador β ; IFN- γ = interferón- γ ; iTreg = células Treg inducidas. Los linfocitos T CD41 *naive* se diferencian en LT helpers: TH1, TH2 y TH17. TGF- β convierte los LT *naive* en foxp3 que expresan FOXP3. Para más detalles, véanse las referencias (Das, 2008; 2020; 2021; Poorani, et. al., 2016)

Conclusiones y Potencialidades Terapéuticas

En base a la discusión anterior, es evidente el papel crítico de los EFA y sus metabolitos, así de como diversas células, citoquinas, y otras moléculas, en la patobiología de varias afecciones inflamatorias sistémicas de bajo grado. Dado que AA, EPA y DHA forman un componente importante de todas las membranas celulares, es muy probable que cambios en las concentraciones absolutas y relativas de AA/EPA/DHA resulten en marcadas perturbaciones del estado de fluidez de las

membranas celulares, en la expresión de receptores y canales iónicos, y en la modulación de las acciones de diversos factores de crecimiento, proteínas y ligandos específicos debido a la disminución o aumento de su afinidad por sus respectivos receptores. Es probable, entonces, que tal alteración en la composición de las membranas celulares modifique la expresión de varios genes debido al papel de “mecanotransducción” atribuido a AA/EPA/DHA (Das, 2022) (**Ver Figura N° 5**). Así, el autor propone que las alteraciones en la composición de las membranas celulares debidas a cambios en las concentraciones absolutas y relativas de AA/EPA/DHA conducirán a un aumento o disminución en la expresión de varios genes como ha sido observado en diversas enfermedades inflamatorias. Si esta propuesta es cierta, la administración de concentraciones adecuadas de nutrientes naturales como AA/EPA/DHA podría dar como resultado el alivio, y quizá la curación, de algunas enfermedades en las que la inflamación y las respuestas inmunitarias tienen un papel fundamental.

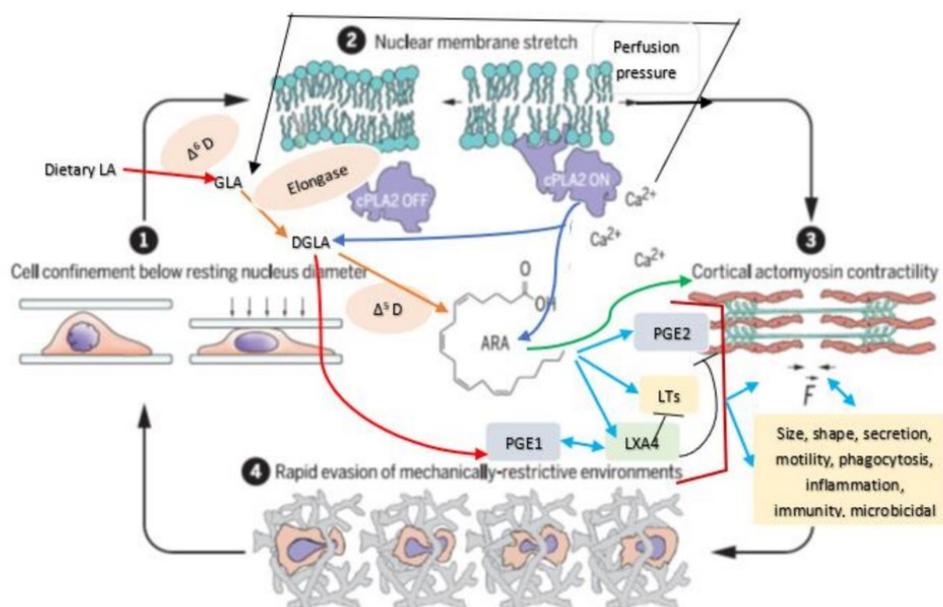


Figura N° 5. Esquema que muestra la función potencial mecanotransductora del núcleo en respuesta a los cambios en la presión y el estiramiento. Tales efectos ejercidos sobre la célula resultan en un cambio en la tensión de la membrana nuclear que conduce a la liberación de calcio, la activación de cPLA2 y la liberación de AA / EPA / DHA. Estos, a su vez, modifican la actomiosina y otras estructuras citoesqueléticas que inducen cambios en la expresión de varios genes. (*Copiado de (Das, 2022), con permiso.*)

Referencias

- Antonopoulos, A. S., Papanikolaou, E., Vogiatzi, G., Oikonomou, E., & Tousoulis, D. (2018). Anti-inflammatory agents in peripheral arterial disease. *Current opinion in pharmacology*, 39, 1–8. <https://doi.org/10.1016/j.coph.2017.11.001>
- Arrese, M., Cabrera, D., Kalergis, A. M., & Feldstein, A. E. (2016). Innate Immunity and Inflammation in NAFLD/NASH. *Digestive diseases and sciences*, 61(5), 1294–1303. <https://doi.org/10.1007/s10620-016-4049-x>
- Berenbaum F. (2013). Osteoarthritis as an inflammatory disease (osteoarthritis is not osteoarthrosis!). *Osteoarthritis and cartilage*, 21(1), 16–21. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2012.11.012>
- Berk, M., Williams, L. J., Jacka, F. N., O'Neil, A., Pasco, J. A., Moylan, S., Allen, N. B., Stuart, A. L., Hayley, A. C., Byrne, M. L., & Maes, M. (2013). So depression is an inflammatory disease, but where does the inflammation come from?. *BMC medicine*, 11, 200. <https://doi.org/10.1186/1741-7015-11-200>
- Calsolaro, V., & Edison, P. (2016). Neuroinflammation in Alzheimer's disease: Current evidence and future directions. *Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association*, 12(6), 719–732. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2016.02.010>
- Chatterjee, A., Sharma, A., Chen, M., Toy, R., Mottola, G., & Conte, M. S. (2014). The pro-resolving lipid mediator maresin 1 (MaR1) attenuates inflammatory signaling pathways in vascular smooth muscle and endothelial cells. *PLoS one*, 9(11), e113480. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0113480>
- Das U. N. (2001). Is obesity an inflammatory condition?. *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.)*, 17(11-12), 953–966. [https://doi.org/10.1016/s0899-9007\(01\)00672-4](https://doi.org/10.1016/s0899-9007(01)00672-4)
- Das U. N. (2006). Hypertension as a low-grade systemic inflammatory condition that has its origins in the perinatal period. *The Journal of the Association of Physicians of India*, 54, 133–142.
- Das U. N. (2007). Is depression a low-grade systemic inflammatory condition?. *The American journal of clinical nutrition*, 85(6), 1665–1666. <https://doi.org/10.1093/ajcn/85.6.1665>
- Das U. N. (2008). Essential fatty acids and their metabolites could function as endogenous HMG-CoA reductase and ACE enzyme inhibitors, anti-arrhythmic, anti-hypertensive, anti-atherosclerotic, anti-inflammatory, cytoprotective, and cardioprotective molecules. *Lipids in health and disease*, 7, 37. <https://doi.org/10.1186/1476-511X-7-37>
- Das U. N. (2020). Bioactive Lipids in Age-Related Disorders. *Advances in experimental medicine and biology*, 1260, 33–83. https://doi.org/10.1007/978-3-030-42667-5_3
- Das U. N. (2021). Essential Fatty Acids and Their Metabolites in the Pathobiology of Inflammation and Its Resolution. *Biomolecules*, 11(12), 1873. <https://doi.org/10.3390/biom11121873>
- Das U. N. (2022). Arachidonic Acid as Mechanotransducer of Renin Cell Baroreceptor. *Nutrients*, 14(4), 749. <https://doi.org/10.3390/nu14040749>
- Dinh, Q. N., Drummond, G. R., Sobey, C. G., & Chrissobolis, S. (2014). Roles of inflammation, oxidative stress, and vascular dysfunction in hypertension. *BioMed research international*, 2014, 406960. <https://doi.org/10.1155/2014/406960>
- Fang, X., Wang, H., Ye, T., Fu, X., Tan, X., Zeng, Y., Fan, J., & Xu, Y. (2021). Low serum Maresin-1 levels are associated with non-alcoholic fatty liver disease: a cross-sectional study. *Lipids in health and disease*, 20(1), 96.

<https://doi.org/10.1186/s12944-021-01518-5>

Guo, H., Callaway, J. B., & Ting, J. P. (2015). Inflammasomes: mechanism of action, role in disease, and therapeutics. *Nature medicine*, 21(7), 677–687. <https://doi.org/10.1038/nm.3893>

Hameed, I., Masoodi, S. R., Mir, S. A., Nabi, M., Ghazanfar, K., & Ganai, B. A. (2015). Type 2 diabetes mellitus: From a metabolic disorder to an inflammatory condition. *World journal of diabetes*, 6(4), 598–612. <https://doi.org/10.4239/wjd.v6.i4.598>

Kohli, P., & Levy, B. D. (2009). Resolvins and protectins: mediating solutions to inflammation. *British journal of pharmacology*, 158(4), 960–971. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2009.00290.x>

Li, H., Sun, K., Zhao, R., Hu, J., Hao, Z., Wang, F., Lu, Y., Liu, F., & Zhang, Y. (2018). Inflammatory biomarkers of coronary heart disease. *Frontiers in bioscience (Scholar edition)*, 10(1), 185–196. <https://doi.org/10.2741/s508>

Liu, X., Wang, J., Wang, H., Yin, G., Liu, Y., Lei, X., & Xiang, M. (2015). REG3A accelerates pancreatic cancer cell growth under IL-6-associated inflammatory condition: Involvement of a REG3A-JAK2/STAT3 positive feedback loop. *Cancer letters*, 362(1), 45–60. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2015.03.014>

Müller N. (2018). Inflammation in Schizophrenia: Pathogenetic Aspects and Therapeutic Considerations. *Schizophrenia bulletin*, 44(5), 973–982. <https://doi.org/10.1093/schbul/sby024>

Parola, M., & Pinzani, M. (2019). Liver fibrosis: Pathophysiology, pathogenetic targets and clinical issues. *Molecular aspects of medicine*, 65, 37–55. <https://doi.org/10.1016/j.mam.2018.09.002>

Poorani, R., Bhatt, A. N., Dwarakanath, B. S., & Das, U. N. (2016). COX-2, aspirin

and metabolism of arachidonic, eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids and their physiological and clinical significance. *European journal of pharmacology*, 785, 116–132. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2015.08.049>

Ramon, S., Dalli, J., Sanger, J. M., Winkler, J. W., Aursnes, M., Tungen, J. E., Hansen, T. V., & Serhan, C. N. (2016). The Protectin PCTR1 Is Produced by Human M2 Macrophages and Enhances Resolution of Infectious Inflammation. *The American journal of pathology*, 186(4), 962–973. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2015.12.012>

Rincón-Arévalo, H., Quintero, J. C., Fortich, F., Rojas, M., Vásquez, G., Castaño, D., & Yassin, L. M. (2020). Low frequency of IL-10⁺ B cells in patients with atherosclerosis is related with inflammatory condition. *Heliyon*, 6(3), e03441. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2020.e03441>

Serhan C. N. (2005). Lipoxins and aspirin-triggered 15-epi-lipoxins are the first lipid mediators of endogenous anti-inflammation and resolution. *Prostaglandins, leukotrienes, and essential fatty acids*, 73(3-4), 141–162. <https://doi.org/10.1016/j.plefa.2005.05.002>

Serhan C. N. (2010). Novel lipid mediators and resolution mechanisms in acute inflammation: to resolve or not?. *The American journal of pathology*, 177(4), 1576–1591. <https://doi.org/10.2353/ajpath.2010.100322>

Serhan C. N. (2014). Pro-resolving lipid mediators are leads for resolution physiology. *Nature*, 510(7503), 92–101. <https://doi.org/10.1038/nature13479>

Valenzuela, R., Das, U. N., Videla, L. A., & Llorente, C. G. (2018). Nutrients and Diet: A Relationship between Oxidative Stress, Aging, Obesity, and Related

Noncommunicable Diseases. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2018, 7460453.

<https://doi.org/10.1155/2018/7460453>

Zhu, Y., Xian, X., Wang, Z., Bi, Y., Chen, Q., Han, X., Tang, D., & Chen, R. (2018). Research Progress on the Relationship between Atherosclerosis and Inflammation. *Biomolecules*, 8(3), 80. <https://doi.org/10.3390/biom8030080>

Agradecimientos:

Se agradece a la Sra. Vanessa Fagundes (vanessabage@yahoo.com.br) por la revisión técnica del idioma portugués.

Conflicto de interés:

Ninguno

Fuentes de apoyo:

La presente investigación no contó con fuentes de financiación.

Cesión de derechos:

El autor de este trabajo ha cedido el derecho de autor a la revista *Pinelatioamericana* y ha otorgado la autorización para realizar la presente traducción.

Contribución de los autores:

El autor declara ser responsable de la elaboración del manuscrito, su contenido y aprueba esta traducción.

Comentario sobre el artículo publicado por Russel Reiter y Daniel Cardinali y sus colaboradores: “Melatonin: highlighting its use as a potential treatment for SARS-CoV-2 infection”

Comente o artigo publicado por Russel Reiter e Daniel Cardinali e seus colaboradores: “Melatonin: highlighting its use as a potential treatment for SARS-CoV-2 infection”

Commentary on the article published by Russel Reiter and Daniel Cardinali and their collaborators: “Melatonin: highlighting its use as a potential treatment for SARS-CoV-2 infection”

*María Eugenia Pasqualini*¹.

¹ Prof. Dra.

Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas. Instituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud; Argentina.

Universidad Nacional de Córdoba. Facultad de Ciencias Médicas. Cátedra de Biología Celular, Histología y Embriología

Universidad Nacional de Córdoba. Facultad de Ciencias Médicas. Instituto de Biología Celular

Correo de contacto: eugepasqualini@gmail.com

Orcid: <https://orcid.org/0000-0001-8748-5415>

Fecha de Recepción: 2022-03-16 Aceptado: 2022-03-21



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

© 2022 Pinelatinoamericana

Cita del artículo:

Reiter, R. J., Sharma, R., Simko, F., Dominguez-Rodriguez, A., Tesarik, J., Neel, R. L., Slominski, A. T., Kleszczynski, K., Martin-Gimenez, V. M., Manucha, W., & Cardinali, D. P. (2022). Melatonin: highlighting its use as a potential treatment for SARS-CoV-2 infection. *Cellular and molecular life sciences: CMLS*, 79(3), 143. <https://doi.org/10.1007/s00018-021-04102-3>

En el artículo objeto de este comentario, Reiter y col. realizan una revisión y una propuesta muy estimulante respecto a los mecanismos moleculares a través de los cuales la melatonina cumple un papel importante en los procesos inflamatorios que se desencadenan luego de infecciones virales o bacterianas que afectan el sistema respiratorio, como el que provoca la infección con el virus SARS-COVID-19.

La melatonina, N-acetil-5-metoxitriptamina, es una neurohormona que se encuentra en casi todos los organismos vivos y actúa como mensajero químico pleiotrópico en diversos procesos sistémicos; en particular, la inflamación. En vertebrados y

especialmente en mamíferos además de la producción local en varios tejidos, la melatonina es sintetizada y liberada centralmente por la glándula pineal (Amaral et al., 2018). También está presente en una amplia variedad de vegetales comestibles, donde su concentración es mucho mayor que en tejidos de mamíferos, como manzanas, tomates, cerezas, frutillas, pimientos, nueces, almendras, semillas de girasol y otros (Paredes et. al., 2009; Arnao et. al., 2018). En mamíferos, la melatonina desencadena procesos de señalización a través de la activación de receptores expresados en la membrana plasmática, también presentes en el citoplasma y núcleo de las células. Sin embargo, muchas acciones de la melatonina son independientes de receptores, atrapando los radicales libres dañinos de manera directa (Tamura et. al., 2012). Varias investigaciones experimentales han mostrado que la melatonina además, tiene propiedades antimutagénicas, y anticancerígenas (García et. al., 2015) y antivirales (Bahrapour Juybari et. al., 2020). En estos procesos patológicos la melatonina demostró su actividad regulando la respuesta del sistema inmunológico a través de la modulación de la interleuquina-6 (IL-6), del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) y la expresión del receptor tipo toll-4 (TLR-4) (Cardinali et. al., 2008). También se puso en evidencia su eficacia a través de la regulación de la actividad de interleucinas proinflamatorias y antiinflamatorias que pueden ser responsables de algunas de sus acciones beneficiosas (Mauriz, et. al., 2013). Uno de sus mecanismos moleculares se basa en su unión a dos proteínas acopladas a proteínas G de alta afinidad, designados como receptores MT1 y MT2 (Dubocovich et. al., 2005). Estos receptores además interactúan con varios sistemas efectores como adenilato ciclasa, fosfolipasas C y A₂ (PLC y PLA₂) las que participan en diversos procesos inflamatorios (Reiter, et. al., 2007). Una vez que las PLC y PLA₂ son activadas, se desencadena la liberación masiva de los precursores de los derivados lipídicos bioactivos (BLs), originando así diversos eicosanoides por medio de las enzimas ciclooxigenasas (COXs) y lipoxigenasas (LOXs) (ver artículo de U.N. Das en éste número; (García et. al., 2015; Radogna et. al., 2009). Por lo tanto, la melatonina no solo actúa a través de varias vías de señalización celular de naturaleza proteica sino también regulando la liberación de moléculas originadas a través del metabolismo lipídico como son los BLs.

A los mencionados efectos favorables de la melatonina discutidos antes, se suman los valiosos y originales aportes de Reiter y sus colaboradores quienes en trabajos previos ahondaron sobre los efectos antivirales de esta hormona capaz de reducir los niveles del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) y los niveles de IL-6, moléculas con intensas potencialidades proinflamatorias. Observaron que la melatonina disminuye la gravedad de las infecciones virales tanto en animales como en pacientes infectados con numerosos virus diferentes, incluidos tres variedades de coronavirus. Previamente habían investigado comparativamente los compuestos antivirales utilizados para tratar el SARS-CoV-2 en humanos, concluyendo que la melatonina sería un compuesto natural muy eficaz para prevenir/tratar COVID-19 (Zhang et. al., 2020).

Reiter y colaboradores en el artículo "*Melatonin: highlighting its use as a potential treatment for SARS-CoV-2 infection*" realizaron una revisión novedosa sobre los mecanismos moleculares en los cuales la melatonina interviene como agente agonista de los procesos inflamatorios que se desencadenan luego de infecciones virales o bacterianas que afectan el sistema respiratorio tal como lo provoca el virus

SARS-COVID-19, y en los cuales están involucrados no solo la activación de factores de transcripción claves como el NFκB y el HIF-1 alfa, sino “balanceando” la diferenciación celular y molecular de macrófagos: de actividad anti-inflamatoria como el M1, cambiándolos al fenotipo de macrófagos de actividad pro-inflamatoria, el M2. A su vez Cardinali y su grupo explican claramente como la melatonina, de actividad fuertemente antioxidante, puede inhibir la liberación de los perjudiciales radicales libres (ROS) que se generan luego de la replicación viral a consecuencia de la cual se lisan las membranas celulares de los alveolos pulmonares ricas en fosfolípidos, incrementándose la inflamación, activándose la glicolisis con profusa liberación de citoquinas inflamatoria con la consecuente activación del factor HIF-1 alfa. En el artículo que se comenta, se plantea que la melatonina puede inhibir el efecto del metabolismo glucolítico del tipo Warburg que se desencadena en células inmunes hiperactivas luego de la infección viral. Además, los autores proponen que sería importante emplear melatonina como inhibidora de la activación de una fosfolipasa en particular, la PLA₂, cuya sobre-expresión está inducida durante los procesos inflamatorios virales. La sobre-expresión de PLA₂ produce una exacerbación de la liberación de ácidos grasos poliinsaturados (PUFA) provenientes de los fosfolípidos de las membranas celulares dañadas. A continuación, los PUFA liberados son los sustratos de enzimas como las ciclooxigenasas (COXs) responsables de la producción de eicosanoides proinflamatorios como tromboxanos, prostaglandinas y otros eicosanoides. Así, de acuerdo a lo propuesto por Reiter y colaboradores, sumado a los resultados de otros investigadores, se concluye que la melatonina debería reconsiderarse como un nutraceutico natural de gran capacidad antioxidante, que sin ejercer efectos colaterales sería muy útil para el tratamiento contra el SARS-COVID-19 y otras enfermedades virales y bacterianas. Es pertinente destacar que la melatonina tiene un alto perfil de seguridad en un amplio rango de dosis *per os* y carece de toxicidad significativa. Finalmente, los pacientes gravemente infectados con COVID-19 podrían ser tratados con melatonina, ya sea sola o en combinación con otros medicamentos. De tal modo se podría reducir la gravedad de la infección por COVID 19 y su tasa de letalidad, acortando la duración de la hospitalización

Bibliografía

Amaral, F. G., y Cipolla-Neto, J. (2018). A brief review about melatonin, a pineal hormone. *Archives of endocrinology and metabolism*, 62(4), 472–479. <https://doi.org/10.20945/2359-3997000000066>

Arnao, M. B., y Hernández-Ruiz, J. (2018). The Potential of Phytomelatonin as

a Nutraceutical. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 23(1), 238. <https://doi.org/10.3390/molecules23010238>

Bahrampour Juybari, K., Pourhanifeh, M. H., Hosseinzadeh, A., Hemati, K., y Mehrzadi, S. (2020). Melatonin potentials against viral infections including COVID-

19: Current evidence and new findings. *Virus research*, 287, 198108. <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2020.198108>

Cardinali, D. P., Esquifino, A. I., Srinivasan, V., y Pandi-Perumal, S. R. (2008). Melatonin and the immune system in aging. *Neuroimmunomodulation*, 15(4-6), 272–278. <https://doi.org/10.1159/000156470>

Dubocovich, M. L., y Markowska, M. (2005). Functional MT1 and MT2 melatonin receptors in mammals. *Endocrine*, 27(2), 101–110. <https://doi.org/10.1385/ENDO:27:2:101>

García, C. P., Lamarque, A. L., Comba, A., Berra, M. A., Silva, R. A., Labuckas, D. O., Das, U. N., Eynard, A. R., y Pasqualini, M. E. (2015). Synergistic anti-tumor effects of melatonin and PUFAs from walnuts in a murine mammary adenocarcinoma model. *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.)*, 31(4), 570–577. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2014.06.001>

Mauriz, J. L., Collado, P. S., Veneroso, C., Reiter, R. J., y González-Gallego, J. (2013). A review of the molecular aspects of melatonin's anti-inflammatory actions: recent insights and new perspectives. *Journal of pineal research*, 54(1), 1–14. <https://doi.org/10.1111/j.1600-079X.2012.01014.x>

Paredes, S. D., Korkmaz, A., Manchester, L. C., Tan, D. X., y Reiter, R. J. (2009). Phytomelatonin: a review. *Journal of experimental botany*, 60(1), 57–69. <https://doi.org/10.1093/jxb/ern284>

Radogna, F., Sestili, P., Martinelli, C., Paolillo, M., Paternoster, L., Albertini, M. C., Accorsi, A., Gualandi, G., y Ghibelli, L. (2009). Lipoxygenase-mediated pro-radical effect of melatonin via stimulation of arachidonic acid metabolism. *Toxicology and applied pharmacology*,

238(2), 170–177. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2009.05.011>

Reiter, R. J., Tan, D. X., Manchester, L. C., Pilar Terron, M., Flores, L. J., y Koppisepi, S. (2007). Medical implications of melatonin: receptor-mediated and receptor-independent actions. *Advances in medical sciences*, 52, 11–28.

Tamura, H., Takasaki, A., Taketani, T., Tanabe, M., Kizuka, F., Lee, L., Tamura, I., Maekawa, R., Aasada, H., Yamagata, Y., y Sugino, N. (2012). The role of melatonin as an antioxidant in the follicle. *Journal of ovarian research*, 5, 5. <https://doi.org/10.1186/1757-2215-5-5>

Zhang, R., Wang, X., Ni, L., Di, X., Ma, B., Niu, S., Liu, C., y Reiter, R. J. (2020). COVID-19: Melatonin as a potential adjuvant treatment. *Life sciences*, 250, 117583. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.117583>

Limitaciones de responsabilidad:

La responsabilidad de este trabajo es exclusivamente de la autora

Conflicto de interés:

Ninguno

Fuentes de apoyo:

La presente investigación no contó con fuentes de financiación.

Originalidad del trabajo:

Este artículo es original y no ha sido enviado para su publicación a otro medio en forma completa o parcial.

Cesión de derechos:

La autora de este trabajo cede el derecho de autor a la revista *Pinelatioamericana*.

Contribución de los autores:

La autora se hace públicamente responsable del contenido del presente y aprueba su versión final.