

Relación entre Apego Seguro, Depresión, Ansiedad Rasgo y Responsabilidad con Indicadores de Inflamación Periférica en Pacientes con COVID-19: Un Estudio Exploratorio

Luis Zampetti

Licenciado en Psicología (UCAB), Candidato doctoral en la Universidad Católica Andrés Bello

Daniel Chaustre

Licenciado en Psicología (UCAB), Docente e Investigador en el Centro de Investigación e Investigación Institucional (CIEI), Universidad Católica Andrés Bello (UCAB)

Jean Paul Zampetti

Médico Cirujano (UCV), Coordinador de atención médica en Llamada SOS Telemedicina UCV

Maria Luisa Sanabria

Médico Cirujano (UCV), Coordinador de atención médica en Llamada SOS Telemedicina UCV

Resumen

El COVID-19 ha tenido un impacto a nivel mundial, especialmente en la salud mental de las personas afectadas por esta enfermedad. El objetivo de este estudio fue explorar la relación entre el apego seguro, la depresión, la ansiedad rasgo y la responsabilidad con un indicador de inflamación periférica (proteína C-reactiva) en pacientes venezolanos con COVID-19. A través de un cuestionario en línea, en una muestra no probabilística, se recolectaron datos sociodemográficos, los valores de la prueba PCR, y se administró el Cuestionario de Apego CaMir-R, el Inventario de Depresión de Beck (BDI-II), el Inventario de Ansiedad Estado-Rasgo (STAI) y el Inventario de los Cinco Grandes (BFI), en una muestra de pacientes ambulatorios diagnosticados con COVID-19 (12 mujeres y 7 hombres). Los participantes reportaron niveles de depresión leve ($M = 11,63$) y puntuaciones bajas en ansiedad rasgo ($M = 18,21$). Se observó una relación positiva entre la depresión y la ansiedad rasgo con los niveles de PCR, una vez controlado el efecto de la edad y el índice de masa corporal; sin embargo, la responsabilidad y el apego seguro no correlacionaron con la prueba PCR. Esto parece reflejar la interacción entre los factores psicológicos y los procesos inmunológicos, a través del eje HPA y el SNA, observados en estudios previos, cuando el individuo se enfrenta a eventos estresantes persistentes como el padecimiento de enfermedades. Estos resultados ofrecen una aproximación multidisciplinaria al COVID-19, para el desarrollo de tratamientos que disminuyan el impacto de los factores de riesgo y garanticen un mejor pronóstico.

Palabras clave: COVID-19, inflamación periférica, depresión, ansiedad rasgo, factores psicológicos

Relationship between Attachment Style, Depression, Trait Anxiety and Responsibility with Indicators of Peripheral Inflammation in Patients with COVID-19: An Exploratory Study

Abstract

COVID-19 has had a worldwide impact, especially on the patients' mental health. The purpose of this study was to explore the relationship between secure attachment, depression, trait anxiety and conscientiousness with a peripheral inflammatory marker (C-reactive protein) in Venezuelan COVID-19 patients. Through an online survey, in a non-probabilistic sample, sociodemographic data and CRP test values were collected, also CaMir-R Attachment Style Questionnaire, Beck Depression Inventory-II (BDI-II), State-Trait Anxiety Inventory (STAI) and Big Five Inventory (BFI) were applied to a sample of ambulatory COVID-19 patients (12 women and 7 men). Participants reported low depression levels ($M = 11.63$) and low scores on trait anxiety ($M = 18.21$). A positive correlation was found between depression and trait anxiety with the CRP values, once the effect of age and body mass index were controlled; however, conscientiousness and secure attachment did not correlate with the CRP test. These results seem to represent the interaction between psychological factors and immunological processes, through the HPA axis and the ANS, observed in past studies, when individuals face stressful and persistent events, such as diseases. These results offer a multidisciplinary approach to COVID-19, for the development of targeted treatments that diminish the impact of risk factors and guarantee a good prognosis

Keywords: COVID-19, peripheral inflammation, depression, trait anxiety, psychological factors

Introducción

El COVID-19 ha afectado a una gran cantidad de personas a nivel mundial, actualmente las cifras de casos confirmados rondan los 266 000 000; y, específicamente en Venezuela, se estima que ha habido aproximadamente 434 000 personas contagiadas, y alrededor de 5200 fallecidas confirmadas (*Environmental Systems Research Institute [ESRI], 2021*), tras un año y medio del primer caso reportado dentro del país en marzo de 2020. Desde el brote de la nueva enfermedad de coronavirus, a principios de diciembre del año 2019, la comunidad científica ha centrado sus esfuerzos en estudiar su patogénesis, epidemiología, transmisión, diagnóstico, comorbilidad, tratamiento y prevención (Dehghanbanadaki et al., 2020; Li, Liu y Ge, 2020) en un intento por alcanzar una mayor comprensión de esta enfermedad y paliar sus consecuencias.

Entre los síntomas descritos de esta enfermedad se encuentran fiebre, tos seca, mialgias, disnea, anosmia, disgeusia, odinofagia y diarrea (Li et al., 2020); sin embargo, existen grandes variaciones en la sintomatología, en función de la pertenencia a un grupo de riesgo, entre los que se encuentran personas de la tercera edad y con presencia de comorbilidad. En estos casos, los síntomas avanzan a una neumonía grave, además de fallo multiorgánico, llegando incluso a ser fatal (Pérez et al., 2020).

Una de las mayores dificultades asociadas a esta enfermedad es que algunas de las personas que se contagian no presentan síntomas, casos que se denominan como asintomáticos. Al desconocer la presencia del coronavirus en su organismo, pueden contagiar a otras personas si no toman las medidas de seguridad sugeridas en estos casos, lo cual supone un desafío adicional para el control de la enfermedad (Han et al., 2020). Por tanto, inicialmente, entre las prioridades para las intervenciones en salud pública se encontraba el diagnóstico de la enfermedad a partir de estudios de laboratorio (Corman et al., 2000), los cuales se han centrado en indicadores de inflamación.

Comprender el rol que cumplen los factores inflamatorios producto de las citoquinas, así como de la desregulación de los procesos inmunológicos, es un aspecto clave en el desarrollo de nuevas intervenciones terapéuticas para el COVID-19 (Upadhyay et al., 2020). Algunos de los marcadores inmunológicos más importantes asociados a la inflamación son la proteína C-reactiva (PCR) y la velocidad de sedimentación globular (VSG), las cuales son marcadores confiables y ampliamente estudiados dentro de la investigación en inmunología (Pepys y Hirschfield, 2003).

En la última década ha crecido el interés por indagar sobre la relación entre los rasgos de personalidad y los procesos inmunes innatos y adquiridos. Esta área de estudio se ha enmarcado dentro del ámbito de la psiconeuroinmunología (PNI), la cual corresponde a un campo interdisciplinario que estudia la interacción entre los factores psicológicos, neurológicos, endocrinos e inmunológicos (Ader, 2000), y que actualmente brinda herramientas para el estudio del COVID-19.

Recientemente la investigación ha comenzado a centrarse en estudiar la relación que existe entre los marcadores de inflamación periférica presentes en pacientes con COVID-19 y distintos factores psicológicos, como la depresión (Guo et al., 2020) y la ansiedad (Khawam et al., 2020). En concreto, se ha encontrado que los pacientes diagnosticados con COVID-19 manifiestan mayores niveles de depresión y ansiedad, los cuales correlacionaron con mayores niveles de inflamación periférica (Guo et al., 2020); sin embargo, existen múltiples vías por las cuales factores psicológicos e inmunes pueden interactuar.

LUIS ZAMPETTI, DANIEL CHAUSTRE, JEAN PAUL ZAMPETTI Y MARÍA LUISA

Según Brietzke et al. (2020), las alteraciones del estado de ánimo podrían estar influenciadas por una hiperactivación de la respuesta proinflamatoria. En este caso, la infección con COVID-19 conlleva a una sobreproducción de citoquinas, como lo son las interleuquina IL-6, IL-8, IL-10, IL-2R y los TNF-alfa, cuya liberación desregulada está asociada con síntomas psiquiátricos. Específicamente, se ha encontrado que la sobreproducción de IL-6, ante la administración de la vacuna anti influenza, está asociada con cambios en el estado de ánimo y alteraciones cognitivas (Whitlock, 1982). De manera similar, Kohler et al. (2017) y Shafiee et al. (2017) han encontrado una relación positiva entre los biomarcadores inflamatorios y los síntomas depresivos.

Es importante recalcar que no solo los niveles de inflamación periférica influyen en las alteraciones del estado de ánimo y la ansiedad, sino que también se han observado distintas vías a través de las cuales el estrés y los cambios en el estado de ánimo modulan los niveles de inflamación. De acuerdo con Chrousos y Gold (1992), ante una situación de estrés, el eje hipotalámico-pituitario-adrenal (HPA) estimula la liberación de adrenocorticotropina y esta, a su vez, la liberación de glucocorticoides (GC), la cual cumple una función inmunomoduladora, mediante la supresión de la producción de citoquinas o incrementando su liberación (Miller et al., 2009; Sternberg, 2001).

Otro de los mecanismos que se han descrito son las vías noradrenérgicas del sistema simpático, la cual estimula la liberación de catecolaminas (CA) por parte de las glándulas suprarrenales, ante una situación o evento estresante al que se enfrenta el individuo. De forma similar a los GC, las CA se encargan de modular tanto la acción proinflamatoria de las citoquinas, como de los leucocitos (Hong et al., 2005).

Estos mecanismos corresponden a reacciones esperadas del organismo ante eventos estresantes o cambios en el estado de ánimo, sin embargo, la desregulación de estos sistemas, producto de alteraciones crónicas del estado de ánimo o estrés crónico, conlleva a un incremento de los niveles de inflamación. Uno de los modelos descritos, propone que la fatiga del eje HPA y el desarrollo de resistencias en receptores que disminuye la retroalimentación antiinflamatoria, podrían ser una consecuencia de estados de ansiedad crónicos (Elenkov y Chrousos, 1999; Sternberg, 2001).

Por otro lado, Rozlog et al. (1999), proponen que se desarrolla una vulnerabilidad para contraer enfermedades, ya que la liberación constante de GC disminuye significativamente los niveles de citoquina y, por lo tanto, suprimen la producción de anticuerpos. Finalmente, Bouma y Strober (2003) y Elenkov et al. (2000) sugieren que la alteración de la interacción entre el eje HPA, el SNA y el sistema inmunológico, provocado por el estrés crónico, está asociado con un perfil proinflamatorio por sobreproducción de citoquinas, lo cual se asocia con enfermedades cardiovasculares y mayor riesgo de desarrollar complicaciones en el curso de enfermedades.

Con respecto a los estudios asociados a factores psicológicos, se ha estudiado la relación que existe entre los factores inflamatorios y las dimensiones de la personalidad del *Big Five*. La responsabilidad (“conscientiousness”) es uno de los rasgos de personalidad que ha mostrado una mayor correlación, tanto con los niveles de Proteína C-reactiva como con la IL-6 (Luchetti et al., 2014). En concreto, se ha encontrado que mayores niveles de responsabilidad se asocian con menores niveles de PCR, observándose una reducción entre 10 % y 15 % en la probabilidad de exceder el umbral clínico de inflamación, por cada aumento de una desviación estándar en responsabilidad.

Según Chapman et al. (2011) y Zobel et al. (2004), los individuos con altos niveles de responsabilidad podrían contar con mayores recursos para responder de manera efectiva a eventos estresantes de forma repetida, lo cual disminuye la activación del eje HPA. Asimismo, suelen involucrarse en conductas pro salud, como el ejercicio físico,

LUIS ZAMPETTI, DANIEL CHAUSTRE, JEAN PAUL ZAMPETTI Y MARÍA LUISA

patrones de dieta saludable, evitar el consumo de tabaco (Roberts et al., 2005) y suelen mantener un peso saludable a lo largo de la adultez, lo cual está asociado con menores niveles de inflamación (Sutin et al., 2011).

Otra de las características psicológicas asociadas a la personalidad que se ha estudiado en relación a los marcadores de inflamación periférica, es el estilo de apego; entendiéndose el apego como una función que permite el establecimiento de un vínculo entre cuidador e infante. Este cumple un papel fundamental en la regulación de la respuesta emocional del individuo a lo largo de su vida (Coan, 2008; y Hofer, 2006). Se ha planteado que los estilos de apego en la adultez: seguro, ansioso y evitativo, influyen sobre los procesos inmunes de manera directa, es decir, a través de las vías de comunicación entre el eje HPA, el sistema nervioso autónomo y el sistema inmunológico; considerándose que los estilos de apego inseguro son factores de riesgo para el desarrollo de síntomas depresivos, sentimientos de soledad y ansiedad (Fagundes et al., 2014). Asimismo, Miller et al. (2011), afirman que el apego cumple un papel moderador de la relación entre la inflamación y los estímulos estresantes.

En relación con los distintos tipos de apego, Gouin et al. (2009) observaron mayores niveles de Interleuquina 6 (IL-6) y comportamientos negativos que modulaban su respuesta, en individuos con apego evitativo ante una situación de conflicto. Sin embargo, Kidd et al. (2014) encontraron mayores niveles de IL-6 en individuos con apego ansioso ante una condición preoperatoria; Gouin y McNeil (2019), por su parte, observaron mayores niveles de PCR en este mismo grupo de individuos. Esto puede deberse a que los individuos con apego ansioso muestran un aumento sostenido de la activación del eje HPA y del SNA, ya que son hipervigilantes a señales de amenaza y experimentan mayor estrés psicosocial, lo que conduce a una respuesta inflamatoria crónica (Fagundes et al., 2013).

A raíz de esto, se ha comenzado a plantear el apego seguro como un factor protector contra el desarrollo de complicaciones ante diversas enfermedades; y, en relación con el COVID-19, los estilos seguro y evitativo parecen representar factores protectores ante los efectos de la cuarentena debido al COVID-19, al compararse con aquellas personas que presentan un apego ansioso (Moccia et al., 2020).

A pesar de que los estudios han incrementado con el avance de la pandemia, hasta los momentos no abundan los estudios que hayan explorado, al menos en conjunto, la relación de estos factores psicológicos y los marcadores de inflamación en pacientes con COVID-19. Poder esclarecer la relación que existe entre las variables psicológicas y los indicadores de inflamación en pacientes con COVID-19, representa una tarea fundamental si se pretende crear un cuerpo de conocimiento que permita indagar la posibilidad de llevar a cabo intervenciones psicológicas en estos pacientes, con la finalidad de mejorar su pronóstico y prevenir complicaciones en el curso de la enfermedad.

Ha surgido entonces un nuevo cuerpo de conocimiento alrededor de los factores psicológicos que se ven afectados y que influyen sobre los indicadores de inflamación, y, por lo tanto, en la evolución no solo del COVID-19, sino de distintas enfermedades. Este se constituye entonces como un medio para comprender e intervenir sobre aquellas personas que se ven afectadas por la pandemia actual. Tomando en cuenta lo expuesto anteriormente, se ha propuesto llevar a cabo un estudio exploratorio sobre la relación que existe entre el apego seguro, la depresión, la ansiedad rasgo y la responsabilidad con la Proteína C-reactiva, como indicador de inflamación en pacientes con COVID-19.

Método

Tipo de investigación

La investigación es de corte cuantitativo, de carácter descriptivo y correlacional. Específicamente, el abordaje corresponde a uno no-experimental, dado que las técnicas principales para la recolección de datos consistieron en encuestas en línea, sin manipulación de las variables de interés. A partir de los momentos de medición, se considera una investigación transversal, ya que cada sujeto fue encuestado en una sola ocasión.

Muestra

La población objetivo consistió en pacientes con COVID-19, de nacionalidad venezolana, residenciados en Venezuela. La muestra final estuvo conformada por 19 pacientes diagnosticados con COVID-19. Del total, 12 de estas personas eran mujeres y el resto hombres. La media de edad fue de 40,9 años; con una desviación estándar de 12,68 ($CV = 31\%$). Con respecto al índice de masa corporal, 42 % de los encuestados presentaba un nivel de peso normal, 37 % tenía sobrepeso y 21 % obesidad. Del total, solo una persona reportó fumar cigarrillos.

El método de muestreo empleado se considera no-probabilístico e intencional, debido a que la selección de las personas no fue realizada al azar, sino que estuvo basada en el acceso que los investigadores tuvieron a los sujetos, a través de terceros, y en la disposición de estos para participar. En este sentido la participación fue voluntaria y no se ofreció ningún tipo de recompensa por ella.

Instrumentos

Cuestionario de Apego CaMir-R. Es un instrumento diseñado para evaluar distintas dimensiones del apego de las personas. Cuenta con un total de 32 ítems, divididos a lo largo de 7 dimensiones o subescalas. En esta oportunidad se emplearon solo los ítems correspondientes a la dimensión de seguridad. Esta cuenta con siete ítems, tipo Likert, con un rango de respuestas que va desde 1 (“muy en desacuerdo”) hasta 5 (“muy de acuerdo”). Las puntuaciones más altas reflejan mayores niveles de apego seguro. Para la investigación se empleó la versión en español del cuestionario presentado por Lacasa y Muela (2014).

Inventario de Depresión de Beck - II (BDI-II, por sus siglas en inglés). Es un instrumento de 21 ítems, diseñado para evaluar los niveles de depresión. Cada uno de los ítems corresponde a una afirmación referente a un aspecto particular de la depresión (p. ej., tristeza, pesimismo, autocrítica). El sujeto debe elegir una de las alternativas de respuesta, las cuales están ordenadas de menor a mayor gravedad, y se califican desde 0 hasta 3. La versión del instrumento en español que se empleó es la de Beck et al. (1996).

Inventario de Ansiedad Estado-Rasgo (STAI, por sus siglas en inglés). Es un instrumento de autorreporte que indaga sobre distintos indicadores de ansiedad, y está compuesto por dos escalas: ansiedad estado y ansiedad rasgo; cada una compuesta por 20 ítems tipo Likert. Para la investigación se empleó solo la escala de ansiedad rasgo, la cual cuenta con un rango de respuesta que va desde 0 (“casi nunca”) hasta 3 (“casi siempre”), donde puntuaciones más altas reflejan mayores niveles de ansiedad rasgo. La versión en español utilizada fue la versión de Vera-Villaroel et al. (2007).

LUIS ZAMPETTI, DANIEL CHAUSTRE, JEAN PAUL ZAMPETTI Y MARÍA LUISA

Inventario de los Cinco Grandes (BFI, por sus siglas en inglés). Es un instrumento de 44 ítems tipo Likert, empleado para medir cinco rasgos estables de la personalidad: Apertura a la Experiencia, Responsabilidad, Extraversión, Agradabilidad y Neuroticismo. Para la investigación se emplearon únicamente los nueve ítems correspondientes a Responsabilidad, los cuales cuentan con un rango de respuesta que va desde 1 (“muy en desacuerdo”) hasta 5 (“muy de acuerdo”), donde las puntuaciones más altas reflejan una mayor responsabilidad. La versión en español del instrumento que se empleó fue la presentada por Benet-Martínez y John (1998).

Cuestionario de información sociodemográfica. Es una serie de ítems de autorreporte para indagar sobre distintos aspectos sociodemográficos de los participantes. Estas preguntas incluyeron ítems donde se solicitaba información sobre la edad, la estatura, el peso, antecedentes médicos, consumo de cigarrillos y ciudad de procedencia.

Procedimiento

Inicialmente se elaboraron las versiones en línea de los instrumentos para ser administrados. Para este fin se empleó la herramienta de *Google Forms*, la cual permite crear cuestionarios en línea, así como compartirlos a través de enlaces por distintos medios de comunicación (p. ej., redes sociales, correo electrónico y servicios de mensajería instantánea). Este enlace fue enviado a personas que habían sido diagnosticadas con COVID-19 y que habían realizado la prueba de proteína C-reactiva (PCR).

Debido a la dificultad para contactar a personas recientemente diagnosticadas, que además hubiesen hecho esta prueba en particular, se optó por acceder directamente a los pacientes o a familiares de estos a través de contactos de los investigadores. Una vez conversado con los pacientes sobre los objetivos de la investigación, se compartió el enlace al formulario. Se solicitó a cada participante que contara con los resultados de la prueba PCR para registrarlos en el cuestionario. Habiendo recolectado la información, los datos fueron analizados a partir de los programas de cálculo estadístico Jamovi (versión 1,6) (The Jamovi Project, 2021) e IBM SPSS *Statistics* (versión 25).

Consideraciones éticas

La investigación se realizó siguiendo los lineamientos éticos propuestos por la Asociación Americana de Psicología (APA, por sus siglas en inglés) (2010), entre los cuales se encuentran: a) evitar ocasionar daño o perjuicio: los investigadores tomaron todas las pasos razonables para prevenir el malestar o sufrimiento, físico o psicológico, de las personas involucradas en la investigación; b) consentimiento informado: los participantes, una vez que se les fueron explicados los objetivos de la investigación, la duración estimada para su participación y lo que se esperaba que realizaran, aceptaron participar en la investigación; y c) privacidad y confidencialidad: toda la información recabada de los participantes fue solo aquella que resultaba de estricto interés para la investigación, además de que los datos fueron codificados de tal manera en que no se puedan asociar con una persona específica, y, en adición a esto, los resultados se presentan solo como datos grupales.

Resultados

Inicialmente se procedió a calcular los descriptivos para las variables de estudio, así como la confiabilidad de las pruebas psicológicas. Como puede observarse en la Tabla 1, con respecto al coeficiente omega de McDonald los valores más altos pertenecen al BDI-II ($\omega = 0,977$), y los más bajos a Responsabilidad, perteneciente al BFI ($\omega =$

LUIS ZAMPETTI, DANIEL CHAUSTRE, JEAN PAUL ZAMPETTI Y MARÍA LUISA

0,813). Puede considerarse entonces que las mediciones realizadas con estas pruebas son confiables, al superar el valor mínimo esperado de 0,70 (Celina y Campo, 2005).

Tabla 1
Estadísticos Descriptivos para las Variables Cuantitativas

Variables	ω (α)	Media	Mediana	DE	CV	Mínimo	Máximo	As	K
PCR	-	0,612	0,64	0,42	68,63	0,05	1,60	0,610	0,07
Depresión	0,977 (0,971)	11,63	8	13,92	119,69	1	55	2,339	5,40
Responsabilidad	0,813 (0,747)	4,01	4,00	0,69	17,21	2,56	5	-0,465	-0,32
Ansiedad Rasgo	0,894 (0,884)	18,21	15	9,99	54,86	6	45	1,061	1,34
Apego	0,960 (0,936)	4,54	5,00	0,84	18,50	2,43	5	-1,909	2,45
Edad	-	40,90	41	12,68	31	24	60	0,165	-1,38
IMC	-	26,2	26,2	4,36	16,64	19,6	35,6	0,566	-0,11
Estatura	-	1,69	1,66	0,11	6,51	1,55	2	1,307	1,86
Peso	-	75,34	73,00	17,98	23,87	47	115	0,798	0,21

Nota. ω = coeficiente omega de McDonald, α = coeficiente alfa de Cronbach, DE = desviación estándar, CV = coeficiente de variación, As = asimetría de Fisher, K = curtosis centrada en 0, IMC = índice de masa corporal. Todos los cálculos fueron realizados con n = 19.

Con respecto al grado de variabilidad, las variables pueden agruparse de la siguiente forma: a) con poca variabilidad ($CV \leq 10\%$): estatura; b) con variabilidad aceptable ($11 \leq CV \leq 33\%$): responsabilidad, apego, peso, IMC y edad; c) con muy alta variabilidad ($51 \leq CV \leq 75\%$): ansiedad rasgo y PRC; y d) con excesiva variabilidad ($CV > 75\%$): depresión. En el caso de esta última, en la distribución de puntuaciones para depresión se pueden apreciar dos valores extremos positivos: 41 y 55, valores muy alejados de la media (11,63). Debido al número reducido de observaciones, se optó por *winzorizar* al 90 % esta distribución, modificando así dos datos superiores y dos inferiores para sustituir los valores atípicos (Peña, 2017). Hecho este procedimiento, el coeficiente de variación cambió a 70,19 %, con una media de 8,63 y una desviación estándar de 6,057 ($As = 0,616$; $K = -0,911$). Se conservaron los valores *winzorizados* para el resto de los cálculos.

Posteriormente se analizaron las asociaciones entre las variables métricas. Se tomaron en consideración las correlaciones de orden cero, es decir, las correlaciones bivariadas sin controlar terceras variables (parte superior derecha de la tabla); así como las correlaciones parciales, donde se controló el efecto de variables como edad y el índice de masa corporal (parte inferior izquierda de la tabla), al ser factores físicos que no representan el interés principal de la investigación. Los resultados de este análisis se presentan en la Tabla 2.

LUIS ZAMPETTI, DANIEL CHAUSTRE, JEAN PAUL ZAMPETTI Y MARÍA LUISA

Tabla 2

Coefficientes de Correlación Producto-Momento de Pearson de Orden Cero y Parcial

Variables		1	2	3	4	5	Edad	IMC
1. PCR	<i>r</i>	—	0,366	-0,006	0,287	0,117	0,276	-0,021
	<i>p</i>	—	0,123	0,982	0,233	0,633	0,253	0,931
2. Depresión	<i>r</i>	0,415**	—	-0,011	0,690**	-0,164	-0,045	-0,015
	<i>p</i>	0,097	—	0,963	0,001	0,503	0,854	0,952
3. Responsabilidad	<i>r</i>	-0,095	-0,008	—	-0,094	0,395*	-0,071	-0,323
	<i>p</i>	0,716	0,975	—	0,703	0,094	0,774	0,178
4. Ansiedad Rasgo	<i>r</i>	0,481*	0,722**	0,000	—	-0,133	-0,188	0,102
	<i>p</i>	0,051	0,001	1,000	—	0,587	0,441	0,678
5. Apego	<i>r</i>	0,080	-0,163	0,361	-0,089	—	-0,140	0,648**
	<i>p</i>	0,761	0,531	0,154	0,733	—	0,567	0,003

Nota. *r* = coeficiente de correlación producto-momento de Pearson, *p* = valor de probabilidad, a dos colas, IMC = índice de masa corporal. En los valores de la mitad inferior de la tabla se controló por 'Edad' e 'IMC' ($r = 0,648$; $p = 0,003$); y en la mitad superior de la tabla se presentan las correlaciones de orden cero. Todas las correlaciones fueron calculadas con $n = 19$.

* Significativo al nivel de 10 % a dos colas. ** Significativo al nivel de 1 % a dos colas.

Con respecto a los resultados de orden cero, solo dos asociaciones resultaron significativas: Depresión y Ansiedad Rasgo ($r = 0,69$; $p = 0,001$), por una parte; y Responsabilidad y Apego ($r = 0,395$; $p = 0,094$), por otra. En ambos casos, estas correlaciones fueron positivas; sin embargo, la primera de ellas cuenta con un nivel de significancia de 1 %, siendo la asociación moderada alta; mientras que la segunda solo lo fue al 10 %, con una magnitud moderada baja. Es de resaltar el hecho de que no se presentó ninguna otra correlación significativa entre el resto de las variables, incluido el valor de PCR.

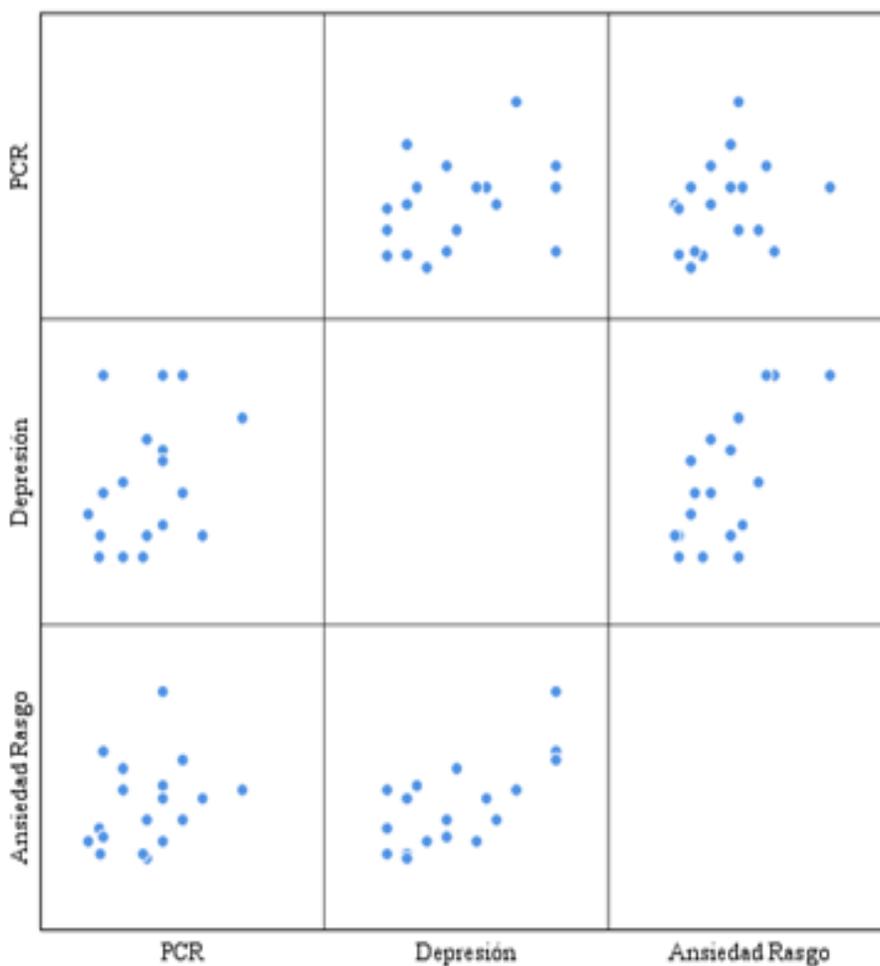
Pasando entonces a las correlaciones parciales, controlando por edad y el índice de masa corporal, se puede apreciar un patrón distinto. En este caso, se mantiene la correlación entre Depresión y Ansiedad Rasgo ($r = 0,722$; $p = 0,001$), pero desaparece la de Responsabilidad y Apego ($r = 0,361$; $p = 0,154$). El resultado más resaltante se presenta en la relación entre Ansiedad Rasgo y el valor de PCR ($r = 0,481$; $p = 0,051$), y entre Depresión y PCR ($r = 0,415$; $p = 0,097$), presentándose en ambos casos una correlación positiva, moderada y significativa al 10 %. Es decir que, controlando el efecto de variables constitutivas físicas como la edad y el índice de masa corporal, variables psicológicas como la ansiedad rasgo y la depresión, se asocian positiva y moderadamente con el valor de la proteína C-reactiva. Nuevamente, el resto de variables no presentó asociaciones estadísticamente significativas entre sí.

LUIS ZAMPETTI, DANIEL CHAUSTRE, JEAN PAUL ZAMPETTI Y MARÍA LUISA

Habiendo identificado entonces que la ansiedad rasgo y la depresión se asocian significativamente con el PCR, se procedió a analizar estas relaciones mediante métodos gráficos. Se puede apreciar en la Figura 1 una relación lineal y positiva entre las variables, siendo que mayores niveles de ansiedad rasgo y de depresión se asocian con mayores valores de PCR. Suponiendo la antecedencia temporal de la ansiedad rasgo y la depresión, se puede considerar que la primera explicaría el 23,14 % de las variaciones en el PCR ($r^2 = 0,2314$) y la segunda 17,22 % ($r^2 = 0,1722$). Debido al reducido tamaño muestral, no se procedió con análisis multivariados a partir de estas variables.

Figura 1

Matriz de Dispersión para Proteína C-Reactiva, Ansiedad Rasgo y Depresión



Finalmente, se analizó la variable dicotómica sexo en relación con el PCR, la ansiedad rasgo y la depresión. Como se puede apreciar en la Tabla 3, no hubo diferencias significativas en ninguna de estas variables en función del sexo del paciente.

Tabla 3

Estadísticos Descriptivos y Prueba de Contraste de Medias en Partir del Sexo para PCR, Ansiedad Rasgo y Depresión

Variable	Sexo	<i>M</i>	<i>DE</i>	r_{pb}	$t(gl)$	<i>p</i>
PCR	Masculino	0,74	0,46	0,24	1,066 (17)	0,301
	Femenino	0,53	0,39			
Ansiedad Rasgo	Masculino	15,86	6,89	-0,18	-0,776 (17)	0,449
	Femenino	19,58	11,48			
Depresión	Masculino	7	5,23	-0,21	-0,892 (17)	0,385
	Femenino	9,58	6,52			

Nota. PCR = proteína C-reactiva; *M* = media aritmética; *DE* = desviación estándar; r_{pb} = coeficiente de correlación punto-biserial; *t* = valor t de Student; *gl* = grados de libertad, *p* = valor de probabilidad a dos colas. Para Masculino *n* = 7; para Femenino *n* = 12.

Discusión

En la presente investigación se propuso estudiar la relación existente entre factores psicológicos, como la depresión, el apego seguro, la ansiedad rasgo y la responsabilidad con un marcador de inflamación periférica, en una muestra de pacientes venezolanos diagnosticados con COVID-19. Entre los resultados remarcables se encuentra que, a pesar de contar con un diagnóstico positivo, el promedio de las personas encuestadas muestra estar solo “ligeramente deprimidos” y con bajas puntuaciones en ansiedad rasgo; sin embargo, algunos casos llegaron a niveles de depresión severa. A pesar del impacto que tiene el COVID-19, los sujetos no parecen mostrar altos niveles de depresión y de PCR, lo cual no concuerda con los resultados obtenidos por Guo et al. (2020) y Cheng et al. (2004), cuya muestra de pacientes presentaban altos niveles de inflamación, así como altos niveles de depresión, ansiedad y síntomas de estrés postraumático.

Esta variabilidad puede explicarse debido a las diferencias en cuanto a las redes de apoyo y a la gravedad de los síntomas que repercuten en la expresión de sentimientos depresivos y la ansiedad (Landa-Blanco et al., 2021), lo cual se puede apreciar en que estas dos variables fueron las que presentaron la mayor variabilidad dentro del estudio. Asimismo, es importante considerar que estudios previos incluyeron pacientes cuyos síntomas correspondían a la categoría grave (Guo et al., 2020), que cumplían con los criterios establecidos de hospitalización por COVID-19 (OMS, 2019), por lo que podrían esperarse puntuaciones más elevadas para ansiedad y depresión y biomarcadores inflamatorios más elevados al encontrarse hospitalizados.

En la presente investigación, solo un participante cumplió con criterios clínicos de hospitalización, ya que mostraba síntomas graves de la enfermedad; sin embargo, el resto de los participantes se ubican en las categorías leve y moderado, por lo que se podrían esperar niveles reducidos de PCR (Lozano y Palacios, 2020) y en las escalas relacionadas con los factores psicológicos asociados con el malestar.

LUIS ZAMPETTI, DANIEL CHAUSTRE, JEAN PAUL ZAMPETTI Y MARÍA LUISA

Al analizar la asociación de un indicador de inflamación periférica, medido a través de la prueba proteína C-reactiva (PCR), con variables psicológicas y fisiológicas, como edad y el índice de masa corporal (IMC), es llamativo que ninguna asociación resultó significativa. Esto puede deberse en parte al reducido tamaño muestral, el cual no permite alcanzar la significancia estadística (Peña, 2017); a pesar de esto, se puede apreciar que la depresión, la ansiedad y la edad muestran una asociación positiva, aunque baja, con la prueba PCR. Sin embargo, al controlar características físicas como la edad y el IMC, puede apreciarse que tanto la depresión como la ansiedad rasgo se asocian positiva y significativamente con el grado de inflamación periférica.

Específicamente, la relación entre los niveles de inflamación periférica y la depresión puede estar explicada por dos mecanismos. Por una parte, la hiperactivación de la respuesta proinflamatoria debido a la infección por COVID-19, conlleva a una sobreproducción de citoquinas, como lo son las interleuquinas IL-6, IL-8, IL-10, IL-2R y los TNF-alfa, al igual que la VSG y la PCR, lo cual se ha encontrado que influye en el estado de ánimo e incluso produce alteraciones cognitivas (Kohler et al., 2017; Shafie et al., 2017; y Whitlock, 1982). Aunado a esto, las alteraciones cognitivas como el razonamiento abstracto y la atención selectiva, que se han observado ante la desregulación de la producción de la IL-6 (Brietzke et al., 2020), favorecen el desencadenamiento de síntomas depresivos (Beck y Rush, 1978; Beck, 2010). En este sentido, tanto las anormalidades en la vida, como las enfermedades médicas, pueden activar esquemas maladaptativos que sensibilizan y predisponen al individuo a desarrollar ideas negativas en todos los aspectos de su vida (Beck, 2010).

Por otra parte, la relación entre los marcadores inflamatorios y la activación de esquemas maladaptativo puede deberse a la influencia que ejercen los niveles de inflamación sobre eje hipotalámico-pituitario-adrenal (HPA), considerando la interacción bidireccional que existe entre las citoquinas, el eje HPA y las vías noradrenérgicas del sistema simpático (Miller et al., 2009). En este sentido, los cambios en la producción de citoquinas que tienen lugar durante el curso de la enfermedad de COVID-19 producen una hiperactivación del eje HPA y por lo tanto, aumentan los niveles de ansiedad, miedo y estrés en el individuo, lo que favorece el desarrollo de síntomas depresivos. Estudios previos en psiconeuroinmunología, han encontrado una relación directa entre la depresión y las respuestas proinflamatorias, en especial por el aumento de la IL-6 (Kohler et al., 2017; y Kuhlman et al., 2018).

Algunas investigaciones han hallado que la depresión también es un predictor de los niveles de inflamación (Pedraz-Petrozzi et al., 2020). Esto se debe a que la desregulación del eje HPA, durante el curso de la depresión, altera la función inmunoreguladora de los glucocorticoides, lo cual produce un incremento en la producción de citoquinas y, por lo tanto, mayores niveles de inflamación, con consecuencias a nivel inmunológico (Miller et al., 2009; Sternberg, 2001; y Varghese y Brown, 2001). La acción concurrente por parte del sistema nervioso simpático altera la producción de citoquinas, disminuyendo la retroalimentación antiinflamatoria por el agotamiento de las fibras nerviosas, las estructuras hipotalámicas o de las glándulas adrenales (Elenkov y Chrousos, 1999; y Hong et al., 2005). En este caso, los pacientes con COVID-19 que desarrollan depresión, producto de distintos factores relacionados al contexto de la cuarentena, como la incertidumbre sobre el futuro, el estigma y el aislamiento social, pueden mostrar mayores niveles de PCR y, por lo tanto, un peor pronóstico en cuanto al curso de la enfermedad por el COVID-19 (Moccia et al., 2020).

En cuanto a la relación positiva entre la ansiedad rasgo y la PCR, hallazgos previos también han encontrado una desregulación del eje HPA y una hiperactivación del sistema nervioso autónomo asociado a la ansiedad y el estrés crónico (Miller et al., 2009; Sternberg, 2001; Hong et al., 2005). Esto viene dado por la alteración de la retroalimentación antiinflamatoria que permite regular tanto la hiperactivación del eje HPA como las funciones

LUIS ZAMPETTI, DANIEL CHAUSTRE, JEAN PAUL ZAMPETTI Y MARÍA LUISA

inmunológicas de los agentes inflamatorios y el desarrollo de resistencias por el aumento de expresión de receptores (Elenkov y Chrousos, 1999).

Al tratarse de un componente estable de la personalidad, la ansiedad rasgo, en este caso, parece influir sobre los niveles de la PCR en los individuos con COVID-19 (Heeren et al., 2018). De esta manera, los individuos que poseen estas características muestran mayores niveles de inflamación periférica y posiblemente un peor pronóstico en el curso de la enfermedad.

Delimitar la dirección de estas relaciones no resulta sencillo, ya que puede suponerse una predisposición a la inflamación, a partir de estos factores psicológicos, así como que la enfermedad y el diagnóstico pueden influir sobre estos (Guo et al., 2020). En el caso de la depresión, esta puede verse influida bidireccionalmente por fluctuaciones en la inflamación periférica (Guo et al., 2020); mientras que la ansiedad rasgo, al tratarse de un componente estable de la personalidad, a diferencia de la ansiedad estado, no debería verse modificada por estas condiciones (Heeren et al., 2018).

Conclusión y Recomendaciones

El COVID-19 es una enfermedad que ha afectado en muchos niveles a las personas; a pesar de esto, asimismo, ha incentivado el trabajo conjunto de profesionales centrados en la prevención y la intervención. Una comprensión multidisciplinar de esta enfermedad permitirá identificar los elementos clave para paliar sus consecuencias. En este sentido, desde una perspectiva psicológica, se halló una asociación entre la depresión y la ansiedad rasgo con un indicador de inflamación periférica (PCR) en pacientes con COVID-19, una vez que se controló el efecto de la edad y del índice de masa corporal. Sin embargo, ni la responsabilidad ni el apego seguro permitieron predecir la inflamación en estos pacientes.

Esto es llamativo en la medida en que la ansiedad y la depresión son factores que pueden incrementar la posibilidad de un peor pronóstico en el curso de la enfermedad por COVID-19. Es necesario entonces implementar medidas para ofrecer tratamiento psicológico a estos individuos, para disminuir el impacto de los factores de riesgo y favorecer un mejor pronóstico. Sería provechoso que futuras investigaciones indagaran sobre la relación entre estos factores psicológicos con el desarrollo de esta enfermedad y la recuperación de los pacientes

Para esta investigación, se recurrió únicamente al control estadístico para analizar la influencia de la edad y del índice de masa corporal. Futuras investigaciones deberían recurrir a un control más preciso, al incluir a las variables en el diseño. Asimismo, será necesario aumentar el tamaño de la muestra para llevar a cabo análisis estadísticos multivariados.

A pesar de las limitaciones del estudio, este constituye un paso inicial en la identificación de los factores psicológicos que pueden influir sobre un indicador de inflamación, ampliamente utilizado en relación con el COVID-19. Supone además una aproximación multidisciplinar para el estudio de una enfermedad que requiere del trabajo combinado de múltiples profesionales, para así alcanzar una comprensión más completa del fenómeno.

Referencias bibliográficas:

- Ader, R. (2000). On the development of psychoneuroimmunology. *European Journal of Pharmacology*, 405(1-3), 167-176. [https://doi.org/10.1016/S0014-2999\(00\)00550-1](https://doi.org/10.1016/S0014-2999(00)00550-1)
- American Psychological Association (2010). *Ethical principles of psychologists and code of conduct*. Autor.
- Beck, A. T., Steer, R. A., y Brown, G. (1996). *BDI-II. Beck Depression Inventory-II. Manual*. The Psychological Corporation.
- Benet-Martínez, V., y John, O. P. (1998). Los Cinco Grandes across cultures and ethnic groups: Multitrait-multimethod analyses of the Big Five in Spanish and English. *Journal of Personality and Social Psychology*, 75(3), 729-750. <https://doi.org/10.1037/0022-3514.75.3.729>
- Bouma, G., y Strober, W. (2003). The immunological and genetic basis of inflammatory bowel disease. *Nature Reviews Immunology*, 3(7), 521-533.
- Brietzke, E., Magee, T., Freire, R. C., Gomes, F. A., y Miley, R. (2020). Three insights on psychoneuroimmunology of mood disorders to be taken from the COVID-19 pandemic. *Brain, Behavior, & Immunity-Health*, 5: 100076. <https://doi.org/10.1016/j.bbih.2020.100076>
- Celina, H., y Campo, A. (2005). Aproximación al uso del coeficiente alfa de Cronbach. *Revista Colombiana de Psiquiatría*, 34(4), 572-580.
- Chapman, B.P., van Wijngaarden, E., Seplaki, C.L., Talbot, N., Duberstein, P. y Moynihan, J. (2011). Openness and conscientiousness predict 34-week patterns of interleukin-6 in older persons. *Brain Behav. Immun.*, 25, 667—673, <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbi.2011.01.003>.
- Chrousos, G. P., y Gold, P. W. (1992). The concepts of stress and stress system disorders: overview of physical and behavioral homeostasis. *Jama*, 267(9), 1244-1252.
- Corman, V. M., Landt, O., Kaiser, M., Molenkamp, R., Meijer, A., Chu, D. K.W., Bleicker, T., Brünink, S., Schneider, J., Schmidt, M. L., Mulders, D. G.J.C., Haagmans, B. L., van der Veer, B., van den Brink, S., Wijsman, L., Goderski, G., Romette, J.-L., Ellis, J., Zambon, M., Peiris, M., Goosens, H., Reusken, C., Koopmans, M. P.G., y Drosten, C. (2020). Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR. *Euro Surveillance*, 25(3), 1-8. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.3.2000045>
- Dehghanbanadaki, H., Seif, F., Vahidi, Y., Razi, F., Hashemi, E., Khoshmirsafa, M., y Aazami, H. (2020). Bibliometric analysis of global scientific research on Coronavirus (COVID-19). *Medical Journal of the Islamic Republic of Iran*, 34(1), 354-362. <https://doi.org/10.34171/mjiri.34.51>
- Elenkov, I. J., y Chrousos, G. P. (1999). Stress hormones, Th1/Th2 patterns, pro/anti-inflammatory cytokines and susceptibility to disease. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, 10(9), 359-368.

LUIS ZAMPETTI, DANIEL CHAUSTRE, JEAN PAUL ZAMPETTI Y MARÍA LUISA

- Elenkov, I. J., Wilder, R. L., Chrousos, G. P., y Vizi, E. S. (2000). The sympathetic nerve, an integrative interface between two supersystems: the brain and the immune system. *Pharmacological Reviews*, 52(4), 595-638.
- Environmental Systems Research Institute [ESRI]. (2021, 3 de diciembre). *Respuestas al coronavirus en Venezuela*. <https://coronavirus-venezuela-esrienv.hub.arcgis.com/>
- Fagundes C., Jaremka L., Glaser R., Alfano C., Povoski S., Lipari A., Agnese D., Yee L., Carson W., y Farrar W. (2014). Attachment anxiety is related to Epstein–Barr virus latency. *Brain Behavior and Immunity*, 41, 232-238. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2014.04.002>
- Gouin, J. P., Glaser, R., Loving, T. J., Malarkey, W. B., Stowell, J., Houts, C., y Kiecolt-Glaser, J. K. (2009). Attachment avoidance predicts inflammatory responses to marital conflict. *Brain, Behavior, and Immunity*, 23(7), 898-904. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2008.09.016>
- Gouin, J. P., y MacNeil, S. (2019). Attachment style and changes in systemic inflammation following migration to a new country among international students. *Attachment & Human Development*, 21(1), 38-56. <https://psycnet.apa.org/doi/10.1037/fam0000544>
- Guo, Q., Zheng, Y., Shi, J., Wang, J., Li, G., Li, C., Fromson, J. A., Xu, Y., Liu, X., Xu, H., Zhang, T., Lu, Y., Chen, X., Hu, H., Tang, Y., Yang, S., Zhou, H., Wang, X., Chen, H., Wang, Z., y Yang, Z. (2020). Immediate psychological distress in quarantined patients with COVID-19 and its association with peripheral inflammation: A mixed-method study. *Brain, Behavior, and Immunity*, 88, 17-27 <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.05.038>
- Han, H., Xu, Z., Cheng, X., Zhong, Y., Yuan, L., Wang, F., Li, Y., Liu, F., Jiang, Y., Zhu, C., y Xia, Y. (2020). Descriptive, retrospective study of the clinical characteristics of asymptomatic COVID-19 patients. *mSphere*, 5(5): e00922-20. <https://doi.org/10.1128/mSphere.00922-20>.
- Heeren, A., Bernstein, E. E., y McNally, R. J. (2018). Deconstructing trait anxiety: a network perspective. *Anxiety, Stress, & Coping*, 31(3), 262-276. <https://doi.org/10.1080/10615806.2018.1439263>
- Hofer, Myron A. (2006). Psychobiological roots of early attachment. *Current Directions in Psychological Science*, 15(2), 84–88. <https://doi.org/10.1111/j.0963-7214.2006.00412.x>
- Hong, X., Yu, R. B., Sun, N. X., Wang, B., Xu, Y. C., y Wu, G. L. (2005). Human leukocyte antigen class II DQB1* 0301, DRB1* 1101 alleles and spontaneous clearance of hepatitis C virus infection: a meta-analysis. *World Journal of Gastroenterology*, 11(46), 7302.
- The jamovi project (2021). jamovi (Versión 1,6) [Programa de computadora]. Recuperado de <https://www.jamovi.org>
- Khawam, E., Khouli, H., y Pozuelo, L. (2020). Treating acute anxiety in patients with COVID-19. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*, 87(5), 1-4. <https://doi.org/10.3949/ccjm.87a.ccc016>
- Kidd, T., Poole, L., Leigh, E., Ronaldson, A., Jahangiri, M., y Steptoe, A. (2014). Attachment anxiety predicts IL-6 and length of hospital stay in coronary artery bypass graft surgery (CABG) patients. *Journal of Psychosomatic Research*, 77(2), 155-157. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2014.06.002>

- Köhler, C. A., Freitas, T. H., Maes, M. D., De Andrade, N. Q., Liu, C. S., Fernandes, B. S., ... y Carvalho, A. (2017). Peripheral cytokine and chemokine alterations in depression: a meta-analysis of 82 studies. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 135(5), 373-387. <https://doi.org/10.1111/acps.12698>
- Lacasa, F., y Muela, A. (2014). Guía para la aplicación e interpretación del cuestionario de apego CaMir-R. *Revista de Psicopatología y Salud Mental del Niño y del Adolescente*, 24, 83-93.
- Landa-Blanco, M., Andino-Rodríguez, E., Vázquez, G., y Ruch-Ordóñez, M. Á. (2021). Reacciones psicológicas ante el diagnóstico de COVID-19: un estudio cualitativo. *PsyArXiv*, 20, 1-30. <https://doi.org/10.31234/osf.io/x9uww>
- Li, H., Liu, Z., y Ge, J. (2020). Scientific research progress of COVID-19/SARS-Cov-2 in the first five months. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 24, 6588-6570. <https://doi.org/10.1111/jcmm.15364>
- Luchetti, M., Barkley, J. M., Stephan, Y., Terracciano, A., y Sutin, A. R. (2014). Five-factor model personality traits and inflammatory markers: New data and a meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology*, 50, 181-193. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2014.08.014>
- Miller, G. E., Lachman, M. E., Chen, E., Gruenewald, T. L., Karlamangla, A. S., y Seeman, T. E. (2011). Pathways to resilience: Maternal nurturance as a buffer against the effects of childhood poverty on metabolic syndrome at midlife. *Psychological Science*, 22(12), 1591-1599. <https://doi.org/10.1177%2F0956797611419170>
- Moccia, L., Janiri, D., Pepe, M., Dattoli, L., Molinaro, M., De Martin, V., Chieffo, D., Janiri, L., Fiorillo, A., Sani, G., y Di Nicola, M. (2020). Affective temperament, attachment style, and the psychological impact of the COVID-19 outbreak: An early report on the Italian general population. *Brain, Behavior, and Immunity*, 87, 75-79. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.04.048>
- Pedraz-Petrozzi, B., Neumann, E., y Sammer, G. (2020). Pro-inflammatory markers and fatigue in patients with depression: A case-control study. *Scientific Reports*, 10: 9494. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-66532-6>
- Peña, G. (2017). *Estadística inferencial: Una introducción para las ciencias del comportamiento* (2ª ed.). ABediciones.
- Pepys, M. B., y Hirschfield, G. M. (2003). C-reactive protein: a critical update. *The Journal of Clinical Investigation*, 111(12), 1805-1812. <https://doi.org/10.1172/JCI18921>
- Pérez, M. R., Gómez, J. J., y Dieguez, R. A. (2020). Características clínico-epidemiológicas de la COVID-19. *Revista Habanera de Ciencias Médicas*, 19(2): e_3254.
- Roberts, C. K., y Barnard, R. J. (2005). Effects of exercise and diet on chronic disease. *Journal of Applied Physiology*, 98(1), 3-30. <https://doi.org/10.1152/japplphysiol.00852.2004>
- Rozlog, L. A., Kiecolt-Glaser, J. K., Marucha, P. T., Sheridan, J. F., y Glaser, R. (1999). Stress and immunity: implications for viral disease and wound healing. *Journal of Periodontology*, 70(7), 786-792.

- Shafiee, M., Tayefi, M., Hassanian, S. M., Ghaneifar, Z., Parizadeh, M. R., Avan, A., ... y Ghayour-Mobarhan, M. (2017). Depression and anxiety symptoms are associated with white blood cell count and red cell distribution width: a sex-stratified analysis in a population-based study. *Psychoneuroendocrinology*, *84*, 101-108. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2017.06.021>
- Stephan, Y.,; Sutin, A., R., y Terracciano, A. (2014). Physical activity and personality development across adulthood and old age: Evidence from two longitudinal studies. *Journal of Research in Personality*, *49*, 1-7. <https://doi.org/10.1016/j.jrp.2013.12.003>
- Sternberg, E. M. (2001). Eurosterone meeting. Neuroendocrine regulation of autoimmune/inflammatory disease. *Journal of Endocrinology*, *169*, 429-435.
- Sutin, A. R., Ferrucci, L., Zonderman, A. B., y Terracciano, A. (2011). Personality and obesity across the adult life span. *Journal of Personality and Social Psychology*, *101*(3), 579. <https://doi.org/10.1037/a0024286>
- Upadhyay, J., Tiwari, N., y Ansari, M. N. (2020). Role of inflammatory markers in corona virus disease (COVID-19) patients: A review. *Experimental Biology and Medicine*, *245*(15), 1368-1375. <https://doi.org/10.1177/1535370220939477>
- Varghese, F. P., y Brown, E. S. (2001). The hypothalamic-pituitary-adrenal axis in major depressive disorder: A brief primer for primary care physicians. *Primary care companion to the Journal of Clinical Psychiatry*, *3*(4), 151-155. <https://doi.org/10.4088/pcc.v03n0401>
- Vera-Villaroel, P., Celis-Atenas, K., Córdova-Rubio, N., Buela-Casal, G., y Spielberger, C. D. (2007). Preliminary analysis and normative data of the State-Trait Anxiety Inventory (STAI) in adolescent and adults of Santiago, Chile. *Terapia Psicológica*, *25*(2), 155-162. <https://doi.org/10.4067/S0718-48082007000200006>
- Whitlock, F.A. (1982). The neurology of affective disorder and suicide. *Aust. N. Z. J. Psychiatry*, *16*, 1-12. <https://10.3109/00048678209159465>.
- Zobel, A., Barkow, K., Schulze-Rauschenbach, S., Von Wid-dern, O., Metten, M., Pfeiffer, U., Schnell, S., Wagner, M. y Maier, W. (2004). High neuroticism and depressive temper-ament are associated with dysfunctional regulation of the hypothalamic—pituitary—adrenocortical system in healthy volunteers. *Acta Psychiat. Scand.*, *109*, 392—399, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0447.2004.003>.