

Publicación  
oficial de la

ASOCIACIÓN DE MEDICINA DEL ESTRÉS Y  
PSICOIMMUNONEUROENDOCRINOLOGÍA



@pine.latinoamericana

### Editoriales

**Aldo R. Eynard (Córdoba, Argentina)**

Una mirada retrospectiva sobre la joven historia de Pinelatinoamericana: logros y desafíos de los últimos tres años y presentación del Número 1 del Volumen 4 de 2024

### Artículos de divulgación

**Teresa Morandi (Barcelona, España)**

Confluencias: Arte y Psicoanálisis

**Ailin Farre, Agustín R. Miranda, Elio A Soria (Córdoba, Argentina - Francia)**

Salud comportamental de la mujer puérpera durante la pandemia de COVID-19 y su influencia en la lactancia humana

**Undurti N Das; (EEUU)**

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

**Undurti N Das; Editorial de Pinelatinoamericana (EEUU)**

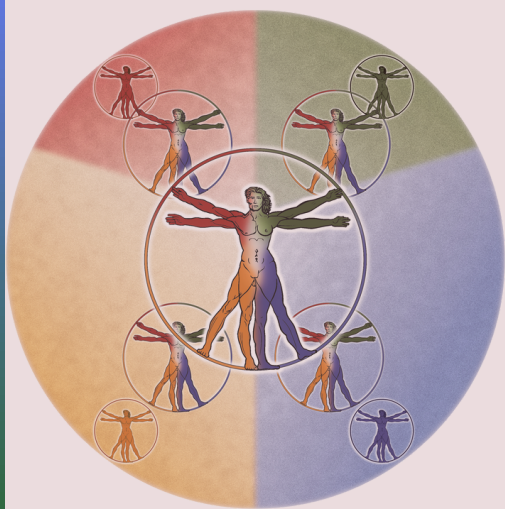
¿Los ácidos grasos esenciales de los alimentos pueden prevenir y mejorar las manifestaciones a largo plazo del post-Covid-19?

### Revisiones breves

**Gilda M. Kalinec, Federico Kalinec (California, EEUU)**  
Auriculares y Estrés: su impacto en la salud auditivas

**María Victoria Cólica (CABA, Argentina)**

Implicancias del perfil genómico en la vulnerabilidad emocional: su potencial en la predicción y prevención de alteraciones de la salud mental



# 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 María 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

[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

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

*Pinelatinoamericana*

**Revista de divulgación científica en Psicoimmunoneuroendocrinología**

**eISSN: 2796-8677**

**Asociación de Medicina del Estrés y Psicoimmunoneuroendocrinología**

Independencia N° 644 Entrepiso A

C.P. 5000, Córdoba República Argentina

[aeynard.pinelatinoamericana@gmail.com](mailto:aeynard.pinelatinoamericana@gmail.com)

# EQUIPO EDITORIAL

## Editoriales

Aldo R. Eynard (Córdoba, Argentina)	1-4
Una mirada retrospectiva sobre la joven historia de Pinelatinoamericana: logros y desafíos de los últimos tres años y presentación del Número 1 del Volumen 4 de 2024	

## Artículos de divulgación

Teresa Morandi (Barcelona, España)	5-12
Confluencias: Arte y Psicoanálisis	
Ailin Farre, Agustín R. Miranda, Elio A Soria (Córdoba, Argentina - Francia)	13-21
Salud comportamental de la mujer puérpera durante la pandemia de COVID-19 y su influencia en la lactancia humana	
Undurti N Das; (EEUU)	22-30
Can essential fatty acids prevent and ameliorate post-Covid-19 long haul manifestations?	
Undurti N Das; Editorial de Pinelatinoamericana (EEUU)	31-40
¿Los ácidos grasos esenciales de los alimentos pueden prevenir y mejorar las manifestaciones a largo plazo del post-Covid-19?	

## Revisiones breves

Gilda M. Kalinec, Federico Kalinec (California, EEUU)	41-57
Auriculares y Estrés: su impacto en la salud auditivas	
María Victoria Cólica (CABA, Argentina)	58-79
Implicancias del perfil genómico en la vulnerabilidad emocional: su potencial en la predicción y prevención de alteraciones de la salud mental	

## Una mirada retrospectiva sobre la joven historia de Pinelatioamericana: logros y desafíos de los últimos tres años y presentación del Número 1 del Volumen 4 de 2024

*Um olhar retrospectivo sobre a jovem história da Pinelatioamericana:  
conquistas e desafios dos últimos três anos e apresentação do Número  
1 do Volume 4 de 2024*

*A retrospective look at the still young history of Pinelatioamericana:  
achievements and challenges of the last three years and presentation  
of Number 1 of Volume 4 of 2024*

*Aldo R. Eynard<sup>1</sup>.*

1- **Editor en Jefe de Pinelatioamericana.**

Médico, 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](mailto:aeynard.pinelatioamericana@gmail.com)

**Fecha de Recepción:** 2024-03-28



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

© 2024 Pinelatioamericana

El Equipo Editorial se complace en poner nuevamente a disposición de sus colegas lectores un nuevo número de *Pinelatioamericana*, a la vez que agradece a todos los profesionales y expertos, autores y revisores de diferentes ámbitos de la psico, neuro, inmuno y endocrinología (PINE/PNIE) de varios países que con entusiasmo y desinterés han colaborado y hecho posible su publicación.

Una mirada retrospectiva, desde los inicios de la planificación de *Pinelatioamericana*, en las primeras semanas de junio de 2021 hasta la fecha, transcurridos ya casi tres años, permiten albergar fundadas esperanzas de que, efectivamente, existía una sentida necesidad de generar un Foro de intercambio de experiencias profesionales y de investigación en el enfoque PINE/PNIE a través una revista periódica en castellano. También que es factible su continuidad y regularidad en la publicación de sus tres números anuales. Tal afirmación se apoya en la evidencia del crecimiento constante de sus lectores y contribuyentes no solo provenientes de Latinoamérica, sino de todo el mundo hispanófono, siendo ya un espacio establecido de intercambio de experiencia para toda Iberoamérica y también de África hispanófona y más allá aún, de diversos países del Mundo. Prueba de ello son las imágenes, tomadas de las evaluaciones diarias que realiza *Google Analytics* 4 desde el 16 de mayo del 2023 a la fecha (Fig. 1 y 2). Son impresiones de pantalla de la pestaña “Estadísticas” del sitio web de la revista, recuperadas pocos días antes de la publicación del presente número (<https://revistas.unc.edu.ar/index.php/pinelatam/estadisticas>).



**Figura N°1.** A la izquierda se muestra la tendencia general al aumento de las sesiones diarias a medida que se publican nuevos números, determinados por *Google Analytics*, desde 15 mayo 2023. A la izquierda en el *mapamundi* se observan los países y el número de sesiones que consultan *Pinelatioamericana*. De un total de 7464 a la fecha. Impresión de pantalla, recuperada el 28 marzo 2024 (<https://revistas.unc.edu.ar/index.php/pinelatam/estadisticas>).



**Figura N°2.** En el panel izquierdo se observa que hay artículos (ejemplo *Roseola rosea*) que han inducido a más de 1000 sesiones. A la derecha, de un total de 56 países que consultan *Pinelatioamericana*, se muestran los 10 que lo hacen con más frecuencia, a la fecha impresión de pantalla, recuperada el 28 marzo 2024 (<https://revistas.unc.edu.ar/index.php/pinelatam/estadisticas>).

En este número 1 volumen 4 del Otoño 2024, la Licenciada en Psicología Teresa Morandi, de Barcelona, España, contribuye con un estimulante y novedoso trabajo: “*Confluencias: Arte y Psicoanálisis*”, escrito con enfoque psicoanalítico que propone un debate e interpela a otras disciplinas científicas y artísticas, para así compartir interrogantes sobre caminos alternativos creativos, inquiriendo sobre la prevalencia del denominado “pensamiento único” que intenta negar cualquier pregunta diversa sobre el malestar, la subjetividad y las consecuencias singulares y colectivas que experimentan las personas.

La autora es pionera como psicoterapeuta en un enfoque integrativo de interconsultas en Centros de Atención Primaria con psiquiatras, psicólogos trabajadores sociales, nutricionistas, fisioterapeutas y otros profesionales del Equipo de Salud, practicando interconsultas y conformando grupos tipo Balint con generación de grupos diferentes según la problemática. La autora y sus colegas ya hace más de 20 años fueron pioneras en darle voz a “Las mujeres del ’36” en España, con interesantes hallazgos de transmisión de traumas a lo largo de tres generaciones de españoles, plasmado en un clásico de esas autoras: “Violencia, Trauma y Duelo” en “Trauma y Transmisión”. Miñarro, A. / Morandi, T. compiladores. Ed. Xoroi, Barcelona, 2012.

Ailin Farre, Agustín R. Miranda, Elio A Soria contribuyen con el trabajo “*Salud comportamental de la mujer púérpera durante la pandemia de COVID-19 y su influencia en la lactancia humana*”, mostrando sólidas evidencias que durante la pandemia de COVID-19, las púerperas aumentaron su consumo de infusiones estimulantes, principalmente maté (típica bebida de Sudamérica) y del universal café, señalando que este último se asoció a mayores niveles de estrés e insomnio en tanto que el mate se asoció con una menor severidad de depresión postparto concluyendo que la yerba mate podría ser particularmente beneficiosa para las mujeres lactantes. Postulan que lo observado sería modulando la gestión del estrés, tal vez por diferentes componentes bioactivos, como ciertos polifenoles.

El Profesor Dr. Elio E Soria y su Grupo del INICSA FCM, Córdoba (UE-UNC, CONICET, Argentina), cuentan con una vasta producción de resultados originales epidemiológicos y experimentales sobre efectos farmacológicos beneficiosos de diversas plantas y hierbas autóctonas de la región Sudamericana.

El Profesor Dr. Undurti N. Das, aporta un estimulante interrogante en su artículo: “*¿Los ácidos grasos esenciales de los alimentos pueden prevenir y mejorar las manifestaciones a largo plazo del post-Covid-19?*”, trabajo que cobra especial relevancia ante la constante aparición de síndromes, de etiopatogenia poco clara, aparentemente asociados a las pleomórficas secuelas del COVID prolongado.

El Profesor Das, que desarrolla sus tareas de Investigación y Académicas en USA y en Telangana y Hyderabad, India, es uno de los investigadores más destacados a nivel mundial en estudios sobre el papel de los lípidos poliinsaturados de los alimentos (PUFAs) habiendo publicado más de 600 artículos internacionales en revistas de alto impacto en tópicos relacionados a estos macronutrientes de obligado ingreso a través de los alimentos. Se publica asimismo su original en inglés.

Gilda M. Kalinec y Federico Kalinec en su artículo “*Auriculares y Estrés: su Impacto en la Salud Auditiva*” señalan claramente el riesgo al que están sometidos, principalmente los jóvenes, al empleo de auriculares escuchados a alto volumen. Debido a la proximidad de los auriculares a las delicadas estructuras del oído interno, la posibilidad de una pérdida de audición progresiva e irrecuperable relacionada con el ruido se ha transformado en un riesgo para la salud auditiva. Además de una posible discapacidad auditiva, el uso prolongado de auriculares puede inducir sobrecarga sensorial, fatiga mental y tensión cognitiva, contribuyendo al desarrollo de



estrés, depresión, aislamiento social, dificultades de comunicación y reducción de la calidad de vida de los individuos.

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 investigadores 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 cultivos celulares en el mundo para la identificación de drogas ototóxicas y el estudio de mecanismos para prevenir eventuales efectos adversos. PubMed cita actualmente más de 290 artículos empleando dichas células HEI-OC1.

María Victoria Cólica contribuye con una exhaustiva revisión sobre las “*Implicancias del perfil genómico en la vulnerabilidad emocional: su potencial en la predicción y prevención de alteraciones de la salud mental*”. En efecto, se sabe que los estados de ánimo y las emociones condicionan las acciones y decisiones de cada persona y son, en definitiva, la resultante de complejas y transientes interacciones de neurotransmisores en el SNC y SNP. Las neurociencias han identificado muchos factores diferentes que influyen en la probabilidad de experimentar determinados estados de ánimo y/o de vulnerabilidad emocional y la genómica aporta la identificación de marcadores (secuencias genómicas) que permiten determinar rasgos genéticos de riesgo o de susceptibilidad a patologías de índole psiquiátrica u emocionales, como la depresión y ansiedad. Determinar si esos segmentos están en estado *on/off* (encendidos/apagados), y los mecanismos que los modulan para prevenir riesgos, conforman un nuevo paradigma de la atención de la salud que puede ser predictiva, preventiva y personalizada. La autora es Médica, Especialista en Genética e Inmunología Clínica, Magister en Biología Molecular e Ingeniería Genética, de Buenos Aires, Argentina.

Uno de los desafíos más importantes para el porvenir de *Pinelatinoamericana* es profundizar aún más la línea editorial de la Revista que alienta e invita a todos los colegas que integran el gran Equipo de Salud a enviar y someter a consideración para publicación artículos originales con sus experiencias profesionales, propuestas e hipótesis científicas innovadoras, sólidamente apoyadas en las vivencias de la práctica clínica, de investigación y con bibliografía relevante de excelencia de otros investigadores y/o de los mismo/s autor/es.

## Confluencias: Arte y Psicoanálisis

*Confluências: Arte e Psicanálise*

*Confluences: Art and Psychoanalysis*

*Teresa Morandi<sup>1</sup>*

### Resumen:

Este artículo, de enfoque psicoanalítico, surge animado por el propósito de abrir espacios de debate con otras disciplinas científicas y artísticas, para compartir interrogantes sobre los posibles caminos creativos, sublimatorios para el/la sujeto actual, interpelada/o por la fuerza y vocación de dominio del denominado “pensamiento único” que intenta negar cualquier pregunta diversa sobre el malestar, la subjetividad y las consecuencias singulares y colectivas.

**Palabras Claves:** subjetividad; creatividad; arte; ciencia; psicoanálisis; diálogo; conflicto; sublimación.

### Resumo:

Este artigo, de abordagem psicanalítica, surge motivado pelo propósito de abrir espaços de debate com outras disciplinas científicas e artísticas, para compartilhar questões sobre os possíveis caminhos criativos e sublimatórios para o tema atual, desafiado pela força e vocação de domínio do o chamado “pensamento único” que tenta negar qualquer questão diversa sobre desconforto, subjetividade e consequências singulares e coletivas.

**Palabras chave:** subjetividade; criatividade; arte; ciência; psicanálise; diálogo; conflito; sublimação.

### Abstract:

This article, written from a psychoanalytic approach, arises motivated by the purpose of opening spaces for debate with other scientific and artistic disciplines, to share questions about the possible creative, sublimatory paths for the current subject, challenged by the strength and vocation of domination of the so-called “single thought” that tries to deny any diverse question about discomfort, subjectivity and singular and collective consequences.

**Keywords:** subjectivity; creativity; art; science; psychoanalysis; dialogue; conflict; sublimation.

1- Psicóloga Especialista en Psicología Clínica-Psicoanalista. Co-directora del Estudio "Trauma y Transmisión".  
Fundació Congrés Català de Salut Mental (web FCCSM) Barcelona, España. Correo de contacto: [tmorandi@gmail.com](mailto:tmorandi@gmail.com)

**Fecha de Recepción:** 2024-02-14 **Aceptado:** 2024-02-29



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

© 2024 Pinelatinoamericana

*“Enfermo estaba y eso fue de la creación el motivo. Creando convalecí y en ese esfuerzo sané”*  
(Heine, 1914 citado por S. Freud, 2007a)

## Introducción<sup>1</sup>

El/la sujeto es de una complejidad tal que intentar acceder a su comprensión desde un pensamiento “único”, con pretensión de absoluto, no es posible ya que cierra los interrogantes sobre lo humano, sobre el malestar, sobre lo creativo. Tener en cuenta dicha complejidad mueve a buscar respuestas en consonancia y a establecer relaciones con otras disciplinas. Lazos plurales y polifónicos, de ida y vuelta con la investigación científica, con la filosofía, sociología, el arte y otras disciplinas que han buceado en las profundidades desde siempre.

Freud (2007b) mismo aboga por una formación de psicoanalistas no exclusivamente Biológica, sino recurriendo a otros saberes como los que aportan la historia de la cultura, mitología, psicología de la religión, ciencia... conocimientos que brindan herramientas para descubrir las claves y enigmas de la subjetividad humana con sus características propias- no siempre determinadas por lo social- lo que no significa desconocer la incidencia de lo colectivo en la singularidad y viceversa.

Se hace crucial acercarse a pensar caminos posibles de la creatividad en épocas de cierta corrosión de los lazos sociales, producto de un capitalismo tecnodigital que considera de escaso interés aquello que tiene que ver con las humanidades. Expuestas éstas, a sufrir alguna extirpación, o a desaparecer, dejando al sujeto desprovisto de narrativa, des-humanizándolo. Colabora a ello la gran producción de objetos de consumo, -que acaban consumiendo al sujeto mismo-, logrando una cosificación-estigmatización que enmascara la particularidad, adormece el deseo, e instaura un discurso profundamente descreído del sujeto, de la subjetividad, del lazo social.

En esta “sociedad líquida” (Bauman y Dossal, 2014) se ignoran las aportaciones teóricas y clínicas de conceptos como el inconsciente, el valor y eficacia de la memoria, la historia y la palabra como herramienta de cura. Aportaciones que abrieron una nueva concepción de lo humano, subvirtiendo el pensamiento en todos los ámbitos de la cultura.

Desde el descubrimiento freudiano, el mundo creativo de los artistas se vio enriquecido por la asociación libre, el inconsciente y el lenguaje de los sueños. Y, en el campo “psi”, y de la enfermedad mental, no han de buscarse causas en una alteración orgánica funcional, sin considerar los avatares de la tragedia y de la existencia humana. Ciertamente la vida “duele” -por la fragilidad del cuerpo, la presencia de la muerte; por las relaciones con los otros, con las instituciones y consigo mismos- y, los sujetos, para soportarla, encuentran diferentes salidas tales como el síntoma, las adicciones, la enfermedad; pero también otros caminos: religión, ciencia, arte, lo creativo con otros.

M. Viñar (2002), señala claramente esta división subjetiva cuando escribe: “el alma humana se enfrenta a una encrucijada en la que convergen, en dolorosa y paradójica coincidencia, lo mórbido y lo creativo de cada quien, no como alternativas de esencias opuestas, sino como

---

<sup>1</sup> Este artículo es una actualización y reformulación de una ponencia presentada en la Mesa Redonda: “Arte y Psicoanálisis” en el tema “Psicoanálisis, ciencias y artes: confluencias sobre la complejidad del sujeto”. II Jornadas de la PLATAFORMA PSICOANÁLISIS SIGLO XXI, Casa del Mar, Barcelona, España, 16 de octubre de 2010. Fue publicado en Morandi, 2012a.

núcleos de experiencias privilegiadas.” De manera paradójica, el malestar puede dar lugar a la insatisfacción y al sufrimiento, o a la creación-sUBLIMACIÓN como vía para hacer algo diferente con ello.

Ciencia y Arte son algunas de las maneras que les<sup>2</sup> humanos encuentran para bordear lo real imposible, lo insoportable, la discordancia. Suele sugerirse que el psicoanálisis está más cerca del arte que de la ciencia, pero no hay psicoanálisis sin ciencia, ni sin arte. Inquietan, sin duda, los desafíos actuales, la reformulación constante de la experiencia freudiana, los cambios en la subjetividad actual y su vinculación con la cultura que obliga a repensar las nuevas subjetividades y l\*s nuevo\*s sujetos. Y por supuesto, la posición y resistencias de algunos profesionales, ante ello.

### Sobre Arte y Psicoanálisis:

En esta relación hay confusión cuando se toma la psicobiografía de un autor para deducir de ella supuestos fantasmas inconscientes. Es evidente que en cualquier obra habrá manifestaciones de lo inconsciente del realizador, pero no es el camino a transitar:

Interpretar el arte es lo que Freud siempre ha descartado...Lo que se llama psicoanálisis del arte, es algo que debe ser aún más descartado que la famosa psicología del arte.... Del arte tenemos que tomar la inspiración... para otra cosa; es algo que se apoya en la ciencia, por un lado, y que se inspira en el arte, por otro lado...”

(Lacan, 1973-1974).

Diferente es que esa creación hable, metaforice, conmueva, y se acuda al arte para nutrirse, para aprender sobre los misterios y complejidades de lo humano.

La obra artística traza un hiato entre la represión pura de lo siniestro y su presentación sensible y real. En ello cifra su ambivalencia: sugiere sin mostrar, revela sin dejar de esconder o escamotear algo, muestra como real algo que se revelará ficción...

(Trías, 2001).

Una obra de arte no tendría la fuerza, ni despertaría el interés, la emoción, si lo siniestro (Freud, 2007c) no estuviese sugerido, metaforizado, velado a través de un tejido que elabora y transforma, sin ocultarlo del todo. El arte muta y desfigura los deseos secretos, prohibidos y temidos, les da una forma. Al no mostrar descarnadamente lo siniestro, consigue metaforizarlo mediante un velo.

Tras ese velo, ¿que hay?: el vacío, la nada. El deseo inquieto, inagotable, que no se contenta con respuestas exactas y que empuja a seguir creando. Dicho de otra manera, la función del arte es mostrar lo que no podría verse, hace ver, permite bordear el malestar. Porque la creación artística tiene algo de placentero, pero también se asocia a la angustia, a lo vertiginoso, producido por haberse asomado al abismo y descubrir lo extraño, lo no familiar, lo trágico, o bien lo fantástico o el horror.

Cuando W. Benjamin (1989) critica la reproductibilidad técnica o clonación de la obra de arte, apunta a que si se pierde el aura, lo bello no tiene lugar. Por ello subraya: “ellas demandan

---

<sup>2</sup>N del E: se mantiene el lenguaje inclusivo cuando la autora así lo consigna en el texto

ser tratadas de una en una, en singular y no como producción homogénea.” Este señalamiento sobre la singularidad de la obra de arte nos sitúa en el presente en que predomina la masificación, incluso de los sujetos, en diferentes ámbitos: sanitarios, educativos, sociales, etc.

## Psicoanálisis, su praxis:

Ante la escena psicoanalista -analizante, un interlocutor interesado por el método, pregunta: *¿Qué hacen?: dialogan*, es la respuesta. No es un diálogo común, sino la cura por la palabra. Diálogo cuya ausencia es hoy notoria en la relación entre personas; incluso de un/a profesional con pacientes. Conversar - deriva de la palabra latina *Vertere*: girar, hacer girar, dar vuelta, derribar, cambiar, convertir: fracturar la literalidad para que puedan filtrarse sentidos metafóricos en la intertextualidad (Harari, 1998). Se interroga sobre qué evoca esa palabra, o aquella otra, material con que se forjan las interpretaciones. También con el equívoco... Contrariamente a ideas prejuiciosas, en el trabajo analítico no se busca una “verdad oculta” -en un supuesto interior-, esperando allí para actuar. El inconsciente advendrá, hará acto y ello implica un trabajo, con relatos o narraciones de cada paciente, de historias que cuestan decirse, posibilitando a cada quien posibles efectos de verdad, transformaciones subjetivas... tal como le sucede al rey Sahrigar en el cuento de *Las mil y una noches*.

Lo inscrito en el psiquismo se deja leer a través de las “formaciones del inconsciente”: síntoma, sueños, lapsus, chistes; o bien se torna ilegible y reaparece insistentemente como repetición, no encuentra dónde inscribirse (Morandi, 2012b). Narrar es ponerle palabras a la repetición. Ello sucede en un dispositivo en el que se habla y se es escuchado/a, donde circula el odio y el amor. En esta *hainamoration*<sup>3</sup> transferencial en que recordar, repetir, elaborar abre la posibilidad de una subjetivación singular. La palabra, envuelta en angustia, a veces en humor va despertando al asombro de lo nuevo, de lo inesperado, de lo imprevisible. Es tarea del analista prestarle oídos y detectar las diferentes músicas, tonalidades, a la vez que puntúa, escande<sup>4</sup>, subraya, cita, intentando no “llenar” al analizante con nuevos signos, -bastantes tiene éste sin digerir por estar inmerso en un mundo globalizado-, sino de confrontarlo con la dimensión del vacío, del sinsentido, de la pérdida, y la posibilidad del duelo.

No para que se pierda- el vacío angustia y en nuestra cultura se asocia a negatividad, tendiendo a llenarlo de cualquier manera, con fármacos incluso- sino para cuestionar certezas, para inventar, encontrar su particular modo de satisfacción, crear según su deseo, abrir un espacio nuevo en la vida de cada quien y su entorno. Hay algo de invención y de creación en ello, y aunque no siempre se produzca ese efecto, basta que suceda alguna vez! Planteo muy diferente y, con otras consecuencias, de la idea de un sujeto como un conjunto de conductas a tratar, o una identidad -diagnosticada por algún trastorno encuadrado en el DSM<sup>5</sup>, tan en boga en Salud Mental.

## Psicoanálisis/Arte: confluencias

La praxis psicoanalítica se despliega en un ámbito muy diferente al de las artes, pero no excluye ciertas confluencias interesantes de señalar.

<sup>3</sup> *Hainamoration*: (odioamoramiento), neologismo acuñado por Lacan 1973-1974 Seminario XX, señalando que no hay amor sin odio.

<sup>4</sup> *Escande*, de escandir, latín *scandere*, descomponer un verbo en sus elementos constitutivos

<sup>5</sup> Es el Manual Diagnóstico y Estadístico, DSM por sus siglas en inglés, guía ampliamente utilizada en Estados Unidos, (y España entre muchos otros) para el diagnóstico de los trastornos de salud mental, en adultos, adolescentes, niños. Varios y diferentes autores cuestionan esta forma diagnóstica-estadística, que no considera a los sujetos singulares ni su contexto.

Tanto la experiencia analítica como la creación artística suponen el desafío de un pasaje por laberintos, el arriesgarse a superar pruebas, atravesando los infiernos de cada cual, soportando que lo logrado no coincida con lo esperado. El conflicto también impulsa a crear (Freud, 2007d). Conflicto que no es otro que la insatisfacción estructural, propia de lo humano (Korman, 2010). “En el poema enigmático resuena la voz del conflicto no resuelto”, dirá Jaume Cabré (2011).

El trabajo de sublimación es común al artista como al analista; bordean y circunscriben el vacío. Ambas prácticas, psicoanálisis y arte, rechazan certezas, o verdades absolutas. El deseo inconsciente es el motor y deseo remite a falta. Se busca ir más allá de lo evidente y aparecen maneras originales de re- crear subjetivamente lo real; descubren, hacen surgir aspectos a veces desapercibidos: lo oculto, lo invisible de *El Principito* de Saint-Exupéry en la literatura: “lo esencial es invisible a los ojos”; o Paul Klee en la pintura: “el arte no reproduce lo visible, se hace visible”.

Se de-construye lo dado para que crezcan composiciones nuevas, formas y vías de acceso a las verdades propias, al medio decir la verdad, elementos fundamentales de la ética psicoanalítica para cierta transformación subjetiva. No es crear obra de arte, sino producir actos creativos, en algunos o en muchos aspectos de la vida, aportando a lo común: crear con otros.

Ahora bien, a un artista para crear, como a un psicoanalista para analizar, *no sólo le basta la inspiración, sino la formación, el trabajo arduo, la experiencia, el método, el saber hacer*. Es útil recordarlo, ya que actualmente lo que abunda es el lema de la Bolsa: ¡ganancias rápidas sin ningún esfuerzo! Se ha de profundizar y reflexionar sobre la paradoja a que nos enfrenta el mundo actual: entre la *ley del mercado* que demanda homogeneización; adecuación de lo singular a la norma estadística; conformación de la realidad psíquica a la demanda social; y la *ley del deseo*, que sitúa a la verdad como causa propia de cada sujeto, y como camino para responder al malestar.

Cada análisis labora en la dirección de una asunción no igual a otra; y en el campo artístico se plantea algo similar. Pero como el psicoanalista y el artista viven inmersos en el mercado, hay que estar advertidos que las dificultades-seduciones -son importantes. Se trata entonces de oponer diferentes formas de *resistencia* a la masificación, a lo mortífero que prolifera en la educación, en la salud, en las artes, intentos todos de silenciar la singularidad y con ello de anular el fundamento psíquico de la creatividad humana.

Reducir al sujeto a lo biotecnológico conductual o patológico, implica borrar la subjetividad, el registro del deseo y de la responsabilidad que corresponden a la dimensión humana. Y esto no es sin consecuencias, tanto clínicas, como económicas o éticas.

Otra cuestión a considerar también es la negación del tiempo; tiempo en que “todo” es inmediato y efímero, en que predomina la cultura de lo desechable, no sólo de objetos sino también de seres humanos, de encuentros y palabras. Puede que el arte y “la escucha del psicoanalista, la disposición a escuchar, sea un foco de resistencia a este perfil de civilización actual” (Viñar, 2002).

El papel del Arte y del Psicoanálisis no es responder a las preguntas, sino pro(e)vocarlas. Por ello esa disposición a escuchar, que se comparte con colegas de otras disciplinas (Tormo Cuenca, 2023), es una *resistencia que implicará actuar desde la ética*, crítica y creativamente, en oposición al desmantelamiento simbólico, a la medicalización de la experiencia de vida, al arrasamiento subjetivo y a la destrucción de los lazos (Morandi, 2019).

## Bibliografía

- Bauman, Z. y Dossal, G. (2014). *El retorno del péndulo. Sobre Psicoanálisis y el futuro del mundo líquido*. Ed. efe. Bs.As.
- Benjamin, W. (1989). *La obra de arte en la época de su reproductibilidad técnica, discursos interrumpidos*. En: W. Benjamin. *Discursos Interrumpidos I*. Ed. Taurus. (Trabajo original publicado 1936).
- Cabré, J. (2011). *Yo confieso*. Áncora y Delfín.
- Freud, S. (2007a). Introducción al Narcisismo. En: *Sigmud Freud. Obras completas. Contribución a la historia del movimiento psicoanalítico. Trabajos sobre metapsicología, y otras obras (1914-1916)* (2 ed., 7º reimp. Vol. N° XIV). Amorrortu editores. (Trabajo original publicado en 1916).
- Freud, S. (2007b). ¿Pueden los legos ejercer el psicoanálisis?. En: *Sigmud Freud. Obras completas. Presentación autobiográfica. Inhibición, síntoma y angustia. ¿Pueden los legos ejercer el psicoanálisis? y otras obras, (1925-1926)*. (2 ed., 7º reimp. Vol. N° XX). Amorrortu editores. (Trabajo original publicado en 1926).
- Freud, S. (2007c). Lo ominoso. En: *Sigmud Freud. Obras completas. De la historia de una neurosis infantil» (caso del «hombre de los lobos, y otras obras (1719-1919). Obras completas*. (2 ed., 7º reimp. Vol. N° XVII). Amorrortu editores. (Trabajo original publicado en 1919).
- Freud, S. (2007d). *Sigmud Freud. Obras completas. El porvenir de una ilusión, El malestar en la cultura, y otras obras (1927-1931). Obras completas*. (2 ed., 7º reimp. Vol. N° XXI). Amorrortu editores. (Trabajo original publicado en 1931).
- Harari, R. (1998). *Polifonías. Del arte en psicoanálisis*. Ediciones del Serbal. Barcelona.
- Korman, V. (2010) Capítulo Arte y Psicoanálisis En: *Trencadís: gaudianas psicoanalíticas*. Colección Triburgo.
- Lacan, J. (1973-1974). Seminario 21 de Lacan: “Los nombres del padre” o “le non dupes errent” (inérito).
- Lacan J. (1987). El Seminario. Libro 11. *Los cuatro conceptos fundamentales del psicoanálisis: 1964*. Texto establecido por J-A. Miller. Ed Paidós. (Trabajo original de 1964).
- Morandi, T. (2012a). Confluencias: Arte, Psicoanálisis. *Intercambios, Papeles de psicoanálisis* (28), 43-47. <https://raco.cat/index.php/Intercanvis/article/view/354036>.
- Morandi, T. (2012b). Violencia, Trauma y Duelo. En: A. Miñarro, T. Morandi (comp.) *Trauma y Transmisión: Efectos de la guerra del 36, la posguerra, la dictadura y la transición en la subjetividad de los ciudadanos*. Ed. Xoroi, Barcelona.
- Morandi, T. (2019). Psicoanálisis: ¿apolítico <> políticamente (in)-correcto?. Revista *Intercambios, Papeles De psicoanálisis*. (42), 31-39. <https://raco.cat/index.php/Intercanvis/article/view/367789>.
- Tormo Cuenca, R. (2023). *IP31. La Fuerza del Recuerdo es la capacidad de estimar*. Ed. Scomunicativa. Llíria, Valencia.
- Trías, E. (2001). *Lo bello y lo siniestro*. Editorial Ariel.
- Viñar, M. (2002). *Psicoanalizar hoy*. Ediciones Trilce.

### Originalidad:

Este artículo es una actualización y reformulación de una ponencia presentada en la Mesa Redonda: “Arte y Psicoanálisis” en el tema “Psicoanálisis, ciencias y artes: confluencias sobre la complejidad del sujeto”. II Jornadas de la PLATAFORMA PSICOANÁLISIS SIGLO XXI, Casa del Mar, Barcelona, España, 16 de octubre de 2010. Fue publicado en 2012.

### Limitaciones de responsabilidad:

La responsabilidad de este trabajo es exclusivamente de su autora.

### Conflicto de interés:



Ninguno

**Fuentes de apoyo:**

El presente trabajo no contó con fuentes de financiación.

**Cesión de derechos:**

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

**Contribución de los autores:**

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

## Salud comportamental de la mujer puérpera durante la pandemia de COVID-19 y su influencia en la lactancia humana

*Saúde comportamental das mulheres no pós-parto durante a pandemia de COVID-19 e sua influência na lactação humana*

*Behavioral health of postpartum women during the COVID-19 pandemic and its influence on human lactation*

*Ailin Farre<sup>1</sup>, Agustín R. Miranda<sup>2</sup>, Elio A. Soria<sup>3</sup>.*

### Resumen:

Durante la pandemia de COVID-19, las puérperas aumentaron su consumo de bebidas cafeinadas, principalmente mate y café. Ambas infusiones tuvieron efectos contrapuestos sobre su salud, independientemente del contenido de cafeína. Mientras que la ingesta de yerba mate se asoció con una menor severidad de depresión postparto, la de café se asoció a mayores niveles de estrés e insomnio. Estas diferencias se tradujeron en mejoras en las funciones de memoria y lactancia en el primer caso, mientras sucedió lo opuesto en el segundo. Entonces, la yerba mate podría ser particularmente beneficiosa para las mujeres lactantes. Además, se subraya la importancia de factores que modulen la gestión del estrés. Dicha contraposición podría explicarse por la presencia de diferentes componentes bioactivos, como ciertos polifenoles capaces de superar los efectos de la cafeína. Estos conocimientos son muy importantes para desarrollar estrategias de apoyo nutricional y psicosocial de las mujeres durante el postparto para enfrentar problemáticas sanitarias prevalentes y emergentes.

**Palabras Claves:** lactancia materna; depresión; nutrición; estrés.

### Resumo:

Durante a pandemia de COVID-19, as mulheres no período pós-parto aumentaram o seu consumo de bebidas com cafeína, principalmente mate e café. Ambas as infusões tiveram efeitos opostos na sua saúde, independentemente do teor de cafeína. Embora a ingestão de erva-mate tenha sido associada a uma menor gravidade de depressão pós-parto, a ingestão de café foi associada a níveis mais elevados de estresse e insônia. Essas diferenças se traduziram em melhorias na memória e nas funções de lactação nas primeiras, enquanto o oposto foi verdadeiro nas segundas. Assim, a erva-mate poderia ser particularmente benéfica para as mulheres

lactantes. Além disso, é sublinhada a importância dos fatores que modulam a gestão do stress. Este contraste poderia ser explicado pela presença de diferentes componentes bioativos, como certos polifenóis capazes de superar os efeitos da cafeína. Este conhecimento é de grande importância para o desenvolvimento de estratégias de apoio nutricional e psicossocial das mulheres durante o período pós-parto, a fim de abordar problemas de saúde prevalentes e emergentes.

**Palabras chave:** breastfeeding; depression; nutrition; stress.

## Abstract:

During the COVID-19 pandemic, puerperal women increased their consumption of caffeinated beverages, mainly maté and coffee. Both infusions had opposing effects on their health, regardless of caffeine content. While yerba mate intake has been linked to lower severity of postpartum depression, coffee intake has been linked to higher levels of stress and insomnia. These differences translated into improvements in memory and lactation functions in the first case, while the opposite was true in the second. Thus, yerba mate could be particularly beneficial for lactating women. Furthermore, the importance of factors that modulate stress management is underlined. Such a contrast could be explained by the presence of different bioactive components, such as certain polyphenols capable of overcoming the effects of caffeine. This knowledge is of major significance for the development of nutritional and psychosocial support strategies for women during the postpartum period to address prevalent and emerging health problems.

**Keywords:** breastfeeding; depression; nutrition; stress.

- 1- Universidad Nacional de Córdoba, Facultad de Ciencias Médicas, Instituto de Biología Celular. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0687-5337>. Correo de contacto: [ailin.farre@unc.edu.ar](mailto:ailin.farre@unc.edu.ar)
- 2- Univ. Montpellier, CIHEAM-IAMM, CIRAD, INRAE, Institut Agro, IRD, MoISA, Francia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6673-606X>. Correo de contacto: [agustin.miranda@ird.fr](mailto:agustin.miranda@ird.fr)
- 3- Universidad Nacional de Córdoba, Facultad de Ciencias Médicas, Instituto de Biología Celular. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2373-2493>. Correo de contacto: [easoria@fcm.unc.edu.ar](mailto:easoria@fcm.unc.edu.ar)

**Fecha de Recepción:** 2023-11-15 **Aceptado:** 2024-02-02



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

© 2024 Pinelatinoamericana

## Introducción y propósito

La irrupción de la pandemia de COVID-19 alteró profundamente la cotidianeidad de las personas a través del globo. Esta situación extraordinaria afectó particularmente a determinadas poblaciones, dejando al descubierto la necesidad de mayor apoyo y estrategias diferenciales. Entre ellas, se destacan las mujeres que transitaban su puerperio (Miranda et al., 2021). Durante esta etapa, las mujeres son especialmente vulnerables a factores limitantes que condicionan tanto el inicio como el sostenimiento de la práctica de la lactancia humana. Se suman además los factores estresantes relacionados con la pandemia, tales como los temores y ansiedad vinculados al virus, el aislamiento social producto de las medidas preventivas, así como a una mayor demanda en las tareas de cuidado que se sumaron a las preocupaciones económicas y las disfunciones domésticas exacerbadas por la pandemia; entonces, las posibilidades de abandono del amamantamiento aumentan (Almeida et al., 2020).

En este sentido, recientemente, investigadores e investigadoras de la Universidad Nacional de Córdoba y CONICET se propusieron desentrañar cambios en la salud comportamental de esta población y su impacto en la práctica de la lactancia humana. Así, se identificó un aumento en el consumo de bebidas cafeinadas durante la pandemia, principalmente mate -infusión tradicional del Cono Sur sudamericano- y café. Resulta llamativo que ambas infusiones tuvieron efectos contrapuestos sobre la salud femenina, independientemente de su contenido de cafeína. Mientras que la ingesta de café se asoció a mayores niveles de estrés e insomnio, el de la yerba mate se relacionó con una menor intensidad de síntomas por depresión postparto. Estas diferencias se tradujeron en mejorías en las funciones de memoria y lactancia en el caso del mate, mientras sucedió lo opuesto con el café (Miranda et al., 2023).

A partir de este punto de referencia, se propone abordar los procesos que subyacen a estos y otros hallazgos en el presente artículo de divulgación. Cabe aclarar, en este punto, que este artículo se posiciona desde el paradigma de salud comportamental, el cual se enfoca en la relación entre el comportamiento humano y la salud, integrando así diversos aspectos tales como las elecciones alimentarias, los patrones del estilo de vida y los elementos propios del psiquismo y la corporalidad, entre otros. En este sentido, las conductas pueden afectar la salud y resulta de importancia conocer cómo es posible modificarlas para obtener mejoras sustanciales. Este paradigma aborda varias dimensiones, incluyendo la prevención, los tratamientos y la rehabilitación de enfermedades, la promoción de la salud, así como otros aspectos de la vida diaria y el bienestar. En el caso de las mujeres en edad reproductiva, se suma además la promoción de comportamientos saludables específicos, salud sexual y reproductiva, y el cuidado del embarazo y la lactancia humana.

## Discusión

La pandemia ha tenido un gran impacto en las prácticas de atención de los nacimientos y la lactancia. El desconocimiento de los mecanismos de contagio y los riesgos potenciales para la madre y el recién nacido, aun cuando no se habían demostrado los posibles efectos de la transmisión del virus, propició el abandono de prácticas como el contacto piel con piel inmediato

posnatal y el inicio precoz de la lactancia humana, que ofrecen grandes beneficios para la salud materno-infantil y propician cambios comportamentales positivos en las mujeres lactantes.

De esta manera, las condiciones sociales y sanitarias debidas a la pandemia llevaron a profundos cambios en el comportamiento de las mujeres, impactando en sus elecciones alimentarias, estilo de vida y vínculos, lo que puede conducir a hábitos menos saludables que menoscaban la salud, impactando negativamente en la salud mental de esta población. Se sugiere que trabajar o estudiar desde casa, una realidad impuesta por las restricciones de movilidad durante la pandemia pero que resultó en uno de los cambios más significativos a posterior, incrementa la ingesta de café y yerba mate (Miranda et al., 2023). Es interesante notar cómo estas dos bebidas, ambas ricas en cafeína, parecen tener efectos distintos en el bienestar. Dicha contraposición podría explicarse por la presencia de otros componentes bioactivos en la yerba mate, como ciertos polifenoles que podrían superar los efectos de la cafeína (Miranda et al., 2022b). Este hallazgo es un llamado de atención sobre la importancia de considerar la composición completa de las bebidas y no solo centrarse en un único ingrediente activo (Scotta et al., 2022).

Además resulta de importancia considerar los factores que modulan la gestión del estrés y la demanda mental y física aumentada por la pandemia (Miranda et al., 2022a). En relación a la nutrición, aunque las bebidas energéticas se consumen para compensar estas demandas, parece que la yerba mate podría ser particularmente beneficiosa para las mujeres lactantes, no solo por su perfil nutricional sino también por su valor cultural y beneficios percibidos (Sulaiman et al., 2021). Esto contribuye a una nueva perspectiva integradora de la problemática. Además, es una invitación a investigar más allá de la pandemia y comprender mejor los factores que afectan el bienestar global.

La definición actual de puerperio en cierto modo es reduccionista, propiciando solo cuidados físicos en la gestante en el período de tiempo acotado a la cuarentena. Al respecto, cabe señalar que las mujeres no son adecuadamente seguidas, careciendo de cuidados y servicios especializados para promover y proteger su salud, principalmente en lo que respecta a su estado cognitivo y afectivo (Orschanski, 2021; Santiá et al., 2023). Así mismo, las prácticas y conocimientos de los profesionales de la salud para promover la lactancia humana son aún insuficientes, lo que conduce a establecer un entramado más amplio respecto a las medidas que podrían tomarse para proteger el amamantamiento.

El estudio del estrés materno no es uniforme y emplea una variedad de herramientas neurocognitivas y determinación de parámetros biológicos, como el cortisol. Todo apoya su papel perjudicial para la lactancia humana, incluyendo el retraso en la secreción y la disminución de la duración de la lactancia materna exclusiva. Un mecanismo fisiológico que lo explica es que el estrés puede afectar a la liberación de oxitocina, una hormona que juega un papel crítico en la eyección de leche, llevando además a una disminución de la producción láctea debido al vaciado incompleto del pecho durante cada toma. También, puede producir niveles elevados de cortisol sérico y una disminución de la sensibilidad a la insulina, que se asocian a una menor producción de leche. Sin embargo, es probable que la relación sea bidireccional, en el sentido de que la lactancia parece reducir el estrés materno, posiblemente a través de los efectos sobre la vía del placer o la recompensa y los efectos calmantes de la oxitocina en la madre. Este hallazgo sugiere

que las intervenciones para apoyar la lactancia serían beneficiosas tanto para el bienestar materno como para el infantil (Nagel et al., 2022).

Por su parte, la depresión postparto es una situación compleja que puede ser causada por una variedad de factores biológicos y psicológicos. En términos generales, se cree que los cambios hormonales que ocurren durante el embarazo y después del parto pueden afectar la química del cerebro. Además, se ha demostrado que la neuroinflamación y la disfunción de los circuitos cerebrales pueden desempeñar un papel en la patogénesis de la depresión postparto. Asimismo, factores genéticos y epigenéticos son determinantes en la susceptibilidad a la misma (Payne y Maguire, 2019). Entonces, esta multicausalidad requiere de esfuerzos combinados para modularla, lo que abre posibilidades a diferentes abordajes comportamentales, tales como estrategias de afrontamiento, nutricionales y del estilo de vida. Más aún, la forma de consumo debería considerarse. Por ejemplo, el mate se consume de manera gradual, compartida y por succión, mientras que el café se bebe más directamente, lo que podría llevar a respuestas neurofisiológicas y psicosociales diferentes.

La lactancia humana es una función con un impacto significativo en la salud mental de la madre. Se ha reportado que la lactancia puede reducir el riesgo de depresión postparto (Miranda et al., 2021). Además, puede ayudar a que las madres duerman mejor y se sientan más relajadas. Esto también impacta en la eficacia dentro del vínculo entre la madre y el bebé (Miranda et al., 2023). No obstante, algunas mujeres pueden sentirse presionadas para amamantar y esto puede generar un gran impacto en su salud mental general y sentimientos, pudiendo tener consecuencias negativas si la situación se vuelve más difícil. Además, pueden experimentar dolor o incomodidad durante el amamantamiento, lo que puede afectar el bienestar emocional materno (Nagel et al., 2022). Todo esto depende de numerosos procesos psiconeuroinmunoendocrinológicos y factores externos, que regulan desde la producción de leche y la facilidad con que amamanta, hasta el tipo de apoyo que se recibe de la familia y amistades (Payner y Maguire, 2019; Almeida et al., 2020; Miranda et al., 2022b). Además, los efectos de la lactancia en el cuerpo y la mente son distintos para cada persona y pueden variar entre los distintos embarazos de una misma mujer. Por ello, el consejo profesional oportuno es clave para tomar decisiones basadas en adecuadas evidencias para disfrutar de esta trascendente vivencia sin comprometer la salud mental.

Recientemente, se difundió un relevamiento sobre estos aspectos a lo largo de las distintas olas de COVID-19 en la República Argentina, cuyos datos pueden encontrarse en siguiente enlace de libre acceso: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2023.10.30.23297772v1>. Aquí, puede verse el enorme impacto de la pandemia en la salud mental de las mujeres en el período postparto, confrontando con información preexistente diversos factores socioeconómicos y de salud que pueden influir. En resumen, los síntomas depresivos y de ansiedad aumentaron en esta población tras la pandemia, experimentando un mayor estrés percibido y una menor calidad de vida. En cuanto a la determinación social de la salud, aquellas mujeres con un nivel educativo más bajo, sin un trabajo remunerado o con problemas de salud previos fueron más propensas a experimentar estos desagradables síntomas. Frente a esto, se reitera la importancia de los y las profesionales y gestores de la salud en la prestación de atención a la salud mental. Además, deben implementarse intervenciones para mejorar la calidad de vida y reducir el estrés percibido en las mujeres durante este período. Por ejemplo, se podrían ofrecer servicios de apoyo emocional y psicológico, así como programas de educación y capacitación sanitaria. Estas conclusiones fueron alcanzadas

gracias a un estudio transversal repetido que recolectó los datos durante las tres olas: mayo-julio/2020, abril-agosto/2021 y diciembre/2021-marzo/2022, alcanzando 1000 mujeres. Para ello, se utilizaron escalas válidas internacionalmente para determinar depresión postparto, insomnio y estrés percibido. Las tasas de prevalencia de depresión postparto e insomnio aumentaron (indicando un compromiso acumulado), mientras que el estrés relacionado con la pandemia disminuyó (siendo esto un proceso adaptativo). Por otro lado, ciertos factores incrementan los síntomas, tales como falta de apoyo médico, familias pequeñas y vivir en regiones menos desarrolladas, destacándose la relevancia del entramado social, sanitario y económico. Asimismo, las madres con teletrabajo, mayor edad, más de un hijo o hija eran aún más susceptibles. Aunque las mujeres se han vuelto más capaces de hacer frente a la pandemia y perciben menos estrés relacionado con ella, su impacto social y económico aún persiste y las expone a un mayor riesgo psicológico. Así pues, los sistemas sanitarios deben garantizar el bienestar de las mujeres para hacer frente a las consecuencias actuales y futuras. La Figura 1 resume las complejas interacciones entre los factores que han condicionado la salud durante el puerperio en el contexto de la pandemia COVID 19.

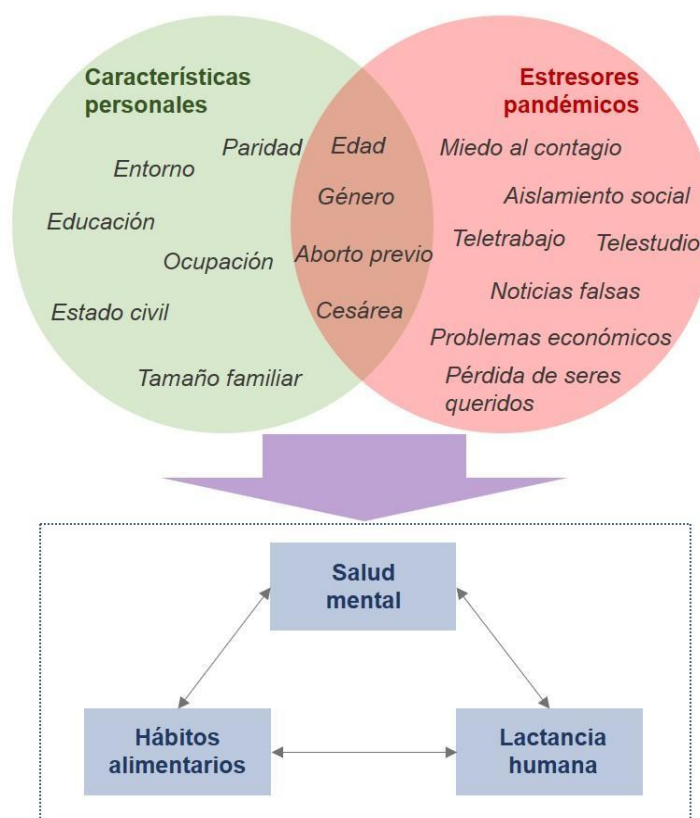


Figura N°1. Moduladores de los componentes de la salud comportamental femenina durante el puerperio

En consecuencia, se confirma que las puérperas han sido uno de los grupos más vulnerables en lo que respecta a su salud comportamental durante la pandemia de COVID-19, hechos que aumentaron la prevalencia de trastornos mentales comunes en todo el mundo, aunque haya mejorado el afrontamiento del estrés. Se enfatiza además que la vulnerabilidad socioeconómica

implica una vulnerabilidad adicional en la salud de estas mujeres y madres, por lo que el sistema sanitario y las políticas públicas y de gestión de crisis deben redoblar sus esfuerzos para abordar multidimensionalmente la salud femenina durante el puerperio, lo que además optimizará la práctica de la lactancia humana. La figura 2 propone ciertos aspectos mecánicos que subyacen a tal optimización.

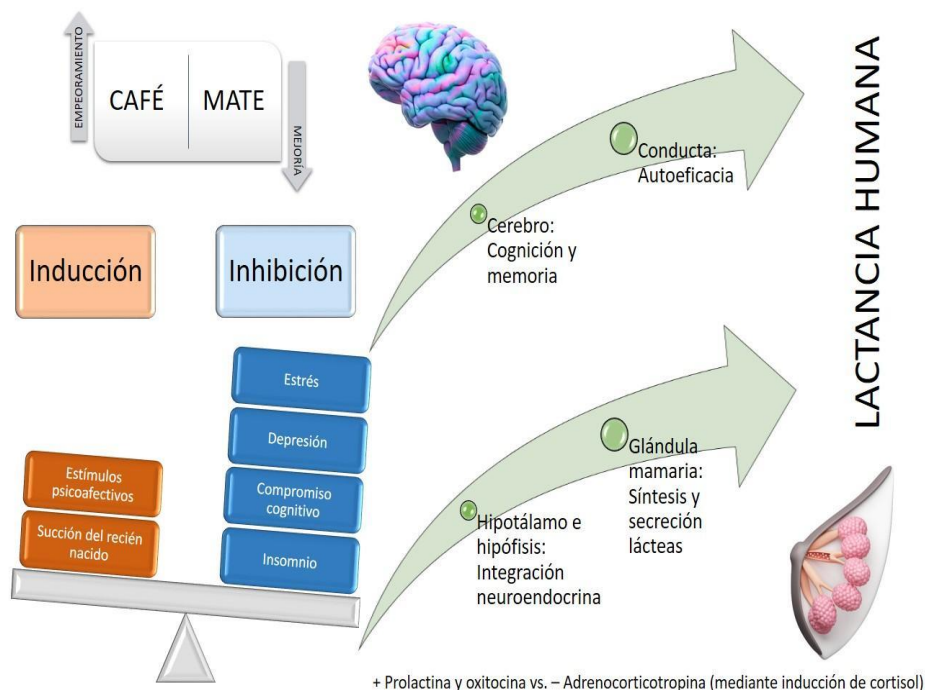


Figura N°2. Aspectos involucrados en la regulación de la lactancia humana

## Conclusiones

Se proporciona en este artículo una comprensión más profunda de la compleja interacción entre la nutrición, la salud mental y la lactancia humana, en función de las condiciones de vida durante la pandemia, lo que puede ser abordado con el nuevo paradigma de salud comportamental e integral durante el posparto. Estos conocimientos son de enorme importancia para desarrollar estrategias de apoyo nutricional y psicosocial de las mujeres, lo que provee un abordaje más sólido para enfrentar problemáticas sanitarias prevalentes y emergentes. Más aún, se ha dado una confluencia de las mismas definiendo una posible sindemia<sup>1</sup> entre la COVID-19, el post COVID y el compromiso del psiquismo durante el puerperio. Se sugiere profundizar en el estudio de los determinantes sociales de la salud de esta población a fin de identificar factores prevalentes que

<sup>1</sup> Sindemia: aparición constante de una enfermedad en un área geográfica o grupo de población, aunque también puede referirse a una alta prevalencia crónica de una enfermedad en dicha área o grupo.



augmenten la eficacia de la lactancia humana. Es fundamental abordar este tema debido a que la salud de las mujeres en el período postparto suele ser fragmentada e invisibilizada en la práctica sanitaria tanto a nivel regional como global.

En el contexto del presente trabajo, se destaca que existen cambios conductuales que contribuirán enormemente al bienestar materno y facilitarán su tránsito a lo largo del puerperio. Los comportamientos, o conductas saludables que se recomiendan incluyen:

- ❖ Empoderamiento a través del aprendizaje y la visibilización que promuevan la toma de decisiones sobre el propio cuerpo y la salud.
- ❖ Reconocimiento de eventos negativos que puedan estar menoscabando el bienestar, tales como la depresión postparto y la disminución de la autoeficacia para la lactancia.
- ❖ Alimentación equilibrada y variada, rica en alimentos de origen vegetal y con proteínas de alta calidad y grasas saludables (con ácidos grasos esenciales de la familia  $\omega$ -3 y otros insaturados).
- ❖ Práctica regular de actividad física con una intensidad de leve a moderada, como caminar u otro tipo de ejercicio aeróbico y ameno.
- ❖ Reducción o -mejor aún- abandono de hábitos tóxicos, como el consumo de alcohol y tabaco.
- ❖ Gestión del estrés y la ansiedad a través de técnicas como la meditación, la respiración profunda o el yoga, así como consulta con psicoterapeutas calificados.
- ❖ Mantenimiento de un peso saludable e incorporación de medidas preventivas para enfermedades prevalentes y emergentes.
- ❖ Concurrencia periódica a los controles de salud correspondientes, que brinden además apoyo y orientación.
- ❖ Concurrencia a grupos de apoyo con pares -facilitados por profesionales de la salud- para la socialización de experiencias en torno a la etapa que se atraviesa.

La lista precedente no agota en ejemplos en cuanto a medidas positivas. Por otro lado, es clave ser conscientes que todo cambio conductual, aunque necesario, puede ser difícil de iniciar y, sobre todo, de sostener a largo plazo, por lo cual es necesario prever esto y desarrollar estrategias innovadoras para lograr la adherencia a los mismos. Además, es prioritario que todas estas acciones se centren en todos los miembros de la familia lactante y favorezcan la práctica de la lactancia humana en función de las recomendaciones internacionales, ya que es un pilar fundamental de la salud individual y colectiva con beneficios a corto, mediano y largo plazo.

## Bibliografía

Almeida, M., Shrestha, A. D., Stojanac, D. y Miller, L. J. (2020). The impact of the COVID-19 pandemic on women's mental health. *Archives of women's mental health*, 23(6), 741–748. <https://doi.org/10.1007/s00737-020-01092-2>

Miranda, A. R., Scotta, A. V., Cortez, M. V. y Soria, E. A. (2021). Triggering of postpartum depression and insomnia with cognitive

impairment in Argentinian women during the pandemic COVID-19 social isolation in relation to reproductive and health factors. *Midwifery*, 102, 103072. <https://doi.org/10.1016/j.midw.2021.103072>

Miranda, A. R., Cortez, M. V., Scotta, A. V. y Soria, E. A. (2022a) COVID-19-related stress in postpartum women from Argentina during the second wave in 2021: identification of impairing

and protective factors. *Midwifery*, 108, e103290. <https://doi.org/doi:10.1016/j.midw.2022.103290>

Miranda, A. R., Cortez, M. V., Scotta, A. V. y Soria, E. A. (2022b). Dietary intake of polyphenols enhances executive/attentional functioning and memory with an improvement of the milk lipid profile of postpartum women from Argentina. *Journal of Intelligence*, 10(2), 33.

<https://doi.org/10.3390/jintelligence10020033>

Miranda, A. R., Cortez, M. V., Scotta, A. V. y Soria, E. A. (2023) Caffeinated non-alcoholic beverages on the postpartum mental health related to the COVID-19 pandemic by a cross-sectional study in Argentina. *Human Nutrition & Metabolism*, 33, e200198. <https://doi.org/10.1016/j.hnm.2023.200198>

Nagel, E. M., Howland, M. A., Pando, C., Stang, J., Mason, S. M., Fields, D. A. y Demerath, E. W. (2022). Maternal psychological distress and lactation and breastfeeding outcomes: a narrative review. *Clinical Therapeutics*, 44(2), 215–227. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2021.11.007>

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

Payne, J. L., y Maguire, J. (2019). Pathophysiological mechanisms implicated in postpartum depression. *Frontiers in Neuroendocrinology*, 52, 165–180. <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2018.12.001>

Santiá, P., de Montgomery, C. J., Pedersen, T. P. y Marti-Castaner, M. (2023). Differences in postpartum mental healthcare among women with identified needs: The role of migration status. *Scandinavian Journal of Public Health*, 14034948231178337. Advance online publication. <https://doi.org/10.1177/14034948231178337>

Scotta, A. V., Cortez, M. V., y Orosz, L., Miranda, A. R. y Soria, E. A. (2022). La yerba mate como fuente segura de polifenoles durante la lactancia humana. *Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social*, 60(5), 524–532. <http://hdl.handle.net/11336/223599>

Sulaiman, N., Pieroni, A., Söukand, R., Whitney, C. y Polesny, Z. (2021). Socio-cultural significance of yerba maté among Syrian

residents and diaspora. *Economic Botany*, 75(2), 97–111. <https://doi.org/10.1007/s12231-021-09523-6>

#### Limitaciones de responsabilidad:

La responsabilidad de este trabajo es exclusivamente de los autores.

#### Conflicto de interés:

Ninguno

#### Fuentes de apoyo:

La presente revisión no contó con fuentes de financiación.

#### Cesión de derechos:

Los autores de este trabajo ceden el derecho de autores a la revista *Pinelatioamericana*.

#### Contribución de los autores:

Los autores han elaborado y participado en cada una de las etapas del manuscrito, se hacen públicamente responsables de su contenido y aprueban esta versión final.

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

Undurti N Das<sup>1</sup>.

*"This article was written following the invitation of the Editor in Chief, Prof. Aldo Eynard, and translated into Spanish by the Editorial office."*

### Abstract:

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

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

**1-** MD, DSc, FAMS, FRSC.

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

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

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

Correo de contacto: [undurti@hotmail.com](mailto:undurti@hotmail.com)

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



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

© 2024 Pinelatinoamericana

## Introduction

Post-covid manifestations following acute SARS-CoV-2 infection and post-CoVID-19 vaccination especially after mRNA vaccination is no uncommon. These post-Covid-19 infection and/or vaccination manifestations called as “long-haul syndrome”. The importance of long-haul syndrome lies in the fact that its manifestations may last from months to years and produce significant morbidity in those who suffer from it. Long-haul manifestations include but are not limited to fatigue, post-exertional malaise, memory loss, and other neurocognitive impairments. It is estimated that about 10-20% of subjects who had SARS-CoV-2 infection and/or COVID vaccination, especially mRNA vaccine (Thaweethai, et al., 2023). The molecular etiology of post-viral syndromes, including Long COVID, remains unclear. Some of the hypotheses proposed to explain the Long-haul syndrome and the persistence of symptoms include: persistence of the virus or viral particles that continuously stimulate the immune system to produce the symptoms experienced by these people; such non-resolving infection and resultant anti-viral responses may result in tissue damage and their dysfunction; auto-antibody development; and persistent production of pro-inflammatory cytokine(s) response that results in chronic inflammation. One significant feature of post-COVID long-haul syndrome is the presence of platelet dysfunction and potential hypercoagulability state. It has also been suggested that there could occur autonomic nervous system dysfunction that may explain the features of post-COVID long-haul syndrome. But it is not clear whether all the mechanisms described occur in different subsets of patients or they occur in all those who have the long-haul syndrome and if so and why.

A recent metabolomics investigation (Wong, et al., 2023) revealed that a deficiency of serotonin occurs in post-COVID-19 long-haul syndrome that results in reduced activity of the vagus nerve, which causes hippocampal dysfunction and memory loss. It was reported that the presence of viral RNA and downstream interferon responses cause a decrease in serotonin. Some of the mechanisms that could account for the deficiency of serotonin include diminished uptake of the serotonin precursor tryptophan in the gastrointestinal tract, reduced storage in platelets due to thrombocytopenia, and enhanced turnover by serotonin-metabolizing enzymes. Peripheral serotonin deficiency can reduce the activity of the vagus nerve, which may induce hippocampal dysfunction and memory loss. These findings led to the suggestion that many of the current hypotheses for the pathophysiology of post-acute sequelae of COVID-19 (PASC- this term is also applied to those who develop post-mRNA COVID-19 vaccination) might be interconnected. If this is true, it might lead to newer therapeutic strategies.

## Hypotheses of PASC

Post-viral syndromes and/or post-anti-viral vaccination more particularly post-mRNA COVID-19 vaccination is known to occur in a small but significant number of individuals. Those who develop PASC suffer from a variety of symptoms (see Table 1, Lim, et al., 2023) that persist for months to years after disease onset or following vaccination. The manifestations of PASC are diverse and may include fatigue, post-exertional malaise, memory loss, and other neurocognitive impairments. One of the well recognised PASC include what is called as “*Long COVID*” which are experienced and reported by a subset of individuals after SARS-CoV-2 infection or following mRNA vaccination against COVID-19. The exact cause for these post-vial syndromes, including

Long COVID, is not known. Some of the hypotheses suggested to explain the persistence of symptoms (PASC) include but not limited to (i) the presence of a viral reservoir that is remains in the circulation or in the target tissues after the initial infection; (ii) chronic inflammation, partly due to increased formation and circulation of pro-inflammatory cytokines such as IL-6 and TNF- $\alpha$ ; (iii) auto-antibody development; and (iv) tissue damage as a result of non-resolving anti-viral responses. One common feature that has been reported with post-viral syndromes is platelet dysfunction and hypercoagulability. The possibility that long COVID or long haul (PASC) and other post-viral syndromes could be due to autonomic nervous system dysfunction has also been proposed (Al-Aly, et al., 2021; Pretorius, et al., 2021; Dani, et al., 2021; Choutka, et al., 2022; Merad, et al., 2022; Wong, et al., 2023; Lim, et al., 2023; Davis, et al., 2023). In view of the different types of conflicting proposals as to the molecular pathophysiology of long COVID and PASC, a deeper understanding of the potential mechanism(s) that underlie this phenomenon is urgently needed so that better diagnostic and therapeutic approaches can be developed.

**Table N° 1: Risks of Incident Autoimmune and Autoinflammatory Disease Outcomes in the COVID-19 Cohort Compared with the Control Cohort.**

Outcome	Incidence rate, No. events/person-year		aHR (95% CI)
	COVID-19	Control group	
<b>Autoimmune/autoinflammatory disorders</b>			
Alopecia areata	11.79 (135/114542)	9.48 (1907/2012295)	1.12 (1.05-1.19)
Alopecia totalis	1.21 (14/116054)	0.60 (123/2036903)	1.74 (1.39-2.17)
Psoriasis	5.40 (62/114856)	5.09 (1025/2013810)	1.00 (0.91-1.09)
Vitiligo	2.59 (30/115768)	2.30 (467/2032049)	1.04 (0.91-1.19)
ANCA-associated vasculitis	0.26 (3/116137)	0.10 (21/2038149)	2.76 (1.64-4.65)
Behçet disease	0.34 (4/116008)	0.38 (78/2036137)	0.79 (0.56-1.11)
Crohn disease	1.03 (12/116063)	0.52 (106/2036833)	1.68 (1.31-2.15)
Ulcerative colitis	1.12 (13/115873)	1.07 (21/2034322)	1.04 (0.86-1.26)
Rheumatoid arthritis	16.92 (190/112321)	15.56 (3068/1971486)	1.02 (0.97-1.08)
Adult-onset Still disease	0.09 (1/116137)	0.08 (17/2038152)	1.18 (0.63-2.23)
Polymyositis	0.09 (1/116141)	0.10 (21/2038049)	0.63 (0.30-1.31)
Systemic lupus erythematosus	0.52 (6/115992)	0.92 (188/2035386)	0.47 (0.36-0.61)
Systemic sclerosis	0.09 (1/116119)	0.15 (31/2037867)	0.99 (0.58-1.69)
Sjögren syndrome	1.29 (15/115956)	1.53 (312/2034400)	0.85 (0.71-1.00)
Ankylosing spondylitis	1.99 (23/115821)	1.86 (379/2032445)	1.00 (0.87-1.16)
Sarcoidosis	0.26 (3/116132)	0.14 (29/2037948)	1.59 (1.00-2.52)
<b>Positive control outcomes</b>			
Myocardial infarction	4.15 (48/115684)	3.38 (685/2029628)	1.31 (1.18-1.45)
Congestive heart failure	31.10 (352/113190)	18.02 (3580/1986762)	1.60 (1.54-1.68)
Stroke	24.24 (273/112637)	20.15 (3983/1976716)	1.28 (1.23-1.34)
<b>Negative control outcomes</b>			
Epidermal cyst	18.45 (211/114386)	19.99 (4010/2005922)	0.90 (0.86-0.94)
Tympanic membrane perforation	1.99 (23/115847)	2.06 (418/2033487)	0.97 (0.85-1.12)
Trauma of multiple sites	30.47 (346/113544)	33.65 (6709/1993987)	0.89 (0.86-0.92)

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

## Serotonin deficiency in PASC

In a recent study (Wong, et al., 2023), it was reported that viral infection {SARS-CoV-2 that causes COVID-19 and possibly other similar viruses}, type I interferon-driven inflammation reduce serotonin by diminishing intestinal absorption of tryptophan, the serotonin precursor; platelet hyperactivation and thrombocytopenia that leads to reduced serotonin storage; and enhanced MAO (monoamine oxidase) activity that results in increased serotonin. Peripheral serotonin reduction impedes the activity of the vagus nerve that results in impairment of hippocampal responses and memory (see Figure 13). Thus, reduced synthesis and action of serotonin may be responsible for many of the features of long haul or long COVID (PASC) manifestations. This implies that efforts made to enhance serotonin levels may be of significant benefit in the prevention and management of post-COVID or post mRNA vaccine side effects.

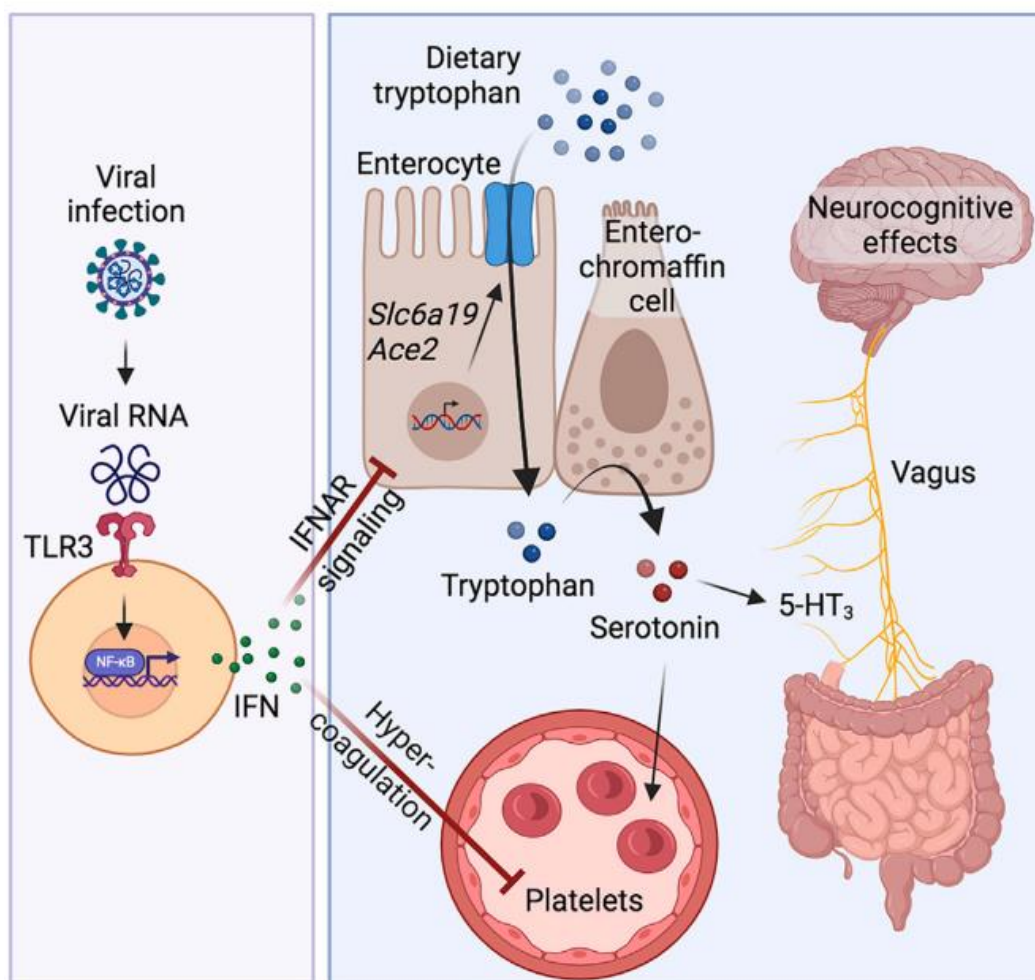


Figure N° 1. Scheme showing potential interaction between EFAs and its metabolites and serotonin.

## Serotonin and essential fatty acids (EFAs)

In this context, it is noteworthy that essential fatty acids (EFAs) and their metabolites have a regulatory role in the synthesis and action of serotonin. For instance, it was reported that EFAs supplementation influence central nervous system serotonin and dopamine metabolism and modify impulsive behaviors related to these neurotransmitters (Hibbeln, et al., 1998). Studies employing positron emission tomography (PET) and [<sup>11</sup>C]DASB ([<sup>11</sup>C]DASB [PET](#) quantified [serotonin transporter](#) binding) studies revealed that AA predicted both 5-HTT B<sub>P</sub> and depression severity nonlinearly, suggesting that 5-HTT binding potential mediated the relationship between AA and depression severity (Gopaldas, et al., 2019).

Previously (Patrick and Ames, 2015), it was suggested that EPA increases serotonin release from presynaptic neurons by reducing PGE<sub>2</sub>, whereas DHA influences serotonin receptor action by increasing cell membrane fluidity in postsynaptic neurons. Thus, it has been proposed that deficiency of EPA, and/or DHA (and possibly, AA) could result in dysfunctional serotonin activation and function and may play a key role in contributing to neuropsychiatric disorders and depression that are common in PASC. This implies that AA/EPA/DHA may help to prevent and modulate brain dysfunction.

Impulsive violence, suicide, and depression are strongly associated with low concentrations of cerebrospinal fluid 5-hydroxyindoleacetic acid (CSF 5-HIAA). When cerebrospinal fluid 5-hydroxyindoleacetic acid (CSF 5-HIAA) and homovanillic acid (HVA), and plasma fatty acid concentrations were examined in healthy volunteers, and alcoholics, polyunsaturated fatty acids predicted both CSF 5-HIAA and CSF HVA concentrations suggesting that EFAs influence central nervous system serotonin and dopamine metabolism and thus, modify neuropsychiatric conditions by influencing neurotransmitters synthesis and action (Hibbeln, et al., 1998). These results suggest that AA/EPA/DHA have a regulatory role in the synthesis and action of serotonin and other neurotransmitters. Based on these results, it can be suggested that low concentrations of serotonin reported in those with long-haul or long haul or long COVID (PASC) could be attributed to deficiency of EFAs (such as AA/EPA/DHA and consequently some of their more biologically active metabolites).

## EFAs and COVID-19

Previously, I suggested that COVID-19 could be due to a deficiency of EFAs especially AA/EPA/DHA. This proposal is based on the fact that (i) SARS-CoV-2 and other similar enveloped viruses can be inactivated by PUFAs; (ii) EFAs and their metabolites prostaglandin E<sub>1</sub>, lipoxin A<sub>4</sub>, resolvins, protectins and maresins have the unique ability to augment phagocytosis of macrophages and leukocytes to enhance wound healing and suppress wound infections; and (iii) regulate vasomotor tone, inflammation, thrombosis, immune response, regulate T cell proliferation and secretion of cytokines, stem cell survival, proliferation and differentiation, and leukocyte and macrophage functions, JAK kinase activity and neutrophil extracellular traps-actions that imply that these bioactive lipids play a critical role in COVID-19 (Das, 2020a; Das, 2020b; Das, 2021a; Das, 2021b). This is further supported by the observation that SARS-CoV, MERS-CoV, SARS-CoV-2, and their variants of concern (VOCs) bind the essential fatty acid linoleic acid (LA). In the SARS-CoV S structure, LA stabilizes the locked conformation, and as a result LA inhibits viral replication (Goc, et al., 2021; Toelzer, et al., 2022). Similar properties were also found to be shown by other PUFAs such as AA and EPA (Yan, et

al., 2019). It was noted that both LA and AA metabolism axis was markedly perturbed on exposure to SARS-CoV-2 virus; supplementation of LA or AA to SARS-CoV-2 and similar viruses infected cells in vitro significantly suppressed the virus replication demonstrating that that host EFAs metabolism has a significant role in human-pathogenic coronavirus infection and could form a therapeutic strategy for various SARS-CoV-2 and similar infections.

## EFAs, gut microbiota and serotonin

There is considerable evidence to suggest that there is a pivotal role for gut microbiota in the metabolism of serotonin. The gut microbiota can alter the expression of key serotonin-related genes to promote its (serotonin) biosynthesis. Gut microbiota may produce microbial metabolites that can influence host serotonergic system. The gut microbiota can influence host serotonin through direct and indirect means. Gut bacteria can act (i) directly on enterochromaffin (EC) cells to increase colonic tryptophan hydroxylase 1 (Tph1) expression and promote serotonin synthesis; (ii) alter host by virtue of their metabolites, including short chain fatty acids, tryptophan, tryptamine, and secondary bile acids; (iii) short chain fatty acids can stimulate serotonin synthesis and release by acting on enterochromaffin cells; (iv) since tryptophan is an essential amino acid and its metabolism is regulated by the gut microbiota and thus, by modulating the availability of tryptophan the gut microbiota is able to influence the metabolism of serotonin; (v) tryptamine is a ligand for the 5-HT<sub>4</sub> receptor (5-HT<sub>4</sub>R); (vi) secondary bile acids, formed by the gut microbiota promote Tph1 expression and stimulate serotonin synthesis (Legan, et al., 2022). Furthermore, gut microbiota is able to induce maturation of enteric nervous system through the release of serotonin and activation of serotonin-receptors (5-HT<sub>4</sub>) demonstrating a strong interaction between the gut microbiota and the enteric nervous system and the potential role of both gut microbiota and serotonin in various gut diseases (De Vadder, et al., 2018).

It is noteworthy that PUFAs influence the gut microbiota proliferation and function. (Wan, et al., 2017; Todorov, et al., 2020; Pinchaud, et al., 2022). Thus, it can be said that gut microbiota, gut serotonin and PUFAs function are closely associated with each other and have a feedback regulatory role among them. These results imply that alterations in the dietary intake of PUFAs alters gut microbiota and that, in turn, modulate maturation of enteric nervous system through serotonin synthesis and action.

## Conclusions and therapeutic implications

It is evident from the preceding discussion that dietary PUFAs have a significant role in the pathobiology of COVID-19 both directly and indirectly. It is envisaged that insufficient intake of EFAs (especially LA and ALA that are the precursors of their long-chain metabolites GLA, DGLA, AA and EPA and DHA respectively) may render an individual more susceptible to various infections especially SARS-CoV-2 and other related viruses, alteration in gut microbiota, decreased formation of serotonin and action and deficiency in the maturation of gut enterochromaffin cells and subsequent development of long haul or long COVID and PASC disorders. It is known that various viruses can interfere with the action of desaturases, enzymes that are needed for the conversion of dietary LA and ALA to their respective long-chain



metabolites AA and EPA and DHA. Based on the current evidence presented above, it is suggested that subclinical or inadequate intake of dietary LA and ALA (EFAs) and their inefficient conversion to AA < EPA and DHA is expected to result in increased susceptibility to various infections including SARS-CoV-2, decreased formation of serotonin, defective immune response and defective wound healing and development of post-COVID long haul or long CVOID and PASC. Hence, it is proposed that administration of AA EPA and DHA could be of benefit in the management of SARSCV-2 infection, and long haul or long CVOID and PASC.

## Bibliografía

- Al-Aly, Z., Xie, Y. and Bowe, B. (2021). High-dimensional characterization of post-acute sequelae of COVID-19. *Nature*, 594(7862), 259–264. <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03553-9>.
- Choutka, J., Jansari, V., Hornig, M. and Iwasaki, A. (2022). Unexplained post-acute infection syndromes. *Nature medicine*, 28(5), 911–923. <https://doi.org/10.1038/s41591-022-01810-6>.
- Dani, M., Dirksen, A., Taraborrelli, P., Torocastro, M., Panagopoulos, D., Sutton, R. and Lim, P. B. (2021). Autonomic dysfunction in 'long COVID': rationale, physiology and management strategies. *Clinical medicine (London, England)*, 21(1), e63–e67. <https://doi.org/10.7861/clinmed.2020-0896>.
- Das U. N. (2020a). Can Bioactive Lipids Inactivate Coronavirus (COVID-19)?. *Archives of medical research*, 51(3), 282–286. <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2020.03.004>.
- Das U. N. (2020b). Response to: Bioactive Lipids and Coronavirus (COVID-19)-further Discussion. *Archives of medical research*, 51(5), 445–449. <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2020.04.004>.
- Das U. N. (2021a). Bioactive lipid-based therapeutic approach to COVID-19 and other similar infections. *Archives of medical science: AMS*, 19(5), 1327–1359. <https://doi.org/10.5114/aoms/135703>.
- Das U. N. (2021b). Essential fatty acids and their metabolites in the pathobiology of (coronavirus disease 2019) COVID-19. *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.)*, 82, 111052. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2020.111052>.
- Davis, H. E., McCorkell, L., Vogel, J. M. and Topol, E. J. (2023). Long COVID: major findings, mechanisms and recommendations. *Nature reviews. Microbiology*, 21(3), 133–146. <https://doi.org/10.1038/s41579-022-00846-2>.
- De Vadder, F., Grasset, E., Mannerås Holm, L., Karsenty, G., Macpherson, A. J., Olofsson, L. E. and Bäckhed, F. (2018). Gut microbiota regulates maturation of the adult enteric nervous system via enteric serotonin networks. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 115(25), 6458–6463. <https://doi.org/10.1073/pnas.1720017115>.
- Goc, A., Niedzwiecki, A. and Rath, M. (2021). Polyunsaturated  $\omega$ -3 fatty acids inhibit ACE2-controlled SARS-CoV-2 binding and cellular entry. *Scientific reports*, 11(1), 5207. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-84850-1>.
- Gopaldas, M., Zanderigo, F., Zhan, S., Ogden, R. T., Miller, J. M., Rubin-Falcone, H., Cooper, T. B., Oquendo, M. A., Sullivan, G., Mann, J. J. and Sublette, M. E. (2019). Brain serotonin transporter binding, plasma arachidonic acid and depression severity: A positron emission tomography study of major depression. *Journal of affective disorders*, 257, 495–503. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2019.07.035>.
- Hibbeln, J. R., Linnoila, M., Umhau, J. C., Rawlings, R., George, D. T. and Salem, N., Jr (1998). Essential fatty acids predict metabolites of serotonin and dopamine in cerebrospinal fluid among healthy control subjects, and early- and late-onset alcoholics. *Biological psychiatry*, 44(4), 235–242. [https://doi.org/10.1016/s0006-3223\(98\)00141-3](https://doi.org/10.1016/s0006-3223(98)00141-3).

- Legan, T. B., Lavoie, B. and Mawe, G. M. (2022). Direct and indirect mechanisms by which the gut microbiota influence host serotonin systems. *Neurogastroenterology and motility*, 34(10), e14346. <https://doi.org/10.1111/nmo.14346>.
- Lim, S. H., Ju, H. J., Han, J. H., Lee, J. H., Lee, W. S., Bae, J. M. and Lee, S. (2023). Autoimmune and Autoinflammatory Connective Tissue Disorders Following COVID-19. *JAMA network open*, 6(10), e2336120. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2023.36120>.
- Merad, M., Blish, C. A., Sallusto, F. and Iwasaki, A. (2022). The immunology and immunopathology of COVID-19. *Science (New York, N.Y.)*, 375(6585), 1122–1127. <https://doi.org/10.1126/science.abm8108>.
- Patrick, R. P. and Ames, B. N. (2015). Vitamin D and the omega-3 fatty acids control serotonin synthesis and action, part 2: relevance for ADHD, bipolar disorder, schizophrenia, and impulsive behavior. *FASEB journal: official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*, 29(6), 2207–2222. <https://doi.org/10.1096/fj.14-268342>.
- Pinchaud, K., Hafeez, Z., Auger, S., Chatel, J. M., Chadi, S., Langella, P., Paoli, J., Dary-Mourot, A., Maguin-Gaté, K. and Olivier, J. L. (2022). Impact of Dietary Arachidonic Acid on Gut Microbiota Composition and Gut-Brain Axis in Male BALB/C Mice. *Nutrients*, 14(24), 5338. <https://doi.org/10.3390/nu14245338>.
- Pretorius, E., Vlok, M., Venter, C., Bezuidenhout, J. A., Laubscher, G. J., Steenkamp, J. and Kell, D. B. (2021). Persistent clotting protein pathology in Long COVID/Post-Acute Sequelae of COVID-19 (PASC) is accompanied by increased levels of antiplasmin. *Cardiovascular diabetology*, 20(1), 172. <https://doi.org/10.1186/s12933-021-01359-7>.
- Thaweethai, T., Jolley, S. E., Karlson, E. W., Levitan, E. B., Levy, B., McComsey, G. A., McCorkell, L., Nadkarni, G. N., Parthasarathy, S., Singh, U., Walker, T. A., Selvaggi, C. A., Shinnick, D. J., Schulte, C. C. M., Atchley-Challenner, R., Alba, G. A., Alicic, R., Altman, N., Anglin, K., Argueta, U., ... RECOVER Consortium (2023). Development of a Definition of Postacute Sequelae of SARS-CoV-2 Infection. *JAMA*, 329(22), 1934–1946. <https://doi.org/10.1001/jama.2023.8823>.
- Todorov, H., Kollar, B., Bayer, F., Brandão, I., Mann, A., Mohr, J., Pontarollo, G., Formes, H., Stauber, R., Kittner, J. M., Endres, K., Watzer, B., Nockher, W. A., Sommer, F., Gerber, S. and Reinhardt, C. (2020).  $\alpha$ -Linolenic Acid-Rich Diet Influences Microbiota Composition and Villus Morphology of the Mouse Small Intestine. *Nutrients*, 12(3), 732. <https://doi.org/10.3390/nu12030732>.
- Toelzer, C., Gupta, K., Yadav, S. K. N., Hodgson, L., Williamson, M. K., Buzas, D., Borucu, U., Powers, K., Stenner, R., Vasileiou, K., Garzoni, F., Fitzgerald, D., Payré, C., Gautam, G., Lambeau, G., Davidson, A. D., Verkade, P., Frank, M., Berger, I. and Schaffitzel, C. (2022). The free fatty acid-binding pocket is a conserved hallmark in pathogenic  $\beta$ -coronavirus spike proteins from SARS-CoV to Omicron. *Science advances*, 8(47), eadc9179. <https://doi.org/10.1126/sciadv.adc9179>.
- Wan, J., Hu, S., Jacoby, J. J., Liu, J., Zhang, Y. and Yu, L. L. (2017). The impact of dietary sn-2 palmitic triacylglycerols in combination with docosahexaenoic acid or arachidonic acid on lipid metabolism and host faecal microbiota composition in Sprague Dawley rats. *Food & function*, 8(5), 1793–1802. <https://doi.org/10.1039/c7fo00094d>.
- Wong, A. C., Devason, A. S., Umana, I. C., Cox, T. O., Dohnalová, L., Litichevskiy, L., Perla, J., Lundgren, P., Etwebi, Z., Izzo, L. T., Kim, J., Tetlak, M., Descamps, H. C., Park, S. L., Wisser, S., McKnight, A. D., Pardy, R. D., Kim, J., Blank, N., Patel, S., ... Levy, M. (2023). Serotonin reduction in post-acute sequelae of viral infection. *Cell*, 186(22), 4851–4867.e20. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2023.09.013>
- Yan, B., Chu, H., Yang, D., Sze, K. H., Lai, P. M., Yuan, S., Shuai, H., Wang, Y., Kao, R. Y., Chan, J. F. and Yuen, K. Y. (2019). Characterization of the Lipidomic Profile of Human Coronavirus-Infected Cells: Implications for Lipid Metabolism Remodeling upon Coronavirus Replication. *Viruses*, 11(1), 73. <https://doi.org/10.3390/v11010073>.

#### Limitaciones de responsabilidad:

La responsabilidad de este trabajo es exclusivamente del autor.

#### Conflicto de interés:

Ninguno

**Fuentes de apoyo:**

El presente artículo no contó con fuentes de financiación.

**Cesión de derechos:**

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

**Contribución de los autores:**

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

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

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

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

Undurti N Das<sup>1</sup>.

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

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

### Resumen:

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

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

## Resumo:

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

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

## Abstract:

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

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

1- MD, DSc, FAMS, FRSC.

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

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

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

Correo de contacto: [undurti@hotmail.com](mailto:undurti@hotmail.com)

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



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

© 2024 Pinelatinoamericana

## Introducción

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

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

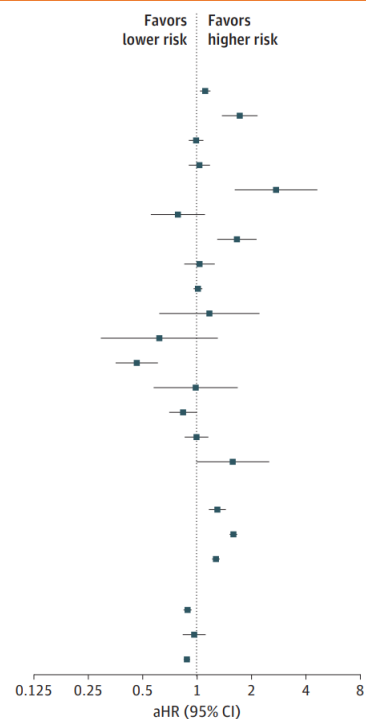
### Hipótesis sobre etiopatogenia de SCP

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

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

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

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

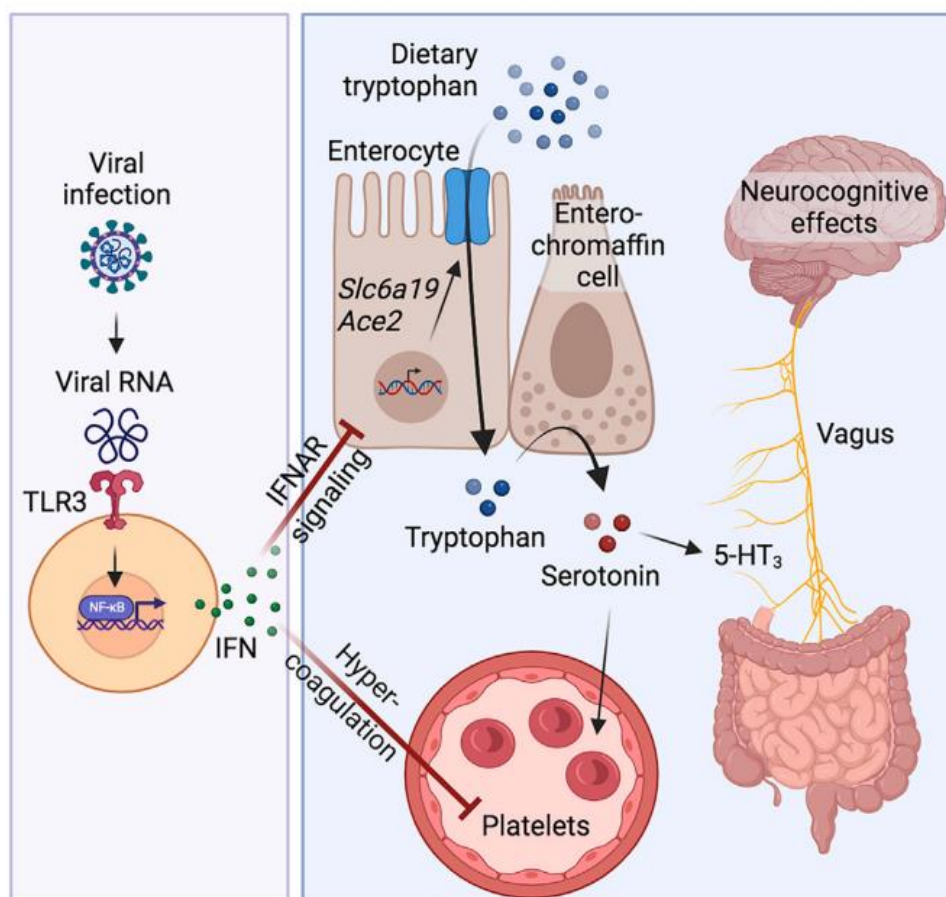


Tomado de: Lim, S. H., Ju, H. J., Han, J. H., Lee, J. H., Lee, W. S., Bae, J. M. y Lee, S. (2023). Autoimmune and Autoinflammatory Connective Tissue Disorders Following COVID-19. JAMA network open, 6(10), e2336120. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2023.36120>.

## Deficiencia de serotonina en COVID prolongado (SCP)

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

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



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



## Serotonina y ácidos grasos esenciales (AGE)

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

Anteriormente (Patrick y Ames, 2015), sugirieron que el ácido eicosapentaenoico (EPA) aumenta la liberación de serotonina desde neuronas presinápticas al reducir la prostaglandina PGE<sub>2</sub>, mientras que el AGE docosahexaenoico (DHA) influye en la acción del receptor de serotonina al aumentar la fluidez de la membrana celular en las neuronas postsinápticas. Por lo tanto, se ha propuesto que la deficiencia de los AGE: EPA y/o DHA (y posiblemente de AA) podría provocar una activación disfuncional de la serotonina y ello podría desempeñar un papel clave en la contribución a los trastornos neuropsiquiátricos y la depresión que son comunes en el SCP. Esto implica que los AGE AA/EPA/DHA pueden ayudar a prevenir y modular la disfunción cerebral.

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

## AGE y COVID-19

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

## AGE, microbiota intestinal y serotonina

Existe evidencia considerable que sugiere que la microbiota intestinal (MCB) desempeña un papel fundamental en el metabolismo de la serotonina. La composición de la MCB puede alterar la expresión de genes clave relacionados con la serotonina para promover su biosíntesis. La MCB puede producir metabolitos microbianos que pueden modular el sistema serotoninérgico del huésped por medios directos e indirectos. De tal manera que las bacterias intestinales pueden actuar: (i) directamente sobre las células enterocromafines (EC) para aumentar la expresión de triptófano-hidroxilasa 1 (Tph1) del colon y promover la síntesis de serotonina; (ii) alterando el huésped en virtud de sus metabolitos, incluidos los ácidos grasos de cadena corta, triptófano, triptamina y ácidos biliares secundarios; (iii) los ácidos grasos de cadena corta, a su vez, pueden estimular la síntesis y liberación de serotonina modulando la actividad de las células enterocromafines; (iv) dado que el triptófano es un aminoácido esencial y su metabolismo está regulado por la MCB intestinal por lo tanto, al modular la disponibilidad de triptófano, la MCB puede influir en el metabolismo de la serotonina; (v) la triptamina es un ligando para el receptor del 5-HT<sub>4</sub> (5-Hidroxi triptófano, T4R); (vi) los ácidos biliares secundarios, formados por la MCB, promueven la expresión de Tph1 y estimulan la síntesis de serotonina (Legan, et al., 2022). Además, la MCB es capaz de inducir la maduración del sistema nervioso entérico mediante la

liberación de serotonina y por la activación de los receptores de serotonina (5-HT<sub>4</sub>), hechos que demuestran una fuerte interacción entre la MCB intestinal, el sistema nervioso entérico y el papel potencial de la MCB y la serotonina en diversas enfermedades intestinales (De Vadder, et al., 2018).

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

## Conclusiones e implicaciones terapéuticas

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

## Bibliografía

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

#### Limitaciones de responsabilidad:

La responsabilidad de este trabajo es exclusivamente del autor.

#### Conflicto de interés:

Ninguno

#### Fuentes de apoyo:

El presente artículo no contó con fuentes de financiación.

#### Cesión de derechos:

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

#### Contribución de los autores:

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

## Auriculares y Estrés: su Impacto en la Salud Auditiva

*Fones de Ouvido e Estresse: seu Impacto Na Saúde Auditiva*

*Headphones and Stress: their Impact on Hearing Health*

*Gilda M. Kalinec y Federico Kalinec<sup>1</sup>.*

### Resumen:

En esta era de teléfonos inteligentes y tecnología Bluetooth el uso de auriculares se ha vuelto omnipresente. Su accesibilidad y portabilidad han llevado a un cambio de paradigma en el consumo de música, podcasts, audiolibros y otros contenidos de audio. Una vez meros instrumentos de utilidad, se han convertido en compañeros íntimos que ofrecen paisajes sonoros personalizados directamente en los oídos. Sin embargo, debido a la proximidad de los auriculares a las delicadas estructuras del oído interno, la posibilidad de una pérdida de audición relacionada con el ruido se ha transformado en un riesgo para la salud auditiva. Además de una posible discapacidad auditiva, el uso prolongado de auriculares puede inducir sobrecarga sensorial, fatiga mental y tensión cognitiva, contribuyendo al desarrollo de estrés, depresión, aislamiento social, dificultades de comunicación y reducción de la calidad de vida de los individuos. Así, el uso de auriculares es un arma de doble filo. Si bien ofrece conveniencia y entretenimiento personalizado, también plantea riesgos para la salud auditiva y psicológica de los individuos. Comprender las intrincadas conexiones entre el uso de auriculares, estrés, y salud auditiva puede contribuir a que las personas puedan disfrutar de sus experiencias de audio sin comprometer su bienestar a largo plazo.

**Palabras Claves:** auriculares; estrés; pérdida de audición relacionada con el ruido; inflamación.

### Resumo:

Nesta era de smartphones e tecnologia Bluetooth, o uso de fones de ouvido se tornou onipresente. Sua acessibilidade e portabilidade levaram a uma mudança de paradigma no consumo de música, podcasts, audiolivros e outros conteúdos de áudio. Antes meros instrumentos utilitários, tornaram-se companheiros íntimos oferecendo paisagens sonoras personalizadas diretamente nos ouvidos. No entanto, devido à proximidade dos fones de ouvido com as delicadas estruturas da orelha interna, a possibilidade de perda auditiva relacionada ao ruído tornou-se um risco à saúde auditiva. Além da possível deficiência auditiva, o uso prolongado de fones de ouvido pode induzir sobrecarga sensorial, fadiga mental e desgaste cognitivo, contribuindo para o desenvolvimento de estresse, depressão, isolamento social, dificuldades de

comunicação e redução da qualidade de vida dos indivíduos. Assim, o uso de fones de ouvido é uma faca de dois gumes. Ao mesmo tempo em que oferece conveniência e entretenimento personalizado, também oferece riscos à saúde auditiva e psicológica dos indivíduos. Entender as intrincadas conexões entre o uso de fones de ouvido, estresse e saúde auditiva pode ajudar as pessoas a desfrutar de suas experiências de áudio sem comprometer seu bem-estar a longo prazo.

**Palabras chave:** fones de ouvido; estresse; perda auditiva relacionada ao ruído; inflamação.

## Abstract:

We are witnessing a transformative rise in technological innovation, reshaping the way we experience the world around us. And it is in this age of smartphones and Bluetooth technology that the use of headphones has become ubiquitous. The affordability and portability of modern headphones have led to a paradigm shift in the consumption of music, podcasts, audiobooks, and other audio content. Once mere utilitarian instruments, they have become intimate companions offering personalized soundscapes directly to the ears. However, noise-related hearing loss, a well-documented condition resulting from exposure to loud sounds, has become a pertinent concern due to the headphones' proximity to the delicate structures of the inner ear. In addition to possible hearing loss, prolonged use of headphones induces sensory overload, leading to mental fatigue and cognitive impairment, contributing to the development of stress and even depression, social isolation, communication difficulties, and reduced quality of life for individuals. Thus, recreational use of headphones is a double-edged sword. While offering convenience and personalized entertainment, it also poses risks to individuals' hearing and psychological health. Understanding the intricate connections between headphone use, hearing health, and stress can help people enjoy their audio experiences without compromising their long-term well-being.

**Keywords:** headphones, stress, noise-related hearing loss, inflammation.

1-Department of Head and Neck Surgery, David Geffen School of Medicine - University of California, Los Angeles (DGSOM-UCLA), California, USA. Correo de contacto: [fkalinec@mednet.ucla.edu](mailto:fkalinec@mednet.ucla.edu)

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



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

© 2024 Pinelatinoamericana

## Introducción

El origen de los auriculares se remonta a fines del Siglo 19, poco después de la invención del teléfono, como respuesta a la necesidad de los operadores telefónicos de mantener sus manos libres para facilitar las conexiones entre líneas. Su uso, sin embargo, recién se volvió masivo con la aparición de las radios de transistores portátiles de la década de los 1950's, seguidas por dispositivos como el Sony Walkman a fines de la década de los 1970's (Du Gay, 1997). A partir de los 1980's los auriculares se volvieron más pequeños y portátiles, proporcionando a los aficionados a la música el lujo de disfrutar de ella mientras estaban en movimiento. Este primer cuarto del Siglo 21, por su parte, ha sido testigo de un aumento transformador en la innovación tecnológica, remodelando la forma en que se experimenta el mundo que rodea al individuo. Y es en esta era de teléfonos inteligentes y tecnología Bluetooth que el uso de auriculares se ha vuelto omnipresente.

A medida que el panorama digital continúa evolucionando, la accesibilidad y portabilidad de estos dispositivos han llevado a un cambio de paradigma en el consumo de música, podcasts, audiolibros y otros contenidos de audio. Los auriculares, en particular, se han convertido en el accesorio por excelencia en esta revolución auditiva. Una vez meros instrumentos de utilidad, se han transformado en compañeros íntimos que ofrecen paisajes sonoros personalizados directamente en los oídos. La música de alta calidad y el contenido de audio son accesibles en cualquier momento, en cualquier lugar y para cualquier persona con un par de auriculares. La intimidad que ofrecen no tiene rival: canalizan el sonido directamente en el canal auditivo, aislando al oyente del entorno externo y envolviéndolo en un reino auditivo personalizado. Así, con conectividad inalámbrica, tecnología de cancelación de ruido e integración perfecta con dispositivos móviles, los auriculares han devenido en extensiones de la identidad individual, ofreciendo un escape privado en un mundo lleno de ruido. Sin embargo, junto con la conveniencia y el entretenimiento que ofrecen los dispositivos de audio personales, existe una creciente preocupación por su impacto potencial en la salud auditiva.

Si bien la accesibilidad y la conveniencia de los dispositivos de audio personales han enriquecido la vida de todos, la capacidad de sumergirse en el contenido de audio durante períodos prolongados, a menudo a grandes volúmenes, ha generado preguntas sobre las consecuencias a largo plazo de tales prácticas. Pérdida de audición relacionada con el ruido (NRHL=*Noise-Related Hearing Loss*), una condición bien documentada resultante de la exposición a sonidos fuertes, se ha convertido en una preocupación pertinente debido a la proximidad de los auriculares a las delicadas estructuras del oído interno. Además de una posible discapacidad auditiva, el uso prolongado de auriculares ha sido asociado con una sobrecarga sensorial, lo que lleva a la fatiga mental y la tensión cognitiva, contribuyendo al desarrollo de estrés e incluso depresión, aislamiento social, dificultades de comunicación y reducción de la calidad de vida de los individuos.

Así, el uso recreativo de auriculares es un arma de doble filo. Si bien ofrece conveniencia y entretenimiento personalizado, también plantea riesgos para la salud auditiva y psicológica de los individuos. Comprender las intrincadas conexiones entre el uso de auriculares, la salud

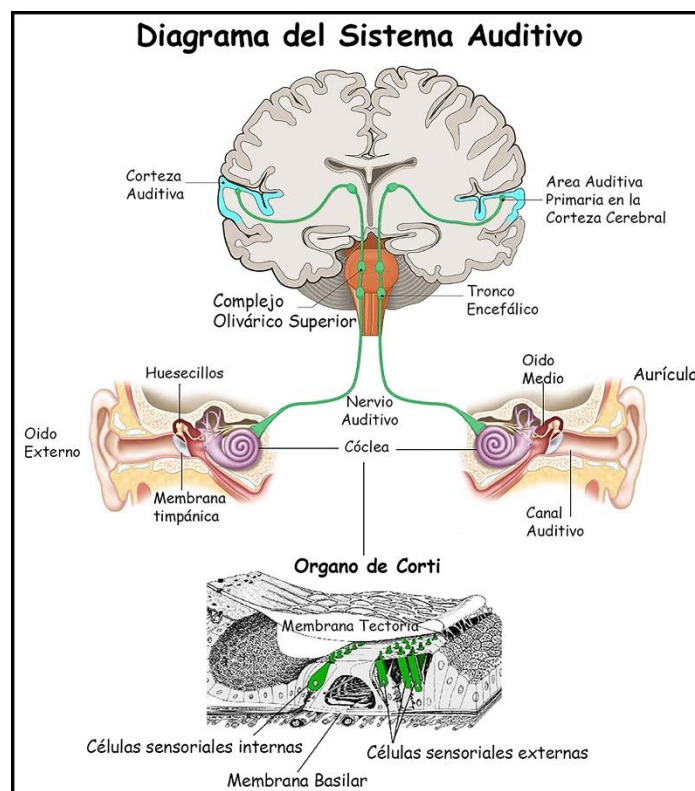


auditiva, y el estrés, puede contribuir a que las personas puedan disfrutar de sus experiencias de audio sin comprometer su bienestar a largo plazo.

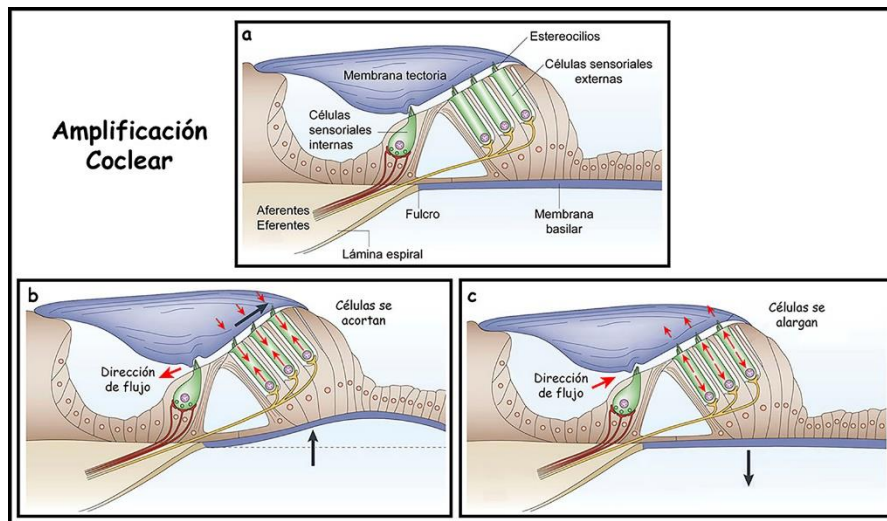
## Vías auditivas y amplificación coclear

Aunque no es un objetivo de este trabajo describir en detalle la anatomía y fisiología del sistema auditivo, algunos conceptos sobre las vías cocleares y la amplificación coclear pueden ayudar a comprender mejor NRHL y cómo el uso de auriculares puede inducir problemas auditivos.

El Sistema Auditivo, responsable de detectar, procesar e interpretar el sonido, consiste de varias estructuras anatómicas interconectadas por una vía de señalización compleja (**Figura N° 1**). Las estructuras más críticas de este Sistema asociadas al NRHL son la cóclea y las células sensoriales dentro del órgano auditivo, el Órgano de Corti. (**Figuras N° 1 y 2**).



**Figura N°1. Diagrama del Sistema Auditivo.** El oído externo comprende la aurícula y el canal auditivo. La aurícula capta las ondas sonoras del medio ambiente y las dirige hacia el canal auditivo, quien las canalice hacia la membrana timpánica. El oído medio es una pequeña cavidad llena de aire ubicada detrás de la membrana timpánica. Allí se encuentran tres pequeños huesos (martillo, yunque y estribo) que amplifican y transmiten la vibración de la membrana timpánica (sonido) al oído interno. El oído interno contiene la cóclea, una compleja estructura en forma de espiral llena de líquido linfático donde se encuentra el órgano auditivo: el órgano de Corti. En el órgano de Corti están las células sensoriales internas (~4.000 en una sola fila) y las externas (~12.000 en 3 filas). Ellas son responsables de detectar las ondas sonoras, amplificarlas, transducirlas en señales eléctricas, y enviarlas por el nervio auditivo a varios núcleos en el tronco encefálico. En ésta región se inicia el procesamiento del sonido, incluyendo discriminar entre diferentes frecuencias, determinar la dirección de donde provienen, y regular la amplificación coclear. Finalmente, desde el tronco encefálico la información auditiva viaja hacia la corteza auditiva en el lóbulo temporal del cerebro (a lo largo de vías llamadas "complejo olivárico superior" y "lemnisco lateral") donde tiene lugar el procesamiento de alto nivel, incluyendo la interpretación de la información contenida en el sonido.



**Figura N°2.** Descripción simplificada del Proceso de Amplificación Coclear. **a)** Diagrama de una sección transversal del órgano de Corti. Note que el extremo de los estereocilios más largos de las células sensoriales externas están embebidos en la Membrana Tectoria, y que vías nerviosas aferentes conectan las células sensoriales internas con el cerebro, mientras las sensoriales externas están inervadas preferentemente por terminales eferentes. **b)** Cuando las ondas sonoras desplazan la Membrana Basilar hacia arriba, la Membrana Tectoria deflecta los estereocilios de las células sensoriales externas, los canales iónicos se abren permitiendo que más potasio penetre en las células y las despolarice, disparando la respuesta electromecánica. Así, las células externas se acortan incrementando la amplitud del desplazamiento hacia arriba de la Membrana Basilar al tiempo que decrecen la altura (y el volumen!) de la cavidad llena de endolinfa debajo de la Membrana Tectoria (espacio subtectorial). Esta última respuesta induce el flujo rápido de endolinfa hacia las células internas, deflectando sus estereocilios y cambiando sus parámetros eléctricos. **c)** Cuando la Membrana Basilar se desplaza hacia abajo, los estereocilios se deflectan en la dirección opuesta, los canales iónicos se cierran, las células externas se hiperpolarizan y se alargan, incrementando la amplitud del movimiento de la membrana basilar (ahora hacia abajo) y el volumen del espacio subtectorial. Este último efecto resulta en el cambio en el sentido del flujo de endolinfa, la cual vuelve a deflectar los estereocilios de las células internas (ahora en sentido opuesto) reforzando las señales eléctricas que serán transmitidas al cerebro por los terminales aferentes.

Las células sensoriales, también conocidas como “células pilosas” (Kalinec, en Eynard et al., 2016), son particularmente vulnerables al daño causado por la exposición al ruido debido a sus delicadas estructuras y los mecanismos en los cuales participan. La exposición prolongada a sonidos fuertes, especialmente a volúmenes altos, puede causar trauma mecánico y llevar al daño y/o muerte de estas delicadas células sensoriales.

Hay dos tipos de células sensoriales (**Figuras N° 1 y 2**): las externas (células motoras capaces de cambiar su longitud amplificando más de 100 veces la vibración del órgano de Corti inducida por el sonido) y las internas (que transducen las ondas mecánicas en señales eléctricas y las envían al tronco encefálico). Aunque las células sensoriales internas son las reales células auditivas, las externas son importantes porque están en el corazón del mecanismo de amplificación coclear. Sin la amplificación que ellas proporcionan, sólo los sonidos con intensidades superiores a 120 dB serían detectados por las células sensoriales internas, pero sonidos de esta intensidad podrían desgarrar el órgano de Corti induciendo sordera. Además, las células sensoriales externas son capaces de proteger las internas regulando activamente la ganancia del proceso de amplificación.

Brevemente, el proceso de amplificación coclear puede describirse como consistente en 3 pasos (**Figura N° 2**) (Kalinec, en Eynard et al., 2016):

1) Ambas células sensoriales, las internas y las externas, tienen estereocilios (proyecciones de su membrana plasmática similares a pelos) en su región apical interconectados por enlaces de proteínas llamados “filamentos apicales” (*tip-links*) (Kalinec, en Eynard et al., 2016). Cuando las ondas sonoras entran en la cóclea, los estereocilios de las células sensoriales externas se deflectan

a la misma frecuencia del sonido, causando hiperpolarización o despolarización eléctrica de la célula debido a la apertura y cierre mecánicos, respectivamente, de canales iónicos en la membrana plasmática de la célula cerca del sitio de unión de los filamentos apicales (**Figura N° 2**).

2) El flujo de iones (principalmente potasio) a través de estos canales iónicos desencadena una respuesta electromecánica única: las células sensoriales externas cambian su longitud, con la despolarización resultando en el acortamiento de las células (**Figura N° 2b**) y la hiperpolarización en el alargamiento de las mismas (**Figura N° 2c**).

Dado que los extremos de los estereocilios más altos de las células sensoriales externas están embebidos en la membrana tectoria (**Figura N° 2a**), la electromotilidad de las células sensoriales externas induce el movimiento hacia arriba y abajo de esta masiva estructura gelatinosa, creando un flujo de endolinfa (que llena el espacio subtectorial) suficiente para deflectar los haces de estereocilios de las células sensoriales internas. (que **no** están conectados a la membrana tectoria. (**Figura N° 2**), generando las señales electroquímicas que se transmitirán al cerebro a través de los terminales aferentes (**Figura N° 2**).

3) Los ruidos de alta intensidad son capaces de generar fuertes fuerzas mecánicas dentro de la cóclea. Estas fuerzas mecánicas, a su vez, pueden causar un movimiento excesivo de los estereocilios de las células sensoriales externas, llevando al estiramiento extremo (incluso a la ruptura) de los filamentos apicales, con el consecuente daño irreversible a estas células sensoriales.

Para prevenir esta situación, el sistema auditivo tiene un mecanismo incorporado de protección de las células sensoriales (Maison et al., 2013). En caso de estimulación sonora de alta intensidad, el cerebro activa un mecanismo de retroalimentación negativa basado en la liberación del neurotransmisor acetilcolina (ACh) por los terminales eferentes que inervan las células sensoriales externas. ACh se une a receptores especiales en la membrana de las células sensoriales externas, generando señales que disminuyen la amplitud de sus cambios en longitud, es decir, la ganancia del mecanismo de amplificación coclear, protegiendo tanto a las células sensoriales externas como a las internas.

El mecanismo de amplificación coclear es omnipresente en la vida diaria, y sus efectos pueden ser claramente identificados si se presta atención. Por ejemplo, durante la noche o cuando se reposa en un entorno de bajo ruido, se escuchan sonidos que serían inaudibles en otras circunstancias. Esto es así porque aumenta la “ganancia” del proceso de amplificación coclear. Por otro lado, en una fiesta, restaurantes u otra situación de alto ruido ambiental, aún ruidos fuertes pueden pasar desapercibidos “tapados” por una disminución en la ganancia de la amplificación.

Paradójicamente, este mecanismo biológico de protección coclear por retroalimentación negativa es responsable en gran medida de los problemas auditivos asociados al uso de auriculares. La mayoría de las personas, sobre todo los jóvenes, gustan escuchar música a volúmenes relativamente elevados (Muchnik et al., 2012; Portnuff et al., 2011). Así, el usuario de auriculares selecciona por lo general un volumen inicial alto. Sin embargo, luego de unos pocos minutos, el mecanismo de protección coclear libera ACh para proteger más eficientemente las células sensoriales. Entonces la ganancia del amplificador coclear (amplitud de los cambios en longitud de las células sensoriales externas) disminuye, y el volumen del sonido provisto por los auriculares es ahora menos satisfactorio. Consecuentemente, y de una manera casi automática, las

personas incrementan el volumen del sistema de audio de manera que la música “suene como antes”, y todo el proceso vuelve a empezar. Sin embargo, como el rango de ajuste del mecanismo de protección coclear es limitado, llega un momento donde la ganancia de la amplificación coclear no puede ya ser modificada. Desafortunadamente, mientras que los usuarios de los auriculares se sienten finalmente cómodos con el volumen del sonido, las células sensoriales trabajan al límite y, si esta situación se mantiene por un período considerable, algunas de ellas sufren daños irreparables. Esta conducta, repetida día tras día, mes tras mes, lleva a la degeneración y muerte de muchas células sensoriales externas y, consecuentemente, a una sordera progresiva (Noise-Related Hearing Loss/NRHL) que puede llegar a ser total en unos pocos años (Kalinec, en Eynard et al., 2016).

## NRHL - Pérdida auditiva relacionada con el ruido

NRHL (*Noise-Related Hearing Loss*) es un tipo de discapacidad auditiva que ocurre debido a la exposición a sonidos o ruidos fuertes. Es una de las formas más comunes de pérdida auditiva prevenible y es causada por daños en componentes del sistema auditivo, incluidas las células sensoriales cocleares, las vías neuronales y las conexiones sinápticas. Dado que la única diferencia entre “sonido” y “ruido” es la falta de armonía en el segundo, y que “ruido” también puede ser definido como “sonido no querido”, en este artículo se usaran ambos términos indistintamente.

Las células sensoriales y las sinapsis en el órgano de Corti son particularmente vulnerables al daño inducido por el ruido debido a su naturaleza delicada y especializada. Más aún, dado que las células sensoriales y las sinapsis tienen capacidades regenerativas limitadas en los seres humanos, el daño incurrido por la exposición al ruido es, a menudo, permanente. La exposición prolongada a ruidos intensos también desencadena respuestas inflamatorias en el sistema auditivo. Esto puede conducir a cambios en el patrón de conectividad entre las neuronas de la vía auditiva, disfunción sináptica, degeneración y muerte celular, lo que lleva a una reducción de la sensibilidad a ciertas frecuencias, la percepción distorsionada del sonido e incluso la pérdida completa de la audición.

El riesgo de padecer y de desarrollar NRHL está influenciado por varios factores claves, incluida la intensidad (volumen), la duración de la exposición, y el espectro (rango) de frecuencias del sonido. El daño al sistema auditivo está determinado por la interacción de estos factores. Es importante destacar que los efectos de NRHL suelen ser acumulativos, lo que significa que cada exposición a sonidos fuertes incrementa el daño ocurrido con anterioridad.

Se explora a continuación el papel de cada factor en la generación de NRHL:

**-Intensidad:** La intensidad del sonido se mide en decibelios (dB) y representa su volumen. El riesgo de NRHL aumenta a medida que aumenta la intensidad. La relación entre la intensidad y la NRHL no es lineal: pequeños aumentos en intensidad pueden conducir a aumentos significativos en el potencial de daño. La regla general es que el riesgo de NRHL aumenta con la exposición a sonidos de 85 dB o más.

-Nivel umbral: El umbral de dolor en los seres humanos es de alrededor de 130 dB, y los ruidos por encima de este nivel causan daños inmediatos. Sin embargo, como mencionado en el punto anterior, aún sonidos de intensidad significativamente más baja pueden causar daños con el tiempo. Por ejemplo, la exposición a sonidos de 85 dB durante un período prolongado (8 horas o más) resulta en una exposición que puede causar daños irreparables al sistema auditivo.

-Duración: Cuanto mayor sea el tiempo de exposición a ruidos fuertes, mayor será el riesgo de NRHL. La exposición prolongada a sonidos moderadamente fuertes, incluso si están por debajo del umbral del dolor, puede provocar daños acumulativos en el sistema auditivo. De hecho, existe una relación inversa entre intensidad y duración. Los niveles de intensidad más altos pueden causar daños más rápidamente, lo que hace que tiempos de exposición más cortos puedan conducir a NRHL. Por el contrario, los niveles de intensidad más bajos pueden requerir tiempos de exposición más largos para causar daños. La "dosis" de exposición al ruido se calcula combinando intensidad y duración. Cuanto mayor sea la dosis, mayor será el riesgo de NRHL.

-Espectro de frecuencia: El "espectro de frecuencia" se refiere a la distribución de diferentes frecuencias dentro del sonido. Dado que diferentes partes de la cóclea son sensibles a diferentes rangos de frecuencia, la exposición a ruidos con un amplio rango de frecuencias puede causar daños generalizados, mientras que la exposición a frecuencias específicas puede resultar en daños localizados sólo en ciertas partes de la cóclea. Por ejemplo, la exposición al ruido a menudo conduce a una caída característica en la sensibilidad alrededor de 2-4 kHz, conocida como la "muesca espectral". Daños en esta región son particularmente importantes porque corresponden al rango de frecuencias más usadas en la comunicación humana. Además, el ruido con contenido prominente de muy altas o muy bajas frecuencias es conocido de tener efectos particularmente dañinos en el oído interno.

En resumen, el desarrollo de NRHL es una interacción compleja entre la intensidad, la duración y el espectro de frecuencia del ruido. Las ráfagas cortas de sonidos extremadamente fuertes pueden causar daños inmediatos, pero incluso la exposición prolongada a sonidos moderadamente fuertes puede provocar daños acumulativos con el tiempo. El espectro de frecuencias determina qué partes de la cóclea son las más afectadas. Un ruido con un espectro de frecuencia que coincide con la sensibilidad de la audición humana puede tener un efecto más pronunciado en las estructuras auditivas.

## Estrés

El estrés ha sido definido como "un estado de homeostasis amenazada por un factor fisiológico, psicológico, o ambiental" (Liu et al., 2017). Los eventos estresantes engendran múltiples alteraciones neuroquímicas, neurotransmisoras y hormonales. Cuando los estímulos de estrés están bajo control, el cuerpo responde activando principalmente el sistema nervioso simpático (SNS) y el eje hipotalámico-pituitario-adrenal (HPA), quienes liberan mediadores químicos protectores. Sin embargo, el estrés severo o prolongado (crónico) resulta en un mayor riesgo de trastornos físicos y psiquiátricos. Mientras que las enfermedades más comunes relacionadas con el estrés crónico son las cardiovasculares (hipertensión y aterosclerosis), metabólicas (diabetes y

enfermedad del hígado graso no alcohólico), trastornos sicóticos y neurodegenerativos (depresión, Alzheimer, y Parkinson), y cáncer (Cohen et al., 2007), es importante destacar que se ha demostrado una asociación directa entre el estrés crónico y la salud auditiva (Canlon et al., 2013).

## Estrés e Inflamación

El estrés es un modulador bien establecido de la respuesta inmune y la inflamación (Cohen et al., 2012). La interacción entre el eje HPA y las células inmunes conduce a la liberación de glucocorticoides (GC), principalmente cortisol (Chrousos, 1995; Tsigos y Chrousos, 2002), una hormona con propiedades anti-inflamatorias en humanos. A nivel fisiológico, el cortisol tiene efectos inmunosupresores y antiinflamatorios y puede modular la producción de una variedad de citoquinas (Sorrells y Sapolsky, 2007). Sin embargo, sometidas a estrés crónico, las células inmunes pueden desarrollar resistencia a los GC, haciéndolas menos sensibles al cortisol y, por lo tanto, promoviendo respuestas inflamatorias crónicas (Cohen et al., 2012). Por otro lado, la activación del SNS por el estrés lleva a la liberación de catecolaminas, que son capaces de modular las respuestas inmunes (Glaser y Kiecolt-Glaser, 2005). Esta modulación puede influir en los procesos inflamatorios y posiblemente en la acción o producción de mediadores pro-resolución inflamatoria en el oído. La sinergia entre el estrés crónico y la inflamación puede retrasar potencialmente la resolución de las afecciones inflamatorias en el oído, prolongando así los síntomas e incrementando sus riesgos.

## Estrés y Citoquinas

Las citoquinas son pequeñas proteínas que participan en la regulación de diferentes procesos, tanto normales como patológicos, incluida la inflamación. Varias citoquinas con propiedades anti-inflamatorias, tales como interleukina-10 (IL-10), factor de crecimiento transformante beta (TGF- $\beta$ ) e interleukina-4 (IL-4) son bien conocidas (O'Garra y Vieira, 2004). Estas citoquinas actúan suprimiendo respuestas pro-inflamatorias, asegurando que la inflamación esté controlada y no resulte en daño tisular innecesario (Moore et al., 2001).

Diferentes estudios sugieren que el estrés influye en la producción de citoquinas. El estrés agudo, por ejemplo, aumenta la producción de IL-10, lo que sugiere un mecanismo potencial por el cual el estrés podría promover respuestas pro-inflamatorias (Wohleb et al., 2011). Del mismo modo, los niveles de TGF- $\beta$  están significativamente elevados en individuos que experimentan estrés psicológico (Liu et al., 2017).

El estrés crónico, sin embargo, tiene diferentes efectos que el estrés agudo. El mismo se ha asociado tanto con una disminución en la producción de citoquinas anti-inflamatorias como con un estado general de inflamación crónica de bajo grado (Miller et al., 2002). El estrés crónico también aumenta la producción y liberación de varias citoquinas pro-inflamatorias, incluidas la proteína C reactiva (PCR), IL-6, TNF $\alpha$ , IL-1 $\beta$  y NF-kB (Miller et al., 2009). Aún los GC tendrían un impacto pro-inflamatorio en el caso de estrés crónico, incrementando la activación del sistema inmunológico innato (Busillo et al., 2011; Elenkov, 2008). Por ejemplo, se ha comunicado que los GC mejoran la expresión y la función del inflammasoma NLRP3, plataforma multimolecular que impulsa la maduración y secreción de factores pro-inflamatorios (Schroder y Tschopp, 2010).

Esta paradoja puede surgir porque el estrés crónico puede desensibilizar los receptores de las células inmunes a sus ligandos, los GC, reduciendo así su capacidad de respuesta a las señales anti-inflamatorias (Cohen et al., 2012). De tal manera, si bien la activación repentina y breve del eje HPA puede ser protectora, la activación prolongada debida al estrés crónico puede agravar la inflamación sistémica, lo que complica aún más la interpretación de su papel en los problemas de salud relacionados con el estrés (Pace et al., 2006).

Además de la inflamación periférica, la inflamación central, es decir, la neuroinflamación, también ha sido asociada con el estrés (García-Bueno et al., 2008; Munhoz et al., 2008). Se detectaron citoquinas pro-inflamatorias elevadas, aumento de la activación de la microglía y acumulación de monocitos y macrófagos de origen periférico en el cerebro en individuos sometidos a estrés psicológico y estrés crónico (Johnson et al., 2005; Frank et al., 2007). El aumento de los macrófagos cerebrales y los monocitos circulantes contribuyen a elevar la síntesis y liberación de las citoquinas pro-inflamatorias IL-1 $\beta$ , TNF $\alpha$ , y IL-6 en el cerebro (Wohleb y Delpech, 2017). Esta inflamación cerebral interna puede contribuir a enfermedades neurodegenerativas y trastornos del estado de ánimo, en especial, depresión.

La de por sí compleja interfaz entre el estrés y el sistema inmunológico a nivel del eje HPA, se ve aún más complicada por la simultánea activación del eje intestino-cerebro. El estrés crónico afecta la composición de la microbiota intestinal, y estos cambios microbianos pueden influir en el sistema inmunológico, particularmente en la promoción de la inflamación. La disbiosis resultante, una pérdida de la homeostasis en la microbiota intestinal, puede perturbar la permeabilidad del revestimiento intestinal, permitiendo que las moléculas pro-inflamatorias entren en la circulación sistémica más fácilmente. (Foster et al., 2017; Oberto y Defagó, 2022; Rovasio, 2022; Serrano-Miranda, 2022)

En conclusión, la activación tanto de los mecanismos pro-inflamatorios como de los anti-inflamatorios dependerá del tipo y la intensidad de los factores estresantes. El estrés crónico, en particular, sería capaz de orquestar una compleja interacción entre el sistema inmunológico y varias vías fisiológicas y psicológicas, promoviendo la inflamación e incrementando los riesgos de pérdida de la salud auditiva (Cólica, 2021).

## Estrés, Inflamación y Depresión

La hipótesis de que la activación de la respuesta inmune inflamatoria debida a estrés, particularmente la síntesis de citoquinas, podría ser un factor importante en la generación y desarrollo de la depresión fue propuesta hace más de 30 años y corroborada posteriormente (Smith, 1991; Bottaccioli y Bottaccioli, 2023). La activación del eje HPA y la hipercortisolemia que se observan a menudo en pacientes deprimidos pueden representar un aumento de las hormonas liberadoras de corticotrofina, también conocidas como las hormonas del estrés, y secreción de la hormona adrenocorticotrófica (Capuron et al., 2003). Además, el estrés también lleva a la liberación de los principales neurotransmisores en el SNS, la norepinefrina (NE) y el neuropéptido Y (NPY), los que podrían regular aún más las respuestas inmunes e inflamatorias (Glaser y Kiecolt-Glaser, 2005). Por ejemplo, se ha reportado que la NE promueve la secreción de factores inflamatorios al aumentar la fosforilación de proteínas quinasas activadas por mitógenos (MAPKs) (Bellinger et al., 2008; Huang et al., 2012; Zhou et al., 2008). Por otro lado, se ha demostrado que las vías MAPKs aumentan la actividad de los transportadores de membrana de serotonina, el neurotransmisor más importante asociado con la depresión (Zhu et al., 2006).

Así, el estrés puede facilitar el desarrollo de un comportamiento depresivo al promover la expresión de citoquinas inflamatorias (Norman et al., 2010).

## Estrés, NRHL, e Inflamación en el Oído

El oído es susceptible a respuestas inflamatorias debido a diversas causas, desde infecciones hasta traumatismos. La inflamación es una respuesta adaptativa normal dirigida a restaurar la funcionalidad del tejido y la homeostasis después de una infección, lesión tisular e incluso estrés en condiciones estériles y suprimirlo podría tener consecuencias negativas no deseadas. Por lo tanto, un enfoque apropiado para prevenir o mejorar NRHL debe implicar mejorar la resolución del proceso inflamatorio en la cóclea en lugar de inhibir este fenómeno.

La resolución de la inflamación es un proceso activo, altamente controlado y coordinado por la acción de mediadores pro-resolución especializados, tales como lipoxinas, resolvinas, protectinas y maresinas, capaces de terminar activamente la inflamación e iniciar la reparación de tejidos y órganos, retornándolos a su estado de referencia (Kalinec et al., 2017). Los mediadores pro-resolución especializados no solo trabajan en las respuestas inflamatorias, sino que también tienen funciones importantes en la defensa del huésped, el dolor, la protección de órganos y la remodelación de tejidos.

Varios genes y proteínas relacionados con la inflamación han sido implicados en la respuesta coclear al ruido (Fujioka et al., 2006; Gratton et al., 2011; Kirkegaard et al., 2006). Por ejemplo, se ha demostrado que el *etanercept*, un inhibidor de TNF- $\alpha$ , reduce los cambios de umbral inducidos por el ruido en animales (Wang et al., 2003), y que un anticuerpo anti-receptor de IL-6 protege a los ratones de NRHL (Wakabayashi et al., 2010). También se ha demostrado que la dexametasona, glucocorticoide conocido como agente anti-inflamatorio y pro-resolución, reduce la pérdida de audición en pacientes después de la exposición al ruido (Harrop-Jones et al., 2016). Sin embargo, los mecanismos moleculares y el papel de la inflamación en el desarrollo de la lesión coclear aún no han sido dilucidados.

La exposición al ruido también puede conducir a la degeneración de subconjuntos específicos de las terminales nerviosas en el oído sin afectar los umbrales de audición (Kujawa y Liberman, 2009). El daño de las terminales sinápticas en las células sensoriales, conocida como sinaptopatía coclear, podría ser el evento inicial primario en la cascada degenerativa observada después del ruido (Hickox et al., 2017; Liberman y Kujawa, 2017).

## Asociación Entre el Uso de Auriculares, Sordera y Estrés

Los auriculares se han vuelto omnipresentes en la sociedad moderna, ofreciendo a los usuarios la posibilidad de sumergirse en música, podcasts y otras experiencias de audio, independientemente de su entorno. Los auriculares con cancelación de ruido, en particular, pueden ser particularmente beneficiosos. Al proporcionar un escudo contra el ruido ambiental, estos auriculares pueden mejorar el rendimiento cognitivo y reducir el estrés en entornos ruidosos. Además, escuchar música se ha relacionado tradicionalmente con mejoría del estado de ánimo y reducción del estrés



(Thoma et al., 2013). Dado que los auriculares proporcionan una experiencia musical más inmersiva, podrían amplificar estos efectos positivos. La musicoterapia también se ha propuesto como un tratamiento potencial para la depresión y la ansiedad (Maratos et al., 2008), lo que sugiere que escuchar música personal a través de auriculares podría tener beneficios terapéuticos similares. El uso de auriculares también puede tener un impacto positivo en los niveles de ansiedad. Un reciente estudio (Jespersen et al., 2019) sugiere que escuchar música individualizada a través de auriculares podría conducir a niveles reducidos de ansiedad en pacientes sometidos a cirugía, lo que implica un posible efecto ansiolítico de las experiencias auditivas inmersivas.

Sin embargo, el problema tiene dos caras y, paradójicamente, el uso excesivo de auriculares se ha relacionado con un aumento del estrés, la ansiedad y la disminución del bienestar (Basner et al., 2014). Este uso excesivo de auriculares puede verse como una forma de escapismo, lo que puede indicar estrés o ansiedad subyacentes. El estrés, sea cual sea su origen, impulsa a las personas a adoptar mecanismos de afrontamiento. Mientras que algunas personas pueden recurrir a estrategias de afrontamiento saludables, tales como buscar apoyo social o participar en técnicas de relajación, otras pueden adoptar comportamientos desadaptativos, incluida una mayor dependencia del uso de auriculares como medio de escape. La preferencia por la soledad facilitada por el uso de auriculares podría reflejar un mecanismo de afrontamiento defectuoso o un comportamiento de evitación. Además, la dependencia excesiva de los auriculares podría conducir al aislamiento social, que se ha asociado con mayores niveles de depresión y disminución de la calidad de vida (Hawkley y Cacioppo, 2010).

El efecto del estrés sobre la salud auditiva también refleja una interacción compleja influenciada tanto por factores psicológicos como fisiológicos. Así como la exposición prolongada a altos niveles de sonido lleva a una pérdida auditiva neurosensorial irreversible asociada con el daño a las células sensoriales dentro de la cóclea, la exposición constante a la música y el contenido de audio puede contribuir a la sobrecarga sensorial, lo que induce fatiga mental y tensión cognitiva. Más aún, la discapacidad auditiva resultante del uso prolongado de auriculares contribuye al desarrollo de estrés e incluso depresión, aislamiento social, dificultades de comunicación y reducción de la calidad de vida de los individuos.

Esta relación paradójica entre el estrés y los mecanismos de afrontamiento puede perpetuar un ciclo negativo para la salud general de los individuos. El uso intensivo de auriculares llevaría a una exacerbación de los problemas auditivos y psicológicos; estos, a su vez, tenderían a incrementar el uso de audífonos como estrategia de aislamiento del entorno social, lo cual aumentaría nuevamente los problemas auditivos y psicológicos, reiniciando el ciclo malsano.

Se puede concluir que, si bien los auriculares pueden ofrecer beneficios terapéuticos a través de la música y proteger contra el ruido ambiental, el uso excesivo puede ser indicativo de desadaptación o provocar aislamiento social, estrés y problemas de audición. Lograr un equilibrio y ser consciente de las razones y la duración del uso de auriculares es crucial.

## **Conclusión: Uso Recreativo de Auriculares, Riesgos Auditivos e Impacto Social**

Se sabe que el uso recreativo de auriculares, especialmente en entornos ruidosos donde la necesidad de aumentar el volumen es común, contribuye al desarrollo de NRHL. Este riesgo se ve exacerbado por la naturaleza inmersiva de la escucha a través de auriculares, que aísla al oyente

de los sonidos ambientales. Las personas pueden no ser conscientes de su entorno y los riesgos potenciales para su audición. Además, la conveniencia y la portabilidad de los dispositivos de audio personales fomentan períodos de escucha prolongados, lo que aumenta la exposición acumulativa a sonidos fuertes. En adición, el uso recreativo de auriculares ha llevado a un cambio en el comportamiento social. A menudo, los espacios públicos están llenos de personas absortas en sus experiencias personales de audio. Esta tendencia incrementa la preocupación no solo por la salud auditiva de estas personas sino por su aislamiento social y la disminución de su conciencia situacional, con posibles graves consecuencias a largo plazo a su salud física y mental.

Así, promover prácticas de escucha seguras puede ser crucial para preservar la salud auditiva y psicológica en la era de los dispositivos de audio personales. Las campañas educativas enfatizan la regla 60/60: escuchar al 60% del volumen máximo durante no más de 60 minutos al día. La implementación de limitadores de volumen en los dispositivos y el uso de auriculares con cancelación de ruido o aislamiento también pueden ayudar a mitigar los riesgos. Tomar descansos regulares y usar aplicaciones que monitorean la exposición al sonido puede crear conciencia sobre los hábitos de escucha seguros.

Se espera que, investigando la intrincada interacción entre los aspectos multifacéticos de la pérdida auditiva inducida por ruido y los cambios sociales y de comportamiento catalizados por las nuevas tecnologías de audio personal, se podrá arribar a un compromiso responsable y consciente entre el uso de auriculares y nuestra salud auditiva y emocional.

## Bibliografía

- Basner, M., Babisch, W., Davis, A., Brink, M., Clark, C., Janssen, S. y Stansfeld, S. (2014). Auditory and non-auditory effects of noise on health. *Lancet (London, England)*, 383(9925), 1325–1332. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)61613-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)61613-X)
- Bellinger, D. L., Millar, B. A., Perez, S., Carter, J., Wood, C., ThyagaRajan, S., Molinaro, C., Lubahn, C. y Lorton, D. (2008). Sympathetic modulation of immunity: relevance to disease. *Cellular immunology*, 252(1-2), 27–56. <https://doi.org/10.1016/j.cellimm.2007.09.005>
- Bottaccioli, A. G., Bottaccioli, F. y Pinelatinoamericana (2023). Los estados psíquicos se traducen en moléculas biológicas: las consecuencias para la medicina y la psicología. *Pinelatinoamericana*, 3(1), 54–89. <https://revistas.unc.edu.ar/index.php/pinelatam/article/view/40624>
- Busillo, J. M., Azzam, K. M. y Cidlowski, J. A. (2011). Glucocorticoids sensitize the innate immune system through regulation of the NLRP3 inflammasome. *The Journal of biological chemistry*, 286(44), 38703–38713. <https://doi.org/10.1074/jbc.M111.275370>
- Canlon, B., Theorell, T. y Hasson, D. (2013). Associations between stress and hearing problems in humans. *Hearing research*, 295, 9–15. <https://doi.org/10.1016/j.heares.2012.08.015>
- Capuron, L., Raison, C. L., Musselman, D. L., Lawson, D. H., Nemeroff, C. B. y Miller, A. H. (2003). Association of exaggerated HPA axis response to the initial injection of interferon-alpha with development of depression during interferon-alpha therapy. *The American journal of psychiatry*, 160(7), 1342–1345. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.160.7.1342>
- Chrousos G. P. (1995). The hypothalamic-pituitary-adrenal axis and immune-mediated inflammation. *The New England journal of medicine*, 332(20), 1351–1362. <https://doi.org/10.1056/NEJM199505183322008>
- Cohen, S., Janicki-Deverts, D. y Miller, G. E. (2007). Psychological stress and disease. *JAMA*,

- 298(14), 1685–1687.  
<https://doi.org/10.1001/jama.298.14.1685>
- Cohen, S., Janicki-Deverts, D., Doyle, W. J., Miller, G. E., Frank, E., Rabin, B. S. y Turner, R. B. (2012). Chronic stress, glucocorticoid receptor resistance, inflammation, and disease risk. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 109(16), 5995–5999.  
<https://doi.org/10.1073/pnas.1118355109>
- Cólica, P. R. (2021). Conductas emocionales y estrés. *Pinelatioamericana*, 1(1), 12–17.  
<https://revistas.unc.edu.ar/index.php/pinelatam/article/view/36036>
- Du Gay, P. (1997). *Doing Cultural Studies: The Story of the Sony Walkman*. SAGE Publications.
- Elenkov I. J. (2008). Neurohormonal-cytokine interactions: implications for inflammation, common human diseases and well-being. *Neurochemistry international*, 52(1-2), 40–51.  
<https://doi.org/10.1016/j.neuint.2007.06.037>
- Foster, J. A., Rinaman, L. y Cryan, J. F. (2017). Stress & the gut-brain axis: Regulation by the microbiome. *Neurobiology of stress*, 7, 124–136.  
<https://doi.org/10.1016/j.ynstr.2017.03.001>
- Frank, M. G., Baratta, M. V., Sprunger, D. B., Watkins, L. R. y Maier, S. F. (2007). Microglia serve as a neuroimmune substrate for stress-induced potentiation of CNS pro-inflammatory cytokine responses. *Brain, behavior, and immunity*, 21(1), 47–59.  
<https://doi.org/10.1016/j.bbi.2006.03.005>
- Fujioka, M., Kanzaki, S., Okano, H. J., Masuda, M., Ogawa, K. y Okano, H. (2006). Proinflammatory cytokines expression in noise-induced damaged cochlea. *Journal of neuroscience research*, 83(4), 575–583.  
<https://doi.org/10.1002/jnr.20764>
- García-Bueno, B., Caso, J. R. y Leza, J. C. (2008). Stress as a neuroinflammatory condition in brain: damaging and protective mechanisms. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, 32(6), 1136–1151.  
<https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2008.04.001>
- Glaser, R. y Kiecolt-Glaser, J. K. (2005). Stress-induced immune dysfunction: implications for health. *Nature reviews. Immunology*, 5(3), 243–251.  
<https://doi.org/10.1038/nri1571>
- Gratton, M. A., Eleftheriadou, A., Garcia, J., Verduzco, E., Martin, G. K., Lonsbury-Martin, B. L. y Vázquez, A. E. (2011). Noise-induced changes in gene expression in the cochleae of mice differing in their susceptibility to noise damage. *Hearing research*, 277(1-2), 211–226.  
<https://doi.org/10.1016/j.heares.2010.12.014>
- Harrop-Jones, A., Wang, X., Fernandez, R., Dellamary, L., Ryan, A. F., LeBel, C. y Piu, F. (2016). The Sustained-Exposure Dexamethasone Formulation OTO-104 Offers Effective Protection against Noise-Induced Hearing Loss. *Audiology & neuro-otology*, 21(1), 12–21.  
<https://doi.org/10.1159/000441814>
- Hawkey, L. C. y Cacioppo, J. T. (2010). Loneliness matters: a theoretical and empirical review of consequences and mechanisms. *Annals of behavioral medicine: a publication of the Society of Behavioral Medicine*, 40(2), 218–227.  
<https://doi.org/10.1007/s12160-010-9210-8>
- Hickox, A. E., Larsen, E., Heinz, M. G., Shinobu, L. y Whitton, J. P. (2017). Translational issues in cochlear synaptopathy. *Hearing research*, 349, 164–171.  
<https://doi.org/10.1016/j.heares.2016.12.010>
- Huang, J. L., Zhang, Y. L., Wang, C. C., Zhou, J. R., Ma, Q., Wang, X., Shen, X. H. y Jiang, C. L. (2012). Enhanced phosphorylation of MAPKs by NE promotes TNF- $\alpha$  production by macrophage through  $\alpha$  adrenergic receptor. *Inflammation*, 35(2), 527–534.  
<https://doi.org/10.1007/s10753-011-9342-4>
- Jespersen, K. V., Otto, M., Kringelbach, M., Van Someren, E. y Vuust, P. (2019). A randomized controlled trial of bedtime music for insomnia disorder. *Journal of sleep research*, 28(4), e12817.  
<https://doi.org/10.1111/jsr.12817>
- Johnson, J. D., Campisi, J., Sharkey, C. M., Kennedy, S. L., Nickerson, M., Greenwood, B. N. y Fleshner, M. (2005). Catecholamines mediate stress-induced increases in peripheral and central inflammatory cytokines. *Neuroscience*, 135(4), 1295–1307.  
<https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2005.06.090>
- Kalinec F. (2016). El movimiento celular en la sintonía fina del oído..., y las bases moleculares de la “sordera causada por los iPods”. En A. R. Eynard., M. A. Valentich y R. A. Rovasio. *Histología y Embriología Humanas - Bases*

- Celulares y Moleculares* (ed., 5a Revisada Edición, pp. 469-476). Ed. Médica Panamericana.
- Kalinec, G. M., Lomberk, G., Urrutia, R. A. y Kalinec, F. (2017). Resolution of Cochlear Inflammation: Novel Target for Preventing or Ameliorating Drug-, Noise- and Age-related Hearing Loss. *Frontiers in cellular neuroscience*, 11, 192. <https://doi.org/10.3389/fncel.2017.00192>
- Kirkegaard, M., Murai, N., Risling, M., Suneson, A., Järleback, L. y Ulfendahl, M. (2006). Differential gene expression in the rat cochlea after exposure to impulse noise. *Neuroscience*, 142(2), 425–435. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2006.06.037>
- Kujawa, S. G. y Liberman, M. C. (2009). Adding insult to injury: cochlear nerve degeneration after "temporary" noise-induced hearing loss. *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience*, 29(45), 14077–14085. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2845-09.2009>
- Liberman, M. C. y Kujawa, S. G. (2017). Cochlear synaptopathy in acquired sensorineural hearing loss: Manifestations and mechanisms. *Hearing research*, 349, 138–147. <https://doi.org/10.1016/j.heares.2017.01.003>
- Liu, Y. Z., Wang, Y. X. y Jiang, C. L. (2017). Inflammation: The Common Pathway of Stress-Related Diseases. *Frontiers in human neuroscience*, 11, 316. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2017.00316>
- Maison, S. F., Usubuchi, H. y Liberman, M. C. (2013). Efferent feedback minimizes cochlear neuropathy from moderate noise exposure. *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience*, 33(13), 5542–5552. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5027-12.2013>
- Maratos, A. S., Gold, C., Wang, X. y Crawford, M. J. (2008). Music therapy for depression. *The Cochrane database of systematic reviews*, (1), CD004517. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004517.pub2>
- Miller, A. H., Maletic, V. y Raison, C. L. (2009). Inflammation and its discontents: the role of cytokines in the pathophysiology of major depression. *Biological psychiatry*, 65(9), 732–741. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2008.11.029>
- Miller, G. E., Cohen, S. y Ritchey, A. K. (2002). Chronic psychological stress and the regulation of pro-inflammatory cytokines: a glucocorticoid-resistance model. *Health psychology: official journal of the Division of Health Psychology, American Psychological Association*, 21(6), 531–541. <https://doi.org/10.1037//0278-6133.21.6.531>
- Moore, K. W., de Waal Malefyt, R., Coffman, R. L. y O'Garra, A. (2001). Interleukin-10 and the interleukin-10 receptor. *Annual review of immunology*, 19, 683–765. <https://doi.org/10.1146/annurev.immunol.19.1.683>
- Muchnik, C., Amir, N., Shabtai, E. y Kaplan-Neeman, R. (2012). Preferred listening levels of personal listening devices in young teenagers: self reports and physical measurements. *International journal of audiology*, 51(4), 287–293. <https://doi.org/10.3109/14992027.2011.631590>
- Munhoz, C. D., García-Bueno, B., Madrigal, J. L., Lepsch, L. B., Scavone, C. y Leza, J. C. (2008). Stress-induced neuroinflammation: mechanisms and new pharmacological targets. *Brazilian journal of medical and biological research = Revista brasileira de pesquisas medicas e biologicas*, 41(12), 1037–1046. <https://doi.org/10.1590/s0100-879x2008001200001>
- Norman, G. J., Karelina, K., Zhang, N., Walton, J. C., Morris, J. S. y Devries, A. C. (2010). Stress and IL-1beta contribute to the development of depressive-like behavior following peripheral nerve injury. *Molecular psychiatry*, 15(4), 404–414. <https://doi.org/10.1038/mp.2009.91>
- Oberto, M. G. y Defagó, M. D. (2022). Implicancia de la dieta en la composición y variabilidad de la microbiota intestinal: sus efectos en la obesidad y ansiedad. *Pinelatinoamericana*, 2(2), 137–152. <https://revistas.unc.edu.ar/index.php/pinelatam/article/view/38373>
- O'Garra, A. y Vieira, P. (2004). Regulatory T cells and mechanisms of immune system control.

- Nature medicine*, 10(8), 801–805.  
<https://doi.org/10.1038/nm0804-801>
- Pace, T. W., Mletzko, T. C., Alagbe, O., Musselman, D. L., Nemeroff, C. B., Miller, A. H. y Heim, C. M. (2006). Increased stress-induced inflammatory responses in male patients with major depression and increased early life stress. *The American journal of psychiatry*, 163(9), 1630–1633.  
<https://doi.org/10.1176/ajp.2006.163.9.1630>
- Portnuff, C. D., Fligor, B. J. y Arehart, K. H. (2011). Teenage use of portable listening devices: a hazard to hearing?. *Journal of the American Academy of Audiology*, 22(10), 663–677. <https://doi.org/10.3766/jaaa.22.10.5>
- Rovasio, R. A. (2022). Diálogo entre la tripa y la mente. *Pinelatioamericana*, 2(3), 156–170.  
<https://revistas.unc.edu.ar/index.php/pinelatam/article/view/38630>
- Schroder, K. y Tschopp, J. (2010). The inflammasomes. *Cell*, 140(6), 821–832.  
<https://doi.org/10.1016/j.cell.2010.01.040>
- Serrano-Miranda, E. G. (2022). El intestino-microbiota en los ejes reguladores del metabolismo. *Pinelatioamericana*, 2(3), 225–239.  
<https://revistas.unc.edu.ar/index.php/pinelatam/article/view/38949>
- Smith R. S. (1991). The macrophage theory of depression. *Medical hypotheses*, 35(4), 298–306.  
[https://doi.org/10.1016/0306-9877\(91\)90272-z](https://doi.org/10.1016/0306-9877(91)90272-z)
- Sorrells, S. F. y Sapolsky, R. M. (2007). An inflammatory review of glucocorticoid actions in the CNS. *Brain, behavior, and immunity*, 21(3), 259–272.  
<https://doi.org/10.1016/j.bbi.2006.11.006>
- Thoma, M. V., La Marca, R., Brönnimann, R., Finkel, L., Ehlert, U. y Nater, U. M. (2013). The effect of music on the human stress response. *PloS one*, 8(8), e70156.  
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0070156>
- Tsigos, C. y Chrousos, G. P. (2002). Hypothalamic-pituitary-adrenal axis, neuroendocrine factors and stress. *Journal of psychosomatic research*, 53(4), 865–871.  
[https://doi.org/10.1016/s0022-3999\(02\)00429-4](https://doi.org/10.1016/s0022-3999(02)00429-4)
- Wakabayashi, K., Fujioka, M., Kanzaki, S., Okano, H. J., Shibata, S., Yamashita, D., Masuda, M., Mihara, M., Ohsugi, Y., Ogawa, K. y Okano, H. (2010). Blockade of interleukin-6 signaling suppressed cochlear inflammatory response and improved hearing impairment in noise-damaged mice cochlea. *Neuroscience research*, 66(4), 345–352.  
<https://doi.org/10.1016/j.neures.2009.12.008>
- Wang, J., Van De Water, T. R., Bonny, C., de Ribaupierre, F., Puel, J. L. y Zine, A. (2003). A peptide inhibitor of c-Jun N-terminal kinase protects against both aminoglycoside and acoustic trauma-induced auditory hair cell death and hearing loss. *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience*, 23(24), 8596–8607.  
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.23-24-08596.2003>
- Wohleb, E. S. y Delpech, J. C. (2017). Dynamic cross-talk between microglia and peripheral monocytes underlies stress-induced neuroinflammation and behavioral consequences. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry*, 79(Pt A), 40–48.  
<https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2016.04.013>
- Wohleb, E. S., Hanke, M. L., Corona, A. W., Powell, N. D., Stiner, L. M., Bailey, M. T., Nelson, R. J., Godbout, J. P. y Sheridan, J. F. (2011).  $\beta$ -Adrenergic receptor antagonism prevents anxiety-like behavior and microglial reactivity induced by repeated social defeat. *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience*, 31(17), 6277–6288.  
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0450-11.2011>
- Zhou, J. R., Xu, Z. y Jiang, C. L. (2008). Neuropeptide Y promotes TGF- $\beta$ 1 production in RAW264.7 cells by activating PI3K pathway via Y1 receptor. *Neuroscience bulletin*, 24(3), 155–159.  
<https://doi.org/10.1007/s12264-008-0130-6>
- Zhu, C. B., Blakely, R. D. y Hewlett, W. A. (2006). The proinflammatory cytokines interleukin-1 $\beta$  and tumor necrosis factor- $\alpha$  activate serotonin transporters. *Neuropsychopharmacology: official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 31(10), 2121–2131.  
<https://doi.org/10.1038/sj.npp.1301029>

**Limitaciones de responsabilidad:**

La responsabilidad de este trabajo es exclusivamente de los autores.

**Conflicto de interés:**

Ninguno

**Fuentes de apoyo:**

La presente revisión no contó con fuentes de financiación.

**Cesión de derechos:**

Los autores de este trabajo ceden el derecho de autores a la revista *Pinelatioamericana*.

**Contribución de los autores:**

Los autores han elaborado y participado en cada una de las etapas del manuscrito, se hacen públicamente responsables de su contenido y aprueban esta versión final.

## Implicancias del perfil genómico en la vulnerabilidad emocional: su potencial en la predicción y prevención de alteraciones de la salud mental

*Implicações do perfil genômico na vulnerabilidade emocional: seu potencial na previsão e prevenção de transtornos de saúde mental*

*Implications of the genomic profile on emotional vulnerability: its potential in the prediction and prevention of mental health disorders*

*María Victoria Cólica<sup>1</sup>.*

### Resumen:\*

Los estados de ánimo y las emociones forman parte de la experiencia consciente de todas las personas y pueden influir en las acciones que emprenden y en las decisiones que éstas toman. Y, al igual que todos los demás aspectos de la psicología, los estados de ánimo que se experimentan y las emociones que se sienten son producto de la interacción de neurotransmisores en el cerebro. Las neurociencias han identificado muchos factores diferentes que influyen en la probabilidad de experimentar determinados estados de ánimo y/o de vulnerabilidad emocional y la genómica aporta la identificación de marcadores que permiten determinar rasgos genéticos de riesgo o de susceptibilidad a patologías de índole psiquiátrica u emocionales, como la depresión y ansiedad.

Determinar los rasgos genéticos, establecer el perfil genómico evaluando polimorfismos asociados al bienestar emocional, conforman en conjunto una herramienta útil para la toma de decisiones para la predicción e implementación de estrategias de prevención, dirigidas y precisas, lo cual es hoy el objetivo del nuevo paradigma de la atención de la salud: la medicina predictiva, preventiva, personalizada

**Palabras Claves:** medicina de precisión; polimorfismos; vulnerabilidad emocional.

---

\* Se sugiere revisar el glosario, pues hay términos poco usuales y no muy conocidos, con acrónimos en idioma inglés

## Resumo:

O humor e as emoções fazem parte da experiência consciente de todas as pessoas e podem influenciar as ações que tomam e as decisões que tomam. E, como todos os outros aspectos da psicologia, os humores vivenciados e as emoções sentidas são o produto da interação de neurotransmissores no cérebro. As neurociências identificaram muitos fatores diferentes que influenciam a probabilidade de experimentar certos estados de espírito e/ou vulnerabilidade emocional, e a genômica fornece a definição de marcadores que permitem determinar traços genéticos de risco ou suscetibilidade a sofrer de patologias psiquiátricas ou emocionais, como depressão e ansiedade.

A determinação dos traços genéticos, estabelecendo o perfil genômico através da avaliação de polimorfismos associados ao bem-estar emocional, constituem uma ferramenta útil para a tomada de decisões para a previsão e aplicação de estratégias de prevenção orientadas e precisas, que é hoje o objetivo do novo paradigma dos cuidados de saúde: medicina preditiva, preventiva e personalizada.

**Palabras chave:** medicina de precisão; polimorfismos; vulnerabilidade emocional.

## Abstract:

Moods and emotions are part of the conscious experience of all people and may influence the actions they take and the decisions they make. Beside, like many other aspects of psychology, the moods experienced and the emotions felt are the result of the interaction of several neurotransmitters in the brain. Neurosciences have identified many different factors that influence the probability of experiencing certain states of mind and/or emotional vulnerability, and genomics provides the definition of markers that allow to identify genetic trends of risk or susceptibility to suffering from psychiatric or emotional pathologies such as depression and anxiety.

Determining genetic traits, establishing the genomic profile by evaluating polymorphisms associated with emotional well-being, constitute a useful tool for decision-making for the prediction and implementation of targeted and precise prevention strategies, which is today the goal of the new health care paradigm: predictive, preventive, personalised medicine.

**Keywords:** precision medicine; polymorphisms; emotional vulnerability.



1- Médica. Especialista en Genética Médica. Magister en Biología Molecular e Ingeniería Genética. Especialista Universitaria en Inmunología Clínica - Genix. Correo de contacto. [victoria.colica@genixar.com](mailto:victoria.colica@genixar.com)

**Fecha de Recepción:** 2023-08-28 **Aceptado:** 2024-02-18



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

© 2024 Pinelatinoamericana

## Introducción y propósito

La Medicina de Precisión (MP) se percibe como un nuevo paradigma en las Ciencias de la salud y representa un cambio relevante en las estrategias sanitarias de prevención, diagnóstico, tratamiento y seguimiento de enfermedades de manera individualizada. La *Coalición de Medicina Personalizada* define a la MP como campo en evolución en el que los médicos utilizan pruebas de diagnóstico molecular para determinar qué tratamientos médicos funcionarán mejor para cada paciente. Al combinar los datos de pruebas genómicas con el historial médico, las circunstancias emocionales, anímicas y los valores de una persona, los profesionales de la salud pueden desarrollar planes de tratamiento y prevención específicos. Puede definirse también la MP como la aplicación de datos genómicos y moleculares para estratificar a los pacientes y orientar mejor la prestación de atención médica, facilitando el descubrimiento y las pruebas clínicas de nuevas estrategias y ayudando a determinar la predisposición de una persona a una enfermedad o afección en particular (Cortes Generales. Senado de España, 2019). La MP ha tenido un gran impacto desde fines del siglo pasado, principalmente en el área de las enfermedades crónicas no transmisibles y enfermedades poco frecuentes, a través de la identificación molecular, de blancos terapéuticos, de biomarcadores de riesgo genético y de factores genéticos predictivos y pronósticos. Los marcadores genómicos determinados y determinables por diversas tecnologías incluyen modificaciones epigenéticas que influyen en la expresión de determinados genes y cambios en la secuencia de ADN que incluyen variantes deletéreas (o causantes de patologías) y polimorfismos o variantes benignas.

Una mutación, variante deletérea o variante patogénica es el cambio al azar en la secuencia de nucleótidos del ADN de un ser vivo que produce una variación en las características de éste y que puede o no transmitirse a la descendencia, según ocurran en células germinales o somáticas. Se presenta de manera espontánea o por la acción de mutágenos. Implican cambios o sustitución de bases, y deleciones e inserciones de nucleótidos en la secuencia de ADN que producen la alteración del producto génico (Lodish et al., 2005; National Human Genomic Research Institute, (s.f.).

Un polimorfismo genético se define como la variación ocurrida en un gen, o secuencia de ADN, proteína o cromosoma que no tienen efectos adversos sobre la proteína para la cual codifica, ni para el individuo y aparecen con alta frecuencia en la población general. El tipo de polimorfismo más común es el que afecta a un único par de bases (*single nucleotid polymorphism*, SNP). Es una variación en la secuencia de ADN que implica una sola base: adenina (A), timina (T), citosina (C) o guanina (G). Los SNPs son los polimorfismos genéticos más frecuentes y se considera que determinan gran parte de la variabilidad genética entre individuos. Se conocen varios millones de SNP repartidos por todos los cromosomas humanos, aproximadamente 1 cada 300-100 pares de bases. La frecuencia de un SNP en población general se sitúa por encima del 1% (NHGRI, (s.f.)). A la hora de denominar a estos polimorfismos, se ha adoptado una sistematización para identificar inequívocamente cada variante genética. Esta sistematización se basa en denominar a cada polimorfismo con un número de serie precedido por las letras *rs* («reference SNP») (Attia et al., 2014).

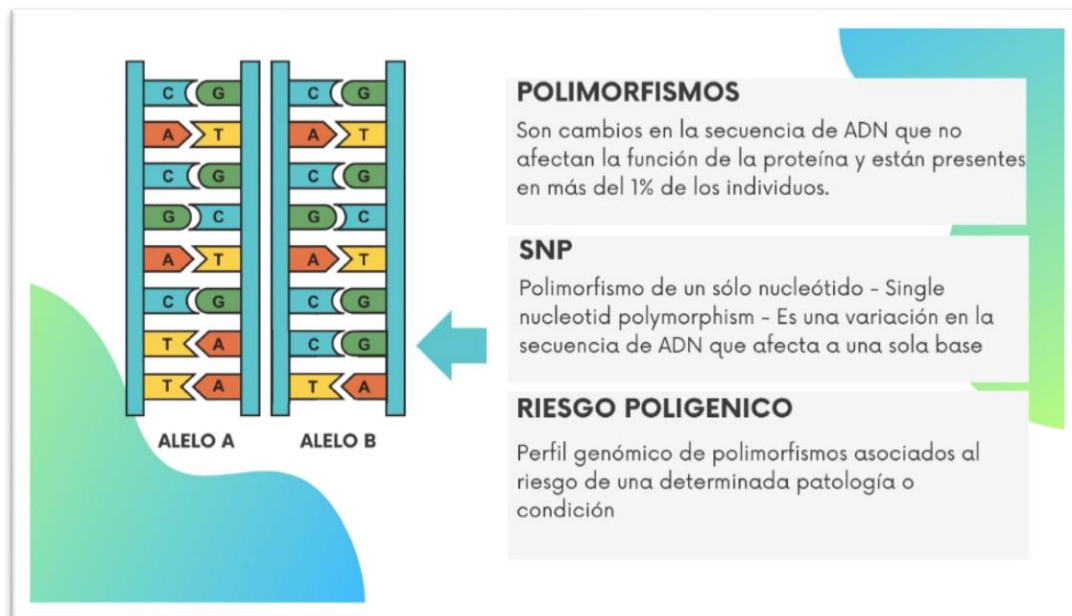


Figura N°1. Definición de Polimorfismo

Los estudios de asociación del genoma completo (*Whole Genome Sequencing, GWAS*) en grandes cohortes han tenido un éxito notable en la identificación de variantes genéticas y sus efectos. Un estudio de asociación del genoma completo (GWAS) es un enfoque de investigación que se emplea para identificar variantes genómicas asociadas estadísticamente con un riesgo de enfermedad o con un rasgo determinado. El método incluye un relevo del genoma de muchas personas en busca de variantes genómicas que sean más frecuentes en personas con una enfermedad o rasgo específicos en comparación con aquellos que no tienen la enfermedad, o el rasgo (NHGRI, (s.f.)). Actualmente se han realizado centenares de GWAS con fenotipos intermedios y fenotipos completos de enfermedades complejas y se han identificado los principales genes y sus correspondientes SNPs. Debido a los procedimientos empleados en la investigación científica, es necesario realizar un promedio de los datos de varios participantes para determinar el nivel de riesgo asociado a un SNP específico. No obstante, se desconoce el valor preciso de riesgo para cada individuo. Además, existen múltiples SNP que pueden influir en una misma característica o función, y algunos de ellos pueden aumentar el riesgo asociado, mientras que otros pueden reducirlo. Por ello, es importante considerar el análisis combinado de estos marcadores y establecer un *score* de riesgo.

La mayoría de las enfermedades comunes tiene un origen multifactorial, es decir, surgen como resultado de la interacción de múltiples variantes genéticas y diversos factores ambientales, razón por la cual no siguen patrones hereditarios mendelianos y se les denomina enfermedades "complejas" (Botstein y Risch, 2003). Los avances recientes en la identificación de SNP en

regiones codificantes y reguladoras de genes de interés, su validación funcional y el estudio de su profundo efecto fisiopatológico consecutivo a la sobreexpresión, subexpresión o expresión aberrante de un gen, abre un campo promisorio a la búsqueda de determinantes genéticos de afecciones de origen multifactorial (Hernández-Romano et al., 2009)

Las implicancias genómicas y proteómicas relacionadas a polimorfismos de riesgo en regiones exónicas o regulatorias de genes codificantes de proteínas involucradas en el proceso de inflamación crónica, así como en la patogenia de enfermedades de etiología multifactorial permiten hoy establecer perfiles moleculares personales. En este contexto, la neurogenómica, la nutrimetabólica, y la epigenómica, son campos emergentes de la investigación traslacional con un significativo rol en el conocimiento de la interacción entre hábitos alimentarios, el ejercicio y la salud y su impacto inflamatorio o antiinflamatorio, así como en la vulnerabilidad emocional de cada individuo.

El propósito de la presente revisión se centra en la definición de un conjunto de polimorfismos de éstos, o constituyentes *ómicos* de la salud mental, identificables y caracterizables por metodologías biomoleculares y su potencial utilidad en la práctica clínica.

## Discusión

### Antecedentes generales

La OMS define la salud mental como “*un estado de bienestar en el cual cada individuo desarrolla su potencial, puede afrontar las tensiones de la vida, puede trabajar de forma productiva y fructífera, y puede aportar algo a su comunidad*”. La salud mental incluye el bienestar emocional, psicológico y social. Afecta el pensamiento, sentimientos y acciones frente a la vida. También ayuda a determinar el manejo del estrés, las relaciones con los demás y la toma de decisiones. Muchos factores diferentes pueden afectar la salud mental, incluyendo antecedentes familiares, experiencias de la vida, estilo de vida, hábitos alimentarios, ejercicio, consumo de sustancias tóxicas, etc. y factores biológicos de naturaleza química, moleculares y genéticos.

Recientemente los fenómenos inflamatorios y su modulación están recibiendo gran atención dentro del área de la psiquiatría y salud mental. La inflamación es una respuesta de defensa natural del sistema inmunitario contra las agresiones ambientales, el estrés y lesiones diversas, pero las respuestas hiperinflamatorias e hipoinflamatorias crónicas pueden desencadenar enfermedades. Existe hoy consistente evidencia que explica 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 (Eynard, 2021; Bottaso, 2022; Das, 2022).

Estos efectos de la inflamación crónica en la salud mental y emocional se han demostrado en estos últimos años, describiendo los mecanismos implicados y sus consecuencias clínicas. Son ejemplo de ello, la determinación que la inflamación crónica puede ser la causa o un factor que contribuye en gran medida a la depresión (Almond, 2013). Y en otros casos, la inflamación crónica es causante, coadyuvante o retro alimentadora en muchos casos de ansiedad (Salim et al., 2012).

En pacientes psiquiátricos, por lo demás aparentemente sanos desde el punto de vista clínico, la predisposición genética puede interactuar con factores ambientales/de estilo de vida que contribuyen a la inflamación de bajo grado, incluidos patógenos (por ejemplo, infecciones latentes, disbiosis intestinal) y señales inflamatorias "estériles" que desencadenan respuestas inmunitarias innatas en ausencia de patógenos. Muchos de estos factores aumentan el riesgo de padecer enfermedades psiquiátricas y médicas en general, lo que sugiere la existencia de mecanismos fisiopatológicos comunes que explican las altas tasas de comorbilidad (Goldsmith et al., 2023).

Algunos de los marcadores inflamatorios más conocidos, como la homocisteína, el factor de necrosis tumoral alfa (TNF $\alpha$ ), la proteína C reactiva (PCR) y la interleucina (IL)-6, contribuyen a influir en los trastornos mentales. Niveles elevados séricos de proteína C reactiva (PCR), que se utiliza como índice inespecífico de inflamación sistémica, es una evidencia de una etiología inflamatoria como la esquizofrenia, y es un indicador de síntomas clínicos más graves (Effendi, 2018). Este marcador inflamatorio también aumenta en pacientes deprimidos. Las citoquinas proinflamatorias podrían inhibir la neurogénesis hipocámpal, lo que podría conducir a la reducción del volumen del hipocampo, que se observa en la depresión. Por otro lado, los síntomas de ansiedad se correlacionan con el aumento de los niveles de diversas citocinas. En particular, se observó un aumento de la inflamación crónica tanto en hombres como en mujeres padecientes de ansiedad de aparición más tardía (Effendi, 2018).

Sorprendentemente, muchos pacientes con depresión y/o ansiedad reciben tantos beneficios de los antiinflamatorios, como la aspirina y el ibuprofeno, como de los antidepresivos y ansiolíticos (Berk et al., 2013). Por ello, algunos investigadores creen que los antidepresivos ISRS (inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina) e IRSN (inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina) pueden ser más eficaces por sus propiedades antiinflamatorias que por su inhibición de la recaptación de neurotransmisores, como serotonina (Tynan et al., 2012). También se ha relacionado el trastorno obsesivo-compulsivo (TOC) con la inflamación cerebral (Attwells et al., 2017). Aunque se necesita mucha más investigación, es razonable pensar que los medicamentos antiinflamatorios pueden ser útiles en el tratamiento del TOC.

Dado los antecedentes anteriormente expuestos se propone en este artículo que existe un patrón individual con características genéticas determinadas que resultan en una mayor probabilidad de desarrollar estas patologías. Dada la evidencia discutida precedentemente, es importante detectar a aquellos individuos con factores genéticos predisponentes o puntuaciones de riesgo poligénico que muestren mayor probabilidad de desarrollar estas patologías, consideradas de causa multifactorial. Así, los factores genómicos como los polimorfismos moleculares genéticos pueden indicar el riesgo de desarrollar inflamación crónica y/o vulnerabilidad emocional.

## Riesgo poligénico de inflamación crónica

La inflamación es un proceso complejo que involucra diferentes mecanismos a nivel celular y molecular del sistema inmunológico. La inflamación crónica es un factor importante que desencadena diversas enfermedades consideradas multifactoriales y el estudio de marcadores genómicos es crucial para la comprensión de esta reacción y sus consecuencias.

Si bien las patologías inmunológicas y metabólicas se consideraban disciplinas distintas, hoy sabemos que se hallan muy relacionadas, habida cuenta que las vías metabólicas son claves para la funcionalidad del sistema inmune, sea en el contexto de procesos fisiológicos o en situaciones patológicas como la producida por la agresión microbiana. El desarrollo de una respuesta inmunitaria implica importantes cambios metabólicos, teniendo en cuenta las cantidades sustanciales de energía y moléculas implicadas (Bottaso, 2022).

Como se ha desarrollado en párrafos anteriores, este estado inflamatorio crónico es un factor de riesgo cardiometabólico y de otras condiciones que incluyen obesidad central, hipertensión, hiperglucemia y dislipidemia, alteraciones del ciclo circadiano, sueño y desórdenes neurobiológicos y psiquiátricos. Por tanto, el estudio de las variaciones genéticas del *inflamasona* (Furman et al., 2017), de las condiciones propias del sistema inmunológico, y de características genéticas del metabolismo permite predecir la respuesta inflamatoria de cada sujeto y cómo modificarla.

Algunos polimorfismos genéticos que han sido descritos hace unos años, permiten evaluar la capacidad de respuesta inflamatoria y se detallan en la Tabla 1 (Jin y Wang, 2003; Ruan et al., 2014). Corresponden a genes codificantes de mediadores de la inflamación como las interleuquinas; de reconocimiento de antígenos propios o externos, de moléculas intervinientes en el estrés oxidativo y de otros reguladores de la respuesta inmune. La tipificación de estos marcadores es factible en un laboratorio de biología molecular-clínica y permite identificar los genotipos proinflamatorios. La nutrigenómica y nutrimetabólica facilita hoy definir, además, perfiles moleculares basados en polimorfismos asociados a riesgo de dislipemias, obesidad, diabetes, la ingesta y metabolismo de determinados nutrientes que se suman a la determinación del riesgo genético a desarrollar enfermedades crónicas prevenibles.

La elaboración de perfiles inmunológicos exhaustivos implica múltiples plataformas tecnológicas que permiten encuadrar y observar una parte importante de la respuesta inmunitaria. Para ello, la sangre periférica se utiliza para estudiar las alteraciones del sistema inmunitario mediante una serie de técnicas, como la secuenciación de nueva generación (NGS), las micromatrices de genes y proteínas, la citometría de flujo multiparamétrica y la citometría de masas (CyTOF), el análisis multiplex de citocinas y quimiocinas con Luminex, y la metabolómica, que se basa en espectrometría de masa, ahora capaz de identificar cerca de mil metabolitos (Furman y Davis, 2015). Esto significa que en un futuro cercano, el perfil genético basado en polimorfismos será solo una de las herramientas posibles.

Tabla N° 1: Polimorfismos genéticos asociados a la respuesta inflamatoria

Inflamación	Gen	Referencia SNP
Mediadores de la inflamación	IL10	rs1800896
	IL10	rs1800872
	IL18	rs187238
	IL1A	rs1800587
	IL1B	rs1143634
	IL6	rs1800795
	IL6	rs1800796
	IL6	rs1800797
	TNFA	rs1800629
Funcionalidad del sistema inmune	IFH1	rs1990760
	IRF7	rs1131665
	TLR4	rs4986790
	IFNG	rs2430561
	IFNL3	rs8099917
	IFNL4	rs12979860
	MBL2	rs1800451
Estrés oxidativo	CAT	rs1001179
	GPX	rs1050450
	NFE2L2	rs6721961
	NQO1	rs1800566
	SOD2	rs4880
Inflamación y disfunción endotelial	MTHFR	rs1801133
	NOS3	rs1799983
	ALOX5	rs7913948
Otros marcadores importantes	APOA2	rs5082
	FABP2	rs1799883
	TCFL2	rs7903146 C-T (IVS3C>T), rs7901695 T-C (IVS3T>C), los polimorfismos rs12255372 G-T (IVS4G>T) y rs11196205 G-C (IVS4G>C)
	FADS1	rs174547
	FADS2	rs66698963
	FADS2	rs174575
	MCM6	rs182549 y rs4988235

## Variantes genéticas relacionadas a vulnerabilidad emocional

Como se dijo, el conocimiento genómico de los factores neurobiológicos de la salud mental, acrecienta la comprensión de la patogenia y de las opciones de manejo clínico y terapéuticas precisas. Así, algunos genes desempeñan un papel "directo" en la salud mental, como por ejemplo: ADNP, ANKRD11, ARID1B, CHD2, CHD8, CTNBN1, DDX3X, DYRK1A, SCN2A, y SYNGAP1 (Hanly et al., 2021), que están implicados en el desarrollo del sistema nervioso, y genes que influyen en los niveles de moléculas moduladoras de diersas funciones cerebrales como, por ejemplo, CHR2 (acetilcolina) y GABRB3/GABRG3 (GABA). Otros genes desempeñan un papel más "indirecto", ya que afectan al modo en que el organismo sintetiza y libera diversas hormonas, o a la absorción de determinados nutrientes de la dieta necesarios para las funciones neurológicas. Por ejemplo, la serotonina y la dopamina son dos importantes

neurotransmisores que intervienen en los estados de ánimo y emociones. La dopamina suele llamarse la "molécula química del placer" porque es responsable de la sensación de felicidad, mientras que la serotonina se conoce como la "molécula química de la calma" porque ayuda a regular los estados de ánimo. Cuando hay un desequilibrio entre estos dos neurotransmisores, pueden aparecer problemas como la ansiedad, la depresión y la adicción (Marquez Lopez Mato, 2023).

Establecer el perfil genómico de cada paciente a partir del conocimiento de polimorfismos asociados a la vulnerabilidad emocional, es una herramienta práctica y factible cada vez más accesible en los países Latinoamericanos, incluida Argentina, para considerar riesgos de ansiedad, distimia, estrés, motivaciones y así disponer de recomendaciones para el profesional y el bienestar y calidad de vida del paciente. En la tabla 3 se indican los polimorfismos actualmente analizados, que se encuentran en genes codificantes de mediadores del metabolismo de la serotonina y la dopamina, neurotransmisores estrechamente relacionados con la modulación de los estados anímicos (Bottaccioli y Bottaccioli, 2022; Botaccioli y Botaccioli, 2023).

En efecto, la serotonina (5HT) se relaciona con la sensación de bienestar, actúa en los mecanismos del sueño y se relaciona con el aprendizaje. La pérdida de su modulación se asocia con la distimia, ansiedad, depresión y TOC (Cólica, 2012; Cólica, 2021). Dada su implicancia en la regulación del estado emocional y la ejecución de tareas cognitivas, los genes responsables de la síntesis de los transportadores de serotonina (5-HTT, SLC6A4) y los genes de los receptores de serotonina (HTR1A, HTR1B, HTR2A) se han convertido en los candidatos para el análisis de sus variaciones polimórficas y su asociación con la depresión (López-Echeverri et al., 2023). El análisis combinado de estos polimorfismos permite establecer el perfil de riesgo de distimia en los pacientes. Por ejemplo, el polimorfismo rs4570625 es un SNP en el gen triptófano hidroxilasa 2 TPH2, cuya proteína codificada cataliza el primer paso de la biosíntesis de la serotonina, y se ha relacionado con varios fenómenos psiquiátricos y/o conductuales, entre ellos, la patogenia del trastorno obsesivo compulsivo de aparición temprana (Mössner et al., 2006), y la depresión mayor (Gao et al., 2012). Asimismo, un estudio mexicano reciente, indica que el genotipo homocigota recesivo T/T podría disminuir la susceptibilidad a desarrollar estrés y depresión en poblaciones sin diagnóstico de trastornos emocionales (Hernandez-Mixteco et al., 2023). El análisis de otras variantes en el mismo gen, determina, según un metaanálisis basado en 54 artículos, que el alelo corto del polimorfismo 5-HTTLPR es el factor de riesgo más reportado relacionado con el desarrollo de la depresión y la severidad de la misma (López Echeverri et al., 2023). El análisis combinado de variantes polimórficas en genes del metabolismo de la serotonina permite establecer el riesgo o susceptibilidad a la distimia.



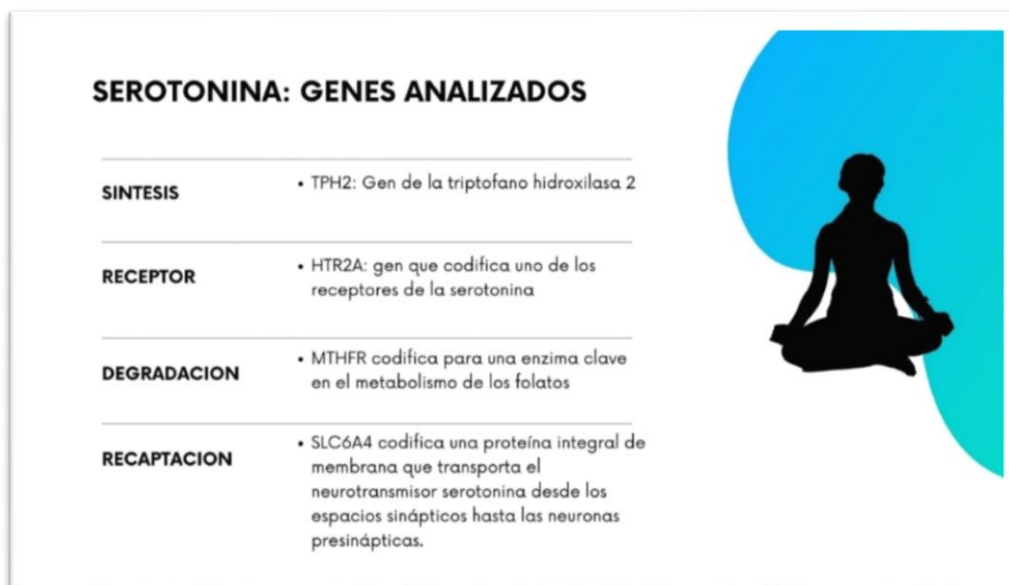


Figura N° 2. Genes analizados del metabolismo de la Serotonina. Polimorfismos determinados en dichos genes pueden determinar riesgo de distimia

Por otra parte, la dopamina es un neuromodulador cuyo rol se ha asociado a varias funciones entre las cuales se incluyen la motivación emocional, el movimiento, la atención, el aprendizaje, los mecanismos del placer y recompensa, y efectos de ciertas drogas y adicciones (Cóllica, 2012). No se han identificado polimorfismos clínicamente relevantes entre las moléculas involucradas en la síntesis de este neurotransmisor. Sin embargo, los polimorfismos presentes en los receptores DRD1, DRD2 y DRD4 juegan un rol importante en la susceptibilidad a determinadas condiciones y patologías neurológicas, como enfermedad de Parkinson (Magistrelli et al., 2021).

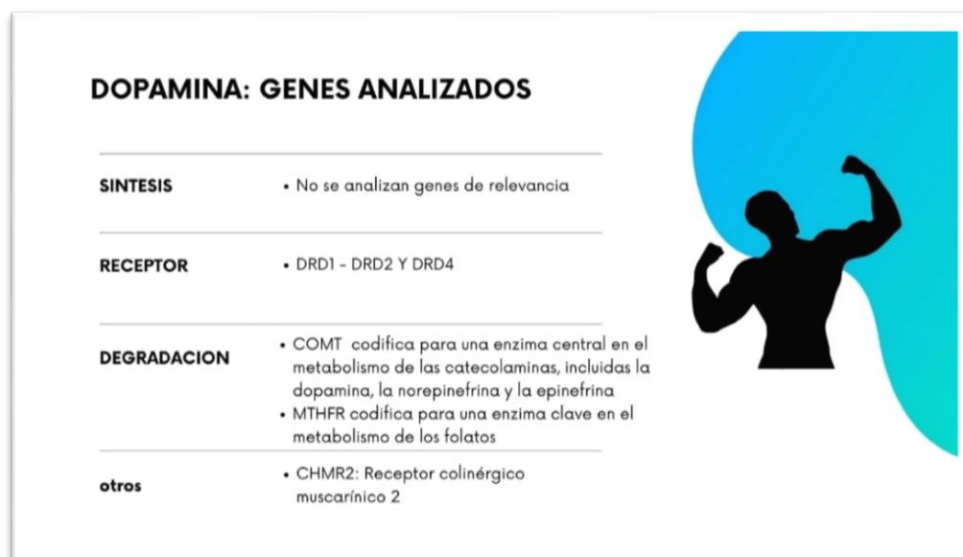


Figura N°3. Genes analizados del metabolismo de la Dopamina. Polimorfismos determinados en dichos genes pueden determinar riesgo de distimia.

Se han identificado más de 200 polimorfismos en DRD2, principalmente en los intrones y en la región flanqueante, que se han asociado con adicciones a sustancias tóxicas (alcohol, cocaína, nicotina y opioides), trastornos del estado de ánimo, esquizofrenia, perturbaciones del movimiento y de respuesta a las drogas (Zhang et al., 2010). El polimorfismo rs1800497 (también conocido como TAQ1 A) es el polimorfismo DRD2 más estudiado. Consiste en una sustitución C-T (que sustituye el aminoácido Glutámico por Lisina), con una frecuencia del alelo T de alrededor del 22% en la población caucásica. Esta variación se asocia con una reducción del 40% en la expresión de los receptores D2 en el cuerpo estriado y otras regiones corticales, sin afectar la afinidad del receptor (Ritchie y Noble, 2003) La reducción del número de receptores D2 de la dopamina podría explicar un mayor riesgo de desarrollar conductas adictivas en los portadores- (Klein et al., 2007)

Las variantes en el gen CHRM2, receptor colinérgico dopamínico, se asocian a predisposición a dependencias a sustancias tóxicas (Jung et al., 2011). A partir del análisis matemático-estadístico de asociación genética se establece que el SNP rs1824024 en el intrón 4 es uno de los más importantes en la susceptibilidad a desórdenes afectivos.

Las variantes de nucleótidos únicos que se analizan afectan a un gran número de genes con funciones muy diversas en el organismo y en el cerebro en particular (Tabla 2). Algunos de ellos incluyen genes implicados en la síntesis de neurotransmisores, como el TPH2, otros se relacionan con el número de receptores para determinados neurotransmisores como los genes DRD2 (dopamina), y en CHR2 (acetilcolina) y GABRB3/GABRG3 (GABA) cuyas variaciones también pueden afectar a la sensibilidad del cerebro a estos neurotransmisores.

Otros genes pueden afectar la función cerebral determinando el grado de sensibilidad a diversas hormonas y otros compuestos importantes, como ESR2 (estrógeno), OXTR (oxitocina) y CNR1/CNR2 (cannabinoides). El SNP rs324420 forma parte del gen de la "felicidad", FAAH, que interviene en la degradación de la *anandamida* (el principal cannabinoide natural del cerebro). El genotipo homocigota AA de FAAH se asocia con una mayor actividad de este gen, lo que sugiere que tiene un riesgo elevado de vulnerabilidad emocional (de Morais et al., 2016) ya que los cannabinoides naturales se descomponen más rápidamente, reduciendo su actividad placentera en el cerebro (Monteleone et al., 2010).

**Tabla N° 2: Variantes genómicas asociadas a vulnerabilidad emocional factibles de ser determinadas por estudios moleculares disponibles y sus implicancias**

	Gen	SNP	Implicancias
<b>SEROTONINA</b>	TPH2	rs4570625	Genotipo Homocigota GG: asociado a rasgos de personalidad relacionados con la ansiedad
	HTR2A	rs6311	Genotipo Homocigota CC: asociado a comportamientos relacionados con la ira y la agresión.
	MTHFR	rs1801131	La variante A1298C disminuye directamente la actividad enzimática y se ha asociado con diversas afecciones
	MTHFR	rs1801133	La variante C677T disminuye la afinidad de la MTHFR y su cofactor, lo que favorece la termolabilidad y disminuye la actividad de la enzima
	SLC6A4	rs140701	El alelo A se asocia a trastornos relacionados a la ansiedad
<b>DOPAMINA</b>	DRD1	rs686	El alelo A se asocia a susceptibilidad a dependencias
	DRD2	rs1800497	El alelo T está asociado con un número reducido de sitios de unión de dopamina en el cerebro y se ha postulado su asociación a dependencias
	DRD4	rs1800955	Genotipo Homocigota CC potencia las emociones positivas en circunstancias negativas
	COMT	rs4680	El alelo A se asocia a menor actividad enzimática de la COMT, por tanto, mayores niveles de dopamina; menor umbral del dolor, mayor vulnerabilidad al estrés
	MTHFR	rs1801131	La variante A1298C disminuye directamente la actividad enzimática y se ha asociado con diversas afecciones,
	MTHFR	rs1801133	La variante C677T disminuye la afinidad de la MTHFR y su cofactor, lo que favorece la termolabilidad y disminuye la actividad de la enzima
	CHRM2	rs1824024	Genotipo Homocigota CC: se asocia de depresión y dependencia al alcohol
	CHRM2	rs2061174	Genotipo Homocigota CC: se asocia de depresión y dependencia al alcohol
	OXTR	rs53576	Genotipo GG asociado a optimismo y empatía
<b>OTROS</b>	CNR1	rs1049353	Alelo A sería protector frente a depresión en respuesta al estrés
	CNR1	rs806380	Alelo G tendría efecto protector en el desarrollo de dependencia a cannabis

Pablo Cóllica, en su artículo “Conductas emocionales y estrés” explica las consecuencias del estrés prolongado en el equilibrio de nuestra salud mental (Cóllica, 2021). En este contexto, es importante también, analizar algunos genes relacionados al mecanismo del estrés. El gen FKBP5, que codifica la proteína que modula la señal de los glucocorticoides en el eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal presenta un polimorfismo (rs1360780) cuyos portadores homocigotos del alelo T muestran una recuperación insuficiente de cortisol y en consecuencia, un aumento de la ansiedad después del estrés psicosocial. Este patrón de reacción sugiere que los sujetos que portan estas variantes corren el riesgo de desarrollar niveles de cortisol crónicamente elevados después de un estrés repetido, lo que constituye un factor de riesgo para las enfermedades relacionadas con el estrés (Ising et al., 2008). Además, los portadores de este genotipo homocigota presentan episodios depresivos, pero, sin embargo, responderían mejor a la medicación antidepresiva (Binder et al., 2004).

El gen BDNF (*Brain-derived neurotrophic factor*) está implicado también en la respuesta al estrés. Un meta-análisis reciente de 16 publicaciones que incluyeron 5369 individuos y 11 estudios caso-control, estableció un riesgo mayor de estrés postraumático en los portadores del alelo A, sugiriendo entonces que el polimorfismo rs6265 G > A del gen BDNF estaría involucrado en la susceptibilidad a las perturbaciones conductuales secuelas de estrés postraumático (Hu et al., 2021)

Si bien la identificación de estos biomarcadores, surge en muchos casos, de estudios de asociación con patologías específicas, la determinación de los mismos no implica diagnóstico de enfermedad. Establecer el perfil genómico asociado a bienestar emocional es una herramienta para personalizar los hábitos de vida, establecer un plan de medicina preventiva y evitar posibles consecuencias de la vulnerabilidad emocional.

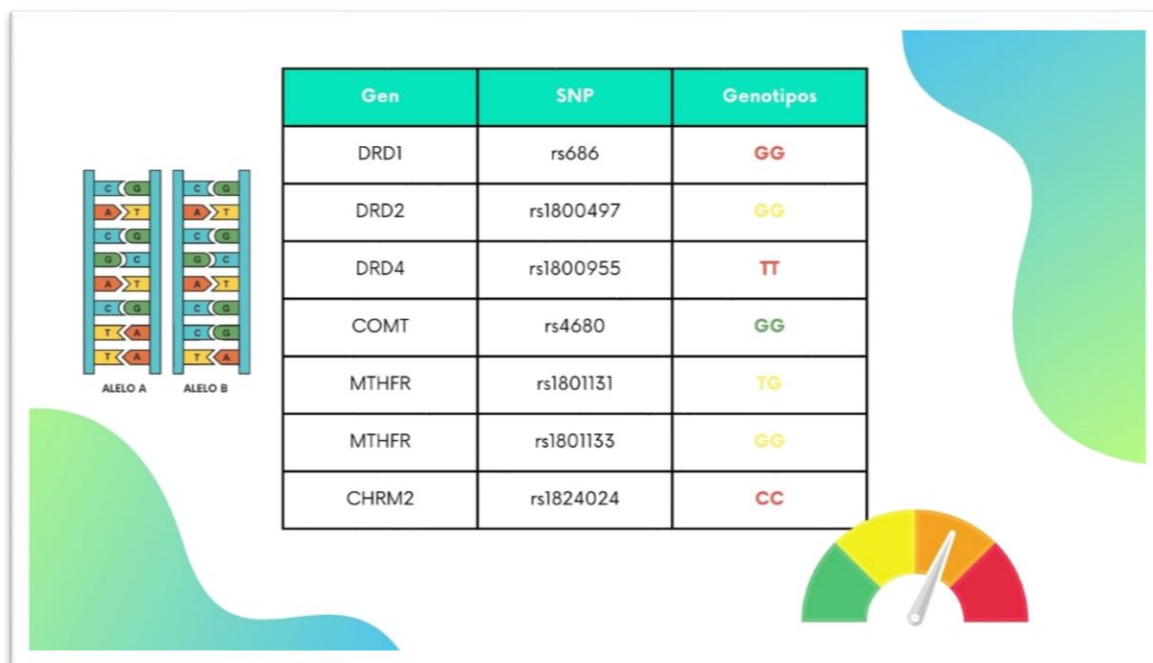


Figura N° 4. Perfil genómico de polimorfismos asociados al riesgo de una determinada patología o condición

En los últimos años gran parte de la atención de la investigación se ha centrado en los genes que modulan el reloj circadiano, que son un conjunto de genes implicados en el mantenimiento de la coordinación interna de múltiples osciladores dentro y entre varios sistemas de órganos, con el fin de aumentar la aptitud física de un organismo y proporcionar la respuesta más eficiente a los eventos ambientales periódicos, como el importante ciclo día/noche. Además, diferentes estudios han demostrado que las alteraciones del ritmo circadiano están relacionadas con el desarrollo del síndrome metabólico. El ritmo circadiano es el regulador central de todos los aspectos de la salud y el metabolismo humanos (Universidad Nacional de Córdoba, 2022). Así, el gen CRY2, es un componente clave del complejo del oscilador central circadiano, que regula el reloj circadiano. Este gen está modulado, a su vez, positivamente, por la interacción con el gen CLOCK (*Circadian Locomotor Output Cycles Kaput*). Los polimorfismos en este gen se han asociado con patrones de sueño alterados (Xu et al., 2021). Este gen regula el ritmo cardíaco y se

asocia a depresión estacional, que son más prevalentes en países septentrionales, con distimia y ansiedad (Kovanen et al., 2013, Peña et al., 2022).

El gen CLOCK es uno de los primeros genes estudiados en este sentido. Codifica para la proteína CLOCK, un brazo regulador positivo del reloj biológico humano y está involucrado en la regulación metabólica, pérdida de peso, los niveles de leptina y grelina y las conductas de sueño. Las variaciones del gen CLOCK se han asociado con el riesgo de obesidad, diabetes tipo 2, trastornos del sueño y del estado de ánimo (Pagliai et al., 2019). Los portadores del alelo C presentan una duración del sueño más corta, concentraciones de grelina en plasma más altas, y preferencia de actividad por la noche (Lo et al., 2018). Además, en el contexto de las perturbaciones neurobiológicas, los sujetos con genotipo homocigota CC tienen puntuaciones más bajas de riesgo de síntomas de trastorno de déficit de atención e hiperactividad (TDAH), los sujetos heterocigotos CT muestran un riesgo normal de síntomas de TDAH y los sujetos homocigotos TT tienen en cambio, un mayor riesgo de síntomas de TDAH (Carpena et al., 2019).

El sueño y la salud mental están estrechamente relacionados. La privación del sueño afecta el estado psicológico y la salud mental de las personas. A su vez, las personas con problemas de salud mental tienen más probabilidades de sufrir insomnio u otros trastornos del sueño. Las perturbaciones del sueño son particularmente comunes en pacientes con ansiedad, depresión, trastorno bipolar y trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) (Peña et al., 2022; Watanabe et al., 2022).

Es importante considerar que las correlaciones genéticas entre el insomnio y los rasgos psiquiátricos son más intensas que las correlaciones genéticas entre el insomnio y otras características basadas en el sueño. Un ejemplo es el rs113851554, polimorfismo G>T ubicado en el gen MEIS1, que se encuentra correlacionado con múltiples trastornos del sueño, siendo el alelo T el asociado con un mayor riesgo de desarrollar síntomas de insomnio. El alelo A de rs12927162 en el gen TOX3 (*TOX High Mobility Group Box Family Member 3*) disminuye las posibilidades de insomnio durante la fase de mantenimiento. Este SNP está significativamente asociado con conductas preferentemente “mañaneras” o diurnas, pero también con la medida del retraso de las fases circadianas (Xu et al., 2007).

Al rs1823125, ubicado cerca del gen PAX8 se lo ha asociado con la duración y eficiencia del sueño en estudios de grandes cohortes como la muestra del CHARGE (*Consortium Genome-Wide Association Study*) (Gottlieb et al., 2015; Bragantini et al., 2019). El PAX8 es un factor de transcripción con papel probado implicado en la morfogénesis renal y tiroidea. Su papel en el sueño aún no se ha investigado, y es posible que rs1823125 de hecho no influya en PAX8 sino en otro gen cercano, ya que se encuentra en una región intragénica muy vecina, lo cual demuestra la importancia del análisis combinado de estos marcadores genéticos y la necesidad de mayor investigación para esclarecer esta asociación.

Otros polimorfismos importantes en el comportamiento durante el sueño se muestran en la tabla 3.

Tabla N° 3: Variantes genéticas asociadas al insomnio

Gen	Polimorfismo	Dificultad en Sueño
ADAMTS14	rs10823607	iniciación y terminación
AK5	rs10493596	iniciación y terminación
APH1A	rs34714364	Mantenimiento
CACNA1C	rs2302729	iniciación y terminación
CACNA2D3	rs11706236	mantenimiento y terminación
EBF3	rs9804200	mantenimiento y terminación
ESRRG	rs2221285	iniciación y terminación
MEIS1	rs113851554	iniciación y mantenimiento
OPCML	rs1940013	Iniciación
PAX8	rs1823125	Mantenimiento
PER2	rs55694368	Mantenimiento
PIN1	rs2287838	Iniciación
RANBP5	rs9517132	Iniciación
SATB2	rs12471454	Terminación
TOX3	rs12927162	Mantenimiento
UPP2	rs6437122	iniciación, mantenimiento, terminación

De la misma manera, la determinación genética del cronotipo particular, diurno vs nocturno de cada individuo, también aporta información sobre riesgos de trastornos en el estado de ánimo, mayor ansiedad, insomnio, etc. Los marcadores genómicos más utilizados en esta caracterización se encuentran en los genes ADCYB, AK5, APH1A, ERC2, FBXL3, HCRTR2, PER2, PER3, RGS16, VIP. Otros polimorfismos importantes en este marco se encuentran en los genes ARNTL, CRY1 y CRY2 (Hu et al., 2016).

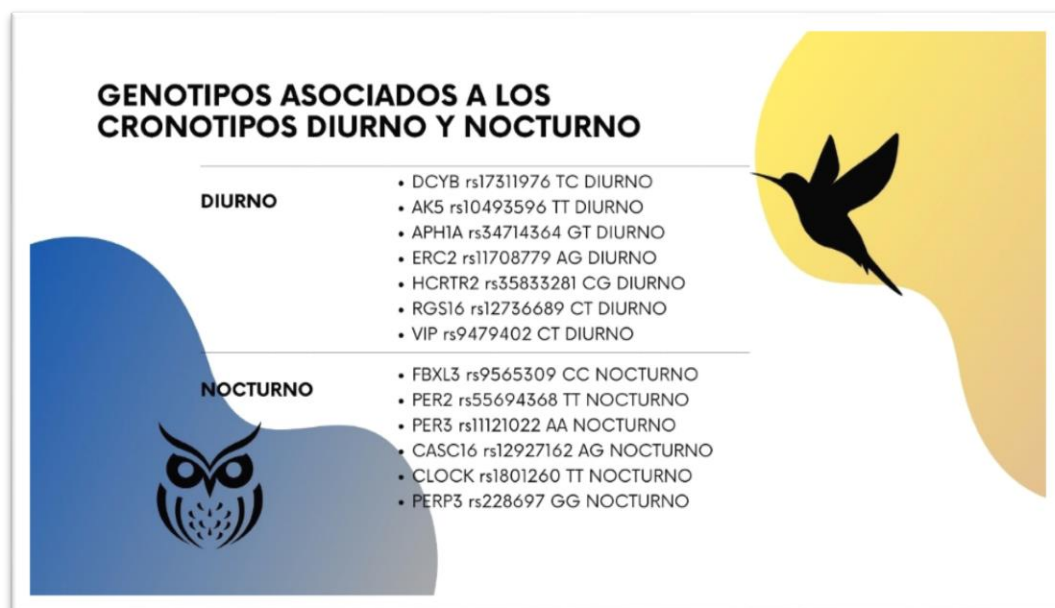


Figura N° 5. Genotipos asociados a los cronotipos diurno y nocturno

El “Cronotipo” es la predisposición natural que cada individuo posee para experimentar momentos de máxima energía o períodos de descanso según la hora del día, y esta característica varía de una persona a otra. Aunque los “búhos” son nocturnos, prefiriendo acostarse tarde y mostrando dificultad para activarse por las mañanas, las “alondras” son madrugadoras, durmiendo temprano, levantándose temprano y sintiendo hambre al despertar, lo que les permite ponerse en marcha rápidamente. Asimismo, existe un grupo considerable de personas con un cronotipo intermedio, menos extremo (Schoedel et al., 2020).

Entender el cronotipo de cada individuo proporciona la capacidad de identificar el momento óptimo, de mayor rendimiento, en las actividades a lo largo del día. Ajustar las rutinas para garantizar el bienestar diario en aspectos como el horario y la calidad del sueño, así como la planificación de los momentos de alimentación, constituye una forma de cuidar la salud física y mental.

Los polimorfismos descriptos permiten la definición de individualidades biomoleculares, y la definición de variantes en neuromoduladores que podrían constituir factores personales de salud o enfermedad. Los mismos se identifican a través de estudios farmacogenéticos, estudios de genes candidatos, y fundamentalmente de los estudios de asociación de genoma completo (GWAS), en combinación con sistemas bioinformáticos e inteligencia artificial sumados al desarrollo tecnológico para el análisis molecular (Kalmbach et al, 2017).

Estos descubrimientos han sido rápidamente trasladados al laboratorio de biología molecular diagnóstica, haciendo factible y accesible obtener el perfil genómico de cada paciente y establecer la puntuación de riesgo correspondiente, en función de la evidencia actual. Como advierten Anna y Francesco Bottaccioli, sólo instrumentos de diagnóstico nuevos y más eficaces pueden sentar las bases de un enfoque terapéutico compuesto de prevención y terapia, para que sea verdaderamente integrado, es decir, capaz de ofrecer un programa de tratamiento que actúe tanto en la dimensión psicológica como en la biológica, garantizando un uso de ayudas terapéuticas de ambas ramas del conocimiento y, por tanto, no restringido a la farmacología (Bottaccioli y Bottaccioli, 2022).

Además, la combinación de análisis genéticos personalizados y la elección de un estilo de vida saludable, ofrece una nueva perspectiva y una herramienta valiosa para disminuir el riesgo de padecer trastornos emocionales a largo plazo, al mismo tiempo que brinda la oportunidad de tomar las decisiones más adecuadas y conscientes en relación a la salud y bienestar.

## Conclusiones

Las investigaciones genómicas a gran escala han comenzado a esclarecer las contribuciones genéticas a la vulnerabilidad emocional y principales enfermedades psiquiátricas, y la determinación de variantes de nucleótido único (SNPs) asociadas a estos fenotipos cobran gran relevancia y ofrecen explicaciones causales para comprender las bases neurobiológicas de ciertas enfermedades.

Los avances tecnológicos permiten hoy acceder al profesional clínico, en interacción con especialistas en el laboratorio, al análisis de cientos de polimorfismos genéticos inmersos en la funcionalidad de moléculas involucradas en la vulnerabilidad emocional, el desánimo, al placer

y la motivación, al sueño y el ritmo circadiano, y al perfil genético proinflamatorio, entre otras tantas variables involucradas en el desarrollo de estas patologías psico-emocionales. Este análisis del conjunto de polimorfismos en genes detallados en la presente revisión, asociados al perfil inflamatorio, a la funcionalidad neurobiológica, el sueño y el cronotipo particular de cada paciente, permite determinar si existen factores de riesgo genético, para poder establecer recomendaciones personalizadas que reduzcan su impacto y/o desarrollar herramientas de resiliencia.

Por ello, determinar los rasgos genéticos, establecer el perfil genómico evaluando polimorfismos asociados al bienestar emocional, es un enfoque integral para la toma de decisiones que apuntan a la prevención, empoderando al paciente en el control de su salud y/o implementando estrategias de tratamiento que incluyan cambios en el estilo de vida, medicación precisa y adecuaciones en los hábitos con un enfoque personalizado.

Ello puede mejorar la calidad de vida bio-psico-emocional de los pacientes, lo cual es hoy el objetivo del nuevo paradigma de la atención de la salud: la medicina predictiva, preventiva, personalizada y de precisión,

## Bibliografía

- Almond, M. (2013). Current Psychiatry. *Current Psychiatry*, 12 (6), 24-32. <https://www.mdedge.com/psychiatry/article/76288/depression/depression-and-inflammation-examining-link>
- Attia, J., Ioannidis, J. P., Thakkinstian, A., McEvoy, M., Scott, R. J., Minelli, C., Thompson, J., Infante-Rivard, C. y Guyatt, G. (2009). How to use an article about genetic association: A: Background concepts. *JAMA*, 301(1), 74-81. <https://doi.org/10.1001/jama.2008.901>.
- Attwells, S., Setiawan, E., Wilson, A. A., Rusjan, P. M., Mizrahi, R., Miler, L., Xu, C., Richter, M. A., Kahn, A., Kish, S. J., Houle, S., Ravindran, L. y Meyer, J. H. (2017). Inflammation in the Neurocircuitry of Obsessive-Compulsive Disorder. *JAMA psychiatry*, 74(8), 833-840. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2017.1567>.
- 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. y 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>
- Binder, E. B., Salyakina, D., Lichtner, P., Wochnik, G. M., Ising, M., Pütz, B., Papiol, S., Seaman, S., Lucae, S., Kohli, M. A., Nickel, T., Künzel, H. E., Fuchs, B., Majer, M., Pfennig, A., Kern, N., Brunner, J., Modell, S., Baghai, T., Deiml, T., ... Muller-Myhsok, B. (2004). Polymorphisms in FKBP5 are associated with increased recurrence of depressive episodes and rapid response to antidepressant treatment. *Nature genetics*, 36(12), 1319-1325. <https://doi.org/10.1038/ng1479>.
- Botstein, D. y Risch, N. (2003). Discovering genotypes underlying human phenotypes: past successes for mendelian disease, future approaches for complex disease. *Nature genetics*, 33 Suppl, 228-237. <https://doi.org/10.1038/ng1090>
- Bottaccioli, A. G., y Bottaccioli, F. (2023). Los estados psíquicos se traducen en moléculas biológicas: las consecuencias para la medicina y la psicología. *Pinelatinoamericana*, 3(1), 54-89. <https://revistas.unc.edu.ar/index.php/pinelatam/article/view/40624>
- Bottaccioli, F. y Bottaccioli, A. (2022). La psiconeuroendocrinoinmunología, un paradigma sistémico de base molecular, fundamental para la salud del individuo y de la humanidad. *Pinelatinoamericana* 2, (3),178-184.



<https://revistas.unc.edu.ar/index.php/pinelatam/article/view/39246>.

Bottaso, O. (2022). La inflamación en el siglo XXI, desde los conceptos clásicos a una visión más extendida. *Pinelatinoamericana*, 2 (2), 116-124.

<https://revistas.unc.edu.ar/index.php/pinelatam/article/view/38192>.

Bragantini, D., Sivertsen, B., Gehrman, P., Lydersen, S. y Güzey, I. C. (2019). Genetic polymorphisms associated with sleep-related phenotypes; relationships with individual nocturnal symptoms of insomnia in the HUNT study. *BMC medical genetics*, 20(1), 179. <https://doi.org/10.1186/s12881-019-0916-6>.

Carpena, M. X., Hutz, M. H., Salatino-Oliveira, A., Polanczyk, G. V., Zeni, C., Schmitz, M., Chazan, R., Genro, J. P., Rohde, L. A. y Tovo-Rodrigues, L. (2019). *CLOCK* Polymorphisms in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD): Further Evidence Linking Sleep and Circadian Disturbances and ADHD. *Genes*, 10(2), 88. <https://doi.org/10.3390/genes10020088>

Cólica, P. (2012). *Estrés: lo que usted querría preguntar y debe conocer*. Córdoba: Editorial Brujas.

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

Cortes Generales. Senado de España. (13 de febrero de 2019) Comparecencia de D. Ángel Carracedo Álvarez. Catedrático de Medicina Legal de la Universidad de Santiago de Compostela (a Coruña) y miembro de la Real Academia Gallega de Ciencias. *Boletín Oficial de las Cortes Generales Senado* (341); 108. [https://www.google.com/url?sa=t&rcet=j&q=&e&src=s&source=web&cd=&ved=2ahUKEwj58MCozMmEAXWQgpUCHSeRAkMQFnoECBUQAQ&url=https%3A%2F%2Fwww.senado.es%2Flegislacion%2Fpublicaciones%2Fpdf%2Fsenado%2Ffbcog%2FBOCG\\_D\\_12\\_341\\_2574.PDF&usg=AOvVaw2YcQ9ZV0ommVp3ad6bPRkZ&oi=89978449](https://www.google.com/url?sa=t&rcet=j&q=&e&src=s&source=web&cd=&ved=2ahUKEwj58MCozMmEAXWQgpUCHSeRAkMQFnoECBUQAQ&url=https%3A%2F%2Fwww.senado.es%2Flegislacion%2Fpublicaciones%2Fpdf%2Fsenado%2Ffbcog%2FBOCG_D_12_341_2574.PDF&usg=AOvVaw2YcQ9ZV0ommVp3ad6bPRkZ&oi=89978449).

Das, U. N. y Pinelatinoamericana [trad.] (2022). Papel de los Lípidos Bioactivos en Psiquiatría, Inmunología, Neurología y Endocrinología (PINE) *Pinelatinoamericana*, 2(1), 56–81.

<https://revistas.unc.edu.ar/index.php/pinelatam/article/view/37046>.

de Moraes, H., de Souza, C. P., da Silva, L. M., Ferreira, D. M., Baggio, C. H., Vanvossen, A. C., Cristina de Carvalho, M., da Silva-Santos, J. E., Bertoglio, L. J., Cunha, J. M. y Zanoveli, J. M. (2016). Anandamide reverses depressive-like behavior, neurochemical abnormalities and oxidative-stress parameters in streptozotocin-diabetic rats: Role of CB1 receptors. *European neuropsychopharmacology: the journal of the European College of Neuropsychopharmacology*, 26(10), 1590–1600. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2016.08.007>

Effendi, E. (2018). Exploring the link between inflammation and mental disorders. *IOP Conf. Series: Earth and Environmental Science* 125 012187. <https://doi.org/10.1088/1755-1315/125/1/012187>.

Eynard, A. R. (2021). Inflamación de “bajo grado” en el Sistema Nervioso y estrés crónico: aspectos celulares y moleculares básicos en su fisiopatología. *Pinelatinoamericana*, 1(1), 3–11. <https://revistas.unc.edu.ar/index.php/pinelatam/article/view/35444>.

Furman, D. y Davis, M. M. (2015). New approaches to understanding the immune response to vaccination and infection. *Vaccine*, 33(40), 5271–5281. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2015.06.117>.

Furman, D., Chang, J., Lartigue, L., Bolen, C. R., Haddad, F., Gaudilliere, B., Ganio, E. A., Fragiadakis, G. K., Spitzer, M. H., Douchet, I., Daburon, S., Moreau, J. F., Nolan, G. P., Blanco, P., Déchanet-Merville, J., Dekker, C. L., Jojic, V., Kuo, C. J., Davis, M. M. y Faustin, B. (2017). Expression of specific inflammasome gene modules stratifies older individuals into two extreme clinical and immunological states. *Nature medicine*, 23(2), 174–184. <https://doi.org/10.1038/nm.4267>.

Gao, J., Pan, Z., Jiao, Z., Li, F., Zhao, G., Wei, Q., Pan, F. y Evangelou, E. (2012). TPH2 gene polymorphisms and major depression—a meta-analysis. *PloS one*, 7(5), e36721. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0036721>.

Goldsmith, D. R., Bekhbat, M., Mehta, N. D. y Felger, J. C. (2023). Inflammation-Related Functional and Structural Dysconnectivity as a Pathway to Psychopathology. *Biological*

- psychiatry, 93(5), 405–418.  
<https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2022.11.003>
- Gottlieb, D. J., Hek, K., Chen, T. H., Watson, N. F., Eiriksdottir, G., Byrne, E. M., Cornelis, M., Warby, S. C., Bandinelli, S., Cherkas, L., Evans, D. S., Grabe, H. J., Lahti, J., Li, M., Lehtimäki, T., Lumley, T., Marcianti, K. D., Pérusse, L., Psaty, B. M., Robbins, J., ... Tiemeier, H. (2015). Novel loci associated with usual sleep duration: the CHARGE Consortium Genome-Wide Association Study. *Molecular psychiatry*, 20(10), 1232–1239.  
<https://doi.org/10.1038/mp.2014.133>.
- Hanly, C., Shah, H., Au, P. Y. B. y Murias, K. (2021). Description of neurodevelopmental phenotypes associated with 10 genetic neurodevelopmental disorders: A scoping review. *Clinical genetics*, 99(3), 335–346.  
<https://doi.org/10.1111/cge.13882>.
- Hernandez-Mixteco, M., Bernal-Morales, B., Valenzuela, O. L., Rodríguez-Landa, J. F., Cerna-Cortes, J. F. y García-Montalvo, E. A. (2023). TPH2-703 G/T polymorphism is associated with stress, depression, and psychosocial symptoms in mentally healthy Mexicans. *Brain research*, 1817, 148479.  
<https://doi.org/10.1016/j.brainres.2023.148479>.
- Hernández-Romano, J., Martínez-Barnetche, J. y Valverde-Garduño, V. (2009). Polimorfismos reguladores y su participación en la patogenia de enfermedades complejas en la era posgenómica. *Salud pública de Mexico*, 51 Suppl 3, S455–S462.  
<https://doi.org/10.1590/s0036-36342009000900011>.
- Hu, X. Y., Wu, Y. L., Cheng, C. H., Liu, X. X. y Zhou, L. (2021). Association of Brain-Derived Neurotrophic Factor rs6265 G>A polymorphism and Post-traumatic Stress Disorder susceptibility: A systematic review and meta-analysis. *Brain and behavior*, 11(5), e02118.  
<https://doi.org/10.1002/brb3.2118>.
- Hu, Y., Shmygelska, A., Tran, D., Eriksson, N., Tung, J. Y. y Hinds, D. A. (2016). GWAS of 89,283 individuals identifies genetic variants associated with self-reporting of being a morning person. *Nature communications*, 7, 10448.  
<https://doi.org/10.1038/ncomms10448>.
- Ising, M., Depping, A. M., Siebertz, A., Lucae, S., Unschuld, P. G., Kloiber, S., Horstmann, S., Uhr, M., Müller-Myhsok, B. y Holsboer, F. (2008). Polymorphisms in the FKBP5 gene region modulate recovery from psychosocial stress in healthy controls. *The European journal of neuroscience*, 28(2), 389–398.  
<https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2008.06332.x>.
- Jin, P. y Wang, E. (2003). Polymorphism in clinical immunology - From HLA typing to immunogenetic profiling. *Journal of translational medicine*, 1(1), 8.  
<https://doi.org/10.1186/1479-5876-1-8>.
- Jung, M. H., Park, B. L., Lee, B. C., Ro, Y., Park, R., Shin, H. D., Bae, J. S., Kang, T. C. y Choi, I. G. (2011). Association of CHRM2 polymorphisms with severity of alcohol dependence. *Genes, brain, and behavior*, 10(2), 253–256.  
<https://doi.org/10.1111/j.1601-183X.2010.00663.x>.
- Kalmbach, D. A., Schneider, L. D., Cheung, J., Bertrand, S. J., Kariharan, T., Pack, A. I. y Gehrman, P. R. (2017). Genetic Basis of Chronotype in Humans: Insights From Three Landmark GWAS. *Sleep*, 40(2), zsw048.  
<https://doi.org/10.1093/sleep/zsw048>.
- Klein, T. A., Neumann, J., Reuter, M., Hennig, J., von Cramon, D. Y. y Ullsperger, M. (2007). Genetically determined differences in learning from errors. *Science (New York, N.Y.)*, 318(5856), 1642–1645.  
<https://doi.org/10.1126/science.1145044>.
- Kovanen, L., Kaunisto, M., Donner, K., Saarikoski, S. T. y Partonen, T. (2013). CRY2 genetic variants associate with dysthymia. *PLoS one*, 8(8), e71450.  
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0071450>.
- Lo, M. T., Bandin, C., Yang, H. W., Scheer, F. A. J. L., Hu, K. y Garaulet, M. (2018). CLOCK 3111T/C genetic variant influences the daily rhythm of autonomic nervous function: relevance to body weight control. *International journal of obesity (2005)*, 42(2), 190–197.  
<https://doi.org/10.1038/ijo.2017.168>.
- Lodish, H., Berk, A., Kaiser, C. A., Krieger, M., Bretscher, A., Ploegh, H., Martin, K. C., Yaffe, M. B. y Amon, A. et al. (2005). *Biología Celular y Molecular*. (5° ed.) Editorial Panamericana.
- López-Echeverri, Y. P., Cardona-Londoño, K. J., García-Aguirre, J. F. y Orrego-Cardozo, M. (2023). Effects of serotonin transporter and receptor polymorphisms on depression. *Revista Colombiana de psiquiatría (English ed.)*, 52(2),

- 130–138.  
<https://doi.org/10.1016/j.rcpeng.2021.07.003>
- Magistrelli, L., Ferrari, M., Furgiuele, A., Milner, A. V., Contaldi, E., Comi, C., Cosentino, M. y Marino, F. (2021). Polymorphisms of Dopamine Receptor Genes and Parkinson's Disease: Clinical Relevance and Future Perspectives. *International journal of molecular sciences*, 22(7), 3781.  
<https://doi.org/10.3390/ijms22073781>.
- Marquez Lopez-Mato, A. (2023). Neurobiología del amor. *Pinelatinoamericana*, 3(2), 90–102.  
<https://revistas.unc.edu.ar/index.php/pinelatam/article/view/41930>.
- Monteleone, P., Bifulco, M., Maina, G., Tortorella, A., Gazerro, P., Proto, M. C., Di Filippo, C., Monteleone, F., Canestrelli, B., Buonerba, G., Bogetto, F. y Maj, M. (2010). Investigation of CNR1 and FAAH endocannabinoid gene polymorphisms in bipolar disorder and major depression. *Pharmacological research*, 61(5), 400–404.  
<https://doi.org/10.1016/j.phrs.2010.01.002>.
- Mössner, R., Walitza, S., Geller, F., Scherag, A., Gutknecht, L., Jacob, C., Bogusch, L., Remschmidt, H., Simons, M., Herpertz-Dahlmann, B., Fleischhaker, C., Schulz, E., Warnke, A., Hinney, A., Wewetzer, C. y Lesch, K. P. (2006). Transmission disequilibrium of polymorphic variants in the tryptophan hydroxylase-2 gene in children and adolescents with obsessive-compulsive disorder. *The international journal of neuropsychopharmacology*, 9(4), 437–442.  
<https://doi.org/10.1017/S1461145705005997>.
- National Human Genomic Research Institute. (s.f.). *Glosario parlante de términos genómicos y genéticos*.  
<https://www.genome.gov/es/genetics-glossary>.
- Pagliai, G., Sofi, F., Dinu, M., Sticchi, E., Vannetti, F., Molino Lova, R., Ordovàs, J. M., Gori, A. M., Marcucci, R., Giusti, B. y Macchi, C. (2019). CLOCK gene polymorphisms and quality of aging in a cohort of nonagenarians - The MUGELLO Study. *Scientific reports*, 9(1), 1472.  
<https://doi.org/10.1038/s41598-018-37992-8>.
- Peña, S., de la Vega, L., Nuñez, V., Pedemonte, M. y Dubourdieu, M. (2022). El sueño en el personal de salud durante la pandemia SARS-CoV-2 en Uruguay. Enfoque desde la Psiconeuroinmunoendocrinología (PNIE). *Pinelatinoamericana*, 2(3), 213–224.  
<https://revistas.unc.edu.ar/index.php/pinelatam/article/view/39184>.
- Ritchie, T. y Noble, E. P. (2003). Association of seven polymorphisms of the D2 dopamine receptor gene with brain receptor-binding characteristics. *Neurochemical research*, 28(1), 73–82.  
<https://doi.org/10.1023/a:1021648128758>.
- Ruan, Q., Qian, F. y Yu, Z. (2014). Effects of polymorphisms in immunity-related genes on the immune system and successful aging. *Current opinion in immunology*, 29, 49–55.  
<https://doi.org/10.1016/j.coi.2014.04.003>.
- Salim, S., Chugh, G. y Asghar, M. (2012). Inflammation in anxiety. *Advances in protein chemistry and structural biology*, 88, 1–25.  
<https://doi.org/10.1016/B978-0-12-398314-5.00001-5>.
- Tynan, R. J., Weidenhofer, J., Hinwood, M., Cairns, M. J., Day, T. A. y Walker, F. R. (2012). A comparative examination of the anti-inflammatory effects of SSRI and SNRI antidepressants on LPS stimulated microglia. *Brain, behavior, and immunity*, 26(3), 469–479.  
<https://doi.org/10.1016/j.bbi.2011.12.011>.
- Universidad Nacional del Córdoba. (17 de noviembre de 2022). *Doctor Honoris Causa al Dr. Daniel Cardinali*. [Archivo de Vídeo]. Youtube.  
<https://www.youtube.com/watch?v=5tffqs4Xohs>.
- Watanabe, K., Jansen, P. R., Savage, J. E., Nandakumar, P., Wang, X., 23andMe Research Team, Hinds, D. A., Gelernter, J., Levey, D. F., Polimanti, R., Stein, M. B., Van Someren, E. J. W., Smit, A. B. y Posthuma, D. (2022). Genome-wide meta-analysis of insomnia prioritizes genes associated with metabolic and psychiatric pathways. *Nature genetics*, 54(8), 1125–1132.  
<https://doi.org/10.1038/s41588-022-01124-w>.
- Xu, S., Kong, X. y Liu, J. (2021). Expression of CRY2 Gene in the Brain Is Related to Human Navigation. *Frontiers in radiology*, 1, 731070.  
<https://doi.org/10.3389/fradi.2021.731070>.
- Xu, Y., Toh, K. L., Jones, C. R., Shin, J. Y., Fu, Y. H. y Ptáček, L. J. (2007). Modeling of a human circadian mutation yields insights into clock

regulation by PER2. *Cell*, 128(1), 59–70.  
<https://doi.org/10.1016/j.cell.2006.11.043>

Zhang, J. P., Lencz, T. y Malhotra, A. K. (2010). D2 receptor genetic variation and clinical response to antipsychotic drug treatment: a meta-analysis. *The American journal of psychiatry*, 167(7), 763–772.  
<https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2009.09040598>

#### **Limitaciones de responsabilidad:**

La responsabilidad de este trabajo es exclusivamente de la autora.

#### **Conflicto de interés:**

Ninguno

#### **Fuentes de apoyo:**

La presente revisión no contó con fuentes de financiación.

#### **Cesión de derechos:**

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

#### **Contribución de los autores:**

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

Cólica, M. V. (2024). Implicancias del perfil genómico en la vulnerabilidad emocional: su potencial en la predicción y prevención de alteraciones de la salud mental. *Pinelatinoamericana*, 4(1): 58-79. de <https://revistas.unc.edu.ar/index.php/pinelatam/article/view/44431>

## Glosario

### Implicancias del perfil genómico en la vulnerabilidad emocional: su potencial en la predicción y prevención de alteraciones de la salud mental

*María Victoria Cólica<sup>1</sup>.*

Fecha de Recepción: 2023-08-28 Aceptado: 2024-02-18



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

© 2024 Pinelatinoamericana

**ACIDO DESOXIRIBONUCLEICO (ADN / DNA):** polímero lineal, compuesto por cuatro tipos de nucleótidos de desoxirribosa (Adenina, Timina, Citosina, Guanina), que porta la información genética. En su estado nativo, el ADN es una doble hélice de dos hebras antiparalelas unidas por enlaces de hidrógeno entre bases de purinas y pirimidinas complementarias.

**EPIGENETICA:** La epigenética (denomina también epigenómica) es un campo de estudio centrado en los cambios del ADN que no implican alteraciones de la secuencia subyacente; las modificaciones químicas que cambian el nivel en el que los genes se activan y desactivan y cuyas alteraciones modifican la transcripción génica. Los cambios epigenéticos pueden alterar la expresión genética y podrían ser heredables.

**EPIGENOMA:** El conjunto de todos los cambios epigenéticos en un genoma se llama epigenoma. Corresponde a la totalidad de las modificaciones químicas que ocurren dentro de un genoma sin cambiar la secuencia de ADN.

**EPIGENÓMICA** Estudio de los elementos que controlan la expresión génica. Estudio del epigenoma.

**EXON:** Segmento de un gen eucarionte o de su transcrito primario que alcanza el citoplasma como parte de un mRNA maduro, rARN o molécula de tARN.

**EXPRESION GENICA:** proceso global mediante el cual se convierte la información codificada en un gen en un fenotipo observable (por lo gral, la producción de una proteína).

**FARMACOGENÓMICA** La farmacogenómica (también llamada farmacogenética) es un componente de la genómica que implica el uso de la información genómica de un paciente para personalizar la selección de los fármacos utilizados en su tratamiento médico. Es el estudio de los genes que afectan la respuesta de una persona a determinados fármacos.

**FENOTIPO:** Características físicas y fisiológicas detectables de una célula u organismo determinadas por un genotipo. Rasgo específico asociado con un alelo particular.

**GEN:** unidad física y funcional de la herencia que transporta información de una generación a la siguiente. En términos moleculares es la secuencia completa de ADN (incluidos intrones, exones y secuencias regulatorias) necesarias para la producción de una proteína funcional o ARN.

**GENOMA:** Constitución genética completa de una célula individual u organismo. Es el conjunto completo de instrucciones del ADN que se hallan en una célula. En los seres humanos, el genoma consta de 23 pares de cromosomas ubicados en el núcleo de la célula, así como de un pequeño cromosoma en la mitocondria de la célula. Un genoma contiene toda la información que una persona necesita para desarrollarse y funcionar.

**GENÓMICA** Estudio del conjunto del material genético presente en un organismo. La genómica es un campo de la biología que se centra en el estudio de todo el ADN de un organismo, es decir, su genoma. Esa tarea incluye identificar y caracterizar todo los genes y elementos funcionales del genoma de un organismo, así como la forma en que interactúan.

**GENOTIPO:** Conjunto de genes que conforman a un individuo de cualquier especie. Constitución genética completa de una célula individual u organismo.

**HETEROCIGOTO:** En referencia a una célula u organismo diploide que tiene dos alelos diferentes de un gen en particular.

**HOMOCIGOTO;** En referencia a una célula diploide u organismo con dos alelos idénticos de un gen en particular.

**METABOLÓMICA** Es una ciencia ómica que se centra en la identificación y cuantificación de productos metabólicos de pequeño tamaño (metabolitos) de un sistema biológico (célula, tejido, fluido biológico u órgano).

**NUTRIGENÓMICA** Estudio de la interacción entre genes y nutrientes. Es una disciplina de la genómica que se enfoca en estudiar la interacción entre genes, dieta y estilo de vida.

**POLIMORFISMO** Es un cambio en el genoma, común en las poblaciones y están presentes en más del 1% de los individuos. Un polimorfismo es la presencia de dos o más variantes de una secuencia específica de ADN que puede producirse entre diferentes personas o poblaciones. El tipo más frecuente de polimorfismo implica la variación en un nucleótido único (también denominado polimorfismos de nucleótido único, o SNP). Otros polimorfismos pueden ser mucho más grandes y abarcar segmentos más largos de ADN.

**PROTEÓMICA** Estudio del set completo de proteínas expresadas en un organismo en un tiempo determinado y particular, de cada tipo celular o tisular, analizando su estructura, función e interacción dentro de las células.

**SNP:** del inglés single nucleotide polymorphism: polimorfismo de nucleótido único o que involucra un único nucleótido

**TRANSCRIPTÓMICA** Ciencia ómica que estudia los perfiles de expresión de los ARN mensajeros, los microARNs y otros ARN no codificantes.