



Máster Interuniversitario en Iniciación a la Investigación en Salud Mental

Trabajo Fin de Máster

***Estudio de la influencia de obesidad y COVID-
19 en la incidencia de la depresión***

***Study of the influence of obesity and Covid-19
on the incidence of depression***

Isabel GONZÁLEZ y GONZÁLEZ

Dirigido por

Rebeca VIDAL CASADO y María Fuencisla PILAR CUELLAR

Universidad de Cantabria



UNIVERSIDAD DE CANTABRIA

Departamento de Fisiología y Farmacología.

Instituto de Biomedicina y Biotecnología de Cantabria

Dña. Rebeca Vidal Casado

Departamento de Farmacología y Toxicología, Facultad de Medicina (Universidad Complutense de Madrid)

y

Dña. María Fuencisla Pilar Cuéllar

Instituto de Biomedicina y Biotecnología de Cantabria IBBTEC (Universidad de Cantabria, CSIC, SODERCAN)

CERTIFICAN:

Que **Dña. Isabel González González** ha realizado bajo nuestra dirección el presente Trabajo Fin de Máster titulado: **“Estudio de la influencia de obesidad y COVID-19 en la incidencia de la depresión”**.

Consideramos que dicho trabajo se encuentra terminado y reúne los requisitos necesarios para su presentación como Trabajo Fin de Máster por la interesada, al objeto de poder optar al título de Máster Oficial en Iniciación a la Investigación en Salud Mental por la Universidad de Cantabria.

Madrid, a 23 de septiembre de 2020

Santander, a 23 de septiembre de 2020

Fdo.: Rebeca Vidal Casado

Fdo.: Fuencisla Pilar Cuéllar

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN

INTRODUCCIÓN.....	5
1. COVID Y TRASTORNOS MENTALES	6
2. COVID Y OBESIDAD	8
3. PAPEL DE LA INFLAMACIÓN EN LA COVID Y EN LA DEPRESIÓN	11
3.1 Hipótesis inflamatoria de la depresión	14
3.1.1 La vía de la quinurenina en el cruce entre la inflamación y el humor	15
3.1.2 Argumentos clínicos a favor de una hipótesis inflamatoria de la depresión.	18
4. BIOMARCADORES	19
4.1 Estudios de cortisol en pelo	21
5 HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	24
5.1 Hipótesis:.....	24
5.2 Objetivos:	25
6. MATERIAL Y METODOS.....	25
6.1. Variables clínicas	26
6.1.1 QIDS-SR16.....	26
6.1.2 PCL.	27
6.2 Variables biológicas.....	26
6.2.1 Citoquina IL-6.....	27
6.2.2 Proteína C reactiva.....	28
6.2.3 Cortisol en pelo	28
7. CONCLUSIÓN.....	29
8. AGRADECIMIENTOS	31
9. BIBLIOGRAFÍA	32

RESUMEN

La COVID-19 presenta características que otros coronavirus no han manifestado. Además de su rápida y amplia propagación o de la increíble diversidad de síntomas, tiene también la peculiaridad de mostrar una afinidad muy fuerte por el ACE2 (ECA, enzima convertidora de angiotensina 2), del orden de 10 a 20 veces superior a la que se había encontrado en el SARS-CoV-1 de 2002/2003. El ACE2 se expresa a un nivel especialmente elevado en el tejido adiposo con lo que el tejido adiposo podría ser considerado como un depósito potencial del virus SARS-CoV-2. Este elemento hace de la obesidad un factor de comorbilidad con la severidad de la COVID-19. Por otra parte, una de las hipótesis más asentadas de las causas de la depresión es la inmunitaria e inflamatoria. El estado inflamatorio generalizado inducido por el estrés con el que cursa la depresión puede suponer la activación de la indolamina 2,3-dioxigenasa (IDO), enzima clave en la síntesis de quinurenina a partir de triptófano. Dicho estado inflamatorio es por lo tanto común a estados tan diversos como la obesidad como la depresión.

Basándonos en las evidencias que relacionan las tres afecciones (COVID-19, obesidad y depresión) con un estado inflamatorio, el objetivo de este trabajo es analizar la influencia de la obesidad (que parece favorecer formas más graves de COVID-19) en la severidad de la sintomatología depresiva observada en pacientes que han superado la infección por SARS-CoV2. Todo ello, comparándolo con pacientes COVID-19 con normopeso.

ABSTRACT

COVID-19 has unique characteristics that hasn't been observed in other coronaviruses. In addition to its rapid spread and the vast number of extensive symptoms, it has a very strong affinity for ACE2 (ACE, angiotensin-converting enzyme 2), 10 to 20 times higher than that of SARS-CoV-1 from 2002/2003. ACE2 is expressed at high levels in adipose tissue, therefore, adipose tissue could be considered as a potential reservoir for SARS-CoV-2 and render obesity as a comorbidity factor with the severity of COVID-19. On the other hand, one of the most established hypotheses of depression is the dysregulation of the immune and inflammatory systems. The generalized inflammatory state induced by the stress associated with depression may involve the activation of indoleamine 2,3-dioxygenase (IDO), a key enzyme in the synthesis of kynurenine from tryptophan.

Based on the evidence that relates the three conditions (COVID-19, obesity and depression) with an inflammatory state, the objective of this work is to analyze the influence of obesity (which seems to favor more severe forms of COVID-19) on the severity of the depressive symptomatology observed in patients who have overcome the SARS-CoV2 infection. All this, comparing it with COVID-19 patients with normal weight.

INTRODUCCIÓN

En medicina, en general el diagnóstico se considera un paso esencial para establecer el tratamiento apropiado y plantearse la evolución futura de la enfermedad. En psiquiatría, en cambio, el diagnóstico es difícilmente objetivable: no disponemos de radiografías, ecografías o resonancias, que nos permitan ver si una depresión mejora o empeora. No tenemos ningún marcador ni listón que nos permita determinar con un análisis de sangre, por ejemplo, si un tratamiento es el más adecuado.

Las medidas temporales tampoco nos son excesivamente útiles: ¿cómo determinar cuándo empieza una depresión bipolar o una esquizofrenia? Todos los trastornos psiquiátricos tienen etapas iniciales más o menos largas, pero difícilmente definibles, lo que dificulta consecuentemente la posibilidad de un diagnóstico, ya que no preciso, por lo menos precoz.

La psiquiatría se enfrenta entonces con el diagnóstico tardío que augura peores resultados y que va a estar basado sobre todo en la persistencia y la intensidad de la sintomatología que van a ser los que determinen la necesidad de asistencia médica.

Los pacientes que han sufrido una forma severa de la infección por coronavirus presentan también trastornos adaptativos tanto más graves cuanto que la infección haya sido larga y pronunciada.

No podemos aún hablar de trastorno psiquiátrico puesto que su gravedad y posible diagnóstico va a ser determinado por la persistencia e intensidad.

Este proyecto de investigación nació de una simple observación: entre los pacientes que han superado la COVID-19, los pacientes obesos presentaban síntomas y alteraciones psiquiátricas diferentes de los pacientes cuyo índice de masa corporal era inferior a 25kg/m². La persistencia de esta diferencia en el tiempo no pudo ser contrastada puesto que la observación duró solo 2 meses, aunque se extendiera más en el tiempo, al tratarse de pacientes que enfermaban en momentos distintos y permanecían ingresados períodos diferentes (entre 2 y 8 semanas).

No todos los pacientes con peso normal presentaron trastornos psíquicos, sin embargo, algunos síntomas eran comunes entre aquellos que sí los presentaban: pesadillas, flashbacks del período en el que estaban hospitalizados, estado de alerta permanente, insomnio y dificultad para conciliar el sueño.

En cambio, los pacientes obesos solían presentar una enorme tristeza y desesperanza, cansancio extremo que les mantenía en una inacción permanente total y manifestaciones somáticas diversas.

La barrera entre los dos estados no es muy marcada, pero si suficiente como para que los pacientes con normopeso recuerden más una situación de estrés postraumático, y los pacientes con obesidad un diagnóstico de depresión mayor.

El objetivo de esta revisión bibliográfica es determinar una posible relación entre obesidad y depresión en pacientes diagnosticados con COVID-19.

1. COVID Y TRASTORNOS MENTALES

No tenemos hoy aún datos sobre las consecuencias psiquiátricas que puede implicar la infección por COVID-19. Los escasos datos que se encuentran en la literatura resultan del estudio de infecciones anteriores por coronavirus que, a pesar de tener en común con la COVID-19 el tipo de virus y las patologías respiratorias, fueron muy diferentes tanto en propagación como en gravedad. El síndrome respiratorio agudo grave (SRAS) (2002/2003) con sus 770 víctimas mortales o el síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS) (2012) con 850, nunca fueron calificadas de pandemias ni suscitaron el ingente número de investigaciones, ni el estado de alarma generalizado como lo ha hecho la pandemia COVID-19. Han dado lugar a pocos trabajos sobre sintomatología psiquiátrica provocada por el propio virus y aún menos sobre sus consecuencias posteriores. Los raros trabajos, sin embargo, coinciden todos en describir el delirio como un síntoma que aparecía en el estadio agudo de la enfermedad. Posteriormente, en el periodo post enfermedad aparecían síntomas de cansancio, de depresión o de estrés postraumático. Los datos de estas dos patologías sugieren que la prevalencia de la depresión, de la ansiedad, y/o del cansancio, es muy elevada, al igual que el estrés postraumático. En pacientes que han sido admitidos en cuidados intensivos con intubación, los déficits neurocognitivos podrían ser también una característica.

Sólo existe una publicación de The Lancet (Rogers Jonathan *et al.*, 2020) sobre las consecuencias neuro-psiquiátricas asociadas a las infecciones graves por coronavirus. Este es un meta-análisis donde se comparan otras infecciones con la pandemia COVID-19. La conclusión es que, aunque existen numerosas formas en las que la salud mental podría estar afectada por la pandemia, los resultados sugieren que la mayor parte de la gente no sufre ningún trastorno psiquiátrico después de una infección por un coronavirus. Sin embargo, el meta-

análisis también precisa que, en las infecciones anteriores, la prevalencia puntual del diagnóstico de trastorno ansioso en la fase post-enfermedad era de un 14,8%, después de un seguimiento medio de 11 meses y medio. La prevalencia puntual de la depresión era de un 14,9%, con un seguimiento medio de 22 meses y medio. La prevalencia del estrés postraumático era de 13,2%, con un seguimiento de 33 meses y medio. En ningún momento se precisa el índice de masa corporal (IMC) de los pacientes, ni se puede establecer en función de los resultados ninguna correlación entre la obesidad y la depresión. Sin embargo, el hecho de que el estrés postraumático tenga una prevalencia relativamente alta (casi la tercera parte de los pacientes), sugiere que su estudio debe incluirse en cualquier investigación que pretenda describir las consecuencias psiquiátricas del COVID-19.

En vista de la sintomatología recogida en este meta-análisis y nuestra observación clínica realizada sobre 14 sujetos (resultados no publicados) que también aceptaron rellenar dos auto-cuestionarios: la PCL (Posttraumatic Stress Disorder Checklist Scale) para evaluar el estrés postraumático y la QIDS-SR16 (Quick Inventory of Depressive Symptomatology Self Report) para evaluar la sintomatología depresiva) después de haber dado su consentimiento informado, se puede emitir la hipótesis de que, entre los supervivientes del COVID-19 que presenten alteraciones psiquiátricas, vamos a encontrar dos tipos de patologías: depresión reactiva y trastorno de estrés postraumático. Aunque ambas puedan solaparse al principio, deben tener un diagnóstico diferencial lo antes posible, pues de éste van a depender implicaciones futuras con costes cuantiosos, tanto a nivel humano como económico.

Tradicionalmente se han distinguido dos tipos de depresión, la endógena y la reactiva. Hoy, el apoyo empírico a esta supuesta distinción está lejos de ser contundente, pero puede ser útil para comunicarse con velocidad entre profesionales de la salud. La depresión reactiva implica el paso del psiquismo de un estado de tristeza normal hacia un estado patológico. Tiene síntomas específicos como el humor triste con llantos frecuentes. Esa tristeza fluctúa de un día a otro y se suele agravar al final del día. Otros síntomas también pueden ser irritabilidad, falta de concentración, pensamientos negativos...

Los síntomas somáticos como dolores musculares o problemas digestivos suelen ser más propios de la depresión endógena pero también pueden estar presentes en la depresión reactiva. También puede presentar los síntomas del episodio depresivo caracterizado como desvalorización y falta de confianza, ansiedad, dificultades para dormir o al contrario el sueño es el refugio, cansancio intenso y permanente, sentimiento de inutilidad, pérdida de interés por las actividades agradables de la vida cotidiana. Y lo que es más grave, puede desembocar en un

trastorno depresivo mayor que obligatoriamente necesita tratamiento psiquiátrico farmacológico y terapéutico cuyo pronóstico es desgraciadamente aleatorio.

La depresión reactiva ocurre como respuesta a situaciones ambientales adversas o estresantes y esta respuesta desadaptativa y exagerada se prolonga en el tiempo. Los síntomas son más solapados normalmente al principio.

El síndrome de estrés postraumático es un estado de estrés que resulta de la exposición del individuo a un acontecimiento traumático que da lugar a un sentimiento de miedo intenso o de impotencia. Las características típicas del trastorno de estrés postraumático son:

1. Episodios reiterados de reexperimentar el trauma.
2. Sensación de “entumecimiento” y embotamiento emocional, desapego de los demás, falta de capacidad de respuesta al medio, anhedonia y temor e incluso evitación de actividades y situaciones evocadoras del trauma.
3. Estado de hiperactividad vegetativa con hipervigilancia, incremento en la reacción de sobresalto e insomnio.
4. Los síntomas se acompañan de ansiedad y/o depresión y no son raras las ideaciones suicidas.

Si el trastorno dura menos de un mes se trata de un episodio de estrés agudo.

En Francia la alta autoridad de la salud incluye el estrés postraumático dentro de los trastornos ansiosos graves y preconiza psicoterapia cognitiva conductual centrada en el traumatismo o bien la técnica EMDR (eye movement desensitization and reprocessing). La psicoterapia debe proponerse sea cual sea el plazo de tiempo transcurrido desde el traumatismo y generalmente es entre 15 y 20 sesiones. En caso de que no dé resultado se aconseja cambiar el tipo de terapia o añadir un tratamiento medicamentoso. Este último sólo está indicado en las formas crónicas que duran desde hace más de un año y solamente la paroxetina tiene autorización de puesta en el mercado para esta indicación.

2. COVID Y OBESIDAD

La edad y la obesidad son los dos factores mayores de fallecimiento por COVID-19. En los pacientes que presentan comorbilidades, el índice de mortalidad más elevado ha sido constatado cuando la comorbilidad era la obesidad. Por esta razón diversos estudios sugieren que la

enfermedad crónica que más se asocia con la forma severa de COVID-19 es la obesidad y que esta asociación es más fuerte que cualquier otra enfermedad cardiovascular o pulmonar (Petrilli *et al.*, 2020).

La masa grasa está constituida por células especializadas en el metabolismo de los cuerpos grasos llamadas adipocitos. Son capaces de almacenar y procesar los lípidos de la alimentación con el fin de utilizarlos o bien reservarlos como fuentes de energía para la célula. Cuando la cantidad de grasa proporcionada por la alimentación es normal, este metabolismo llamado oxidativo funciona bien. El problema surge cuando la proporción de grasa de la alimentación aumenta demasiado y los adipocitos están sobrecargados. Para hacer frente a la sobre acumulación de lípidos, los adipocitos utilizan una cadena de tratamiento secundaria, llamada metabolismo no oxidativo. Este mecanismo alternativo produce ceramidas que favorecen la inflamación (Favennec, 2015).

Los macrófagos se infiltran en los tejidos con el fin de destruir los subproductos metabólicos que las células adiposas han liberado. Los macrófagos pueden representar hasta el 40% del total de las células del tejido adiposo. Cuanto más importante sea este tejido, más numerosos serán los macrófagos.

En situación normal esta inflamación se mantiene bajo control. En efecto, existen dos tipos de macrófagos los de tipo M1 que son más bien proinflamatorios y los del tipo M2 que son más bien antiinflamatorios. En la gente con normopeso los macrófagos de tipo M2 predominan y frenan la inducción de la inflamación debida a la grasa. Hay otras células inmunitarias, los linfocitos reguladores, que ayudan en este papel. En los individuos obesos los linfocitos reguladores son muy poco numerosos e incluso ausentes, pero también los macrófagos M2 son reemplazados por macrófagos M1 que están mucho más estimulados por las ceramidas. Los macrófagos M1 producen numerosas moléculas que favorecen la inflamación tales como la citoquina IL-1 o 6.

Cuando el coronavirus nos infecta, nuestro sistema inmunitario reacciona produciendo al cabo de 7 a 10 días anticuerpos. El problema está en que mientras que algunos de estos anticuerpos neutralizan e impiden que el virus entre en nuestras células, en cambio otros facilitan y no solamente no impiden que el virus entre en las células, sino que, además, como todos los anticuerpos, activan los macrófagos y otras células inmunitarias que favorecen la inflamación.

Lo que ocurre en las formas graves de la COVID-19 es que la inflamación se enciende en una auténtica tormenta citoquímica con características similares a una sepsis bacteriana o síndrome

hemofagocítico que va a destruir los órganos, en particular los pulmones primero y después órganos como los riñones o el corazón. Esta progresión podría explicar el fenómeno clínico por el cual los pacientes permanecen relativamente estables durante varios días, pero de repente sufren un deterioro cuando entran en el estadio de inmunidad adaptativa (Young *et al.*, 2020). En el caso de las personas obesas, esta tormenta citoquímica es tanto más probable cuanto que el nivel de inflamación de base ya es elevado. En los casos de obesidad severa se encuentran entre 2 y 5 millones de células inflamatorias por gramo de tejido adiposo, es decir, casi más que en los órganos linfoides, cuya misión es precisamente generar este tipo de células. Es como si los individuos obesos tuviesen un sistema inmunitario secundario en su tejido adiposo (presse.inserm.fr, 2020).

Hoy sabemos que el virus SARS-CoV2, que provoca la enfermedad COVID-19, muestra una afinidad muy fuerte por el ACE2 (ECA, enzima convertidora de angiotensina 2), del orden de 10 a 20 veces superior a la que se había encontrado en el SARS-CoV-1 de 2002/2003. El ACE2 se expresaría a un nivel especialmente elevado en el tejido adiposo con lo que el tejido adiposo podría ser considerado como un depósito potencial del virus SARS-CoV-2.

El sistema inmunitario es un actor clave en la patogénesis de la COVID-19 y también desempeña un papel importante en la inflamación del tejido adiposo inducida por la obesidad. Esta inflamación comporta una disfunción metabólica que puede conllevar dislipidemia, resistencia a la insulina, diabetes de tipo 2, hipertensión y enfermedades cardiovasculares.

Por analogía con otras infecciones respiratorias, la obesidad puede desempeñar un papel importante en la transmisión de la COVID-19. Por ejemplo, en el caso de la gripe A, la obesidad aumenta la duración de la excreción viral. Los pacientes sintomáticos aquejados de obesidad tardan en eliminar el virus un 42% más tiempo que los adultos que no sufren obesidad. En la gripe H1N1, la obesidad es un factor de riesgo independiente de la hospitalización y del fallecimiento (Kassir, 2020).

Como se ha demostrado que la obesidad aumenta la vulnerabilidad a las infecciones, puede ser un factor de riesgo de mortalidad en la COVID-19. En comparación con los pacientes normales, el índice de masa corporal es significativamente más elevado en los pacientes que presentan una forma severa de infección de COVID-19. Simonnet *et al.* publicaron un análisis retrospectivo de 112 pacientes infectados por la COVID-19. En este estudio el índice de masa corporal del grupo crítico era significativamente más elevado que el del grupo general. Los pacientes fueron divididos en dos grupos: los supervivientes y los no supervivientes. Entre los

no supervivientes, el 82,2% de los pacientes tenían un índice de masa corporal superior a 25 kg/m², lo que es una proporción significativamente más elevada que en los supervivientes (18,9%) (Simonnet *et al.*, 2020).

Una explicación de estos resultados es que el SARS-CoV-2 tiene una afinidad elevada por ACE2. El ACE2 ha demostrado ser un receptor que permite el anclaje y la entrada de COVID-19 en las células anfitrionas. La expresión tisular del ACE2 difiere entre los riñones, el corazón y los pulmones de los pacientes con buena salud, y los de los pacientes infectados por el coronavirus. Es más, el nivel de expresión del ACE2 en el tejido adiposo es superior al del tejido pulmonar, y es un tejido diana preferente afectado por la COVID-19. Es un descubrimiento importante pues el tejido adiposo puede igualmente ser vulnerable a la COVID-19. Las personas obesas tienen más tejido adiposo y por lo tanto un número aumentado de células que expresan el ACE2 y en consecuencia una mayor cantidad de ACE2. El mecanismo inicial que desencadenaría el síndrome de liberación de citoquinas sería la unión del virus a la carboxipeptidasa ACE2 para introducirse en las células humanas. Ello desencadenaría una liberación de interleucina 6 (IL-6) que tiene una alta actividad inflamatoria y estimularía células de la inmunidad, células vasculares endoteliales e hígado (Centro Cochrane Iberoamericano, 2020).

3. PAPEL DE LA INFLAMACIÓN EN LA COVID Y EN LA DEPRESIÓN

Las citoquinas son vitales para regular respuestas inmunológicas e inflamatorias. Entre ellas, la IL-6 es de gran importancia debido a sus efectos pleiotrópicos. Caben evidencias de que los niveles circulantes de IL-6 están estrechamente relacionados con la gravedad de la infección por COVID-19 (Chuan Qin *et al.*, 2020).

Previamente, se ha observado un aumento de los niveles de IL-6 en pacientes con disfunción respiratoria, lo que implica un posible mecanismo compartido de daño pulmonar mediado por el aumento de citoquinas causado por la infección por COVID-19. Además, parece que el SARS-CoV-2 altamente patógeno se asocia con una rápida replicación del virus y con una tendencia a infectar el tracto respiratorio inferior, lo que resulta en una respuesta elevada de dificultad respiratoria grave inducida por IL-6. Por lo tanto, la medición de los niveles circulantes de IL-6 pueden ser importantes para identificar la progresión de la enfermedad entre pacientes afectados con COVID-19 (Ulhaq y Soraya, 2020).

Basándose en su mecanismo de acción como inhibidores de la acción de la IL-6, los tratamientos inmunomoduladores se están evaluando como una opción para tratamiento de la infección por COVID-19.

Para infectar una célula diana, los virus envueltos (como el SARS-CoV-2) no se fusionan directamente con la membrana celular. La endocitosis mediada por clatrina es el mecanismo mejor caracterizado para la entrada de moléculas a la célula. Este tipo de endocitosis requiere una serie de componentes estructurales para poder formar la vesícula de manera que pueda ser internalizada. Uno de estos componentes, y por el cual esta vía recibe su nombre, es la clatrina. Una vez unido a su receptor de destino (ACE2), el SARS-CoV-2 es envuelto por la membrana celular que comienza a formar una vesícula. Este se vuelve redondeado y se endurece gracias a la aglomeración de una malla de proteínas fibrosas (clatrin). La clatrina es un complejo proteico formado por tres cadenas ligeras y tres cadenas pesadas que constituyen una unidad llamada "el trípode" (triskelion) de clatrina. Este complejo es reclutado a la membrana plasmática por proteínas adaptadoras. Una de estas proteínas adaptadoras, es el complejo AP-2, formado por cuatro subunidades (α , β_2 , μ_2 y σ_2). El complejo AP-2 interactúa con clatrina, a través de la subunidad β_2 , y estimula su polimerización generando una malla de clatrina que cubre la vesícula. Durante el ensamble progresivo de clatrina en la membrana, ésta va adquiriendo curvatura hasta que se forma la vesícula endocítica. Luego se separa de la membrana celular cerrándose gradualmente, formando un cuello que se estrecha y desaparece bajo la acción de una proteína que "cierra la bolsa", la dinamina.

Existen diferentes maneras de inhibir esta vía de endocitosis. Se ha demostrado que los esteroides cardiotónicos, ouabaína y bufalina, inhibidores selectivos de la Na^+/K^+ -ATPasa presente en la membrana plasmática, inhiben la infección por MERS-CoV a concentraciones nanomolares al afectar la vía de endocitosis mediada por clatrina (Yang y Shen, 2020).

Por otra parte, se sabe desde finales de la década de 1970 que ciertos neurolépticos derivados de la fenotiazina, como la clorpromazina, son capaces de inhibir los mecanismos de endocitosis. Trabajos más recientes han demostrado que estas sustancias actúan particularmente sobre la endocitosis dependiente de clatrina gracias a una acción inhibidora de la dinamina. Si la pista de la clorpromazina es interesante en muchos niveles (incluso porque nunca se ha evaluado en el SARS y el MERS), queda la duda de ver si los ensayos clínicos se efectuaran sólo sobre pacientes gravemente infectados. De hecho, al igual que para la cloroquina y la hidroxicloroquina, y como para muchas sustancias que ha mostrado inhibición *in vitro* de los mecanismos de la infección celular, la elección de los pacientes disneicos (por tanto,

relativamente avanzados en la infección) significa una intervención tardía en términos de proliferación viral (Plaze *et al.*, 2020).

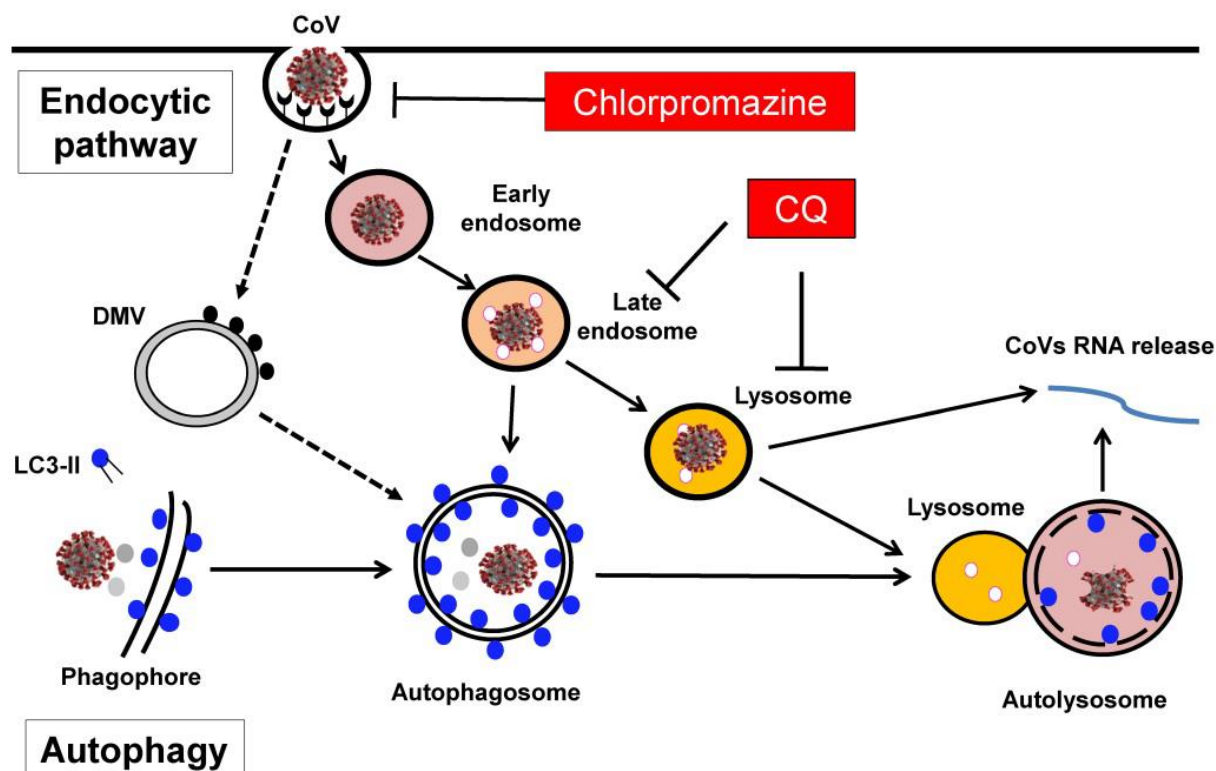


Figura1: Implicación de la vía endocítica y autofagia en la entrada y replicación de CoVs en células huésped. La entrada de CoV en las células huésped está mediada principalmente por la vía endocítica, mientras que la autofagia también se ha implicado en la replicación viral en las células, un proceso parcialmente relacionado con la formación de vesículas de doble membrana (DMV) en las células huésped. Como resultado, se ha propuesto que varios grupos de inhibidores, incluidos los agentes lisosomotrópicos como cloroquina e inhibidores para la endocitosis mediada por clatrina, como la clorpromazina, tiene eficacia terapéutica contra enfermedades inducidas por CoV, incluida la COVID-19 (Yang y Shen, 2020).

Por otro lado, ha despertado gran interés el empleo de tocilizumab, un anticuerpo dirigido al receptor de la IL-6, con el fin de prevenir o tratar “la tormenta” de citoquinas que se manifiesta en los pacientes con COVID-19 grave. El SIRA (síndrome de insuficiencia respiratoria aguda) se manifiesta en los pacientes a pesar de que su carga viral esté disminuida, lo que sugiere que es la respuesta inmunitaria excesiva más que la virulencia del COVID-19, la responsable de la necrosis tisular e infiltraciones de macrófagos y monocitos en el pulmón, el corazón, o la mucosa gastrointestinal (Mendoza-Pinto *et al.*, 2020).

El tratamiento con tocilizumab, dirigido al receptor de interleucina 6, ha mostrado resultados clínicos inspiradores en pacientes con COVID-19 grave. Sin embargo, no se ha descubierto la red inmunitaria con el tratamiento con tocilizumab para la resolución unicelular. En un estudio

(Guo *et al.*, 2020) se analizó el transcriptoma de más de 13.000 células mononucleares unicelulares (PBMC) de sangre periférica mediante RNA seq en diferentes etapas de la enfermedad en tres pacientes con COVID-19 grave tratados con tolicizumab. La respuesta inmunitaria inflamatoria sobreactivada se atenuó después del tratamiento con tolicizumab. Los datos públicos de pacientes libres de cualquier infección por COVID-19 se incluyeron como control. Al comparar las diferentes poblaciones de monocitos obtenidas en la etapa severa y en la etapa de curación, se pudo identificar la presencia de subtipos de monocitos específicos de la etapa severa. Estos monocitos expresan preferentemente citocinas y quimiocinas como TNF, IL-10, CCL3 e IL-6 que se sabe están involucradas en la tormenta de citocinas, pero también otras quimiocinas menos descritas en este fenómeno hasta ahora, tales como CCL4, CCL20, CXCL2. Los genes del inflammasoma (NLRP3, IL-1B) también estaban fuertemente sobreexpresados. Finalmente, estos monocitos también expresan genes del complemento (C1QA-B-C), lo que posiblemente indica diferenciación de macrófagos. Usando herramientas bioinformáticas, pudieron determinar que las interacciones monocitos-linfocitos y monocitos-células plasmáticas fueron predominantes durante la fase severa. Por lo tanto, el modelo general sugiere la activación fundamental de los monocitos que inducen una activación de linfocitos y células plasmáticas.

Los resultados de este estudio proporcionaron conocimientos fundamentales sobre la inmunopatogénesis de la COVID-19 grave e indicaron los fundamentos de la eficacia en el tratamiento de tolicizumab.

3.1 Hipótesis inflamatoria de la depresión

Aunque progresivamente se extendió a varias enfermedades mentales, incluyendo los trastornos bipolares o la esquizofrenia, la noción de que la inflamación pudiera estar involucrada en la fisiopatología de los síntomas neuropsiquiátricos fue particularmente estudiada en el contexto de la depresión. Los primeros estudios apoyaban fuertemente esta perspectiva documentando niveles altos de mediadores inflamatorios, incluida la PCR, las citoquinas y diferentes quimiocinas, en individuos deprimidos en comparación con los controles sanos. Por otra parte, las investigaciones longitudinales revelan que los perfiles inflamatorios más altos predicen el desarrollo de síntomas depresivos. Para pasar de la correlación a la causalidad, se ha demostrado que la administración de citoquinas induce depresión hasta en el 50% de los pacientes médicamente enfermos, que se sometieron a tratamiento inmunológico a base de citoquinas.

Del mismo modo, la administración directa de citoquinas o inductores de éstas como los lipopolisacáridos en voluntarios sanos desencadenaron síntomas depresivos.

Las bases neurobiológicas de los síntomas depresivos relacionados con la inflamación pueden basarse en la capacidad de las citoquinas inflamatorias para modificar las vías metabólicas importantes, es decir las vías de la quinurenina y de la tetrahidrobiopterina (BH4), que pueden alterar la neurotransmisión de monoaminas, como la serotonina y la dopamina, implicados en la regulación del humor.

3.1.1 La vía de la quinurenina en el cruce entre la inflamación y el humor

El metabolismo de un aminoácido esencial, el L-triptófano (TRP), produce una serie de factores cruciales capaces de regular los procesos fisiológicos claves relacionados con el comportamiento y con el humor, en particular la serotonina.

Uno de los mediadores moleculares clave en la inducción del desarrollo de los síntomas depresivos en los seres humanos, después de la administración de la citocina IFN-alfa, es la enzima indolamina 2,3-dioxigenasa (IDO), que convierte el TRP en quinurenina (KYN), un precursor del ácido quinurénico (KA), un metabolito neuroprotector.

El estado inflamatorio generalizado inducido por el estrés con el que cursa la depresión puede suponer la activación de la IDO (Martin Hernández, 2018). Su activación se ha asociado con la caída en los niveles de TRP en plasma registrada en enfermedades inflamatorias o los síntomas depresivos tras el tratamiento con citoquinas (Capuron *et al.*, 2002). De hecho, la producción de metabolitos de TRP neurotóxicos, después de la activación de la IDO, se considera un paso esencial en el proceso fisiopatológico de la depresión, lo cual se suma al hecho de que durante el estrés se reduce la síntesis del 5-hidroxitriptófano (5-HTP) en el cuerpo y la de la serotonina en el cerebro (Ramírez *et al.*, 2018). La activación de la IDO lleva a la producción de 3-hidroxiquinurenina y ácido quinolinico (QUIN), los cuales producen síntomas depresivos análogos a los síntomas generales de enfermedad. Dichos metabolitos son agonistas de los receptores NMDA y potencialmente neurotóxicos, mientras que el KA es un antagonista de dichos receptores y generalmente se considera neuroprotector (Ramírez *et al.*, 2018).

Las citosinas proinflamatorias incrementan la enzima kinurenina-3-monooxigenasa, la cual degrada la KYN en la 2-hidroxiquinurenina, y de este modo desvían la vía de la quinurenina hacia la formación de dichas sustancias neurotóxicas (Chan *et al.*, 2018).

Los efectos pueden depender de la influencia de la inflamación en la actividad de dos vías enzimáticas, las vías de la IDO y de la guanosina-trifosfato-ciclohidrolasa-1 (GTP-CH1), que participan en la biosíntesis de monoaminas. El aumento del catabolismo del triptófano se asoció con los síntomas depresivos de lasitud, motivación reducida, anorexia y pesimismo. Por el contrario, las variaciones en los marcadores de la actividad de GTP-CH1 se correlacionaron más con síntomas neurovegetativos, que incluyen alteraciones del sueño, síntomas digestivos, fatiga, enfermedad y síntomas motores (Capuron *et al.*, 2011).

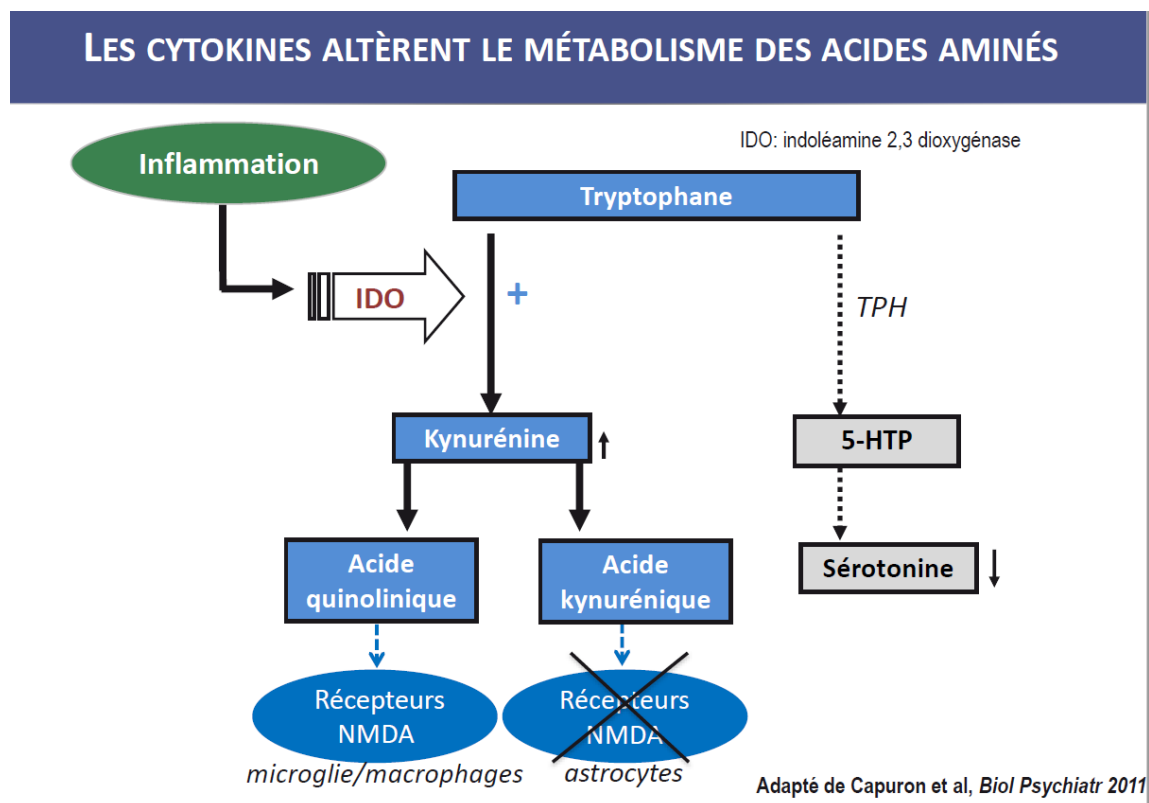


Figura 2. Adaptado de Capuron *et al.*, 2011.

La activación inducida por citocinas de la IDO cataboliza el TRP en KYN, que se metaboliza en QUIN y KA. QUIN y KA son neuroactivos y pueden contribuir a los cambios de comportamiento que experimentan algunos pacientes al exponerse a estímulos inflamatorios como el interferón IFN-alfa. Se ha descrito una relación entre los síntomas depresivos y TRP, KYN y KA de sangre periférica durante el tratamiento con IFN-alfa. Sin embargo, el efecto sobre el TRP descrito en la periferia no parece tener correlación a nivel del líquido cefalorraquídeo, pero sí lo tiene en los metabolitos derivados de la KYN (Raison *et al.*, 2010).

Los estudios clínicos han revelado que la depresión es un fenómeno tardío que se desarrolla sobre un fondo de enfermedad de aparición temprana. La incorporación de esta característica

en modelos animales de depresión asociada a inflamación ha permitido demostrar que las alteraciones de la neurotransmisión serotoninérgica cerebral no juegan un papel importante en la patogenia. Esto contrasta con la activación de la enzima degradadora de TRPIDO, que genera metabolitos de KYN potencialmente neurotóxicos como la 3-hidroxi quinurenina y el QUIN. Aunque aún no se ha determinado la importancia relativa de la KYN producida de forma periférica frente a la central y la fuente celular de producción de este compuesto, estos hallazgos proporcionan nuevos objetivos para el tratamiento de la depresión asociada a la inflamación que podrían extenderse a otras afecciones psiquiátricas mediadas por la activación de mecanismos neuroinmunes. Del lado neuroprotector, los astrocitos producen KA, que actúa como antagonista de los receptores NMDA y nicotínico α -7, y las neuronas producen ácido picolínico (Dantzer *et al.*, 2010).

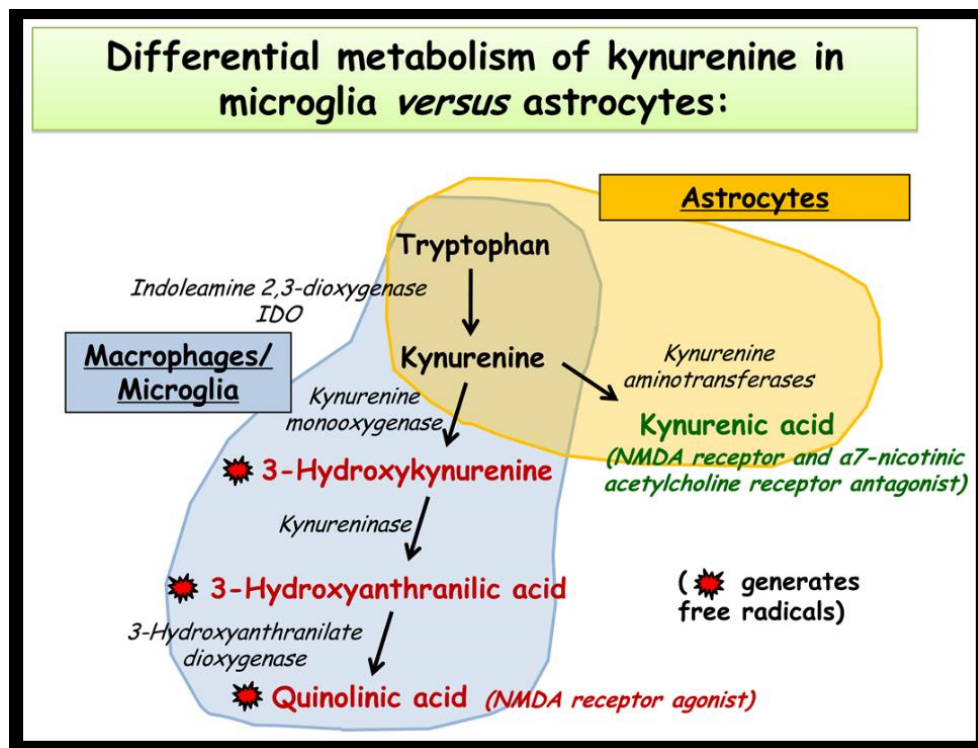


Figura 3. La degradación de KYN varía según la composición enzimática de las células. Los astrocitos producen principalmente KA, mientras que la microglía transforma KYN en 3-hidroxi quinurenina y QUIN. El QUIN se considera neuroprotector, mientras que la 3-hidroxi quinurenina y el KA son neurotóxicos.

El equilibrio puede ser modulado por factores endógenos que, a su vez, son susceptibles al entorno inflamatorio tanto central como periférico (Schwarcz *et al.*, 2012), con las consiguientes implicaciones en patologías psiquiátricas.

3.1.2 Argumentos clínicos a favor de una hipótesis inflamatoria de la depresión.

La depresión está asociada a alteraciones inmunológicas como:

- La reducción de la proliferación linfocitaria bajo la acción de mitógenos.
- Disminución de la actividad de las células NK (“natural killer”).
- Activación de citoquinas inflamatorias.

Estos efectos están más pronunciados en pacientes que presenten una depresión severa o una distimia. La remisión de los síntomas está asociada a una mejora de las alteraciones inmunes. La prevalencia de la depresión es superior en las patologías con componente inflamatorio.

El cerebro se ha considerado durante largo tiempo como un órgano inmunoprivilegiado, puesto que la barrera hematoencefálica limita el paso de células inmunitarias y moléculas inflamatorias de la sangre hasta el cerebro.

Sin embargo, el estudio de las relaciones neuroinmunes ha demostrado que un episodio infeccioso se suele acompañar de modificaciones comportamentales tales como una enorme fatiga, apatía, dificultades para concentrarse, pérdida del apetito, trastornos del sueño, reducción del interés por el entorno físico y social y anhedonia. Estas modificaciones comportamentales se agrupan bajo el término de comportamiento de enfermedad. Están asociadas a cambios neuroendocrinos y a fiebre, y no son el reflejo de procesos perniciosos, sino que representan un estado motivacional.

En efecto se trata de una reorganización de prioridades del organismo con el fin de luchar eficazmente contra el agente patógeno responsable de la infección. El conjunto de estas funciones comportamentales está controlado por el cerebro, lo que implica que el sistema nervioso central posee su propio sistema de defensa. Este sistema de inmunidad innata cerebral se ha descrito como un sistema esencial para el mantenimiento de la homeostasis cerebral.

Las citoquinas, sintetizadas en la periferia durante la reacción inflamatoria, son proteínas relativamente grandes y difícilmente pueden pasar la barrera hematoencefálica (BHE) para inducir una respuesta inmune en el sistema nervioso central. Se han descrito varias vías para explicar la relación que existe entre citoquinas inflamatorias periféricas y su producción en el sistema nervioso central: la vía neuronal, la vía humoral y la vía celular.

1. Vía humoral, especialmente a partir de regiones permeables de la BHE, pero también por transporte activo de citoquinas.

2. Vía neural, a través de la unión de citoquinas a aferentes vágales.

3. Vía celular, a través del tráfico de células inmunes al cerebro, quizá el mecanismo más interesante para el desarrollo futuro de posibilidades terapéuticas.

La hipótesis inmunitaria e inflamatoria de la depresión se desarrolló observando también que los pacientes tratados por TNF- α presentaban un aumento de la ratio KYN/TRP, así como del QUIN, tanto en periferia como a nivel central (Raison *et al.*, 2010). La hipótesis de una utilización de TRP hacia la producción de quinureninas neurotóxicas en vez de serotonina ha sido propuesta por este autor.

La serotonina es un neurotransmisor implicado en diversas patologías como la ansiedad, la depresión, los fenómenos de adicción, la regulación del apetito, del sueño y del humor, y es una diana terapéutica en la depresión. La fluoxetina (Prozac) por ejemplo, es uno de los fármacos más utilizados en clínica y actúa inhibiendo la receptación de la serotonina. Las concentraciones centrales de serotonina dependen de las concentraciones periféricas de triptófano, y la competición entre la producción de KYN y de serotonina podría ser un factor que intervenga en la patología depresiva.

Además, los metabolitos de la vía de la KYN podrían ser actores de la depresión visto su efecto sobre el sistema glutamatérgico y su neurotoxicidad. La hipótesis de la neurotoxicidad de los metabolitos de la KYN es la más defendida en la actualidad, puesto que, por ejemplo, en el marco del tratamiento de la hepatitis C por el IFN- α , se ha observado que el síndrome depresivo no está asociado con una disminución de la disponibilidad del TRP, sino con un aumento de la ratio KYN/KA, sugiriendo un aumento de la producción de QUIN y una disminución del KA. Un aumento de la síntesis de KYN podría ser un factor de riesgo de desarrollo de depresión o de trastornos de la regulación de la toma alimenticia y contribuir así a la instauración de la obesidad (Favennec, 2015).

4. BIOMARCADORES

En el estudio de la depresión se han intentado encontrar biomarcadores que podrían en cierto modo predecir la evolución de la enfermedad. Dos meta-análisis en los que se ha analizado la pertinencia de los 4 tipos más importantes de biomarcadores (inflamatorios, neurotransmisores, actividad neurotrófica y eje HPA) han sido publicados recientemente, el primero en el año 2017 y el otro en el año 2019. Los resultados son similares: existen numerosos biomarcadores que están asociados de diferentes maneras con la depresión, pero a menudo son interdependientes de forma compleja y difícilmente reproducibles. Las pruebas son incoherentes y a menudo es

probable que algunos sean epifenómenos de otros factores y otros sean sólo importantes dentro de un subgrupo de pacientes. Por esta razón, algunos autores han intentado definir a priori un conjunto de marcadores séricos que cubran los sistemas biológicos. Papakostas *et al.* (2013) han definido un grupo de 9 biomarcadores, que una vez combinados permitiría cribar los pacientes con una precisión del 80 a 90%.

Sin embargo, el cortisol es el biomarcador de eje HPA más estudiado en la depresión. Los resultados de numerosos análisis sugieren que la depresión está asociada a la hipercortisolemia. Esta conclusión ha sido sostenida por una revisión reciente de los niveles de cortisol crónicos medidos en el cabello y que sustenta también la hipótesis de una hiperactividad del cortisol en la depresión y una hipoactividad en otras enfermedades tales como los ataques de pánico. Además, los niveles de cortisol pueden predecir una peor respuesta a los antidepresivos (Fischer *et al.*, 2017).

El segundo meta-análisis publicado en 2019 (Kennis *et al.*, 2019) concluye que son raras las pruebas prospectivas que pueden sustentar la validez de los biomarcadores en la depresión mayor. Sin embargo, subraya que el cortisol ha demostrado ser un predictor de aparición de recaída, recurrencia en la depresión mayor, aunque este efecto en el meta-análisis efectuado depende del diagnóstico de depresión clínica inicial y de la calidad de los estudios.

Los datos que sostienen el papel de la inflamación en la depresión son numerosos e incluyen resultados que cubren paradigmas experimentales. Los pacientes con depresión presentan características de una respuesta inflamatoria aguda incluyendo la expresión exagerada de citoquinas proinflamatorias y sus receptores (Millery Raison, 2016). La mayor parte de los estudios se concentran en marcadores inflamatorios como candidatos a marcadores biológicos de la depresión: la PCR, la interleuquina IL-6, el TNF-alfa o la IL-1 β . Si bien los dos primeros son los que con más frecuencia aparecen en literatura, no siempre arrojan resultados consistentes. En cuanto al TNF-alfa se identificó en los primeros estudios como un marcador elevado en la depresión, sin embargo, las investigaciones más recientes no permiten obtener conclusiones (Strawbridge *et al.*, 2017).

En cuanto a la interleucina 1 beta (IL-1 β), es una citocina mediadora de la regulación inmune y de la respuesta inflamatoria. Aún es relativamente poco conocida su asociación con la depresión, aunque algunos meta-análisis sugieran niveles más elevados en la depresión. En otros estudios no se ve diferencia ninguna entre el grupo control y el grupo experimental (Farooq *et al.*, 2017).

El BDNF (factor neurotrófico derivado del cerebro) también ha sido frecuentemente estudiado. Muchos meta-análisis han descrito la disminución de esta proteína en el plasma de pacientes con depresión, que parece aumentar paralelamente al tratamiento antidepresivo. Los análisis más recientes sugieren datos dispares del BDNF en los pacientes con síntomas depresivos más graves, e indican también que los antidepresivos parecen aumentar el nivel de esta proteína incluso en ausencia de remisión clínica.

Dados los resultados contradictorios de los meta-análisis que analizan los marcadores biológicos de la depresión, tal vez sea mejor recurrir a los meta-análisis acumulativos, es decir, los resultados de estudios individuales se añaden cronológicamente y la estimación del efecto global se vuelve a calcular después de adicionar cada estudio. El objetivo de esta técnica es determinar el punto en el que es poco probable que otros estudios realizados de la misma manera cambien la conclusión.

Los resultados de este meta-análisis acumulativo (Haapakoski *et al.*, 2015) sostienen la existencia de concentraciones circulantes más elevadas de IL-6 en los pacientes que sufren depresión mayor en relación con los individuos no depresivos. Esta asociación no ha cambiado desde 2006 hasta la actualidad y comprende 23 estudios suplementarios. Igualmente, la relación PCR/depresión mayor es robusta y no ha sido modificada desde 2012 después de añadir 6 publicaciones recientes. En cambio, la asociación entre el TNF-alfa y la depresión, aunque hubiera habido mayor volumen de investigaciones examinadas que para el estudio de la IL-6 o PCR, los resultados presentan asociaciones más tenues, sobre todo en los estudios donde el factor obesidad estaba controlado.

Por esta razón, sería necesario que se seleccionaran varios marcadores de la inflamación como, por ejemplo, la PCR o el nivel de citoquina IL-6 que deberían estar elevados en la depresión, es decir en los pacientes obesos después de sufrir la COVID-19. Pero también se incluirá un marcador del eje HPA como puede ser el cortisol en el pelo que ha demostrado ser de fácil manejo y además permitir una visión retrospectiva de varios meses.

4.1 Estudios de cortisol en pelo

El análisis del pelo se ha utilizado durante décadas para controlar la exposición a sustancias exógenas en la ciencia forense y toxicología. El pelo se valora pues por su capacidad para reflejar largos periodos de tiempo con una información retrospectiva sobre la exposición a la sustancia tóxica (Gow *et al.*, 2010). Presenta las ventajas de una detección de varios meses, de

una metodología de recogida no invasiva, un almacenamiento fácil y una gran dificultad para descomponerse al contrario de otros fluidos corporales. Por todas estas razones, el análisis del cabello también se ha introducido en el campo de la psicobiología.

Recientemente, el análisis de cortisol en segmentos de pelo ha sido introducido en la investigación biomédica, mostrando valores fiables como marcador biológico que refleja largos periodos de tiempo de exposición a estrés, ampliando así los periodos de 24 horas disponibles hasta el momento (Kirschbaum *et al.*, 2009). Las concentraciones de cortisol en pelo reflejan, igual que las medidas de cortisol en saliva, niveles de cortisol libre (Dettenborn *et al.*, 2012), pero el cortisol en pelo da, a su vez, un índice fiable a largo plazo (del orden de meses) de la actividad del eje HPA y de la respuesta del sistema a factores estresantes crónicos. Los niveles de cortisol extraídos en el pelo son buenos indicadores biológicos del funcionamiento del eje HPA y permiten cribar patologías relacionadas con el estrés. Por otra parte, está considerado como un marcador de las alteraciones de la actividad del eje HPA debidas al estrés, o a los trastornos de salud mental.

La respuesta al estrés comprende una compleja interacción entre diferentes mecanismos que se activan para una mejor adaptación al medio, afrontando o evitando situaciones desfavorables. Los estímulos “alarmantes” se procesan en el cerebro, se evalúan y, mediante la activación del eje HPA, el organismo puede llevar a cabo la respuesta más adecuada. Es precisamente este proceso evaluativo lo que le confiere un carácter adaptativo y plástico. Ante situaciones donde el estrés se alargue en el tiempo o bien su percepción no conduzca a una respuesta claramente adaptativa, entonces el sistema se desequilibra.

Las hormonas hipotalámicas (CRF o CRH), responsables de la liberación de la hormona corticotropa ACTH, que a su vez es responsable de la liberación de corticoides, fueron descubiertas a partir de 1981. Rápidamente, se demostró que los cuerpos celulares que contenían el CRH estaban localizados en numerosas regiones del cerebro anterior y del córtex. A nivel hipotalámico, estas hormonas actúan sobre la hipófisis anterior, provocando la liberación de ACTH que, una vez en el flujo sanguíneo, libera el cortisol en el hombre y la corticosterona en los roedores.

El CRH actúa en diferentes regiones intra-cerebrales para coordinar las múltiples respuestas adaptativas a los factores estresantes. Las transmisiones CRH están implicadas en los estados de hipervigilancia, ansiedad, en las respuestas biológicas y conductuales causadas por el estrés y por los estados disfóricos (Van der Kooy *et al.*, 2007).

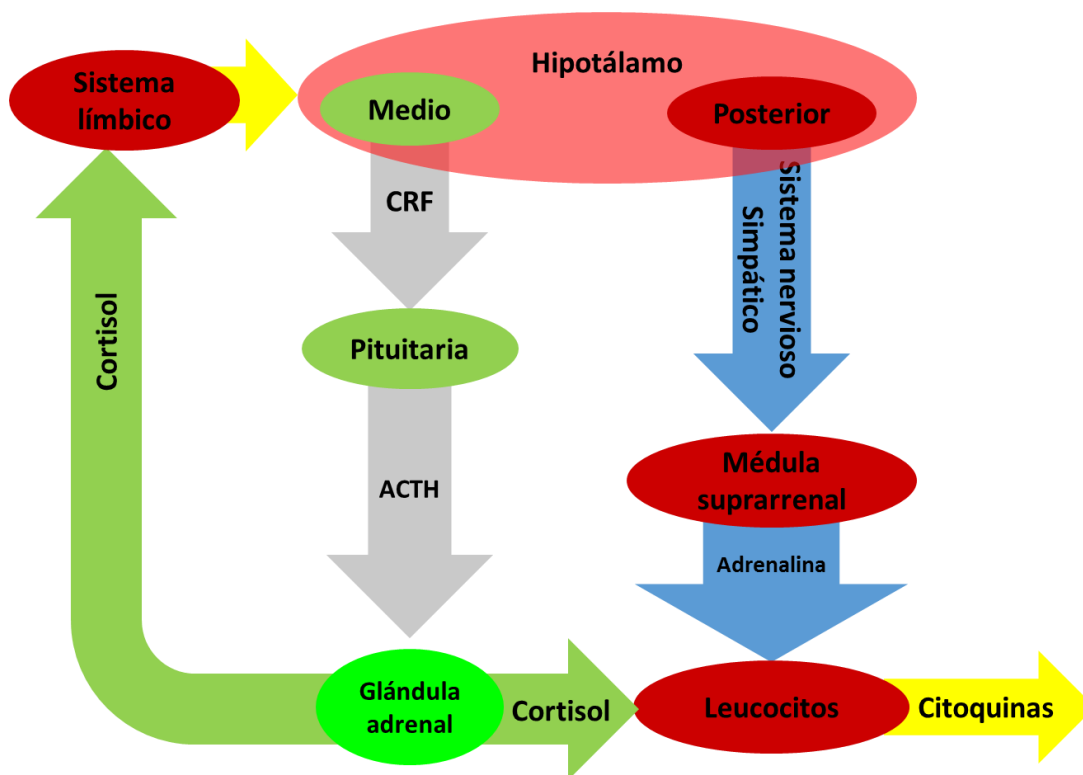


Figura 4. Fisiología del cortisol (Paul Foley, Clemens Kirschbaum, 2010)

Como se aludió al principio, este proyecto nació de la primera etapa del método clínico: una observación clínica que estuvo solamente constituida de 14 pacientes, 8 con un índice de masa corporal superior a 30 y 6 con un índice de masa corporal inferior a 25. Todos ellos tenían entre 35 y 50 años y pasaron varias semanas ingresados por patología COVID-19. En un principio parecía más interesante centrarse en los pacientes que habían estado en la unidad de cuidados intensivos, precisamente porque en ellos aparecían síndromes confusionales y delirios. Ante la imposibilidad de saber si esos síntomas correspondían a complicaciones neurológicas provocadas por el virus o a secuelas psicológicas pareció más pertinente centrarse en los pacientes que no habían tenido que estar en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI). A todos estos pacientes se les realizaron una multitud de análisis de sangre y de exámenes en un intento de encontrar o bien tratamientos, o bien pistas que pudieran atenuar los estragos de esta infección. También se les realizó cierto seguimiento post hospitalario, sobre todo para intentar entender si podrían ser aún fuente de contagio (por lo que se les mantenía aislados prácticamente un mes más después del alta hospitalaria), o si podían tener recaídas y reinfecciones.

Los trastornos de origen psicológico o psiquiátrico aparecían con relativa frecuencia, pero con sintomatología diferente. De ahí vino la idea, después de consultar la literatura y de hacer pasar dos tipos de test a ese grupo de pacientes: uno para medir la depresión y otro para medir el estrés postraumático. Los resultados, evidentemente son sólo ligeramente orientativos, visto el pequeño número, eran que los pacientes no obesos presentaban puntuaciones altas en el test de estrés postraumático, mientras que los pacientes obesos presentaban mayoritariamente resultados más altos en el test de depresión.

5 HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

5.1 Hipótesis:

- En pacientes que han superado la enfermedad COVID-19, determinar la posible relación entre obesidad, y la incidencia de depresión y/o estrés postraumático (PTSD).
- Establecer la relación entre esta sintomatología y diferentes marcadores periféricos de inflamación/estrés.

En base a esta hipótesis general, nos planteamos las siguientes hipótesis concretas:

- Hipótesis uno:

Una vez superada la enfermedad COVID-19, los pacientes obesos presentarán una severidad mayor de los síntomas depresivos que los pacientes no obesos, mientras que los pacientes no obesos tendrán mayor sintomatología asociada con PTSD.

- Hipótesis dos:

Los pacientes COVID-19 obesos con sintomatología de MDD presentarán mayores niveles de biomarcadores PCR y IL-6 que los pacientes no obesos.

- Hipótesis tres:

El cortisol medido en el pelo tendrá niveles más altos en la parte proximal que en la parte distal, correspondiente al cortisol de tres meses antes, en los pacientes que desarrollen tipología depresiva a raíz de la COVID-19.

5.2 Objetivos:

1. Determinar la severidad de los síntomas de depresión y estrés postraumático utilizando las escalas QIDS16 y PCL, respectivamente, en los diferentes grupos experimentales.
2. Determinar los niveles de los marcadores PCR, IL-6 y cortisol en pelo en los diferentes grupos experimentales.

6. MATERIAL Y METODOS

El estudio tiene un diseño observacional, transversal repetido, con medidas retrospectivas y repetidas. El método de experimentación elegido sería exploratorio. Sería necesario seleccionar una muestra significativa de pacientes COVID-19, que se repartirían en 2 grupos: el primer grupo lo compondrían pacientes con un índice de masa corporal superior a 30 (IMC >30 kg/m²). El segundo, sujetos con un índice de masa corporal entre diez ocho y veinticinco (IMC <25 kg/m²). Se omitirían voluntariamente, los pacientes con un índice de masa corporal entre veinticinco y treinta, al estar consideradas en un sobrepeso que puede ser debido tanto a la masa muscular como a la masa grasa. El IMC sería la variable independiente. No haría falta utilizar un grupo control no-COVID puesto que se utilizaría un diseño de investigación de medidas repetidas que requiere un número menor de participantes y de recursos.

En ninguno de los dos grupos se incluirá a pacientes que hayan pasado por la unidad de cuidados intensivos (UCI). En efecto, se ha demostrado que la permanencia en este tipo de unidades puede provocar lo que se llama el síndrome post UCI, caracterizado por brotes psicóticos, amnesia, dolor de cabeza, alucinaciones, etc. (Herling S. *et al.*, 2018). No debería ser muy difícil cumplir este último requisito puesto que solamente alrededor del 5% de los pacientes ingresados han pasado por la unidad de cuidados intensivos.

La COVID-19 mata, pero sobre todo a las personas de más sesenta años, las cuales, aparte de la edad, tienen otras comorbilidades que aumentan su fragilidad. Otro criterio importante entonces sería elegir a pacientes con menos de 60 años y por supuesto sin otras comorbilidades conocidas.

Idealmente el grupo estaría compuesto por el mismo número de hombres que de mujeres, tanto en la muestra de personas obesas como en la de personas no obesas.

Evidentemente todos los participantes deberán dar su consentimiento informado por escrito.

6.1. Variables clínicas.

Como variables clínicas, se incluirán las puntuaciones del Quick Inventory of Depressive Symptomatology Self Report (QIDS-SR16), para la evaluación auto-informada de los síntomas depresivos y los resultados de Posttraumatic Stress Disorder Checklist Scale (PCL). El PCL es un instrumento de autoevaluación del estado de estrés postraumático.

6.1.1 QIDS-SR16.

Esta escala incluye 16 ítems en los que el sujeto selecciona la afirmación que mejor describe cómo se ha encontrado en los últimos 7 días, puntuando de 0 a 3 en función de la gravedad. Los ítems incluyen alteraciones del sueño (4 ítems), estado de ánimo triste (1 ítem), cambios en el apetito y peso (4 ítems), concentración y/o toma de decisiones (1 ítem), opinión de uno mismo (1 ítem), ideación suicida (1 ítem), interés (1 ítem), nivel de energía (1 ítem) e inquietud (2 ítems). La puntuación total de la QIDS-SR16 oscila entre 0 y 27 y las puntuaciones más altas indican mayor gravedad de la sintomatología depresiva.

6.1.2 PCL.

La otra variable clínica sería los resultados de Posttraumatic Stress Disorder Checklist Scale (PCL). El PCL es un instrumento de autoevaluación del estado de estrés postraumático. Ha sido y es uno de los más utilizados en sus diferentes versiones. Además, está considerado como herramienta para detectar, diagnosticar o medir la prevalencia del estrés postraumático. Tiene 17 ítems graduados de 1 a 5 yendo de “en absoluto” a “muy a menudo”. El resultado total se calcula por la suma de todos los ítems y va desde 17 a 85. Cuanto más elevado sea el resultado, más patológico es el estado de estrés postraumático. También puede utilizarse como diagnóstico de 2 maneras: o bien comparando el total a un umbral dado, o bien determinado directamente si el sujeto reúne los criterios sintomáticos del DSM-4 (o DSM-5 en su última versión). Así, para tener el diagnóstico de estrés postraumático, el paciente debe puntuar tres o más en, por lo menos un ítem del criterio B (ítems del 1 al 5), 3 ítems del criterio C (ítems del 6 al 12) y 2 ítems del criterio D (ítems del 13 al 17). McDonald et al. (2012) precisan las recomendaciones para su utilización en clínica, en investigación o en epidemiología.

6.2 Variables biológicas

Las variables biológicas (analíticas) serán el nivel de cortisol encontrado en el primer, segundo y tercer centímetro de cabello, y los niveles de proteína C reactiva y de citoquinas IL-6 obtenidos en muestras de sangre periférica obtenidas mediante punción venosa.

6.2.1 Citoquina IL-6

Las citoquinas son unas proteínas de señalización que afectan el comportamiento de las células cuando se liberan. Participan de forma crítica en diversos procesos fisiológicos como la regulación inmunitaria, la diferenciación celular, la proliferación celular, la quimiotaxis y la apoptosis celular. La IL-6 actúa sobre la mayoría de las células inmunitarias y es elaborada por diferentes células, pero son los monocitos/macrófagos, fibroblastos y células endoteliales los productores más importantes. Su secreción puede inducirse por IL-1, IL-4, IL-13, IL-17, endotoxinas bacterianas, TNF-alfa, infecciones víricas y situaciones de hipoxia. Se han descrito dos receptores de IL-6: IL-6rAlfa e IL-6RBeta.

La respuesta inflamatoria juega un papel fundamental en la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19), y la tormenta de citoquinas inflamatorias aumenta la gravedad de COVID-19. En un reciente estudio (Liu Fang *et al.*, 2020) se analizaron los niveles de IL-6, PCR y de procalcitonina (PCT) de 140 pacientes diagnosticados con COVID-19. Los niveles de IL-6 aumentaron en 95 pacientes, los de PCR en 91 y los de PCT en sólo 8 pacientes.

En esta investigación se extraería una muestra de sangre en el momento del ingreso de los pacientes, otra en el momento en que abandonasen el hospital y, por último, otra de control al mes del alta hospitalaria. La muestra de sangre se extraerá mediante punción venosa. Se extraerán 10 mL de sangre de cada sujeto en un tubo de vacío libre de anticoagulante. 30 minutos después de la recolección de sangre, se centrifugará la muestra a 4000 xg durante 10 minutos, y se recogerá el sobrenadante. El suero resultante se divide en alícuotas y se congela a -80° C para su posterior análisis para el estudio de la citoquina IL-6 y de la PCR.

Lo ideal para el estudio de nuestras muestras sería la citometría de flujo, pero como esta técnica exige un equipo sofisticado y caro, se optaría por el ensayo de inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA) que es uno de los métodos principales y más populares para detectar y medir estas proteínas de señalización. La prueba ELISA es rápida, sencilla de realizar y es una de las tecnologías más sensibles y fiables disponibles. Los niveles de citoquinas en suero se evaluarán con un kit de inmunoensayo ELISA en sándwich (DuoSet ELISA Development, R&D Systems, Inc., EE.UU.), realizado de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Los resultados obtenidos se expresarán en pg/ml. El tipo Elisa llamado sándwich sería el más adecuado dada su gran especificidad y sensibilidad debido a la amplificación de señal que permite el segundo anticuerpo.

6.2.2 Proteína C reactiva.

La PCR es una proteína producida por el hígado. Se envía al torrente sanguíneo en respuesta a una inflamación. La PCR sérica es un marcador sensible de inflamación sistémica y daño tisular. En respuesta a un estímulo de fase aguda, la concentración sérica de esta proteína puede aumentar más de diez mil veces, de menos de 50 $\mu\text{g/L}$ a más de 500 mg/L . La PCR es sintetizada casi exclusivamente en los hepatocitos bajo la influencia de las citoquinas IL-6 e IL-1, promoviendo una reacción bioquímica inespecífica con una rápida regulación de la síntesis de una variedad de proteínas (Saldías Peñafiel *et al.*, 2019). Para determinar los niveles séricos de esta proteína, la mayor parte de los trabajos de investigación han utilizado un método inmunturbidimétrico de alta sensibilidad: CRPHS [Tina-quant C-Reactive Protein (Latex) High Sensitive], de la firma comercial Roche Diagnostics (Heres Alvarez *et al.*, 2015; Saldías Peñafiel *et al.*, 2019). Se trabajaría con muestras de suero obtenidas a partir de sangre venosa periférica y se seguiría el mismo procedimiento que los estudios citados. El rango de concentración normal de la PCR sérica fluctúa entre 0 y 0,5 mg/dL . La evolución de la PCR sérica se clasificaría en tres categorías: a) disminución de la PCR sérica más del 50% del valor inicial; b) PCR sérica estable; c) aumento de la PCR sérica más de 50% del valor inicial medido.

6.2.3 Cortisol en pelo.

En cuanto al cortisol, la técnica básicamente se resume en las etapas siguientes: se corta cuidadosamente una mecha de cabello de 3 mm de espesor lo más cerca y perpendicular posible del cuero cabelludo, cerca del vértice posterior. La muestra se sujeta en una cartulina marcando imperativamente los extremos distal y proximal al cuero cabelludo. En el laboratorio se corta en tres segmentos de 1 cm partiendo del principio de que el cabello crece a una velocidad de 1 cm al mes. Los segmentos de pelo se pondrán en frascos de vidrio precisando cuidadosamente cual era el orden de los centímetros que se hayan obtenido. Con el fin de lavar el pelo se cubrirá en el tubo de ensayo con diclorometano y se introduce en un baño de ultrasonidos durante 5 minutos. Acto seguido, se extrae el líquido para dejar solo el cabello en el tubo, que se introduce en una estufa a 50°C durante 20 minutos. A continuación, se desmenuza la muestra cortándola con tijeras quirúrgicas en trozos pequeños. El polvo que se obtiene se pesa en una balanza analítica y se seleccionan 10mg que se cubren con un ml de metanol. Los tubos se sellan y se introducen en una incubadora durante 16h a 52°C donde se agitan suavemente. Después de la incubación, se retira el metanol, se pone en tubos de vidrio desechables y se evapora bajo una corriente constante de nitrógeno. La muestra se disuelve en 250 μL de PBS, solución salina

tamponada (pH 8.0) y las muestras se agitan en vórtex durante 1 min. Los niveles de cortisol se medirán utilizando un kit ELISA disponible comercialmente para cortisol salival (High Sensitivity Salivary Cortisol Enzyme Immunoassay Kit). El análisis de pelo se realizará de una sola vez al tener toda la muestra completada, para evitar sesgos debidos a la utilización de diferentes kits de análisis (Albar *et al.*, 2013).

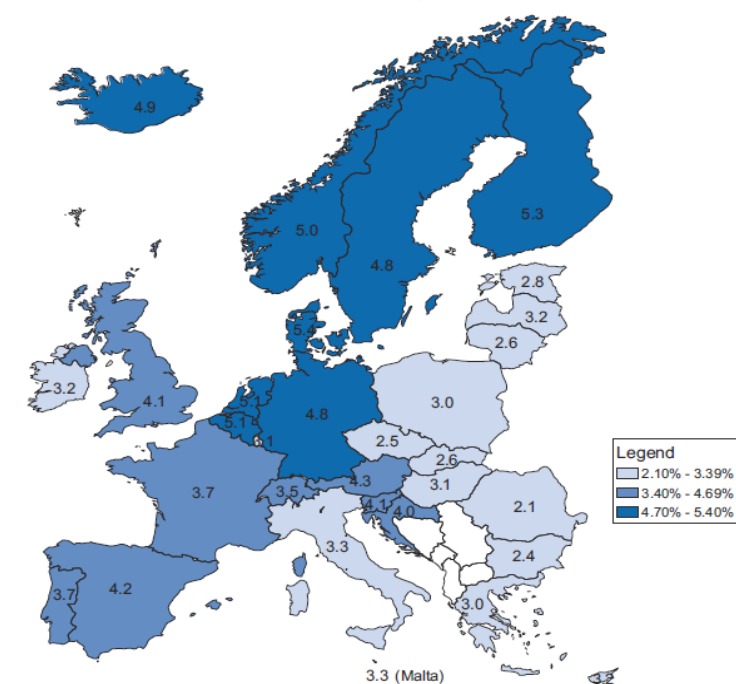
7. CONCLUSIÓN

Las plagas de Egipto fueron diez, pero sucesivas. La obesidad, la depresión y la COVID-19 son las tres plagas coetáneas del mundo actual. La idea de este trabajo surgió de esta concomitancia del mundo globalizado en el que vivimos. En estos momentos tenemos ya casi un millón de muertos, víctimas de este nuevo coronavirus en el mundo. Las esperanzas de encontrar vacuna o tratamiento están ahí pero aún lejos de concretarse. Hay casi 30 millones de personas infectadas en el mundo y lógicamente todos los esfuerzos se concentran en mejorar, en la medida de lo posible, la recuperación física de los pacientes. Sin embargo, empiezan a aparecer trabajos en los que se intenta evaluar un aspecto, que, por razones lógicas, hasta ahora se ha dejado de lado: las secuelas psíquicas que puede dejar esta infección en paciente recuperados.

Este trabajo de investigación se inscribe en esta corriente. Surgió de una observación realizada en momentos en los que la COVID era una infección totalmente desconocida y todo el mundo concentraba su atención en los pacientes que habían conseguido sobrevivir a esta enfermedad. Se sabía ya que las personas con más de 65 años constituían el grueso de las defunciones (9 pacientes de cada 10). Pero poco a poco se observaba que cada vez había más gente joven que también ingresaba en los hospitales y muchos de ellos tenían un punto en común y era la obesidad. La obesidad fue rápidamente identificada como un factor de riesgo mayor en la gravedad de esta infección. También esto permitió que cada vez hubiera más gente joven recuperada en los hospitales y pudieran percibirse las primeras secuelas psíquicas de esta enfermedad.

Para la Organización Mundial de la Salud, la depresión es hoy la tercera causa de incapacidad en el mundo y en el 2030 se prevé que sea la primera. Sólo en términos de productividad, absentismo o accidentes laborales el gasto en España ronda los 6000 millones de euros. En el cuadro siguiente se recogen las estimaciones de los costes anuales en los países de Europa en salud mental en porcentaje del PIB (Health at a Glance Europe 2018).

Figure 1.6. Estimated direct and indirect costs related to mental health problems across EU countries
As a % of GDP, 2015



Source: OECD estimates (see Box 1.2 and Table 1.1 for further information).

StatLink <http://dx.doi.org/10.1787/888933834015>

En la práctica clínica se sabe sobradamente que una depresión no o mal diagnosticada se cronifica, y su coste aumenta de forma exponencial incluyendo no sólo los gastos directos (fármacos, hospitalizaciones...), sino también indirectos (pérdida de productividad, bajas laborales, muerte prematura...). Cogerla a tiempo es un desafío que implica movilizar todos los recursos posibles en prevención: 1 Dólar invertido en la ampliación del tratamiento de la depresión y la ansiedad, rinde 4 en mejora de la salud y la capacidad de trabajo, según un nuevo estudio dirigido por la OMS en el que se estiman por primera vez los beneficios tanto sanitarios como económicos de la inversión en el tratamiento de las enfermedades mentales más frecuentes en el mundo (Lancet Psychiatry, 2016). La COVID-19 está moviendo cantidades ingentes de inversiones justificadamente, pero si no queremos enfrentarnos a una nueva pandemia y esta vez no viral, sería conveniente invertir también en salud mental.

8. AGRADECIMIENTOS

Hesediel en el judaísmo, malāk en el islam, ángel para los cristianos, hadas o fairies son seres magnánimos, protectores, bondadosos e indulgentes. No sé si todos tenemos uno para acompañarnos en las dificultades, pero yo para realizar este trabajo he tenido dos: María Fuencisla PILAR CUELLAR y Rebeca VIDAL CASADO, sin quienes hubiera sido muy complicado producir algo con el rigor y la originalidad que requiere un trabajo de fin de máster. Aunque la COVID haya impuesto con su presencia la ausencia de contactos directos, ellas utilizaron correos, llamadas telefónicas, video-conferencias para transmitirme sus consejos y su apoyo... ¡sólo les faltó emplear la telepatía!

Creo que la única forma que tengo de agradecerse es que este trabajo despierte tal vez no el interés, pero por lo menos sí la curiosidad necesaria para seguir investigando en el tema.

9. BIBLIOGRAFÍA

AGUILERA BATISTA Osvaldo, *La asociación de la obesidad con la COVID-19*, Boletín científico del CIMEQ. Actualización médica del SARS-COV-2, Año 2020, Volumen 1, Número 13

BAO Yanping, SUN Yankun, MENG Shiqiu, SHI Jie, LU Lin, *2019-nCoV epidemic: address mental health care to empower society*, www.thelancet.com Vol 395(February 22, 2020), [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30309-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30309-3)

CABRERA MA, KARAMSETTY L, SIMPSON SA, *Coronavirus and its implications for psychiatry: a rapid review of the early literature*, Psychosomatics (2020), doi: <https://doi.org/10.1016/j.psych.2020.05.018>.

CAPURON Lucile, SCHROECKSNADEL Sebastian, FEART Catherine, AUBERT Agnès, HIGUERET Denise, BARBERGER-GATEAU Pascale, LAYÉ Sophie and FUCHS Dietmar, *Chronic Low-Grade Inflammation in Elderly Persons Is Associated with Altered Tryptophan and Tyrosin Metabolism: Role in Neuropsychiatric Symptoms* Biol Psychiatry. 2011 Jul 15; 70(2):175-82. doi: 10.1016/j.biopsych.2010.12.006. Epub 2011 Jan 31.

C'est dans l'air – Salle de Presse Inserm *L'obésité, facteur de risque de développer une forme sévère du Covid-19* ?<https://presse.inserm.fr/lobesite-facteur-de-risque-de-developper-une-forme-severe-du-covid-19/39194/>

Centro Cochrane Iberoamericano, **Estudios COVID-19** *Complicaciones graves de la infección por SARS-CoV-2: mecanismos de acción patógena y opciones terapéuticas* 24 abril 2020.

CHAN Kenny L., CATHOMAS Flurin, and RUSSO Scott J., *Central and Peripheral Inflammation Link Metabolic Syndrome and Major Depressive Disorder*, Physiology34: 123-133, 2019. Published February 6, 2019; doi:10.1152/physiol.00047.2018

CHEN Jun and SUBBARAO Kanta, *The Immunobiology of SARS*, The Annual Review of Immunology, 2007.25:443-72, doi: 10.1146/annurev.immunol.25.0221106.141706

DANIEL James A. et al., *Phenothiazine-Derived Antipsychotic Drugs Inhibit Dynamin and Clathrin-Mediated Endocytosis*, 2015, doi:10.1111/tra.12272

DANTZER Robert, O'CONNOR Jason, LAWSON Marcus A., KELLEY Keith W., *Inflammation-associated depression: from serotonin to kynurenine*.

Psychoneuroendocrinology, 2011 Apr; 36(3):426-36. doi:10.1016/j.psyneuen.2010.09.012. Epub 2010 Oct 30.

DELGADO Ines, HUET Lison, DEXPERT Sandra, BEAU Cédric, FORESTIER Damien, LEDAGUENEL Patrick, AUBERT Agnès, SAUVANT Julie, AOUIZERATE Bruno, MAGNE Eric, CAPURON Lucile, *Depressive symptoms in obesity: Relative contribution of low-grade inflammation and metabolic health*, <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2018.02.030>

DETTENBORN, L.; TIETZE, A.; BRUCKNER, F.; KIRCHBAUM, C. “*Higher Cortisol Content in Hair among Long-Term Unemployed Individuals compared to Controls*”, *Biopsychology*, Germany. Received 5 January 2010; received in revised form 12 April 2010; accepted 13 April 2010.

DIAO B, WANG C, TAN Y, CHEN X, LIU Y, NING L, CHEN L, LI M, LIU Y, WANG G, YUAN Z, FENG Z, ZHANG Y, WU Y and CHEN Y (2020) *Reduction and Functional Exhaustion of T Cells in Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)*. *Front. Immunol.* 11:827. doi: 10.3389/fimmu.2020.00827

ERAZO Rodrigo, *Depresión e inflamación: ¿Una relación más allá del azar?* <https://doi.org/10.1016/j.rmcl.2020.02.006>, <https://www.journals.elsevier.com/revista-medica-clinica-las-condes>

FAROOQ RK, ASGHAR K, KANWAL S and ZULKERNAIN A. *Role of inflammatory cytokines in depression: Focus on interleukin-1 β* (Review). *Biomed Rep.* 2017; 6(1):15–20.

FAVENNEC Marie, *Etude de la voie des kynurénines dans l'obésité humaine. Médecine humaine et pathologie*, Université du Droit et de la Santé - Lille II, 2015. Français. NNT 2015LIL2S037. Tel-01291300, <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-01291300>

FELDER JC., LI Z., HAROON E., WOOLWINE BJ., MY Jung, HU X. and MILLER AH., *Inflammation is associated with decreased functional connectivity within corticostriatal reward circuitry in depression*, *Molecular Psychiatry* (2016) 21, 1358-1365; doi:1038/mp.2015.168; published online 10 November 2015.

FELGER Jennifer C. and TREADWAY Michael T., *Inflammation Effects on Motivation and Motor Activity: Role of Dopamine*, *Neuropsychopharmacology Reviews* (2017) 42, 216–241; doi:10.1038/npp.2016.143; published online 24 August 2016.

FINER Nick, GAMETT Sarah P. G, BRUNN Jens M., *COVID-19 and obesity*, doi: 10.1111/cob.12365

FISCHER S, STRAWBRIDGE R, VIVES AH, CLEARE AJ. *Cortisol en tant que prédicteur de la réponse à la thérapie psychologique dans les troubles dépressifs: revue systématique et méta-analyse*. *Psychiatrie Br J*. 2017; 210 (2): 105-109.

FOTUHI Majid, MIAN Ali, MEYSAMI Somayeh and RAJI Cyrus A., HOPKINS Johns, *Neurobiology of COVID-19*, *Journal of Alzheimer's Disease*, doi: 10.3233/JAD-200581; <https://www.j-alz.com/manuscript-disclosures/20-0581r1>

FOURRIER Celia, *Bases neurobiologiques des troubles de l'humeur et de la cognition associés à l'obésité: rôle de l'inflammation*. Médecine humaine et pathologie. Université de Bordeaux, 2016. Français. NNT : 2016BORD0359, <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-01674185>

FRÜHBECK *et al.*, *Obes Facts* 2020;13:292-296 European Association for the Study of Obesity Position Statement on the Global COVID-19 Pandemic, doi: 10.1159/000508082

GARCÍA-LOZANO José-Raúl, CAPILLA-SEVILLA Carmen, GARCÍA-LÓPEZ Olga, and MORENO-GALLEGU Isabel, *Correlation Between Cytokines and Anxious-Depressive Symptoms in Patients With Fibromyalgia*, *Reumatol Clin*. 2008; 4(4):136-9; Artículo 147.163

GOW, R. *et al.* "An Assessment of Cortisol Analysis in Hair and its Clinical Applications". *Forensic Science International*, 196, 2010, pp. 32-37.

GUO Chuang *et al.*, *Tocilizumab treatment in severe COVID-19 patients attenuates the inflammatory storm incited by monocyte centric immune interactions revealed by single-cell analysis*, April 9, 2020; <https://doi.org/10.1101/2020.0408.029769>

HAAPAKOSKI Rita, MATHIEU Julia, EBMEIER Klaus P., ALENIUS Harri, KIVIMÄKI Mika, *Cumulative meta-analysis of interleukins 6 and 1b, tumour necrosis factor a and C-reactive protein in patients with major depressive disorder*, *Brain, Behavior, and Immunity* 2015.

HAROON Ebrahim, MILLER Andrew H. and SANACORA Gerard, *Inflammation, Glutamate, and Glia: A Trio of Trouble in Mood Disorders*, *Neuropsychopharmacology Reviews* (2017) 42, 193-215; doi: 10.1038/npp.2016.199; published online 26 October 2016

HERNÁNDEZ-FLÓREZ Diana, VALOR Lara, IL-6: *su papel en la patogenia de la artritis reumatoide*, *Consecuencias clínicas*, Reumatol Clin Supl. 2018; 14(2):7-10

HIDALGO CALLEJA Cristina, *El papel de la IL-6 en la anemia de la artritis reumatoide. Ventajas del bloqueo de la IL-6*, Hospital Universitario de Salamanca, SAES.SARI.1805.0595/Mayo 2018.

JANTARATNOTAI N, et al., *The interface of depression and obesity*. Ober Res Clin Pract (2016), <http://dx.doi.org/10.1016/j.orcp.2016.07.003>

JEON Sang Won, KIM Yong-Ku, *Inflammation-induced depression: Its pathophysiology and therapeutic implications*. The address for the corresponding author was captured as affiliation for all authors. Please check if appropriate. Jni (2017), doi:10.1016/j.jneuroim.2017.10.016

KAPPELMANN N, LEWIS G, DANTZER R, JONES PB, and KHANDAKER GM, *Antidepressant activity of anti-cytokine treatment: a systematic review and meta-analysis of clinical trials of chronic inflammatory conditions*, Molecular Psychiatry (2018) 23, 335-343; doi:10.1038/mp.2016.167; published online 18 October 2016

KASSIR Radwan, *Risk of COVID-19 for patients with obesity*, <https://orcid.org/0000-0002-3987-5272>

KENNIS Mitzy, GERRITSEN Lotte, VAN DALEN Marije, WILLIAMS Alishia, CUIJPERS Pim, BOCKTING Claudi, *Prospective biomarkers of major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis*, Molecular Psychiatry (2020) 25:321–338, <https://doi.org/10.1038/s41380-019-0585-z>

KIRSCHBAUM, C. “*Hair as a Retrospective Calendar of Cortisol Production-Increased Cortisol Incorporation into Hair in the Third Trimester of Pregnancy*”. Psychoneuroendocrinology, Vol. 34, 2009, pp. 32-37.

KONG Xiangyu, ZHENG Kailian, TANG Min, KONG Fanyang, ZHOU Jiahuan, DIAO Le, WU Shouxin, JIAO Piqui, SU Tong, DONG Yuchao, *Prevalence and Factors Associated with Depression and Anxiety of Hospitalized Patients with COVID-19*, <https://doi.org/10.1101/2020.03.24.20043075>.

KOTFIS Katarzyna, ROBERSON Shawniqua Williams, WILSON Jo Ellen, DABROWSKI Wojciech, PUN Brenda T. and ELY E. Wesley, *COVID-19: ICU delirium management during SARS-CoV-2 pandemic*, <https://doi.org/10.1186/s13054-020-02882-x>

LAGUNAS-RANGEL Francisco Alejandro, *Neutrophil-to-lymphocyte ratio and lymphocyte-to-C-reactive protein ratio in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): A meta-analysis*, doi: 10.1002/jmv.25819

LEE Antoinette M, WONG Josephine, Grainne M McAlonan, CHEUNG Vinci, CHEUNG Charlton, SHAM Pak C, CHU Chung-Ming, WONG Poon-Chuen, TSANG Kenneth WT, CHUA Siew E, *Stress and Psychological Distress Among SARS Survivors 1 Year After the Outbreak*, The Canadian Journal of Psychiatry, Vol 52, N° 4, April 2007

LIGHTER Jennifer, PHILLIPA Michael, and al., *Obesity in Patients Younger Than 60 Years is a Risk Factor for COVID-19 Hospital Admission*, Infectious Diseases Society of America, doi.10.1093/cid/ciaa415/5818333

LIU Bingwen, et al., Journal of Autoimmunity, <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2020.102452>

LIU Z, XIAO X, WEI X, et al. *Composition and divergence of coronavirus spike proteins and host ACE2 receptors predict potential intermediate hosts of SARS-CoV-2*. J Med Virol. 2020; 1–7. <https://doi.org/10.1002/jmv.25726>

MARTÍN HERNÁNDEZ David, *Origen y consecuencias de la inflamación en depresión*, Tesis doctoral, Universidad Complutense de Madrid, Facultad de Medicina, Departamento de Farmacología, 2017.

MCDONALD S.D., CALHOUN P.S., *The diagnostic accuracy of the PTSD Checklist: A critical review*. Clinical Psychology Review, 2010, 30, 976–987

MCGONAGLE Dennis, SHARIF Kassem, O'REGAN Anthony, BRIDGEWOOD Charlie, *The Role of Cytokines including Interleuken-6 in COVID-19 induced Pneumonia and Macrophage Activation Syndrome-Like Disease*, <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102537>

MEHTA Puja, McAULEY Daniel F, BROWN Michael, SANCHEZ Emilie, TATTERSALL Rachel S, MANSON Jessica J, *COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression*, March 13, 2020, <https://doi.org/10.1016/S0140-6/36> (20)30628-0

MENDOZA-PINTO C, et al., *Opciones terapéuticas en el manejo de la COVID-19 grave: una perspectiva de Reumatología*, Reumatol Clin. 2020. <https://doi.org/101016/j.reuma.202005.002>

MILLER Andrew H., MALETIC Vladimir, and RAISON Charles L., *Inflammation and Its Discontents: The Role of Cytokines in the Pathophysiology of Major Depression*, Biol Psychiatry. 2009 May 1; 65(9): 732–741. doi:10.1016/j.biopsych.2008.11.029.

MILLER Andrew., RAISON Charles L., *The role of inflammation in depression: from evolutionary imperative to modern treatment* Published in final edited form as: Nat Rev Immunol. 2016 January; 16(1): 22–34. doi:10.1038/nri.2015.5. Emory University School of Medicine, Winship Cancer Institute, Atlanta, 30322 Georgia, USA School of Human Ecology, University of Wisconsin–Madison, Madison, 53706 Wisconsin, USA.

MONTALVO Cristina, *A Call to Arms, Not to Disarm: The Importance of Psychiatric Care in the Acute Medical Setting During the COVID-19 Pandemic*, Psychosomatics 2020, Elsevier Inc. on behalf of Academy of Consultation-Liaison Psychiatry.

MOUTAOUKKIL Youssef *et al.*, *Les anti-inflammatoires et SARS-CoV-2 (COVID-19)*, <https://doi.org/10.1016/j.douler.2020.04.012>

ORIOLO, G., HUET, L., DEXPERT, S., BEAU, C., FORESTIER, D., LEDAGUENEL, P., MAGNE, E., MARTIN-SANTOS, R., CAPURON, L., *History of Major Depression is Associated with Neuropsychiatric Symptoms but not Systemic Inflammation in a Cross-Sectional Study in Obese Patients, Brain, Behavior, and Immunity* (2018), doi: <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2018.11.312>

PAPAKOSTAS G, SHELTON R, KINRYS G. *et al. Évaluation d'un test de diagnostic biologique sérique à plusieurs dosages pour le trouble dépressif majeur: une étude pilote et de réplique*. Psychiatrie Mol. 2013; 18 (3): 332–339.

PETRALIA Maria Cristina, *et al.*, *Autoimmunity Reviews*, <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102504>

PETRILLI Christopher M., JONES Simon A., YANG Jie, RAJOGOPALAN Harish, O'DONNELL Luke, CHERNYAK Yelena, TOBIN Katie A., CERFOLIO Robert J., FRANCOIS Fritz, HORWITZ Leora I., *Factors associated with hospitalization and critical illness among 4,103 patients with COVID-19 disease in New-York City*, <https://doi.org/10.1101/2020.04.08.20057794>

PLAZE M., ATTALI D., PETIT A.-C., BLATZER M., SIMON-LORIERE E., VINCKIER F., CACHIA A., CHRÉTIEN F., GAILLARDA R., *Repurposing chlorpromazine to treat COVID-*

19: *The reCoVery study*, L'Encéphale 46 (2020) 169-172, Elsevier Masson France, <https://doi.org/10.1016/j.encep.2020.05.006>

RAISON C. L., DANTZER R., KELLEY K.W., LAWSON M. A., WOOLWINE B. J., VOGT G., SPIVEY J. R., SAITO K. and MILLER A. H., *CSF concentrations of brain tryptophan and kynurenines during immune stimulation with IFN-alpha: relationship to CNS immune responses and depression* Mol Psiquiatr. Abril de 2010; 15 (4): 393-403. doi: 10.1038 / mp.2009.116. Epub 2009 17 de noviembre.

RAMIREZ Leslie Alejandra, PÉREZ-PADILLA Elsy Arlene, y al., *Nueva teoría sobre la depresión: un equilibrio del ánimo entre el sistema nervioso y el inmunológico, con regulación de la serotonina-quinurenina y el eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal*, Biomédica 2018;38:437-50 doi: <https://doi.org/10.7705/biomedica.v38i3.3688>

ROGERS Jonathan P. et al., *Psychiatric and neuropsychiatric presentations associated with severe coronavirus infections: a systemic review and meta-analysis with comparison to the COVID-19 pandemic*, Lancet Psychiatry 2020, [https://doi.org/10.1016/52215-0366\(20\)30203-0](https://doi.org/10.1016/52215-0366(20)30203-0)

SANKOWSKI Roman, MADER Simone and VALDÉS-FERRER Sergio Iván, *Systemic inflammation and the brain: novel roles of genetic, molecular, and environmental cues as drivers of neurodegeneration*, Frontiers in Cellular Neuroscience, doi:10.3389/fncel.2015.00028

SCHWARCZ, R., STONE, T.W., *The kynurenine pathway and the brain: Challenges, controversies and promises*, Neuropharmacology(2016), doi: 10.1016/j.neuropharm.2016.08.003.

SERRANO-CASTRO P.J. et al., *Influencia de la infección SARS-COV-2 sobre enfermedades neurodegenerativas y neuropsiquiátricas: ¿una pandemia demorada?*, Neurología.2020;35(4) :245-251, <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2020.04.002>

SIMONNET A., CHETBOUN M., POISSY J., RAVERDY V., NOULETTE J., DUHAMEL A, LABREUCHE J., MATHIEU D., PATTOU F., JOURDAIN M; LICORN and the Lille COVID-19 and Obesity study group. *High Prevalence of Obesity in Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2) Requiring Invasive Mechanical Ventilation*. Obesity (Silver Spring). 2020 Jul; 28(7):1195-1199. doi: 10.1002/oby.22831. Epub 2020 Jun 10.

Erratum in: Obesity (Silver Spring). 2020 Oct; 28(10):1994. PMID: 32271993; PMCID: PMC7262326.

SINHA Pratik, MATTHAY Michael A., CALFEE Carolyn S., *Is a “Cytokine Storm” Relevant to COVID-19?* JAMA Internal Medicine. Published online June 30, 2020.

STEFAN Norbert, BIRKENFELD Andreas L., SCHULZE Matthias B., LUDWIG David S., *Obesity and impaired metabolic health in patients with COVID-19* (2020-07), <https://doi.org/10.1038/S41574-020-0364-6>

STRAWBRIDGE Rebecca, YOUNG Allan H., CLEARE Anthony J., *Biomarkers for depression: recent insights, current challenges and future prospects.* (2017), Neuropsychiatr Dis Treat. 2017 May 10;13:1245-1262.<http://dx.doi.org/10.2147/NDT.S114542>

STRAWBRIDGE, R., et al., *Inflammation and clinical response to treatment in depression: A meta-analys.* European Neuropsychopharmacology (2015), <http://dx.doi.org/10.1016/j.euroneuro.2015.06.007>

TORALES Julio, O’HIGGINS Marcelo, CASTALDELLI-MAIA João Mauricio and VENTRIGLIO Antonio, *The outbreak of COVID-19 coronavirus and its impact on global mental health*, doi: 10.1177/0020764020915212

TROYER, E.A., KOHN, J.N., HONG, S., *Are we facing a crashing wave of neuropsychiatric sequelae of COVID-19? Neuropsychiatric symptoms and potential immunologic mechanisms*, Brain, Behavior, and Immunity (2020), doi: <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.04.027>

TROYER, E.A., Kohn, J.N., Hong, S., *Are we facing a crashing wave of neuropsychiatric sequelae of COVID-19? Neuropsychiatric symptoms and potential immunologic mechanisms*, Brain, Behavior, and Immunity (2020), <http://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.04.027>

ULHAQ ZS, SORAYA GV. *Interleukin-6 as a potential biomarker of COVID-19 progression.* Med Mal Infect (2020), <https://doi.org/10.1016/j.medmal.2020.04.002>

VANCASSEL S., CAPURON L. and CASTANON N. (2018), Brain Kynurenine and BH4 Pathways: *Relevance to the Pathophysiology and Treatment of Inflammation-Driven Depressive Symptoms.* Front. Neurosci. 12:499. doi: 10.3389/fnins.2018.00499

VAN DER KOOY, K. et al. “*Depression and the Risk for Cardiovascular Diseases: Systematic Review and Meta-Analysis*”. Int J Geriatr Psychiatry, 22, 2007, pp. 613-626.

WANG Min *et al.*, *The level of IL-6 was associated with sleep disturbances in patients with major depressive disorder*, *Neuropsychiatric Disease and Treatment* 2019;15 1695-1700, <http://doi.10.2147/NDT.S202329>

WANG, C., PAN, R., WAN, X., TAN, Y., XU, L., Mc INTYRE, R.S., CHOO, F.N., TRAN, B., HO, R., SHARMA, V.K., HO, C., *A Longitudinal Study on the Mental Health of General Population during the COVID-19 Epidemic in China*, *Brain, Behavior, and Immunity* (2020), doi: <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.04.028>

WEATHERS F.W. *et al.*, *Posttraumatic Stress Disorder Checklist Scale, PCL-S (for DSM-IV), Auto-évaluation, échelle d'intensité, échelle diagnostique*, National Center for PTSD – Behavioral Science Division, 1993. Traduction française : J. Cottraux (1996).

WIEDLOCHA Magdalena, MARCINOWICZ Piotr, KRUPA Renata, JANOSKA-JAZDZIK Marlena, JANUS Marta, DEBOWSKA Weronika, MOSIOLEK Anna, WASZKIEWICZ Napoleon, SZULC Agata, *Effect of antidepressant treatment on peripheral inflammation markers – A meta-analysis*. The address for the corresponding author was captured as affiliation for all authors. Pno (2017), doi: 10.1016/j.pnpbp.2017.04.026

WOO Young Sup, SEO Hye-Jin, McINTIRE Roger S. and BAHK Won-Myong, *Obesity and Its Potential Effects on Antidepressant Treatment Outcomes in Patients with Depressive Disorders: A literature Review*, *International Journal of Molecular Sciences*, 2016,17,80; doi: 103390/ijms17010080.

YANG Naidi, SHEN Han-Ming, *Targeting the Endocytic Pathway and Autophagy Process as a Novel Therapeutic Strategy in COVID-19*, *Int J Biol Sci.* 2020; 16(10): 1724–1731. Published online 2020 Mar 15. doi: 10.7150/ijbs.45498.

YOUNG Barnaby, *et al.*, *Immunological and viral correlates of COVID-19 disease severity: a prospective cohort study of the first 100 patients in Singapore*, *THE LANCET*-D-20-07714, <https://ssrn.com/abstract=3576846>

ZHOU Luoqi, HU Ziwei, ZHANG Shuoqi, YANG Sheng, TAO Yu, XIE Cuihong, MA Ke, SHANG Ke, WANG Wei, TIAN Dai-Shi, *Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China* 27 mars 2020, *Clinical Infectious Diseases*, ciaa248, 12 March 2020.