

Sueño y respuesta inmune en el contexto de la pandemia por la COVID-19

Sleep and immune response in the context of the COVID-19 pandemic

Justa Elizabeth González Naranjo^{1*} <https://orcid.org/0000-0003-2455-5468>

Alcibiades Rodríguez² <https://orcid.org/0000-0003-0190-0660>

¹Centro Internacional para la Restauración Neurológica (CIREN). La Habana, Cuba.

²NYU School of Medicine, Departamento de Neurología, Epilepsy SLEEP lab. NY Estados Unidos.

*Autor para la correspondencia: egonzaleznaranjo@gmail.com

RESUMEN

Introducción: Existe una relación estrecha entre el sistema inmune y el sueño.

Objetivo: Exponer elementos que demuestren la relación entre el sistema inmune y el proceso de sueño.

Métodos: Se realizó una revisión bibliográfica en bases de datos en línea, relacionadas con las alteraciones del sueño y el estado de inmunidad. Se incluyeron artículos originales de investigaciones prospectivas o retrospectivas y trabajos de revisión. El período analizado fue de 46 años, desde 1974 hasta 2020.

Análisis e integración de la información: El sistema inmune y el proceso de sueño tienen una organización circadiana regida por el núcleo supraquiasmático del hipotálamo, por otro lado, interactúan entre sí modificando sus funciones mutuamente. Numerosas investigaciones concuerdan en que un sueño normal aumenta la defensa inmune mientras que la privación del sueño favorece su detrimento. Durante la

pandemia por la COVID 19 se han descrito modificaciones en los estilos de vida implicando reducción de las horas de sueño todo lo cual puede repercutir de forma negativa en la adecuada respuesta inmune en el presente contexto.

Conclusiones: La regulación del sistema inmune, así como del ciclo sueño vigilia se encuentran bajo un orden circadiano común. Diversos factores que favorecen la privación de sueño exponen a los individuos a tener respuestas inmunológicas desfavorables. Los cambios en nuestros hábitos y costumbres provocados por la situación actual de la pandemia por la COVID-19, han favorecido el desarrollo de diversas alteraciones del sueño en la población las cuales pueden tener repercusiones en nuestra respuesta inmune.

Palabras clave: sueño; sistema inmunológico; privación de sueño.

ABSTRACT

Introduction: A close relationship exists between the immune system and sleep.

Objective: Present elements showing the relationship between the immune system and the sleep process.

Methods: A bibliographic review was conducted in online databases related to sleep alterations and the immune status. The publications selected were original papers about prospective or retrospective studies and review papers. The period analyzed covered 46 years: from 1974 to 2020.

Data analysis and integration: The immune system and sleep are circadian processes governed by the suprachiasmatic nucleus of the hypothalamus which interact with one another modifying their mutual functions. Numerous studies agree that normal sleep enhances immune defenses, whereas sleep deprivation tends to lower them. During the COVID-19 pandemic, lifestyle changes have been described which include a reduction in the number of sleep hours, which may negatively impact an adequate immune response in the current context.

Conclusions: Regulation of the immune system and the sleep/wake cycle share a common circadian rhythm. A number of factors leading to sleep deprivation expose individuals to displaying unfavorable immune responses. Changes in our habits and customs caused by the current COVID-19 pandemic situation have led to the appearance of various sleep alterations in the population which may have a negative impact on our immune response.

Key words: sleep, immune system, sleep deprivation

Recibido: 12/5/2020

Aceptado: 21/4/2021

Introducción

El proceso de sueño se produce, por una parte, como resultado de una influencia homeostática en la cual funge un rol protagónico la cantidad de horas que se mantiene en vigilia una persona y por otro, por la regulación circadiana regida por el núcleo supraquiasmático del hipotálamo, todo lo cual implica que se produzca un periodo de sueño con una duración de variada cantidad de horas de acuerdo a la edad dentro del periodo de 24 horas del día. Este proceso fisiológicamente complejo y activo, se encuentra conformado por dos grandes etapas: 1) no movimientos oculares rápidos (NMOR), y 2) movimientos oculares rápidos (MOR), que se repiten una y otra vez durante una noche de sueño. Estas etapas se organizan en ciclos MOR-NMOR en los que se produce una transición ordenada entre el sueño superficial y el profundo, todo ello sustentado por variaciones tanto de la función de estructuras del sistema nervioso como de la liberación de neurotransmisores.⁽¹⁾

En el adecuado desarrollo del sueño se encuentran involucrados nuestros hábitos y costumbres, el consumo de sustancias estimulantes y el uso de medicamentos, de igual modo influyen la presencia de otros padecimientos entre los que se encuentran los trastornos del sueño.^(1,2) La duración y arquitectura del sueño dependen de todos estos factores y varían de acuerdo a la edad y son los niños el grupo que necesita más horas de sueño, las cuales se van reduciendo con la progresión de la edad y en la población adulta es recomendado dormir entre 7 a 8 horas durante la noche.^(3,4)

Al proceso de sueño le son atribuidas numerosas y variadas funciones, entre ellas se encuentra el restablecimiento de energía, la regulación de la temperatura corporal, la eliminación de radicales libres, la regulación endocrina y de la actividad eléctrica cortical, la consolidación de la memoria, la redistribución celular con aumento y activación de linfocitos T en nódulos linfáticos, entre otras.⁽⁵⁾

Cuando una persona invierte poca cantidad de horas para dormir, de acuerdo a lo recomendado por grupos de edad, se plantea que se encuentra en un estado de privación de sueño. Este se produce como consecuencia del propio estilo de vida o de la existencia de enfermedades que afecten el adecuado desarrollo del proceso de sueño, entre estas enfermedades se encuentran los llamados trastornos del sueño, siendo, entre otros, los más frecuentes el insomnio y el síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS). Estos trastornos del sueño tienen repercusiones tanto en la cantidad de horas que debe dormir una persona como en la calidad de su sueño. Numerosos investigadores hacen referencia a la influencia del sueño en la salud, y a la relación entre los trastornos del sueño o la privación de sueño con los problemas

cardiovasculares,^(6,7) cerebrovasculares,^(8,9) epilepsia,⁽¹⁰⁾ enfermedades neurodegenerativas,⁽¹¹⁾ enfermedades endocrino metabólicas, obesidad,⁽¹¹⁾ ansiedad,^(12,13) depresión, accidentalidad,^(14,15) afecciones inmunológicas, entre otras.⁽⁴⁾

En el presente contexto de la pandemia por COVID-19 se hace significativa esta importancia, dado que es un hecho que tanto para el personal médico como para la población en general se han impuesto cambios de hábitos y horarios, por un lado, con largas jornadas de trabajo, y por otro, por las medidas de confinamiento necesarias, ambos grupos bajo la influencia de marcado estrés y ansiedad, que repercuten en la adecuada higiene del sueño, provocando no solo la reducción de horas sino la afectación de la calidad del sueño.^(16,17,18)

Se asevera que una persona con pobre calidad de sueño se encuentra expuesta a procesos infecciosos con mayor facilidad y severidad que las personas que presentan un esquema regular de sueño,^(19,20,21) lo cual tiene mayores implicaciones en estos momentos en que nos encontramos frente a un proceso infeccioso de notable trascendencia y gran transmisibilidad. Resulta de un interés especial cómo la adecuada calidad de sueño favorece un óptimo estado inmunológico y en cambio, cómo las alteraciones del sueño influyen de manera negativa en esta respuesta inmunológica. El objetivo de esta revisión es exponer elementos que demuestren la relación entre el sistema inmune y el proceso de sueño.

Métodos

Se realizó una revisión en diversas bases de datos bibliográficos en línea, como PubMed, EBSCO, Cochrane Library, Springer, MedScape, Clinical Key y ScieLo, entre otras, relacionadas con las alteraciones del sueño y el estado de inmunidad. Para revisar la literatura se utilizaron las palabras claves: sueño, sistema inmune y privación de sueño. Se incluyeron en la búsqueda de la información los reportes de investigaciones originales prospectivas o retrospectivas y trabajos de revisión, así como artículos publicados en los idiomas español e inglés. El período revisado fue de 46 años y se extendió desde 1974 hasta 2020.

Análisis e integración de la información

La inmunidad innata es la primera línea de defensa del organismo que ayuda a contener una infección y a promover la curación,⁽²⁰⁾ y la inmunidad adaptativa se refiere a los linfocitos T o B que responden a estímulos inflamatorios, citocinas y antígenos, y como consecuencia se activan, proliferan y se diferencian. Esta respuesta a su vez es regulada

por varios elementos entre ellos los diferentes tipos de citocinas, las cuales pueden ser proinflamatorias: IL-1, IL-6 y factor de necrosis tumoral (TNF), activadoras: IL-2, IFN- γ y antiinflamatorias: IL-10, factor de crecimiento transformante beta).⁽²²⁾

En la regulación de estas respuestas innata y adaptativa del sistema inmune, el proceso de sueño juega un papel muy importante, por un lado, ambos sistemas se encuentran bajo una regulación circadiana común regida por el núcleo supraquiasmático del hipotálamo, así como por los relojes periféricos ubicados en todas las células y por otro lado, el sueño y el sistema inmune interactúan entre sí para apoyarse mutuamente.⁽¹⁵⁾

Es característico durante el sueño la liberación de melatonina por la glándula pineal, lo cual ocurre en circunstancias de oscuridad, lo que favorece toda la sincronización circadiana de nuestro organismo. Entre otras funciones, la melatonina ejerce un efecto estimulador del sistema inmune y se produce al inicio del periodo de sueño un pico de células T vírgenes y de memoria en sangre periférica.^(23,24) De igual modo se produce durante el sueño una disminución de la liberación de catecolaminas y cortisol, mientras que se produce un incremento de prolactina y hormona del crecimiento, las cuales favorecen la redistribución de los linfocitos.⁽⁵⁾

Por su lado el sistema inmune tiene implicaciones en la regulación del sueño. El TNF participa en la adaptación del sueño en circunstancias tanto de salud como de enfermedad⁽²⁵⁾ y las citocinas en la regulación del sueño NMOR,⁽²⁶⁾ todo lo cual se encuentra mediado por el sistema hormonal y el eje hipotálamo-pituitario-adrenal. Las citocinas proinflamatorias IL-1, IL-6, TNF aumentan el sueño NMOR y las antiinflamatorias como IL-4, IL-10 e IL-13 lo disminuyen.⁽²⁷⁾ Se plantea que la IL-1 β y el TNF- α actúan sobre las neuronas del área preóptica del hipotálamo y cerebro basal anterior, áreas implicadas en la regulación del sueño.⁽²¹⁾ Ante una exposición continua a citocinas y a moléculas de la inmunidad innata, se reduce la continuidad y profundidad del sueño y se induce un patrón consistente con el insomnio y la excitación.^(28,29,30)

Los investigadores de este campo plantean que los componentes humorales y celulares de la sangre presentan ritmos opuestos: el número de células madre hematopoyéticas (CMHP) y los leucocitos maduros presentan su pico máximo de circulación durante el sueño y disminuye durante la vigilia.^(31,32,33) Además, las CMHP y las células inmunes maduras son liberadas desde la médula ósea hacia la sangre al inicio del sueño.⁽³⁴⁾

La síntesis de los distintos tipos de citocinas también sigue un patrón circadiano⁽³⁵⁾ y sus concentraciones en el plasma se encuentran relacionados con el ciclo sueño

vigilia. Los primeros estudios demostraron que la actividad de la IL-1 tiene relación con el inicio de la etapa N3 de sueño NMOR o sueño de ondas lentas. Mientras que las concentraciones de TNF varían en fase con las amplitudes de las ondas lentas de dicha etapa.^(36,37)

Los aumentos a largo plazo de las células T de memoria están asociados con el sueño profundo de ondas lentas, estos resultados respaldan la idea de que el sueño de ondas lentas contribuye a la formación de recuerdos biológicos a largo plazo y, en consecuencia, a respuestas adaptativas, conductuales e inmunológicas. La implicación obvia es que la falta de sueño puede poner al cuerpo en peligro.⁽³⁸⁾

Desde hace más de 25 años se informan alteraciones de la respuesta inmune posterior a la privación del sueño.⁽³⁹⁾ Ya en los años 1970 se describe que se produce una reducción de la síntesis de linfocitos después de 48 horas de privación de sueño, así como una reducción de la fagocitosis después de varias horas de privación de sueño.⁽⁴⁰⁾

Otros estudios han demostrado depresiones de linfocitos CD4, CD16, CD56 y CD57 posterior a una noche de privación de sueño. Mientras otros investigadores plantean una reducción del conteo de todos los linfocitos.^(41,42,43)

El estudio de las células asesinas naturales (NK) en relación con el proceso de sueño, muestra que la respuesta normal está dada por una reducción de estas células durante el proceso de sueño. Varios investigadores han abordado este tema y han comprobado que la actividad de estas células decrece posterior a la privación del sueño.⁽⁴⁴⁾

Las citocinas, IFN, IL-1 β , y TNF- α , bien conocidas por su rol como modificadoras de la respuesta inmune se afectan como consecuencia de la privación del sueño.^(45,46,47) Diferentes condiciones médicas asociadas a la reducción del sueño como por ejemplo la apnea del sueño o el insomnio crónico, se han asociado con incremento de las concentraciones plasmáticas de TNF y citocinas,⁽⁴⁸⁾ así como con disminución en la función de las células NK, los linfocitos T y los monocitos.^(49,50,51) Por otro lado, la administración exógena de IL-1 β o TNF- α induce todos los síntomas que se producen como consecuencia de la reducción del sueño. Se plantea también que la pérdida crónica de sueño asociadas a enfermedades como el síndrome metabólico o enfermedades cardiovasculares, se encuentran asociadas a variaciones en la actividad de la IL-1 β o TNF- α , las cuales a su vez inhiben la regulación circadiana en el núcleo supraquiasmático del hipotálamo.⁽⁵²⁾

Todo lo anterior concuerda con lo planteado respecto a que el sueño normal aumenta la defensa inmune por varios mecanismos, que se desarrollan durante este periodo.^(53,54,55)

El efecto de la privación de sueño en los sistemas de defensa de animales de experimentación es también muy llamativo. En un estudio realizado en Conejos con *E. Coli* antes y después de 4 horas de privación del sueño, se demostró que la privación del sueño exacerbaba las manifestaciones clínicas en estos animales.⁽⁵⁶⁾

En otro estudio realizado en ratas inmunizadas contra el virus de la influenza, se tomó un grupo al que inocularon el virus de la influenza e inmediatamente se le sometió a privación de sueño por 7 horas y los resultados se compararon con las respuestas obtenidas en un grupo control. Los efectos fueron consistentes con que la privación del sueño es congruente con un detrimento en la respuesta inmunológica.^(57,58) Otros investigadores han evaluado los efectos de la privación del sueño en la respuesta registrada posterior a la vacunación viral mediante la medición de anticuerpos, como por ejemplo, los realizados con hepatitis A y con influenza, que confirmaron en ambos estudios que la privación de sueño entorpece la respuesta del organismo en aproximadamente la mitad que lo que presentan individuos con esquemas regulares de sueño.^(46,59)

Otro grupo de investigadores plantean que al someter las ratas a dormir solo 20 % del tiempo que necesitan para dormir después de un periodo de 2 a 3 semanas, estas desarrollaron septicemia y murieron,⁽⁶⁰⁾ mientras que las que conservaron 80 % del tiempo de sueño sobrevivieron.^(61,62) Estos resultados sugirieron que la inmunidad innata se encuentra comprometida en animales con largos periodos de privación de sueño.

En el contexto de la COVID-19

El investigador *Prather*, en una revisión realizada en el presente año llamado *Sleep, circadian genes, and immunity*, plantea que las investigaciones en este campo apoyan la existencia de la relación estrecha entre el proceso de sueño y la inmunidad, y que se generan constantemente nuevas áreas de investigación.⁽³⁸⁾ Plantea además, que para obtener ganancias sustanciales, los investigadores del sueño necesitarán trabajar juntos para dilucidar mejor los mecanismos subyacente de esta relación que, a su vez, tendrá repercusión en las intervenciones clínicas para reducir el riesgo de enfermedades infecciosas y mejorar la salud inmune humana a partir de su modificación de acuerdo a la edad. Las respuestas inmunitarias en adultos mayores son más lentas, menos coordinadas y menos eficientes, lo que hace a los adultos mayores más susceptibles a infecciones emergentes. Es particularmente llamativo el mayor efecto devastador de la COVID-19 en personas ancianas.⁽⁶³⁾

Las investigaciones llevadas a cabo durante la pandemia por la COVID-19 exponen que en los casos ligeros por esta enfermedad hay una adecuada respuesta inmune tipo I que resulta en la eliminación del virus, mientras que en los casos severos existe un retraso en la respuesta antiviral y seguidamente un incremento de las

citocinas proinflamatorias⁽⁶⁴⁾ con un influjo de monocitos y neutrófilos en el tejido pulmonar, que favorece la tormenta de citocinas.⁽⁶⁵⁾ Estas citocinas IL-1, IL-6, IL-12, FNT- α , benefician el incremento de la permeabilidad vascular y contribuyen de esta forma al fallo respiratorio.⁽⁶⁶⁾

También se produce una linfopenia sobre todo en pacientes críticos ^(67, 68) la cual se presenta como consecuencia directa de la infección de linfocitos o por supresión de la medula ósea por la respuesta antiviral,⁽⁶⁹⁾ lo cual indica pobre control del patógeno, que contribuye al incremento de la severidad, mortalidad y desregulación de la respuesta inmunológica.⁽⁷⁰⁾

No obstante, es señalado por *Bermejo-Martin* que las características del huésped también favorecen la linfopenia en estos casos, la mayor parte de los pacientes que requieren tratamiento y cuidados intensivos son mayores de 60 años y con comorbilidades como hipertensión arterial, diabetes mellitus, enfermedad cardiovascular y cerebrovascular y dichos factores favorecen a su vez la disfunción endotelial crónica que deriva por diversos mecanismos en linfopenia.⁽⁷¹⁾ La disfunción endotelial también es un factor común en algunos trastornos del sueño como es el caso del SAOS, trastorno del sueño en el que por medio de eventos de hipoxia intermitente crónica se favorece el desarrollo de esta alteración, entre otras.⁽⁷²⁾

Todos estos elementos de la presente pandemia por la COVID-19, que se encuentran afectando a nuestro organismo de una forma tan severa, requieren de la intervención intensiva de nuestro organismo para su adecuado control. Con lo expuesto en esta revisión es congruente pensar en que manteniendo una fisiología normal de sueño se favorece o se contribuye a tener una respuesta inmune dentro de los límites normales y de esta forma se fortalece dicha respuesta frente a esta enfermedad. Lo contrario sería favorecer el poco control y el empeoramiento de los casos que contraen la COVID-19.

Como propuesta general a mejorar la calidad de sueño de las personas se recomienda tener una adecuada higiene del sueño la cual involucra medidas dirigidas a controlar todos los elementos ambientales o comportamentales que pueden influir en un apropiado desarrollo del proceso de sueño. Estas medidas se encuentran recomendadas por la Asociación Mundial de Medicina del Sueño, y por la Sociedad de Neurociencias de Cuba así como por el Capítulo de Sueño de dicha sociedad, que han sido divulgadas frecuentemente para promover una mejor higiene del sueño teniendo en cuenta los efectos desfavorables de su privación. Seguir estas pautas de higiene del sueño puede ayudar a prevenir el sueño nocturno de mala calidad, de corta duración y fragmentado, ya que son un conjunto de hábitos necesarios que mejoran nuestra calidad de sueño y de vida.⁽⁷³⁾

Se concluye que los procesos de regulación del sistema inmune, así como del ciclo sueño vigilia se encuentran bajo un orden circadiano común. Diversos factores que favorecen la privación de sueño exponen a los individuos a tener respuestas inmunológicas desfavorables. Los cambios en nuestros hábitos y costumbres provocados por la situación actual de la pandemia por la COVID-19, han favorecido el desarrollo de diversas alteraciones del sueño en la población las

cuales pueden tener repercusiones en una adecuada respuesta inmune.

Referencias bibliográficas

1. Sudhansu C. Medicina de los Trastornos del Sueño. Aspectos básicos, consideraciones técnicas y aplicaciones clínicas. España: Elsevier; 2011 [acceso 19/03/2020]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/book/9788480867337/medicina-de-los-trastornos-del-sueno#book-info>
2. Irwin MR. Sleep and infectious disease risk. *Sleep*. 2012[acceso 19/03/2020]; 35(8):1025-6. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3397805/>
3. Hobson JA. *Dreaming: An introduction to the science of sleep*. EE. UU.: Oxford University Press; 2002.
4. Irwin MR. Why sleep is important for health: A psychoneuroimmunology perspective. *Ann Rev Psychol*. 2015[acceso 19/03/2020];66:143-72. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25061767/>
5. Rico-Rosillo MG, Vega-Robledo GB. Sueño y sistema inmune. *Rev Alerg Mex*. 2018 [acceso 22/03/2020];65(2):60-170. Disponible en: <https://www.revistaalergia.mx/ojs/index.php/ram/article/view/359/866>
6. Toraldo DM, De Nuccio F, De Benedetto M, Scoditti E. Obstructive sleep apnoea syndrome: a new paradigm by chronic nocturnal intermittent hypoxia and sleep disruption. *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 2015[acceso 22/03/2020];35(2):69-74. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26019388/>
7. Toraldo DM, De Benedetto M, Scoditti E, De Nuccio F. Obstructive sleep apnea syndrome: coagulation anomalies and treatment with continuous positive airway pressure. *Sleep Breath*. 2016 [acceso 22/03/2020];20(2):457-65. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26169715/>
8. Colla-Machado PE, Luzzi AA, Balian NR, Pigretti SG, Zurrú-Ganen MC, Cristiano E, Valiensi SM. Prevalence of silent cerebrovascular lesions in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Rev Neurol*. 2016 [acceso 26/03/2020];62(3):113-7. Disponible

en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26815848/>

9. Marquez-Romero JM, Morales-Ramírez M, Arauz A. Non-breathing-related sleep disorders following stroke. *Neurologia*. 2014 [acceso 26/03/2020];29(9):511-6.

Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23810485/>

10. Julia Santín M. Sueño y Epilepsia. *Rev Med Clin Condes*. 2013[acceso 04/03/2020];24(3):480-5. Disponible en:

<https://www.elsevier.es/es-revista-revista-medica-clinica-las-condes-202-articulo-sueno-epilepsiaS0716864013701846>

11. Justa Elizabeth GN, Alfonso-Alfonso M, Grass-Fernández D, Morales-Chacón LM, Pedroso-Ibáñez I, Ricardo-de la Fe Y, *et al*. Analysis of Sleep Macrostructure in Patients Diagnosed with Parkinson's Disease. *Behav Sc*. 2019 [acceso 04/03/2020];9(1):6.

Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30625988/>

12. Salvador J, Iriarte J, Silva C, Gómez Ambrosi J, Díez Caballero A, Frühbeck G. The obstructive sleep apnoea syndrome in obesity: a conspirator in the shadow. *Rev Med Univ Navarra*. 2004 [acceso 04/03/2020];48(2):55-62. Disponible en:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15382614/>

13. Chen XF, Zhang Y, Xu X, Wang W, Yan H, Li Sh, *et al*. Mediating effects of anxiety, self-efficacy and sleep quality on the relationship between doctor-patient's empathy and inflammatory marker in patients with ulcerative colitis. *Med Sc Monit*. 2019 [acceso 10/04/2020];25:7889-97. Disponible en:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31634896/>

14. Zhang W, Xu H, Zhao S, Yin S, Wang X, Guo J, *et.al*. Prevalence and influencing factors of co-morbid depression in patients with type 2 diabetes mellitus: A general hospital based study. *Diabetol Metab Syndr*. 2015 [acceso 10/04/2020];7:60. Disponible en:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26167205/>

15. Philip P, Taillard J, Micoulaud-Franchi JA. Sleep restriction, Sleep Hygiene, and Driving Safety: The importance of Situational Sleepiness. *Sleep Med Clin*. 2019 Dec; 14(4):407-412. doi: 10.1016/j.jsmc.2019.07.002. Epub 2019 Sep 27. PMID:31640868

16. Xiao H. Zhang Y, Kong D, Li Sh, Yang N. Social Capital and Sleep Quality in Individuals Who Self-Isolated for 14 Days During the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in January 2020 in China. *Med Sc Monit*. 2020 [acceso 13/04/2020];26:e923921.

Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7111105/>

17. Xiao H. Medical staff treating COVID-19 ©. *Med Sc Monit*. 2020;26: e923549.

18. Zhang Ch, Yang L, Liu Sh, Ma S, Wang Y, Cai Zh, *et al*. Survey of Insomnia and Related Social Psychological Factors Among Medical Staff Involved in the 2019 Novel Coronavirus Disease Outbreak. *Front Psychiatry*. 2020 [acceso 13/04/2020];11:306. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7171048/>

19. Diekelmann S, Born J. The memory function of sleep. *Nat Rev Neurosc*. 2010 [acceso 13/04/2020];11(2):114-26. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/nrn2762>

20. Irwin MR, Opp MR. Sleep Health: Reciprocal Regulation of Sleep and Innate Immunity. *Neuropsychopharmacology*. 2017 [acceso 13/04/2020];42(1):129-55. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27510422/>
21. Obal F Jr, Krueger JM. Biochemical regulation of non-rapid-eye-movement sleep. *Frontiers Biosc*. 2003[acceso 16/04/2020];8(4):520-50. Disponible en: <https://fbscience.com/Landmark/articles/10.2741/1033>
22. Del Gallo F, Opp MR, Imeri L. The reciprocal link between sleep and immune responses. *Arch Ital Biol*. 2014 [acceso 16/04/2020];152(2-3):93-102. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25828681/>
23. Shneider A, Kudriavtsev A, Vakhrusheva A. Can melatonin reduce the severity of COVID-19 pandemic? *Int Rev Immunol*. 2020[acceso 16/04/2020];39(4):153-62. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32347747/>
24. Ramos RMA, Leon LA. Cronobiología del sistema inmune. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter*. 2016 [acceso 16/04/2020];32(3):316-24. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5955790/>
25. Rockstrom MD, Chen L, Taishi P, Nguyen JT, Gibbons CM, Veasey SC, *et al*. Tumor necrosis factor alpha in sleep regulation. *Sleep Rev Med*. 2018 [acceso 19/04/2020];40:69-78. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1087079217301478?via%3Dihub>
26. Kapsimalis F, Richardson G, Opp MR, Kryger M. Cytokines and normal sleep. *Curr Opin Pulm Med*. 2005 [acceso 19/04/2020];11(6):481-4. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16217172/>
27. Imeri L, Opp MR. How (and why) the immune system makes us sleep. *Nat Rev Neurosc*. 2009 [acceso 19/04/2020];10(3):199-210. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2839418/>
28. Raison ChL, Rye DB, Woolwine BJ, Vogt GJ, Bautista BM, Spivey JR, *et al*. Chronic interferon-alpha administration disrupts sleep continuity and depth in patients with hepatitis C: association with fatigue, motor slowing, and increased evening cortisol. *Biol Psychiatry*. 2010 [acceso 19/04/2020];68(10):942-49. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20537611/>
29. Manfredi A, Brambilla D, Bianchi S, Mariotti M, Opp MR, Imeri L. Interleukin-1b enhances non-rapid eye movement sleep when microinjected into the dorsal raphe nucleus and inhibits serotonergic neurons in vitro. *Eur J Neurosc*. 2003[acceso 19/04/2020];18(5):1041-9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12956704/>
30. Morrow JD, Opp MR. Sleep-wake behavior and responses of interleukin-6 deficient mice to sleep deprivation. *Brain Behav Immunol*. 2005 [acceso 19/04/2020];19(1):28-39. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15581736/>

31. O'Neill JS, Reddy AB. Circadian clocks in human red blood cells. *Nature*. 2011 [acceso 19/04/2020];469:498-503. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/nature09702>
32. Mendez-Ferrer S, Lucas D, Battista M, Frenette PS. Haematopoietic stem cell release is regulated by circadian oscillations. *Nature*. 2008 [acceso 23/04/2020];452:442-7. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/nature06685>
33. Lucas D, Battista M, Shi PA, Isola L, Frenette PS. Mobilized hematopoietic stem cell yield depends on species-specific circadian timing. *Cell Stem Cell*. 2008 [acceso 23/04/2020];3(4):364-6. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4089094/>
34. Cho H, Zhao X, Hatori M, Yu RT, Barish GD, Lam MT, *et al*. Regulation of circadian behaviour and metabolism by REV-ERB-alpha and REVERB-beta. *Nature*. 2012 [acceso 23/04/2020];485(7396):123-7. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3367514/>
35. Moldofsky H, Lue FA, Eisen J, Keystone E, Gorkzynski RM. The relationship of interleukin-1 and immune functions to sleep in humans. *Psychosom Med*. 1986 [acceso 23/04/2020];48(5):309-18. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3487810/>
36. Darko DF, Miller JC, Gallen C, White J, Koziol J, Brow SJ, *et al*. Sleep electroencephalogram delta frequency amplitude, night plasma levels of tumor necrosis factor α and human immunodeficiency virus infection. *Proc Natl Acad Sc*. 1995 [acceso 23/04/2020];92(26):12080-4. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC40300/>
37. Pabst MJ, Beranova S, Krueger JM. Effects of muramyl peptides on macrophages, monokines and sleep. *Neuroimmunomodulation*. 1999 [acceso 23/04/2020];6:261-283. Disponible en: <https://www.karger.com/Article/Abstract/26384>
38. Prather AA. Better together: Sleep, circadian genes, and immunity. *Brain Behav Immun*. 2020 [acceso 23/04/2020];87:202. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S088915912030475X?via%3Dihub>
39. Palmblad J, Petrini B, Wasserman J, Åkerstedt T. Lymphocyte and granulocyte reactions during sleep deprivation. *Psychosom Med*. 1979 [acceso 23/04/2020];41(4):273-8. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/482523/>
40. Benca RM, Kushida CA, Everson CA, Kalski R, Berfmann BM, Rechtschaffen A. Sleep deprivation in the rat: VII. Immune function. *Sleep*. 1989 [acceso 27/04/2020];12(1):47-52. Disponible en: <https://academic.oup.com/sleep/article/12/1/47/2742646>
41. Dinges DF, Douglas SD, Zaugg L, Campbell DE, McMann JM, Whitehouse WG, *et al*. Leukocytosis and natural killer cell function parallel neurobehavioral fatigue induced by 64 hours of sleep deprivation. *J Clin Invest*. 1994 [acceso 27/04/2020];93(5):1930-9. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC294300/>

42. Born J, Lange T, Hansen K, Mölle M, Fehm HL. Effects of sleep and circadian rhythm on human circulating immune cells. *J Immunol.* 1997 [acceso 27/04/2020];158(9):4454-64. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9127011/>

43. Moldofsky H, Lue FA, Davidson J. Comparison of sleepwake circadian immune functions in women vs men. *Sleep Res.* 1989;18:431.

44. Westermann J, Lange T, Textor J, Born J. System Consolidation during Sleep--A Common Principle Underlying Psychological and Immunological Memory Formation. *Trends Neurosc.* 2015 [acceso 30/04/2020];38(10):585-97. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0166223615001745?via%3Dihub>

45. Spiegel K, Sheridan JF, Van-Cauter E. Effect of sleep deprivation on response to immunization. *JAMA.* 2002 [acceso 30/04/2020];288(12):1471-2. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/1032061>

46. Straub RH, Cutolo M, Buttgereit F, Pongratz G. Energy regulation and neuroendocrine-immune control in chronic inflammatory diseases. *J Inter Med.* 2010 [acceso 30/04/2020];267(6):543-60. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1365-2796.2010.02218.x>

47. Mills P, Kim JH, Bardwell W, Hong S, Dimsdale JE. Predictors of fatigue in obstructive sleep apnea. *Sleep Breath.* 2008 [acceso 30/04/2020];12(4):397-9. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2633300/>

48. Cavadini G, Petrzilka S, Kohler P, Jud C, Tobler I, Birchler Th. TNF-alpha suppresses the expression of clock genes by interfering with E-box-mediated transcription. *Proc Natl Acad Sc.* 2007 [acceso 30/04/2020];104(31):12843-8. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1937554/>

49. Prather AA, Janicki-Deverts D, Hall MH, Cohen S. Behaviorally assessed sleep and susceptibility to the common cold. *Sleep.* 2015 [acceso 30/04/2020];38(9):1353-9. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4531403/>

50. Patel SR, Malhotra A, Gao X, Hu FB, Neuman MI, Fawzi WW. A prospective study of sleep duration and pneumonia risk in women. *Sleep.* 2015 [acceso 02/05/2020];35(1):97-101. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3242694/>

51. Irwin MR, Wang M, Campomayor CO, Collado-Hidalgo A, Cole S. Sleep deprivation and activation of morning levels of cellular and genomic markers of inflammation. *Arch Intern Med.* 2006 [acceso 02/05/2020];166(16):1756-62. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/410868>

52. Prather AA, Leung CW. Association of insufficient sleep with respiratory infection among adults in the United States. *JAMA Intern Med.* 2016 [acceso 02/05/2020];176(6):850-2. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4899278/>

53. Bollinger T, Bollinger A, Skrum L, Dimitrov S, Lange T, Solbach W. Sleep-dependent activity of T cells and regulatory T cells. *Clin Exp Immunol.* 2009 [acceso 04/05/2020];155(2):231-8. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2675254/>

54. Besedovsky L, Lange T, Born J. Sleep and immune function. *Pflugers Arch.* 2012 [acceso 04/05/2020];463(1):121-37. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3256323/>

55. Toth LA, Opp MR, Mao L. Somnogenic effects of sleep deprivation and *Escherichia coli* inoculation in rabbits. *J Sleep Res.* 1995 [acceso 04/05/2020];4(1):30-40. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1365-2869.1995.tb00148.x>

56. Brown R, Pang G, Husband AJ, King MG. Suppression of immunity to influenza virus infection in the respiratory tract following sleep disturbance. *Reg Immunol.* 1989;2(5):321-5.

57. Renegar KB, Floyd RA, Krueger JM. Effects of short-term sleep deprivation on murine immunity to influenza virus in young adult and senescent mice. *Sleep.* 1998 [acceso 07/05/2020];21(3):241-8. Disponible en:

<https://academic.oup.com/sleep/article/21/3/241/2731636>

58. Lange T, Perras B, Fehm HL, Born J. Sleep enhances the human antibody response to hepatitis A vaccination. *Psychosom Med.* 2003 [acceso 07/05/2020];65:831-5. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14508028/>

59. Everson CA, Toth LA. Systemic bacterial invasion induced by sleep deprivation. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* [acceso 07/05/2020];278(4):905-16. Disponible en: https://journals.physiology.org/doi/full/10.1152/ajpregu.2000.278.4.R905?rfr_dat=cr_pub++0pubmed&url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org

60. Landis C, Pollack S, Helton WS. Microbial translocation and NK cell cytotoxicity in female rats sleep deprived on small platforms. *Sleep Res.* 1997; 26:619.

61. Everson CA. Sustained sleep deprivation impairs host defense. *Am J Physiol.* 1993 [acceso 07/05/2020];265(5):1148-54. Disponible en:

<https://journals.physiology.org/doi/abs/10.1152/ajpregu.1993.265.5.R1148>

62. Casey FB, Eisenberg J, Peterson D, Pieper D. Altered antigen uptake and distribution due to exposure to extreme environmental temperatures or sleep deprivation. *J Reticuloendothelial Soc.* 1974;15(2):87-95.

63. Nikolich-Zugich J, Knox K, Tafich Rios C, Natt B, Bhattacharya D, Fain MJ. SARS-CoV-2 and COVID-19 in older adults: what we may expect regarding pathogenesis, immune responses, and outcomes. *GeroScience.* 2020 [acceso 07/05/2020];42(2):505-14. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7145538/>

64. Huang CH, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, *et al.* Clinical features of

patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395:497-506. doi:[10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)

65. Oberfeld B. SnapShot: COVID-19. *Cell*. 2020[acceso 07/05/2020];18(4):954. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7190493/>

66. Prompetchara E, Ketloy Ch, Palaga T. Immune responses in COVID-19 and potential vaccines: Lessons learned from SARS and MERS epidemic. *Asian Pac J Allergy Immunol*. 2020[acceso 09/05/2020];38(1):1-9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32105090/>

67. Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, *et al*. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet*. 2020 [acceso 09/05/2020];8(5):475-481. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7102538/>

68. Wang D, Hu B, Hu Ch, Zhu F, Liu Ch, Zhang J, *et al*. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020 [acceso 09/05/2020];323(11):1061-9. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2761044>

69. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, *et al*. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020 [acceso 09/05/2020];395(10223):507-13. Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)30211-7/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)30211-7/fulltext)

70. Méndez R, Menéndez R, Amara-Elori I, Feced L, Piró A, Ramírez P, *et al*. Lymphopenic community-acquired pneumonia is associated with a dysregulated immune response and increased severity and mortality. *J Infect*. 2019[acceso 09/05/2020];78(6):423-31. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30965065/>

71. Bermejo-Martin JF, Martín-Fernández M, López-Mestanza C, Duque P, Almansa R. Shared features of endothelial dysfunction between sepsis and its preceding risk factors (Aging and chronic disease). *J Clin Med*. 2018 [acceso 09/05/2020];7(11):400. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6262336/>

72. Morales-Blanhir JE, Valencia-Flores M, Lozano-Cruz OA. El síndrome de apnea obstructiva del sueño como factor de riesgo para enfermedades cardiovasculares y su asociación con hipertensión pulmonar. *Neumol Cir Torax*. 2017 [acceso 09/05/2020];76(1):51-60. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0028-37462017000100051

73. Merino-Andreu M, Álvarez-Ruiz de Larrinaga A, Madrid-Pérez JA, Martínez-Martínez MA, Puertas Cuesta FJ, Asencio-Guerra AJ, *et al*. Sueño saludable: evidencias y guías de actuación. Documento oficial de la Sociedad Española de Sueño. *Rev Neurol*. 2016 [acceso 09/05/2020];63(Supl 2):1-27. Disponible en:

<https://ses.org.es/blog-post/revista-neurologia-sueno-saludable-evidencias-guias-actuacion-documento-oficial-la-sociedad-espanola-sueno/>

Conflicto de intereses

No existe conflicto de intereses

Declaración de autoría

Justa Elizabeth González Naranjo: conceptualización; metodología; curación de datos; análisis formal; redacción del borrador original.

Alcibiades J. Rodríguez: supervisión; análisis formal; redacción - revisión.