

Aspectos clínicos de la COVID-19 en pacientes diabéticos

Clinical aspects of COVID-19 in diabetic patients

 Viviana Elizabeth Díaz;  Jorge Rivera Martínez;  Paula Toledo Ullloa;  Gabriela Pozo Vaca;  Alison Ortega Carrillo;  Juan RendónCalero;  Anabelle Ocampo Bastidas;  Samantha Mayorga Reinoso

¹Técnico Académico Titular. Consejo Regional de Fisiología Humana "Bernardo Alberto Houssay". Subregión Andina.

²Centro Latinoamericano de Estudios Epidemiológicos y Salud Social. Departamento de Investigaciones "Dr. Carlos J. Finlay y de Barré". Proyecto Latinoamericano de investigación científico académico SARS-CoV-2 y Covid-19.

³Centro de Estudios y Habilidades Múltiples. Provincia del Azuay. República del Ecuador.

***Autor de correspondencia:** Viviana Elizabeth Díaz, Licenciada en Enfermería. Centro Latinoamericano de Estudios Epidemiológicos y Salud Social. Departamento de Investigaciones "Dr. Carlos J. Finlay y de Barré". CLEESS- Sede Ecuador. Teléfono: 593 98 414 1416. Correo electrónico: elicon347@gmail.com

Recibido: 08/10/2020 Aceptado: 09/15/2020 Publicado: 11/10/2020 DOI: <http://doi.org/10.5281/zenodo.4379332>

Resumen

Resulta alarmante el panorama epidemiológico actual, donde el auge de la COVID-19 parece converger con otra epidemia contemporánea, las enfermedades crónicas no transmisibles; especialmente la diabetes mellitus tipo 2 (DM2). Se ha reportado que pacientes con DM2 presentan mayor riesgo de contraer la infección, así como de desarrollar un cuadro clínico severo. Adicionalmente, la coexistencia de cuadros infecciosos en la DM2 incrementa las probabilidades de complicaciones agudas como la cetoacidosis o la hipoglicemia, resultando en mayor riesgo de mortalidad. Esto se suma a la tendencia de los pacientes diabéticos a ser de edad avanzada o mostrar numerosas comorbilidades, como obesidad y enfermedad cardiovascular, que también incrementan estos riesgos. En el diagnóstico de la COVID-19 en pacientes diabéticos es esencial la consideración de las presentaciones atípicas. En adición a los protocolos estándares de tratamiento que se ofrecen para la COVID-19, en el paciente diabético se deben tener en cuenta ciertos aspectos especiales que van desde la suspensión de ciertos medicamentos hasta un control glicémico más riguroso. El monitoreo remoto y la telemedicina relucen como alternativas valiosas en este escenario. Esta revisión tiene como objetivo revisar los aspectos clínicos de la COVID-19 en el contexto del paciente con DM2 y explorar estrategias de tratamiento para estos pacientes críticamente enfermos.

Palabras clave: COVID-19, coronavirus, diabetes mellitus, diagnóstico, tratamiento.

Abstract

The current epidemiological outlook is alarming, where the emergent COVID-19 appears to converge with another contemporaneous epidemic, chronic non-communicable diseases; especially type 2 diabetes mellitus (DM2). Patients with this disorder have been reported to have greater risk of infection as well as development of more severe clinical manifestations. Additionally, the coexistence of infections with DM2 increases the probabilities of acute complications such as ketoacidosis or hypoglycemia, also resulting in greater mortality. This, along with the fact that diabetic patients tend to be of older age or share numerous comorbidities such as obesity and cardiovascular disease, also increases the aforementioned risks. In the diagnosis of COVID-19 in diabetic patients, consideration of atypical presentations is essential. Beyond the standard treatment protocols offered to patients with COVID-19, management with DM2 involves special aspects, from the suspension of certain medications to the implementation of more rigorous glycemic control. Remote monitoring and telemedicine appear as valuable alternatives in this scenario. This review summarizes key clinical aspects of COVID-19 in patients with DM2 and explores treatment strategies for critically ill patients in this context.

Keywords: COVID-19, coronavirus, diabetes mellitus, diagnosis, treatment.

Introducción

La diabetes mellitus (DM) es una enfermedad endocrino-metabólica con alta morbilidad, cuya prevalencia ha aumentado exponencialmente en las últimas décadas. En la actualidad, el número de casos asciende a 422 millones a nivel mundial¹. Además de asociarse a numerosas complicaciones agudas y crónicas, es importante reconocer cómo esta entidad puede influir sobre la salud mental²⁻⁸. Se ha demostrado una relación bidireccional entre la DM y los síntomas de ansiedad y depresión⁹. En efecto, la coexistencia de la depresión y la ansiedad puede empeorar las complicaciones de la DM, esencialmente dificultando un control glicémico adecuado¹⁰.

En una situación de gran estrés o ansiedad, el cuidado de los pacientes diabéticos puede encontrarse comprometido, puesto que estos síntomas representan obstáculos importantes para la realización de cambios efectivos y sostenibles en los hábitos en esta población¹¹. Asimismo, el estrés asociado a estas condiciones se vincula con cambios neurohumorales que favorecen la hiperglicemia¹¹. A la inversa, se ha demostrado que los pacientes diabéticos se encuentran inmunosuprimidos, lo que se traduce en una mayor susceptibilidad a enfermedades infecciosas¹². La pandemia por COVID-19 y la cuarentena son situaciones estresantes; en el caso de los pacientes diabéticos, se han identificado factores estresores específicos como la falta de suministros adecuados y la dificultad para obtener atención sanitaria y medicamentos¹³. Por ende, es importante evaluar cómo se manifiestan la depresión y la ansiedad en este grupo de pacientes en el contexto de la actual pandemia de COVID-19.

Factores que contribuyen al desarrollo de ansiedad y depresión en pacientes diabéticos

La depresión es una enfermedad mental con una alta prevalencia en la población general; a nivel mundial, se estima que más de 150 millones de personas sufrirán un episodio depresivo a lo largo de su vida, y de este grupo, aproximadamente 1 millón cometerán suicidio¹⁴. La gravedad de los síntomas depresivos se ha asociado con el aumento de la mortalidad por enfermedades cardiovasculares y metabólicas. Por su parte, los trastornos de ansiedad son un grupo de enfermedades mentales con una alta prevalencia a nivel mundial, representando un deterioro importante de la calidad de vida¹⁵. Los síntomas de ansiedad suelen cursar de forma crónica, presentando múltiples períodos de recaída y remisión durante todo el curso de la enfermedad, y una respuesta terapéutica que suele ser tardía o sólo parcial¹⁶. Estudios han demostrado que la ansiedad y sus síntomas se asocian con condiciones físicas generales en todos los sistemas orgánicos, especialmente enfermedades crónicas como la DM¹⁷. En conjunto, la depresión y la ansiedad pueden tener un impacto negativo sobre los hábitos y el estilo de vida de aquellos que la padecen, propiciando factores de riesgo cardiometabólicos como el tabaquismo, la inactividad

física, las dietas hipercalóricas de patrón occidental y la obesidad, entre otros. A la vez, estos tienden a empeorar el pronóstico de la ansiedad y la depresión, conformando un círculo vicioso¹⁸.

El estrés agudo intenso y crónico se ha identificado como uno de los principales factores subyacentes a los problemas de ansiedad y depresión¹⁹. Mientras mayor sea el nivel de estrés, mayor será el número de síntomas somáticos que afectan a la población. Entre los síntomas más frecuentemente descritos se encuentran las cefaleas, molestias gastrointestinales y cutáneas, además de problemas de salud mental como las alteraciones del sueño y el apetito, entre otros²⁰. Estos síntomas pueden ser abrumadores, y la capacidad de las personas para responder eficazmente a los estresores varía considerablemente²¹. A largo plazo, el estrés crónico induce consecuencias estructurales y funcionales en el cerebro que resultan en comportamientos sociales alterados y limitan las capacidades de los individuos para hacer frente a las condiciones de estrés, reflejado en un nivel disminuido de resiliencia^{15,16}.

En este sentido, se ha reconocido el impacto de las pandemias y otros eventos de emergencia a gran escala sobre la salud mental. En el contexto de la pandemia de COVID-19, la ansiedad por la salud, las ideas de muerte propia o de seres queridos, la inseguridad laboral y la zozobra económica son algunos de los aspectos clave que se han descrito en las personas con trastornos depresivos o trastornos de ansiedad pre-existent, o de primer diagnóstico durante la pandemia²⁴. Los pacientes diabéticos podrían ser especialmente susceptibles, en tanto que se han identificado como un grupo de riesgo para mayor mortalidad por COVID-19. La saturación de información en este escenario podría ser particularmente problemática. En efecto, a pesar de que se han desarrollado un gran número de protocolos para identificar y tratar a las personas infectadas por COVID-19, aún existe un gran vacío en la atención de la salud mental de la población en general²⁵.

Como ocurre con otras enfermedades crónicas, los pacientes con DM y sus familiares suelen presentar niveles basales de ansiedad y estrés mayores en comparación con el resto de la población, al igual que mayor riesgo de desarrollar trastornos depresivos. Además, tienden a ser más frecuentes los conflictos familiares y con los proveedores de atención médica²⁶. Más allá de esto, durante la pandemia han aparecido obstáculos para el adecuado manejo de los pacientes diabéticos. Ante las fuertes medidas de cuarentena, la prestación de atención médica se ha visto afectada, entorpeciendo la atención efectiva de estos pacientes, al igual que la adquisición de insumos médicos como la insulina y los materiales necesarios para la toma de muestras de glicemia capilar a diario²⁷. Finalmente, el exceso de información y la incertidumbre sobre el futuro más allá de la pandemia son aspectos que suelen escapar del control de los individuos, incrementando los sentimientos de aprehensión y desesperanza²⁸.

Manejo de la ansiedad y depresión en pacientes diabéticos durante la pandemia por COVID-19

El manejo de la DM en medio de la pandemia por COVID-19 ha resultado ser un verdadero desafío. Se han generado múltiples debates sobre la mejor forma de abordar a estos pacientes durante la pandemia en lo concerniente a la susceptibilidad a la infección, sus graves complicaciones y la continuación del tratamiento de mantenimiento. Esto se extiende a los problemas de salud mental en este escenario²⁹. Una de las dificultades principales en el manejo de los pacientes con ansiedad y depresión es la adherencia al tratamiento³⁰. El autocuidado y la adherencia tienen un rol importante en el tratamiento exitoso de los pacientes con enfermedades crónicas. En el caso de la DM, cuanto mayor sea el apoyo al autocuidado, es más probable que el paciente se adhiera al régimen y modificaciones de vida esperadas³¹. En el caso de los pacientes diabéticos que sufren comorbilidades como la depresión o la ansiedad, se ha observado menor probabilidad de adherencia a los esquemas prescritos de actividad física, cumplimiento de los regímenes nutricionales y otros aspectos relevantes del autocuidado³².

Una recomendación en el nuevo estilo de vida generado por la pandemia es la realización de actividad física regular, ofreciendo beneficios multimodales, como la potenciación de la respuesta inmunológica y la mitigación del impacto del estrés³³. La recomendación actual de la Asociación Americana del Corazón es de realizar 150 a 300 minutos de ejercicio aeróbico cada semana. Sin embargo, considerando el confinamiento y la inactividad que esta genera, se ha sugerido aumentar estas cifras a 200-400 minutos distribuidos en 5-7 días. Además, la actividad física realizada en concreto debe ser adecuada al estado de salud cardiovascular de cada paciente individual, al igual que a otras condiciones médicas que puedan presentar, especialmente respiratorias y osteoarticulares. Asimismo, es importante atender a las preferencias y objetivos personales de cada paciente. Este aspecto, junto con la realización de actividad física en un ambiente guiado y estructurado, y en forma de programas grupales, se han reconocido como factores predictores de buena adherencia a las prescripciones de actividad física y mejor pronóstico cardiometabólico y en salud mental³⁴. Cumplir con estas estipulaciones es importante ya que, ante una restricción de actividad, sobre todo en los pacientes con ánimo deprimido o ansioso, se produce una disminución del gasto energético, la cual puede ser compensada aumentando el consumo de alimentos o incluso con el uso de otras sustancias como el alcohol. Además, la actividad física parece ser especialmente efectiva para aminorar los efectos negativos generados por el aislamiento, el exceso de información y la ansiedad por enfermedad³⁵.

También es necesario crear espacios de intervención y educación sobre los síntomas comunes de la ansiedad, depresión y estrés, explotando recursos digitales y de atención remota, sin interferir con las medidas de distanciamiento social³⁶. La gestión adecuada de los síntomas, la promo-

ción de hábitos saludables en higiene de sueño, técnicas de relajación, hábitos nutricionales y de actividad física, y balance del tiempo de trabajo y tiempo de ocio³⁷, la promoción de medidas de seguridad, y una adecuada limitación de la exposición a los medios de comunicación suelen resultar muy beneficiosos para disminuir los niveles de estrés y ansiedad³⁸. En particular, la Organización Mundial de la Salud ha enfatizado la importancia de disminuir la exposición a las noticias sobre el COVID-19 en las poblaciones susceptibles. En efecto, se exhorta una mayor selectividad con la información consumida, tomando sólo aquella que permita una adecuada guía durante la pandemia³⁹. Es necesario tomar medidas que permitan filtrar toda la información falsa, aclarando rumores y corrigiendo mitos e ideas equivocadas sobre la pandemia. Esto constituye una medida a gran escala que debe ser atendida de manera prioritaria por los entes de salud pública internacionales⁴⁰.

Los problemas del sueño suelen ser especialmente prevalentes, y la añadidura de factores relacionados con el confinamiento, como la desestructuración de las rutinas cotidianas y la exposición restringida a la luz solar, podrían exacerbar este problema. Una adecuada higiene del sueño es crucial para mantener los ritmos circadianos en estas circunstancias. Para esto, es necesario asegurar una exposición a la luz brillante durante el día y no durante la noche, evitar bebidas con cafeína y otras sustancias estimulantes durante la noche, reducir el consumo de alcohol y asegurar una buena temperatura ambiente para dormir⁴¹. Controlar los estímulos ambientales podría cambiar la asociación negativa de la cama con el no dormir hacia una asociación positiva con el sueño de buena calidad. Esto implica principalmente el utilizar la cama sólo para dormir o realizar actividades sexuales y evitar su uso para comer, estudiar, ver televisión, entre otras. Otras medidas recomendadas son las técnicas de relajación mediante la respiración diseñadas para reducir el estrés y la sobreestimulación, pudiendo incluir también terapias de relajación muscular o la meditación⁴².

Las perturbaciones del sueño relacionadas con el estrés ocasionado por la pandemia también pueden causar alteraciones en los patrones de ingesta de los alimentos. La cuarentena se ha vinculado con menor gasto energético, así como mayor consumo de grasas, carbohidratos y proteínas⁴³. Es importante preferir la ingesta de alimentos ricos en triptófano que promuevan la síntesis de serotonina y melatonina, sustancias relacionadas con la estimulación del sueño, como vegetales verdes, frutas y semillas como por ejemplo almendras, plátano y avenas⁴⁴.

Conclusión

Debido a la alta prevalencia de la DM, el diseño de estrategias de intervención especializadas para esta población es imprescindible en el contexto de la pandemia de COVID-19. Los pacientes diabéticos son no sólo más propensos a complicaciones médicas y muerte, sino también a problemas de salud mental. Este último aspecto también se extiende a sus familias y grupos de apoyo. Una perspectiva preventiva es clave para reducir el peso de posibles problemas relacionados con estrés, ansiedad y depresión en la población diabética. Esto incluye una batería de herramientas no farmacológicas, que revisten mucha mayor importancia en comparación con los tratamientos farmacológicos en este escenario. No obstante, considerando la frecuente dificultad experimentada por los pacientes diabéticos para mantener cambios conductuales en sus hábitos, la participación activa e integrada del personal médico, la familia y otros interventores es esencial para optimizar los resultados.

Referencias

1. Emerging Risk Factors Collaboration, Sarwar N, Gao P, Seshasai SRK, Gobin R, Kaptoge S, et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet Lond Engl*. 26 de junio de 2010;375(9733):2215-22.
2. Velásquez Z. E, Valencia B, Contreras F. Educación Diabetológica. *Diabetes Int*. 2011;3(1):4-7.
3. Espinoza Díaz C, Basantes Herrera S, Toala Guerrero J, Barrera Quilligana P, Chiluisa Vaca P, Sánchez Centeno P, et al. Explorando nuevas opciones farmacológicas en el tratamiento de la diabetes mellitus. *AVFT – Arch Venez Farmacol Ter*. 2019;38(6):754-7.
4. Dávila LA, Escobar Contreras MC, Durán AGÜERO S, Céspedes Nava V, Guerrero-Wyss M, De Assis Costa J, et al. Glycemic Index Trends and Clinical Implications: Where Are We Going? *Latinoam Hipertens*. 2018;13(6):621-9.
5. Pérez Miranda PJ, Torres Palacios LP, Chasiliquin Cueva JL, Hernández Avilés GA, Bustillos Maldonado EI, Espinosa Moya JJ, et al. Rol de la metformina en el tratamiento de la diabetes mellitus gestacional: situación actual. *AVFT – Arch Venez Farmacol Ter*. 2019;38(2):234-9.
6. Ortíz R, Garcés Ortega JP, Narváez Pilco VF, Rodríguez Torres DA, Maldonado Piña JE, Olivar LC, et al. Efectos pleiotrópicos de los inhibidores del SGLT-2 en la salud cardiometabólica de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2. *Síndr Cardiometabólico*. 2018;8(1):27-42.
7. Maestre C, Tiso D’Orazio G, Contreras F. Relación entre hemoglobina glicosilada y descompensación en pacientes diabéticos tipo 2. *Diabetes Int*. 2011;3(1):17-25.
8. Carpio Duran AL, Duran Medina MF, Andrade Valdivieso MR, Espinoza Dunn MA, Rodas Torres WP, Abad Barrera LN, et al. Terapia incretinomimética: evidencia clínica de la eficacia de los agonistas del GLP-1R y sus efectos cardio-protectores. *Latinoam Hipertens*. 2018;13(4):400-15.
9. Campayo A, Gómez-Biel CH, Lobo A. Diabetes and depression. *Curr Psychiatry Rep*. febrero de 2011;13(1):26-30.
10. Hirsch IB. Glycemic Variability and Diabetes Complications: Does It Matter? Of Course It Does! *Diabetes Care*. agosto de 2015;38(8):1610-4.
11. Atlantis E, Vogelzangs N, Cashman K, Penninx BJWH. Common mental disorders associated with 2-year diabetes incidence: the Netherlands Study of Depression and Anxiety (NESDA). *J Affect Disord*. octubre de 2012;142 Suppl:S30-35.
12. Shah BR, Hux JE. Quantifying the risk of infectious diseases for people with diabetes. *Diabetes Care*. febrero de 2003;26(2):510-3.
13. Brooks SK, Webster RK, Smith LE, Woodland L, Wessely S, Greenberg N, et al. The psychological impact of quarantine and how to reduce it: rapid review of the evidence. *The Lancet*. marzo de 2020;395(10227):912-20.
14. Not Available. The World Health Report 2002 - Reducing Risks, Promoting Healthy Life. *Educ Health Change Learn Pract*. 1 de enero de 2003;16(2):230-230.
15. Kessler RC, Petukhova M, Sampson NA, Zaslavsky AM, Wittchen H-U. Twelve-month and lifetime prevalence and lifetime morbid risk of anxiety and mood disorders in the United States. *Int J Methods Psychiatr Res*. septiembre de 2012;21(3):169-84.
16. Angst J, Gamma A, Baldwin DS, Ajdacic-Gross V, Rössler W. The generalized anxiety spectrum: prevalence, onset, course and outcome. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. febrero de 2009;259(1):37-45.
17. Amiri S, Behnezhad S. Diabetes and anxiety symptoms: A systematic review and meta-analysis. *Int J Psychiatry Med*. 2 de abril de 2019;91217419837407.
18. Dunstan DW, Zimmet PZ, Welborn TA, De Courten MP, Cameron AJ, Sicree RA, et al. The rising prevalence of diabetes and impaired glucose tolerance: the Australian Diabetes, Obesity and Lifestyle Study. *Diabetes Care*. mayo de 2002;25(5):829-34.
19. Lépine J-P, Briley M. The increasing burden of depression. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2011;7(Suppl 1):3-7.
20. Spitzer RL, Kroenke K, Williams JBW, Löwe B. A brief measure for assessing generalized anxiety disorder: the GAD-7. *Arch Intern Med*. 22 de mayo de 2006;166(10):1092-7.
21. Garfin DR, Silver RC, Holman EA. The novel coronavirus (COVID-19) outbreak: Amplification of public health consequences by media exposure. *Health Psychol Off J Div Health Psychol Am Psychol Assoc*. mayo de 2020;39(5):355-7.
22. Burtcher J, Burtcher M, Millet GP. (Indoor) isolation, stress and physical inactivity: vicious circles accelerated by Covid-19? *Scand J Med Sci Sports*. 6 de mayo de 2020;sms.13706.
23. Sandi C, Haller J. Stress and the social brain: behavioural effects and neurobiological mechanisms. *Nat Rev Neurosci*. mayo de 2015;16(5):290-304.
24. Montemurro N. The emotional impact of COVID-19: From medical staff to common people. *Brain Behav Immun*. marzo de 2020;S0889159120304116.
25. Holmes EA, O’Connor RC, Perry VH, Tracey I, Wessely S, Arseneault L, et al. Multidisciplinary research priorities for the COVID-19 pandemic: a call for action for mental health science.

- Lancet Psychiatry. 2020;7(6):547-60.
26. Hagger V, Hendrieckx C, Sturt J, Skinner TC, Speight J. Diabetes Distress Among Adolescents with Type 1 Diabetes: a Systematic Review. *Curr Diab Rep.* enero de 2016;16(1):9.
 27. Ma RCW, Holt RIG. COVID-19 and diabetes. *Diabet Med.* mayo de 2020;37(5):723-5.
 28. Bavel JJV, Baicker K, Boggio PS, Capraro V, Cichocka A, Cikara M, et al. Using social and behavioural science to support COVID-19 pandemic response. *Nat Hum Behav.* 2020;4(5):460-71.
 29. Ceriello A, Stoian AP, Rizzo M. COVID-19 and diabetes management: What should be considered? *Diabetes Res Clin Pract.* mayo de 2020;163:108151.
 30. Zivin K, Kales HC. Adherence to depression treatment in older adults: a narrative review. *Drugs Aging.* 2008;25(7):559-71.
 31. Dit L, Baban A, Dumitrascu DL. Diabetes's adherence to treatment: the predictive value of satisfaction with medical care. *Procedia - Soc Behav Sci.* 2012;33:508-12.
 32. Chan H-L, Lin C-K, Chau Y-L, Chang C-M. The impact of depression on self-care activities and health care utilization among people with diabetes in Taiwan. *Diabetes Res Clin Pract.* octubre de 2012;98(1):e4-7.
 33. World Health Organization. Considerations for quarantine of individuals in the context of containment for coronavirus disease (COVID-19), Interim guidance, 29 February 2020. 16 de marzo de 2020;No. WHO/2019-nCov/IHR_Quarantine/2020.1.
 34. Fallon K. Exercise in the time of COVID-19. *Aust J Gen Pract.* 22 de abril de 2020;49.
 35. Simpson RJ, Katsanis E. The immunological case for staying active during the COVID-19 pandemic. *Brain Behav Immun.* 18 de abril de 2020;S0889-1591(20)30573-0.
 36. Turabian JL. Implications on mental health by the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic: The role of general practitioner. *Arch Psychiatry Ment Health.* 5 de mayo de 2020;4(1):035-41.
 37. Verger NB, Urbanowicz A, Shankland R, McAloney-Kocaman K. Coping in Isolation: Predictors of Individual and Household Risks and Resilience Against the COVID-19 Pandemic. *SSRN Electron J.* 2020;SSHO-D-20-00310.
 38. Rawat NS, Choudhary KC. Coping Strategies with Stress and Anxiety of Tri-Pillar of the Education System in COVID-19 Pandemic Period. *SSRN Electron J.* 2020;3596912.
 39. World Health Organization. Mental health and psychosocial considerations during the COVID-19 outbreak, World Health Organization, March 18 [Internet]. 2020 [citado 1 de abril de 2020]. Disponible en: <https://www.who.int/docs/default-source/coronavirus/mental-health-considerations.pdf>
 40. Buheji M, Jahrami H. Minimising Stress Exposure During Pandemics Similar to COVID-19. *Int J Psychol Behav Sci.* 2020;10(1):9-16.
 41. Akerstedt T, Kecklund G, Axelsson J. Impaired sleep after bedtime stress and worries. *Biol Psychol.* octubre de 2007;76(3):170-3.
 42. Basner M, Fomberstein KM, Razavi FM, Banks S, William JH, Rosa RR, et al. American time use survey: sleep time and its relationship to waking activities. *Sleep.* septiembre de 2007;30(9):1085-95.
 43. Yilmaz C, Gökmen V. Neuroactive Compounds in Foods: Occurrence, Mechanism and Potential Health Effects. *Food Res Int.* 2019;128:10874.
 44. Muscogiuri G, Barrea L, Savastano S, Colao A. Nutritional recommendations for CoVID-19 quarantine. *Eur J Clin Nutr.* 14 de abril de 2020;1-2.