

PSICONEUROINMUNOLOGÍA PARA LA PRÁCTICA CLÍNICA

• JULIÁN A. HERRERA M. •



Programa Editorial

Psiconeuroinmunología para la práctica clínica



Colección Salud

La Psiconeuroinmunología, con más de dos décadas de intensa actividad científica a nivel internacional, es un campo de la ciencia que hace integración entre los aspectos psicológicos, la respuesta cerebral y la actividad del sistema inmunológico. El libro contiene quince capítulos que describen conceptos básicos y avanzados de la conceptualización de la ansiedad y el estrés, estructura y función del sistema inmune, efectos del estrés sobre el embarazo, el trauma, las enfermedades infecciosas, las enfermedades autoinmunes, las alergias, el cáncer, las enfermedades cardiovasculares, la enfermedad gastrointestinal, las enfermedades del adulto mayor, la sexualidad, el efecto de la relación médico - paciente, el poder de la mente y los alcances de la psiconeuroinmunología en el proceso salud-enfermedad.

El libro es de referencia para la docencia y para actividades de investigación en el tema. Sin duda con la frontera del conocimiento actual, el estado psicológico, la respuesta cerebral y la actividad del sistema inmunológico son de especial importancia para el mantenimiento de la salud o como factores que pueden predisponer la presencia de la enfermedad.



JULIÁN A. HERRERA M.

Psiconeuroinmunología para la práctica clínica



Colección Salud

Herrera M., Julián A.

Psiconeuroinmunología para la práctica clínica / Julián A.

Herrera M. -- Santiago de Cali : Programa Editorial Universidad del Valle, 2009.

208 p. : il. ; 24 cm. -- (Colección libros de texto)

Incluye bibliografía e índice

1. Psiconeuroinmunología 2. Estrés (Psicología) 3. Salud mental 4. Mente y cuerpo 5. Enfermedades I. Tít. II. Serie.

616.079 cd 21 ed.

A1211686

CEP-Banco de la República-Biblioteca Luis Ángel Arango

Universidad del Valle
Programa Editorial

Título: *Psiconeuroinmunología para la práctica clínica*

Autor: Julián A. Herrera M.

ISBN: 978-958-670-717-6

ISBN PDF: 978-958-765-598-0

DOI: 10.25100/peu.100

Colección: Salud

Primera Edición Impresa **marzo 2009**

Edición Digital **febrero 2018**

Rector de la Universidad del Valle: Édgar Varela Barrios

Vicerrector de Investigaciones: Jaime R. Cantera Kintz

Director del Programa Editorial: Francisco Ramírez Potes

© Universidad del Valle

© Julián A. Herrera M.

Diseño de carátula: Anna Echavarria. Elefante

Diagramación: Impresora Feriva S.A.

Este libro, o parte de él, no puede ser reproducido por ningún medio sin autorización escrita de la Universidad del Valle.

El contenido de esta obra corresponde al derecho de expresión del autor y no compromete el pensamiento institucional de la Universidad del Valle, ni genera responsabilidad frente a terceros. El autor es el responsable del respeto a los derechos de autor y del material contenido en la publicación (fotografías, ilustraciones, tablas, etc.), razón por la cual la Universidad no puede asumir ninguna responsabilidad en caso de omisiones o errores.

Cali, Colombia, febrero de 2018



**PÁGINA EN BLANCO
EN LA EDICIÓN IMPRESA**

AGRADECIMIENTOS

El autor agradece a la Universidad del Valle,
al Centro Colaborador O.M.S. (Colombia)
y a la Universidad de Alcalá (España)
por la posibilidad de realizar el año sabático
para escribir este libro.

**PÁGINA EN BLANCO
EN LA EDICIÓN IMPRESA**

Julián A. Herrera M., M.D.

Médico y Cirujano, Universidad del Cauca. Especialista en Medicina Familiar, Universidad del Valle. Profesor Titular y Emérito, Jefe del Departamento de Medicina Familiar, Universidad del Valle, Cali; Profesor Honorífico de Práctica Clínica. Departamento de Especialidades Clínicas. Universidad de Alcalá, Alcalá de Henares, España.

COAUTORES

Julio César Klínger, M.D., MSc

Médico y Cirujano. Universidad del Cauca. Especialista en Medicina Interna. Universidad del Cauca, Popayán, Colombia. Magíster en Inmunología, Universidad de Kentucky, Louisville, Estados Unidos. Profesor Titular, Facultad de Medicina, Universidad del Cauca, Popayán, Colombia.

Jorge Oswaldo Castro, M.D.

Médico Pediatra, Universidad de Antioquia. Fellow en Inmunología y Alergias, Universidad de Harvard, Estados Unidos. Profesor Titular, Facultad de Medicina, Universidad Libre, Cali.

José Mauricio Ocampo Chaparro, M.D.

Médico y Cirujano, Universidad del Valle. Especialista en Medicina Familiar, Universidad del Valle. Especialista en Medicina Interna y Geriátría, Universidad de Caldas. Profesor Asistente, Departamento de Medicina Familiar, Universidad del Valle, Profesor área de Ciencias Sociales y Comunitarias, Universidad Libre.

Liliana Arias Castillo, M.D.

Médica y Cirujana, Universidad del Valle. Especialista en Medicina Familiar, Universidad del Valle. Especialista en Sexología Humana, Universidad de Manizales. Fellow en Humanismo y Salud, Universidad de Kentucky, Estados Unidos. Profesora Titular, Departamento de Medicina Familiar, Universidad del Valle. Decana Facultad de Salud, Universidad del Valle.

Orlando Espinoza Bermúdez

Médico y Cirujano, Universidad del Valle. Especialista en Medicina Familiar, Universidad del Valle. Especialista en Docencia Universitaria. Profesor Auxiliar. Departamento de Medicina Familiar, Universidad del Valle.

**PÁGINA EN BLANCO
EN LA EDICIÓN IMPRESA**

CONTENIDO

CAPÍTULO I

Ansiedad y estrés	15
--------------------------------	-----------

Julián A. Herrera., M.D.

CAPÍTULO II

Estructura y función del sistema inmune.....	25
---	-----------

Julián A. Herrera., M.D., Julio C. Klínger, M.D.

CAPÍTULO III

Estrés y embarazo	29
--------------------------------	-----------

Julián A. Herrera, M.D.

CAPÍTULO IV

Trauma, estrés e inmunidad	43
---	-----------

Julián A. Herrera., M.D., Julio C. Klínger, M.D.

CAPÍTULO V

Enfermedades infecciosas y estrés	47
--	-----------

Julián A. Herrera., M.D., Julio C. Klínger, M.D.

CAPÍTULO VI

Enfermedades autoinmunes y estrés	57
--	-----------

Julián A. Herrera, M.D., Julio C. Klínger, M.D.

CAPÍTULO VII

Alergias y estrés.....	65
-------------------------------	-----------

Jorge Oswaldo Castro, M.D.

CAPÍTULO VIII

Cáncer y estrés.....	85
-----------------------------	-----------

Julián A. Herrera., M.D., Julio C. Klínger, M.D.

CAPÍTULO IX

Enfermedad cardiovascular y estrés.....	93
--	-----------

Julián A. Herrera., M.D.

CAPÍTULO X

Enfermedad gastrointestinal y estrés	103
---	------------

Julián A. Herrera., M.D.

CAPÍTULO XI

Estrés y enfermedades del adulto mayor	109
---	------------

Mauricio Ocampo, M.D.

CAPÍTULO XII

Sexualidad y psiconeuroinmunología	129
---	------------

Liliana Arias, M.D.

CAPÍTULO XIII

Poder de la mente	155
--------------------------------	------------

Julián A. Herrera M., M.D.

CAPÍTULO XIV

Alcances de la psiconeuroinmunología.....	163
--	------------

Julián A. Herrera M., M.D.

CAPÍTULO XV

Relación médico-paciente	171
---------------------------------------	------------

Orlando Espinoza B., M.D.

PRESENTACIÓN

La psiconeuroinmunología es un campo de la ciencia que integra los aspectos psicológicos, la respuesta cerebral y la actividad del sistema inmunológico, con más de dos décadas de intensa actividad científica internacional. En los últimos años ha hecho parte de la agenda investigativa del Instituto Nacional de Salud de los Estados Unidos porque esta disciplina ha permitido explicar con plausibilidad biológica procesos poco entendidos hasta hace muy poco.

Existe una sociedad internacional de investigación en psiconeuroinmunología, y los conceptos de esta área del conocimiento de alguna manera son utilizados para la docencia y la investigación. A pesar de lo anterior no existía hasta el momento un libro de texto en español que abordara esta temática de una manera integral, lo cual es una necesidad para los clínicos.

El libro tiene quince capítulos que describen conceptos básicos y avanzados de la conceptualización de la ansiedad y el estrés, la estructura y la función del sistema inmune, los efectos del estrés sobre el embarazo, el trauma, las enfermedades infecciosas, las enfermedades autoinmunes, las alergias, el cáncer, las enfermedades cardiovasculares, la enfermedad gastrointestinal, las enfermedades del adulto mayor, la sexualidad; aborda el efecto de la relación médico-paciente, el poder de la mente y los alcances de la psiconeuroinmunología en el proceso salud-enfermedad. Esperamos que este libro sirva de guía para la docencia y como marco de referencia

para actividades de investigación en el tema. Sin duda, con la frontera del conocimiento actual el estado psicológico, la respuesta cerebral y la actividad del sistema inmunológico son de especial importancia para el mantenimiento de la salud o como factores que pueden predisponer la presencia de la enfermedad.

Julián A. Herrera M., M.D.

COMPILADOR

CAPÍTULO I

ANSIEDAD Y ESTRÉS

Julián A. Herrera, M.D.

La ansiedad es una emoción universal que se presenta cuando nos enfrentamos a situaciones que percibimos como amenazantes (fuentes externas) o cuando existen conflictos intrapsíquicos no resueltos (fuentes internas). El temor y la ansiedad tienen manifestaciones similares, con la diferencia que el temor es más agudo y la ansiedad es más crónica. Los trastornos de ansiedad superan ese estado fisiológico y se convierten en expresiones que tienen una intensidad y frecuencia que no corresponden a un estado de alerta fisiológico descritas como una sensación vaga, desagradable y difusa de inquietud, aprensión o zozobra.

El estrés se menciona frecuentemente como algo cotidiano de la vida diaria y su presencia ha sido interpretada de manera diferente. Se acepta que es cualquier estímulo que se percibe como amenaza¹; por lo tanto, es propio de los seres vivos y se considera como un mecanismo de adaptación a diferentes cambios¹. Es necesario que también la percepción de amenaza física o psíquica vaya acompañada de una percepción de incapacidad para afrontarla, lo que produce estrés. Las alteraciones de la conducta pueden influir secundariamente en la salud somática, como bien lo precisó Juvenal con su frase “cuerpo sano en mente sana”. El estrés como mecanismo de defensa no es nocivo, siempre y cuando no se presente en niveles altos o de manera crónica.

Existen diferencias individuales en el estrés producido por un mismo estímulo o acontecimiento, lo cual indica que hay una respuesta diferente que depende de la capacidad individual para manejar las situaciones amenazadoras, y de la evaluación que el propio individuo hace de esa capacidad, en un caso dado. Una situación objetivamente estresante puede no ser percibida como una amenaza, bien por defecto de información en cuyo caso la evaluación primaria no le dará importancia, o bien porque el sujeto posee o cree que posee experiencia y habilidad para afrontarla con éxito. Una situación no tan importante puede percibirse como amenazante en determinadas condiciones, según el carácter del estímulo, las experiencias anteriores y, fundamentalmente, los pensamientos y emociones que caractericen al individuo. Por esta razón la respuesta de un niño con mucha frecuencia es totalmente diferente de la de un adulto ante la misma situación o ante el mismo estímulo.

En 1929 Walter Cannon habló de la reacción de lucha o huida (estrés agudo) y en 1936 Hans Selye se pronunció sobre el estrés crónico, llamándolo síndrome de adaptación general. En el estrés se producen cambios neurohumorales característicos como la activación del Sistema Ergotrope – Adrenérgico – Simpático (SEAS). A través de *locus coeruleus* se produce una descarga de monoaminas, con aumento de su concentración plasmática. Inicialmente hay una depleción en el sistema nervioso, pero con el estrés continuo la síntesis llega a compensar la pérdida y el contenido global de monoaminas del cerebro puede aumentar. Hay cambios similares en catecolaminas, dopamina, serotonina y también en acetilcolina y opioides endógenos (endorfinas, encefalinas). El estrés produce aumento en la producción de neuropéptidos hipotalámicos, fundamentalmente vasopresina, oxitocina y hormona liberadora de corticotropina (CRH). Aparte de sus acciones periféricas como antidiurético, la vasopresina aumenta la capacidad de recuerdo, mientras que la oxitocina, además de ser estimulante del miometrio, tiene un efecto amnésico. La vasopresina, junto con la CRH, estimula la secreción de adrenocorticotropina (ACTH) en primates, mientras que la oxitocina parece inhibir su producción. Paralelamente a la ACTH, la hipófisis descarga beta- endorfinas en la circulación periférica²; la ACTH induce un aumento de secreción de cortisol por la corteza suprarrenal.

El estrés puede producir una reacción normal, con la activación del SEAS, descarga de catecolaminas e hiperfunción hipofiso-suprarrenal. Esta

activación no es más que una movilización de los recursos orgánicos, que pueden evolucionar hacia lo patológico si existen deficiencias fisiológicas. La reacción anormal, bien por estrés excesivo o estrés crónico con agotamiento del SEAS. Una actividad serotoninérgica excesiva puede asociarse con un cuadro emocional, fundamentalmente depresivo, con inhibición inmunitaria, desánimo y conducta de abandono (desesperanza, invalidez).

La acetilcolina causa vasodilatación, mientras que la noradrenalina (o la norepinefrina) produce vasoconstricción, y la adrenalina (epinefrina) tiene ambas acciones, lo cual depende del tipo de receptores y de las condiciones hormonales. El flujo adecuado de sangre se mantiene mientras hay un equilibrio entre el simpático (catecolaminas) y el parasimpático (acetilcolina).

La ansiedad aumenta la adrenalina, mientras que la tensión se asocia con descarga de noradrenalina. La amenaza percibida depende de una serie de variables intermedias, como la personalidad del sujeto, sus experiencias anteriores, su capacidad de afrontamiento y el apoyo social con que cuenta. La evaluación cognitiva es algo más que la simple percepción de un estímulo, esto es, la cognición inmediata, intuitiva y no deliberada del mismo como una amenaza.

En 1936 Walter Canon y Hans Seyle observaron en animales de experimentación reacciones orgánicas muy similares al inyectar diferentes sustancias o estresores, a las que denominaron reacción de alarma o de huida y de adaptación general o estrés, caracterizadas por cambios de conducta, cambios metabólicos (aumento del catabolismo) o histoquímicos como involución tímica y linfática, linfocitopenia e hipergammaglobulinemia que coinciden con altos niveles de ACTH y cortisol. Si el estímulo persiste se desarrolla tolerancia, y si es muy intenso descompensa al paciente o al animal y puede incluso causar la muerte². El estrés produce una alteración transitoria del sistema inmunológico, pero cuando la condición es permanente la alteración inmunológica puede convertirse en permanente. Hasta hace poco se pensaba que el cerebro influía las funciones periféricas de manera unidireccional; sin embargo, investigaciones recientes han observado que la interacción entre el sistema nervioso central (SNC) y el organismo es mucho más dinámica y compleja de lo que se pensaba, porque hay moléculas que desde el sistema inmune (SI) alteran las funciones psicológicas y neurológicas tanto centrales como periféricas que sugieren que esa comunicación es bidireccional, lo cual es un concepto novedoso¹.

El concepto de estrés que se manejó en estos primeros estudios (fisiológicos) corresponde a un modelo lineal de estímulo–respuesta, como relación de causa–efecto, mientras que el concepto moderno implica un modelo circular en el cual hay múltiples interacciones que corresponden más a la Teoría General de Sistemas que a un modelo lineal. El estrés se produce cuando hay un procesamiento defectuoso de las interacciones sujeto–ambiente que perciben a éste como amenazante o excediendo sus recursos, y que ponen en peligro su bienestar.

Existen muchos ejemplos o modelos de estrés real y simulado, agudo y crónico, así: físico³ (trauma, cirugía, quemaduras, infecciones), académico⁴ (exámenes), psicológico o emocional⁵ (problemas interpersonales, disgustos)⁶, metabólico (deshidratación, hemorragias, cetoacidosis, hipoglicemia)⁷, farmacológico (cocaína, anfetaminas, hipoglicemias, 2-deoxi-D-glucosa)⁷, vuelos espaciales⁸, ejercicio físico⁹, cuidado de enfermos crónicos especialmente con demencia tipo enfermedad de Alzheimer, aislamiento sobre todo en áreas inhóspitas¹⁰, desastres naturales y estrés postraumático¹¹ y estrés celular. Todos los seres vivos experimentan y requieren estrés para adaptarse a nuevas condiciones que a menudo producen lesión; también sufren estrés las bacterias y los virus.

La evaluación primaria que se tiene de un acontecimiento o situación el individuo puede considerarla como irrelevante, como un suceso positivo o benigno o como estresante. En este último caso puede percibirse como un daño o pérdida, como una amenaza física o no, o como un reto, un desafío. A la evaluación primaria sigue una evaluación secundaria, en la que el individuo utiliza toda su dotación psíquica para apreciar su capacidad de enfrentarse con la situación (expectativa de eficacia) y el probable desarrollo de las consecuencias (expectativa de resultado). La evaluación depende de factores personales, actitudes y creencias, y de factores de situación como la novedad, predictibilidad e incertidumbre del suceso, de su duración e inminencia. También influye el momento de la vida del sujeto en que sucede. Es evidente que la evaluación representa una atribución de propiedades y casualidades a los acontecimientos. La evaluación cognitiva añade a la atribución la dimensión del significado de tal atribución para el bienestar de la persona. En general, los sujetos atribuyen los acontecimientos a algo externo, independiente de ellos mismos, a veces a fuerzas inevitables y oscuras, o a sus propias conductas y acciones, lo que los convierte en responsables.

Las estrategias de afrontamiento son múltiples. Dentro de las adaptativas las clasifican en defensas psicológicas, que eluden o deforman la percepción del entorno; conductas sustitutivas, como comer, beber, hacer ejercicios, fumar, inventar o intensificar el trabajo, entregarse a la actividad sexual, etc.; y estrategias objetivas, para modificar el entorno, bien sea directas o mediante apoyo social.

Existen dos formas de afrontamiento: la enfocada en la emoción y la enfocada en el problema. Dentro de la primera están, sin duda, las defensas psicológicas y las conductas sustitutivas, que son mecanismos clásicamente conceptuados como destinados a aliviar la ansiedad, como la evitación, la minimización, el distanciamiento, la atención selectiva, las comparaciones positivas, la evaluación positiva de sucesos negativos y otros, que equivalen a un autoengaño, naturalmente inconsciente, sin duda relacionado con procesos cognitivos. Las conductas sustitutivas representan una distracción más o menos deliberada. En ciertos casos, el sujeto aumenta su malestar emocional, llora, se autoculpa, se autocastiga, como un medio de ocultar su estrés y la deficiente capacidad de afrontamiento. Las estrategias enfocadas al problema pueden dirigirse a modificar el acontecimiento o situación estresante, dando solución al reto o eliminando la amenaza mediante procedimientos que no son aparentemente muy numerosos, pero que en una indagación más atenta se demuestra que son altamente específicos.

Dentro de las estrategias de afrontamiento se incluyen la búsqueda, obtención y uso de apoyo social, aunque algunos autores estiman el apoyo social como una variable más independiente. El punto de vista sociológico o epidemiológico considera el apoyo social como una característica del ambiente, y se ha centrado tradicionalmente en la llamada red social, o sea el conjunto específico de relaciones entre un conjunto definido de personas. Esa red brinda respaldo, pero también crea exigencias. Su influencia puede ser positiva o negativa. Sin duda puede aceptarse que el entramado de relaciones personales tiene importancia para el bienestar del sujeto, y también es admisible, en general, que la pobreza de relaciones interpersonales aumenta la vulnerabilidad de las personas.

Se distinguen tres tipos de funciones de apoyo social. En primer lugar, el apoyo emocional, que incluye el dar confianza y ánimo, el preocuparse, el amor y el cuidado, etc. En segundo lugar, el apoyo de información que da consejo y crítica constructiva acerca de lo que el sujeto hace. En tercer lugar, el tangible en forma de ayuda financiera, atención personal o

servicios diversos. Pero lo psicológicamente importante es la percepción del apoyo social, es decir, aquella información que conduce a la persona a creer que es atendida y amada, estimada y considerada miembro de una red de mutuas obligaciones. Esto es especialmente importante en el embarazo, donde el soporte social se convierte en el antagonista del estrés organizado. Así vemos cómo mujeres embarazadas, con altos niveles de estrés, sin soporte social presentan hasta un 90% de complicaciones maternas y perinatales, en contraste, cuando a pesar de tener alto estrés hay buen soporte social las complicaciones se reducen a un 32%¹².

La respuesta de adaptación orgánica o estrés tiene tres etapas: alarma o reacción, adaptación y descompensación. Las dos primeras se consideran frecuentes, cotidianas y benéficas para la vida, aumentan levemente las hormonas de estrés y mejoran las funciones orgánicas para lograr adaptación o triunfar sobre retos estresantes; esos niveles de estrés se advierten en situaciones aun placenteras tales como comer, reír, hacer ejercicio moderado y cuando los problemas estresantes encuentran solución o escape. La tercera fase o descompensación del estrés es negativa para el organismo, predisponiendo el desarrollo de enfermedades agudas, crónicas y mortales. La tolerancia y la adaptación al estrés son influidas por la genética y experiencias traumáticas previas del individuo. Todos estos factores hacen que el estado de salud de un individuo pueda deteriorarse cuando está sometido a estrés crónico y sobre todo desbordando la posibilidad de soluciones. Si miramos el proceso de salud y enfermedad como un proceso dinámico vemos cómo el estrés del individuo, la familia y la sociedad se puede convertir en elemento negativo para la salud del individuo.

Hay evidencias del profundo impacto del estrés agudo y crónico en la susceptibilidad y evolución de enfermedades agudas y crónicas por inducir desórdenes en la inmunorregulación en las cadenas de citocinas inmunorregulatorias^{1,4}. Las situaciones clínicas asociadas con estrés son muchas en medicina: infecciones, trauma, cáncer¹³, alergia y autoinmunidad¹⁴.

La comunicación bidireccional entre el sistema inmunológico y el sistema nervioso central se inicia en el embrión, cuando se presenta gran actividad de moléculas inmunorregulatorias como TNF- α , que señalan diferenciación tisular y morfogénesis somática y del sistema nervioso central, por ejemplo ratones transgénicos diseñados para secretar niveles altos y permanentes de TNF- α , TGF, IFN e IL-3 que enferman con gravedad el sistema nervioso central; específicamente la IL-3 estimula la proliferación

astroglial, y la diferenciación de neuronas colinérgicas en excesiva cantidad induce ataxia, bradiquinesia, parálisis y síndrome linfoproliferativo. Esa comunicación continúa toda la vida al demostrarse los efectos neuropsicológicos de las citocinas, la activación inmune y los efectos inmunomoduladores del sistema neuroendocrino; por ello se exploran intensamente los efectos de las citocinas en enfermedades neuropsicológicas, inflamatorias y degenerativas¹⁵ como depresión, esquizofrenia, Alzheimer y más aún en envejecimiento, donde se demuestra producción de citocinas proinflamatorias e inmunodesviación TH2 aunque aún no se comprende si esto es causa o consecuencia de esos graves problemas de salud.

Las neurociencias e inmunología son campos científicos que están progresando significativamente y que se superponen y se comunican de manera bidireccional, el cerebro modula las respuestas inmunes y el sistema inmunológico, un órgano sensorial que explora el medio interno para descubrir infecciones y traumas e informar al sistema nervioso central.

El sistema nervioso central elabora mensajes endocrinos y neurotransmisores que regulan la respuesta inmune para evitar la hiperactividad inmunoinflamatoria que puede lesionar al huésped; así, el estrés físico y psíquico intenso altera el sistema inmune en varias formas: 1. Origina inmunodeficiencia celular cuantitativa (por atrofia del timo) y funcional o cualitativa (por la inmunodesviación TH0/TH2/TH3) generando condiciones para el desarrollo de infecciones oportunistas en las unidades de cuidados intensivos e infecciones crónicas en la comunidad. 2. Altera las cadenas de citocinas para participar o desarrollar enfermedades de etiología inflamatoria aguda como sepsis (IL-12, TNF- α /IL-10), además participa en complicaciones de enfermedades infecciosas como el fenómeno de Koch en TBC, la reacción leprótica o fenómeno de Lucio en lepra (TH0) y las alergias, caquexia, anergia y oncogénesis en SIDA (TNF- α /IL-10 y TH0/TH2/TH3). 3. Los desórdenes de citocinas inducidos por estrés son muy variados; la investigación con frecuencia los muestra participando en la producción de enfermedades crónicas inflamatorias y degenerativas tipo autoinmunes (hay enfermedades TH1 y TH2), Alzheimer (TH2), y en enfermedades más comunes como aterosclerosis y sus consecuencias (asociadas con niveles altos y persistentes de IL-6 generados por estrés)¹⁶ 4. El estrés intenso crónico y agudo influye la reactivación viral sobre todo de los virus herpes por el desorden de citocinas inducido por estrés; a ello se suma el desorden de citocinas que inducen los virus con su arsenal de

viroquinas. Este desequilibrio de las citocinas es una vía amplia de investigación para entender la etiopatogenia de enfermedades autoinmunes y tumores, sobre todo aquellos tumores y enfermedades asociados con infección. 5. En la enfermedad depresiva se ha demostrado un perfil bioquímico similar, endocrino e inmunológico, que en el estrés². La depresión cursa con activación del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal, elevados niveles de PG E2 y en el sistema inmunológico se describen alteraciones similares a las que produce el estrés, sobre todo liberación espontánea de IL-1, IL-6 e inmunodesviación TH2¹⁷.

Los órganos linfoides están extensamente inervados por fibras adrenérgicas que pueden liberar norepinefrina y neuropéptido Y, lo cual puede afectar la respuesta immune por acción en los receptores adrenérgicos alfa y beta y del neuropéptido Y. Las catecolaminas producidas por el sistema nervioso simpático juegan un importante papel en la regulación de respuesta inmune. Los macrófagos son una fuente importante de citocinas proinflamatorias que expresan altos niveles de receptores beta 2 adrenérgicos y median la acción de la adrenalina y noradrenalina¹⁸. El estrés social produce cambios inmunológicos, en parte por la activación del sistema nervioso simpático¹⁹. La sobre-regulación del adrenorreceptor α 1 se ha observado en pacientes con enfermedades inflamatorias crónicas asociado a catecolaminas²⁰. En las mujeres adolescentes con fatiga se han observado mayores niveles de cortisol, de citocinas pro-inflamatorias, de proteína c reactiva y una mayor sensibilidad en los receptores para glucocorticoides²¹.

Este enigmático y fascinante campo de investigación ha tenido importantes desarrollos en la última década y ha generado conocimientos útiles para planificar acciones para la prevención, la curación y la rehabilitación en la práctica clínica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Schneiderman N, Ironson G, Siegel SD. Stress and health: psychological, behavioral, and biological determinants. *Annu Rev Clin Psychol.* 2005; 1:607-28.
2. O'Mahony, Palder SB, Mannick JA, *et al.* Depression of cellular immunity after multiple trauma in the absence of sepsis. *J Trauma* 1984; 24: 869-875.
3. Abraham E. Host defense abnormalities after hemorrhage, trauma, and burns. *Critic Care Med* 1989; 17: 934-939.
4. Marshal GD, Agarwal SK, Lloyd C, *et al.* Cytokine dysregulation associated with exam stress in healthy medical students. *Brain Behav Immun* 1998; 19: 297-307.
5. Miller AH. Neuroendocrine and immune system interactions in stress and depression. *Psychiatr Clin North Am* 1998; 21: 443-463.
6. Bushe-Kirsdbaum N. Preliminary evidence for herpes labialis recurrence following experimentally induced-disgust. *Psychother Psychosom* 2001; 70: 86-89.
7. Miller ES, Klínger JC, Akin C, *et al.* Inhibition of murine splenic T lymphocyte proliferation by 2-deoxy-d-glucose-induced metabolic stress. *J Neuroimmunol* 1994; 52: 165-173.
8. Stowe RP, Pierson DL, Feedback DL, *et al.* Stress induced reactivation of Epstein Barr virus in astronauts. *Neuroimmunomodulation* 2000; 8: 51-85.
9. Fitzgerald L. Exercise and the immune sytem. *Immunol Today* 1998; 9: 337-338.
10. Tingate TR, Lugg DJ, Muller HK, Stowe RP, Pierson DL. Antartic isolation: immune and viral studies. *Immunol Cell Biol* 1997; 75: 275-283.
11. Kawamura M. Suppression of cellular immunity in men with a past history of post-traumatic disorder. *Am J Psychol* 2000; 158: 484-486.
12. Nuckolls K, Kaplan BH, Cassel J. Psychosocial assets, life crisis and the prognosis of pregnancy. *Am J Epidemiol* 1972; 95 (5):431-41.
13. Goto S. Analysis of Th1 and Th2 cytokine production by peripheral blood mononuclear cells as a parameter of immunological dysfunction in advanced cancer patients. *Cancer Immunol Immunoth* 1999; 48: 435-449.
14. Wilder RL, Elenkov IJ. Hormonal regulation of tumor necrosis factor-- α , IL-12 and IL-10 production by activated macrophages. A disease-modifying mechanism in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus ? *Ann NY Acad Sci* 1999; 876: 14-31.

15. Sugita Y, Zhao B, Shankar P, *et al.* CNS interleukine 13 (IL-3) expression in antisense IL-3 trasgenic mice. *J Neuropathol Exp Neurol* 1999; 58: 480-486.
16. Yudkin JS, Kumari M, Humphries SE, *et al.* Inflammation, obesity, stress, and coronary hearth disease: is interleukin-6 the link? *Atherosclerosis* 2000; 148: 209-214.
17. Licinio J, Wong ML. The role of inflammatory mediators in the biology of major depression: central nervous system cytokines modulate the biological substrate of depressive symptoms, regulate stress-responsive systems, and contribute to neurotoxicity and neurodegeneration. *Mol Psychiatry* 1999; 4: 317-321.
18. Grebe K, Hickman H, Bennik J, Yewdell J. The sympatethic nervous system influences anti-influenza immunity. Abstract. Page 41. 15th Annual meeting The psychoneuroinmunology research society. Madison, WI, USA, 2008.
19. Hanke M, Bailey M, Powell N, Stiner L, Sheridan J. Beta-2 adrenergic blockade decreases the immunomodulatory effects of social diruption stress. Abstract. Page 41. 15th Annual meeting The psychoneuroinmunology research society. Madison, WI, USA, 2008.
20. Liatis AI, Millar AH, Mletzko TM, Heim CM, Bonsal R, Pace TW. Increased stress-induced plasma IL6 responses in male depressed patients with increased early life stress: role of catecholamines. Abstract. Page 52. 15th Annual meeting The psychoneuroinmunology research society. Madison, WI, USA, 2008.
21. Heijnen C, Wolbek M, Dornen L, Kavelaars A. Fatigue in adolescent girls: a psychoneuroimmunity approach. Abstract. Pp 43. 15th Annual meeting The psychoneuroinmunology research society. Madison, WI, USA, 2008.

CAPÍTULO II

ESTRUCTURA Y FUNCIÓN DEL SISTEMA INMUNE

Julían A. Herrera, M.D.

Julio C. Klínger, M.D.

El sistema inmune tiene dos componentes básicos: la inmunidad innata (inespecífica) y la inmunidad adquirida (específica) que están intercomunicados. La inmunidad adquirida (específica) tiene dos componentes: la inmunidad humoral (células B secretoras de anticuerpos) y la inmunidad celular (linfocitos T CD4+ y CD8+). Las células del sistema inespecífico (neutrófilos, macrófagos y células dendríticas, APC) inician y amplifican las respuestas inmunes fagocitando gérmenes y antígenos para presentarlos a los linfocitos T ayudadores (T CD4) del sistema inmune específico que decide qué tipo de inmunidad actuará, si la humoral o la celular¹.

Cuadro 2.1. Estructura del sistema inmune

Inmunidad innata	Inmunidad adquirida
Neutrófilos	Inmunidad humoral (anticuerpos)
Macrófagos	
Células dendríticas	Inmunidad celular (CD4-CD8)
Linfocitos TH1: IL2-Interferón	Linfocitos TH2: IL4, IL5, IL6, IL10 e IL13
Las células dendríticas y macrófagos: IL-12 y células TH1 (Interferón)	

Los linfocitos Th1 producen IL-2 e IFN² que activan macrófagos, células NK, CD4 y CD8 efectores de la inmunidad celular, mientras que las clonas Th2 secretan IL-4³, IL-5, IL-6, IL-10 e IL-13 que modulan la producción de las distintas clases y subclases de inmunoglobulinas por los linfocitos B, así: IL-4 induce la síntesis de Ig G1, 3 y 4; IL-5 induce IgA y eosinófilos, IL-6 induce IgM e IgE es inducida por altos niveles de IL-4 e IL-13. Las células dendríticas y macrófagos, además de fagocitar y presentar antígenos, modulan la inmunidad específica, secretando IL-12 que estimula la producción de IFN y células TH1; por el contrario, si secretan IL-10 e IL-6 estimulan clonas TH2. Esto es muy importante porque la inmunidad específica celular TH1 elimina gérmenes de crecimiento intracelular (intracitoplasmáticos y en fagosomas) como virus, hongos, micobacterias y tumores y las clonas TH2 generan inmunidad humoral constituida por inmunoglobulinas neutralizantes y opsonizantes de gérmenes extracelulares y además porque la polarización TH1/TH2 del sistema inmune ejerce regulación cruzada teniendo en cuenta que las citocinas que generan células TH1 inhiben el desarrollo de TH2 mientras que las interleucinas que generan células TH2 en su mayoría son antiinflamatorias y anulan las acciones proinflamatorias de las TH1, esto es de vital importancia clínica porque al generarse células que no respondan con el grupo de citocinas apropiadas, la respuesta es desviada o errónea, no efectiva para eliminar el antígeno e incluso dañina para el paciente (como el fenómeno de Koch). En la práctica clínica se observan con mucha frecuencia cuadros clínicos de virosis a repetición, micosis recidivante y refractaria al tratamiento, infecciones crónicas por bacterias o parásitos intracelulares o aparición de tumores asociados a estados como acumulación de eventos de cambio de vida o de estrés crónico y a una deficiente actividad específica celular TH1.

Son muchas las moléculas neurotransmisoras y hormonas que se liberan durante el estrés; la gran mayoría tienen receptores y actividad en las células inmunológicas. Las principales son: glucocorticoides, ACTH, adrenalina (secretada por la glándula adrenal), noradrenalina (secretada en terminaciones nerviosas simpáticas), CRF, histamina, prostanglandina E2, endorfinas y otras¹. Los glucocorticoides son compuestos pequeños lipofílicos derivados del cortisol, se unen a un receptor intracelular que transporta el cortisol al núcleo para regular la transcripción genética; los corticoides se producen con ritmo circadiano y aumentan durante el estrés, ampliamente usados como anti-inflamatorios potentes, inhiben la migración, citotoxicidad y proliferación de células inmunológicas⁴.

Un gran número de citocinas son inhibidas por los corticoides, especialmente las proinflamatorias. En las células T inhiben la expresión de genes

que codifican moléculas de activación celular e inducen desviación de los linfocitos TH1 hacia TH2, al inhibir la producción de IL-2 e IFN inmunológicas de los corticoides son dosis dependientes; altas dosis inducen apoptosis de células T, sobre todo en el timo⁴. La CRH es secretada en el hipotálamo y en los nervios periféricos¹, induce la secreción de ACTH por la hipófisis, por lo que su resultado final es la producción de los corticoides. En nervios periféricos posee actividad proinflamatoria y vasodilatadora, estimula las células cebadas o mastocitos para liberar histamina¹, la que eleva los niveles intracelulares de AMPc que inhibe la producción de IL-12, TNF- α , IFN e induce IL-10, y desvía el sistema inmunológico hacia TH2. Las catecolaminas también desvían el sistema inmunológico hacia TH2 y eleva la producción de IL-10 y reducen IL-12 en APC, que actúan sobre receptores adrenérgicos presentes en células TH1 y ausentes en TH2⁵, y la PG E2 también induce inmunodesviación TH2⁶.

Uno de los hallazgos biológicos recientes más interesantes es que el sistema nervioso central y el sistema inmune se comunican y comparten un mismo lenguaje molecular compuesto por neurotransmisores, hormonas y citocinas; incluso se considera que en la estructura y función del sistema inmune hay una gran analogía con el sistema nervioso central⁷. Esto se evidenció cuando se descubrió que los linfocitos producen neuropéptidos y receptores que se pensaba eran exclusivos de la hipófisis y el cerebro; además, al documentarse que las concentraciones de hormonas y neuropéptidos, sobre todo los mediadores de estrés, se alteran con estímulos antigénicos. Por otro lado, se encontraron receptores de citocinas en neuronas y células endocrinas, además las citocinas de la periferia activan la producción de las interleucinas en las células gliales.

Los estímulos antigénicos inducen en los macrófagos producción de IL-6, IL-1, TNF- α y LIF (factor inhibitorio de leucemias) que estimulan el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal y generan la cascada neurohumoral de estrés; adicionalmente inducen sueño, fiebre, fatiga, pérdida de peso, disminución de la libido y en el hígado frenan la síntesis de albúmina y estimulan producción de reactantes de fase aguda inflamatoria. Ello explica los cambios sanguíneos característicos de la enfermedad sugeridos por Galeno en su teoría de los humores y la similitud de las facies y conductas de enfermo que se observan en portadores de diferentes dolencias.

La reacción aguda inflamatoria es componente importante de la reacción de adaptación orgánica o estrés y se ha demostrado que el punto de máxima intensidad de una respuesta inmune coincide con el máximo nivel

de ACTH y cortisol; entonces se postula que los corticoides son necesarios para proteger el organismo del exceso de respuesta inmune que puede lesionar al individuo. El estrés produce inmunodepresión inicial seguida de un estado pro-inflamatorio mediado por receptores $\alpha 2$ adrenérgico⁸.

Conocer la estructura y funcionalidad del sistema inmune es importante para comprender en detalle los cambios fisiológicos y fisiopatológicos de condiciones clínicas asociadas a situaciones de estrés desbordadas o crónicas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Arai KI, Miyajima LF, Miyatake S, et al. Cytokines: coordinators of immune and inflammatory responses. *Annu Rev Biochem* 1990; 59: 783-836.
2. Gallin JY, Farber JM, Holland S, et al. Interferon- γ in the management of infectious diseases. *Ann Intern Med* 1995; 123: 216-224.
3. Paul WE. Interleukin 4: a prototypic immunoregulatory lymphokine. *Blood* 1991; 77: 1859-1991.
4. Ashwell JD, Lu FWM, Vacchio M. Glucocorticoids in T cell development and function. *Annu Rev Immunol* 2000; 18: 309-345.
5. Berquist J, Tarkowski A, Ewing A, Ekman R. Catecolaminergic supression of immunocompetent cells. *Immunol Today* 1998; 19: 562-574.
6. Mashkoo A, Choudhry N, Sarfraz A, *et al.* Prostaglandin E2 down-regulation of T cell IL-2 roduction is independent of IL-10 during Gram-negative sepsis. *Immunol Lett* 1999; 67: 125-130.
7. Fiorentino DF, Zlonik A, Viera P, et al. IL-10 acts on the antigen presenting cells to inhibit cytokine production by TH1 cells. *J Immunol* 1991; 146: 3444-3451.
8. Hanke M, Bailey M, Powell N, Stiner L, Sheridan J. Beta 2 adrenergic blockade decreases the immunomodulatory effects of social disruption stress. Abstract. Page 41. 15th Annual meeting of the psychoneuroimmunology research society. Madison, WI, USA, 2008.

CAPÍTULO III

ESTRÉS Y EMBARAZO

Julián A. Herrera, M.D.

La gestación anuncia la inminencia de nuevos acontecimientos que se suceden a lo largo de la misma, hasta terminar en el parto y en el nacimiento del hijo. No cabe duda de que el estrés del embarazo es debido, en gran parte, al presagio inminente del parto. Pero hay otros sucesos que son predecibles en cuanto se sabe que van a ocurrir, pero cuyo resultado no es seguro. Esos sucesos ocurren a intervalos breves e, incluso, se acumulan al final.

Una gestación suele tener pequeñas exigencias y molestias que originan estrés por sí mismas. La experiencia del embarazo se acompaña de trastornos (náuseas, vértigo, cambio de apetito, etc.) que causan inquietud. El mismo aumento de peso y deformación corporal potencia el estrés. La gestación favorece esas microirritaciones, que Lazarus¹ considera tal vez más importantes que los acontecimientos mayores. La necesidad de acudir al médico o al servicio de salud, de sufrir exploraciones y pruebas, de obtener ciertos resultados incrementa la tensión crónica, sobre todo para la mujer que trabaja o tiene otros hijos pequeños.

Pero es indudable que la capacidad del acontecimiento embarazo para causar estrés se debe a su doble aspecto como desafío y como amenaza, ya que la gestación implica una tarea de desarrollo psicosocial, o más exactamente una sucesión de tareas u objetivos. Se trata de tareas difíciles y comprometedoras, cada vez más exigentes. Pero simultáneamente hay

importantes descargas físicas y una concreta amenaza de daño, incluso de muerte, con seguridad de dolor, no sólo para la mujer sino también para el feto. La mujer es consciente de ello y experimenta preocupación y miedo. Muchas veces estos estresores prenatales se convierten en factores de riesgo para enfermedad materna y perinatal que aumentan la visita a la consulta prenatal por síntomas vagos o mal definidos o con alta frecuencia motivados por actividad uterina o sintomatología asociada a una diabetes gestacional². La depresión en el embarazo se ha asociado con parto prematuro e hipertensión gestacional³ puesto que la depresión está asociada con altos niveles de hs-PCR (RR= 1.45 IC 95% 1.06-1.99)⁴, el embarazo normal cursa con un ligero grado de inflamación, y cuando hay síntomas depresivos hay un mayor grado de inflamación³. La proteína c reactiva es un marcador inespecífico de respuesta inflamatoria que se ha asociado con disfunción endotelial e hipertensión arterial inducida por el embarazo⁵.

Tradicionalmente el enfoque de riesgo de la embarazada con respecto a la morbilidad y mortalidad materna y perinatal se ha hecho exclusivamente con los factores de riesgo biológicos, a pesar de que los estudios epidemiológicos han mostrado que la identificación del riesgo obstétrico identifica únicamente hasta el 53% de mujeres y recién nacidos que finalmente terminaban complicados⁶. La razón de este valor predictivo bajo es que la prevalencia de la mortalidad materna y perinatal en la población general es baja, es decir, que no es un problema del instrumento para la identificación del riesgo sino un problema de tipo epidemiológico.

Desde la década de los años setenta se ha venido investigando y se ha demostrado que la interacción del riesgo biológico con el riesgo psicosocial incrementa la probabilidad de complicaciones. El estudio pionero fue el de Katherine Nuckolls, realizado en Estados Unidos, donde observó que las embarazadas con alto nivel de estrés sin un adecuado soporte social complicaba más del 90% de los embarazos, en contraste con aquellas embarazadas que a pesar de tener altos niveles de estrés éste era antagonizado por un adecuado soporte social reduciendo a 32% las complicaciones del embarazo⁷. En el mismo Estados Unidos, en un estudio nacional, Ramsey⁸ observó que el estrés durante el embarazo se asociaba con un menor peso promedio del recién nacido (343 g) y con el bajo peso al nacer (< 2.500 g). El estrés psicosocial se asoció a la mortalidad perinatal después de hacer un ajuste de variables de tipo biomédico mediante análisis de regresión⁹.

Nuestro grupo tiene amplia experiencia en esta área del conocimiento; comenzó actividades de investigación con estudios observacionales¹⁰⁻¹³, continuó con estudios experimentales moleculares¹⁴⁻¹⁷ y culminó con es-

tudios realizados en la comunidad de corte poblacional¹⁸⁻²⁰, con lo cual se ha corroborado localmente la importancia de evaluar la conexión entre los aspectos biológicos y psicosociales en el embarazo para la identificación del riesgo y lo importante de su respectiva intervención. Toda esta línea de investigación le ha dado toda la plausibilidad biológica a la evaluación e intervención biopsicosocial con validación externa internacional, ha permitido la generalización de los resultados apoyados en el enfoque de riesgo y de intervención biopsicosocial con reducción en la morbilidad y la mortalidad materna y perinatal no sólo en los estudios sino en la población.

En los estudios preliminares se evaluaron cuarenta y dos variables psicosociales, de las cuales solamente dos estaban relacionadas con la morbilidad materna del parto y del recién nacido: la ansiedad severa y la falta de soporte social¹⁰. Estas dos variables fueron las que de manera independiente observaron tener la mayor capacidad de incrementar los niveles de IL6²¹, proteína c reactiva²² y el factor de necrosis tumoral alfa²¹, que facilitaron inflamación y liberación de metaloproteinasa tipo II enzima que desnuda el endotelio vascular y produce disfunción endotelial, factor que está asociado con el desarrollo de la preeclampsia²³.

Esta interacción entre el riesgo obstétrico y el psicosocial sirvió para la creación del instrumento de riesgo biopsicosocial en 1991¹⁰, validado en América Latina en cuatro países (Argentina, Uruguay, Colombia y Honduras)^{11,12} y recientemente validado en dos países del Asia (China y Bangladesh)¹³. De manera interesante los resultados fueron comparables y similares en las diferentes poblaciones con respecto a morbilidad materna (sensibilidad 74.2%, versus 75.4, valor predictivo positivo 53.2 versus 48.2, Curva ROC con muy buen poder de predicción en las diferentes regiones). La ruptura prematura de membranas en todos los estudios no tuvo predicción ni para el riesgo obstétrico ni para el riesgo biopsicosocial. Creemos que el carácter multifactorial de la patología dificulta su predicción.

La explicación inmunológica y molecular de cómo el estrés interactúa con el riesgo biológico está a nivel de la depresión inmunológica celular¹⁴ y facilita que las infecciones sean más agresivas, complementada por el efecto de las citocinas liberadas por la inflamación con efecto del alto estrés y el bajo soporte social^{21,22}. Recientemente se ha determinado que el alto estrés y la ausencia de soporte social son variables independientes que incrementan la IL6²¹.

PREECLAMPSIA Y ESTRÉS

La preeclampsia es exclusiva de la gestación humana que tiene diferencias importantes con la gestación animal. Si bien a la preeclampsia no se le conoce la causa, en lo que sí hay consenso es que la enfermedad es multifactorial y sólo en una perspectiva multidisciplinaria puede ser entendida su posible causa, y obviamente en esta perspectiva puede aproximarse su prevención²³. En esta perspectiva podemos inferir que de las diferencias entre la gestación humana y animal hace que podamos identificar algunos de los factores asociados con su presentación.

Cuadro 3.1. Diferencias entre la gestación humana y la animal

Gestación humana	Gestación animal
Tiene actividad sexual: riesgo de infecciones	No hay actividad sexual
Puede estar asociada a estrés psicosocial	No hay estrés psicosocial
60% presentan enfermedad periodontal	No hay enfermedad periodontal
Suplemento de hierro	No hay suplemento de hierro
No hay actividad física	Hay actividad física

Los animales no tienen actividad sexual en la gestación lo cual aumenta el riesgo de infección urinaria e infección cérvico-vaginal, factores asociados con el riesgo de preeclampsia probablemente por la vía de estrés oxidativo²⁴; los animales no sufren de estrés psicosocial en la gestación, factor asociado con el desarrollo de preeclampsia²⁵, no sufren enfermedad periodontal, presente en más del 60% de las gestantes pobres²⁶ que dependiendo de su gravedad incrementa gradualmente los niveles de proteína c reactiva en mujeres que desarrollan preeclampsia²⁷, los animales no reciben suplementos de hierro (muy útil cuando hay déficit de hierro), pero cuando están saturados los depósitos su suplementación puede generar estrés oxidativo²⁸; todos los animales en la gestación tienen actividad física para poder sobrevivir, lo que no sucede con frecuencia en la gestación humana y es reconocida la actividad física como el principal estímulo para que haya una buena actividad antioxidante fisiológica^{29,30}.

Si miramos la gestación como un proceso interrelacionado, como decía Hipócrates con su frase célebre “que el todo es más que la suma de las

partes”, podremos entender en una visión sistémica cómo la interrelación de todos estos factores facilita el desarrollo de la preeclampsia en el ser humano. El estrés psicosocial, al tener deprimida la inmunidad celular y por tanto la capacidad de respuesta inmunológica tanto para bacterias intracelulares obligadas como para bacterias extracelulares por alteración de la respuesta de inmunidad humoral¹⁴, lleva a un desequilibrio inmunológico que es un factor de riesgo reconocido para el desarrollo de la enfermedad. Esta inmunodeficiencia, sumada a la fisiológica, produce agresividad de las infecciones que facilita la disfunción endotelial, característica de la preeclampsia.

Cuadro 3.2. Paralelo entre la aterosclerosis y la preeclampsia

Enfermedades multifactoriales
Con factores de riesgo comunes: Obesidad- resistencia a la insulina, dislipidemia, hiperhomocisteinemia
Cambios bioquímicos similares: Aumento de triglicéridos y LDL colesterol- disminución HDL colesterol
Disfunción endotelial

Desde la década de los años ochenta nuestro grupo postuló que el estrés estaba asociado con la preeclampsia¹⁰⁻¹², pero sólo hasta 2002 se demostró en estudios experimentales en animales cómo el estrés tiene un papel coadyuvante para el desarrollo de la enfermedad. Ratas gestantes de la especie Wistar sometidas a estrés desarrollaron de manera secuencial hipertrofia de las glándulas suprarrenales, hipertensión arterial, proteinuria y disfunción endotelial. Esto no sucedió en las ratas del grupo control no sometidas a estrés³¹. ¿Cómo se explica que una enfermedad que no se presenta en los animales se pueda reproducir por sometimiento a estrés agudo? No cabe duda del efecto deletéreo del estrés sobre la gestación humana, al menos a la luz de los postulados de Koch (base del método científico).

El estrés es muy frecuente en la adolescencia, especialmente por alteración en las relaciones familiares que se convierten en un punto clave para el establecimiento de nuevos enlaces sociales. Frecuentemente los embarazos en adolescentes no son planeados ni deseados en ese momento, lo que representa un evento totalmente inesperado para el cual no existe una preparación psicológica, social y económica, además de tener con-

secuencias poco saludables para las adolescentes, especialmente las más jóvenes, tales como intencionalidad alta de aborto, matrimonios tempranos o forzados, menor nivel de educación, con implicaciones económicas y en salud para el binomio madre-niño. Los eventos adversos en salud más frecuentes en el embarazo en adolescentes son el parto pretérmino, el bajo peso al nacer y la hipertensión arterial inducida por el embarazo³². En las adolescentes que desarrollan hipertensión arterial inducida por el embarazo se han identificado niveles de ansiedad significativamente más altos que en el grupo control de embarazadas normotensas³³. Las adolescentes embarazadas que desarrollan hipertensión arterial inducida por el embarazo tienen una percepción más desfavorable de su situación psicosocial demostrada en diferentes estudios^{34,35}.

El ambiente laboral como una fuente de estrés psicosocial ha sido documentado en varios estudios. Es de interés observar cómo la hipertensión arterial inducida por el embarazo es más frecuente en médicas residentes, cuando se espera que este grupo de profesionales de la salud estén más preparadas para afrontar la maternidad, pero precisamente este grupo, por su conocimiento más profundo de los riesgos de la misma maternidad, facilita temores y miedo inconsciente más profundos, lo que desencadena altos niveles de ansiedad en su embarazo³⁶. Las embarazadas con alto riesgo biopsicosocial, que incluye factores de riesgo obstétrico y psicosocial, observaron un riesgo relativo de 3.5 (IC 95% 1.7-6.8) para morbilidad materna y para preeclampsia de 8.5 (IC 95% 4.5-15.9) en estudios realizados en países de América Latina¹⁰⁻¹² y del Asia¹³. Este riesgo relativo de manera individual es mucho más alto con un intervalo de confianza significativo con respecto a los factores obstétricos individuales (primigrávida > 35 años RR= 2.38, primipaternidad RR=1.35, embarazo múltiple RR=2.10, obesidad RR=2.81, sobrepeso RR= 1.57, hipertensión arterial crónica RR= 1.99; diabetes gestacional RR=1.93, factor genético paterno RR=1.80).

Se acepta que para que exista la preeclampsia se necesita la presencia de la placenta³⁷, inicialmente hay una deficiente invasión del trofoblasto con una alteración de la remodelación de las arterias espiraladas, lo cual produce isquemia placentaria y estrés oxidativo³⁸. La inadecuada invasión del trofoblasto produce una alteración en la expresión del antígeno G leucocitario (HLA-G), lo cual interfiere con la actividad de las células asesinas de la decidua (NK cells). Estas células asesinas son muy abundantes en la decidua en las primeras fases del embarazo y juegan un papel importante en la producción de citocinas inmunorreguladoras y en la producción de

factores angiogénicos³⁸. Evidencia reciente sugiere que una inadecuada interacción entre los antígenos humanos leucocitarios G (HLA-G) y los receptores de la decidua de las células asesinas (NK cells) juegan un papel importante en el origen de la enfermedad^{38,39}. El segundo paso es el síndrome materno, en el cual hay una respuesta inflamatoria generalizada que incluye tanto los leucocitos como el endotelio³⁸. Los recién nacidos de mujeres embarazadas que tuvieron preeclampsia tienen disminuida la inmunidad celular (linfocitos T, CD4 y células asesinas) comparada con los recién nacidos provenientes de mujeres normotensas, posiblemente por altos niveles de estrés en su embarazo por presencia de la enfermedad⁴⁰. Es importante resaltar que el estrés deprime gravemente la actividad de las células asesinas y hay evidencia reciente que demuestra cómo el estrés puede afectar la implantación por este mecanismo⁴¹. Por su parte el estrés en mujeres embarazadas también deprime la inmunidad celular¹⁴.

PARTO PREMATURO Y ESTRÉS

La ansiedad, el estrés^{42,43} y el ambiente laboral adverso⁴⁴ se han asociado con el parto prematuro. Existen estudios que implican la desregulación del sistema endocrino e inmune asociado a altos niveles de estrés durante el embarazo en mujeres que presentan parto prematuro²¹. Las infecciones son un factor disparador del parto prematuro y las citocinas producidas como parte del proceso inflamatorio propio de ellas juegan un papel importante en la etiopatogenia del parto prematuro⁴⁵ porque las citocinas producidas por las células del sistema inmune durante el estrés e infecciones, están involucradas en el mantenimiento del embarazo y el parto⁴⁶. El factor de necrosis tumoral α liberado en respuesta a infección viral y bacteriana cursa con altos niveles en infecciones del último trimestre del embarazo y en embarazadas que terminan con parto prematuro⁴⁷. La prematuridad se presenta muy raramente en los animales como un mecanismo de conservación; sin embargo, se ha demostrado experimentalmente que la inoculación de citocinas, específicamente TNF α , produce parto prematuro⁴⁸.

La interacción del riesgo obstétrico y psicosocial validado en el instrumento de riesgo biopsicosocial prenatal cuando tiene un puntaje alto (≥ 3 puntos) se aumenta en más de tres veces la probabilidad de identificación de mujeres embarazadas que van a desarrollar parto prematuro¹⁰⁻¹², lo cual se explica por dos mecanismos:

1. El estrés psicosocial severo libera catecolaminas tipo adrenalina y noradrenalina, las cuales van a estimular directamente los receptores alfa del útero, aumentando la contractilidad uterina⁴⁹.
2. El estrés psicosocial severo libera catecolaminas, las cuales se unen a receptores específicos en los linfocitos T y disminuyen la respuesta de inmunidad celular en la paciente embarazada¹⁴ y, de esta manera, facilitan la agresividad de las infecciones maternas. Por esta razón a las pacientes con alto riesgo biopsicosocial y factores de riesgo para parto prematuro se les debe realizar, en el control prenatal, tamizaje en búsqueda de infección urinaria, vaginal y periodontal.

La ansiedad, más que la depresión u otros estados psicológicos, activa el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal y el sistema nervioso simpático, lo que resulta en alteraciones neuroendocrinas. La alta ansiedad materna aumenta los niveles de hormona liberadora de corticotropina (CRH) desde el segundo trimestre del embarazo (semana 18 a 20) hasta el tercer trimestre (semana 28 a 30) e incrementa el riesgo de parto prematuro ya que la CRH interactúa con la oxitocina y la prostaglandina, que elevan la actividad uterina⁵⁰.

DIABETES GESTACIONAL Y ESTRÉS

La diabetes gestacional es la expresión clínica de una predisposición genética que se hace en la segunda mitad del embarazo cuando la resistencia periférica a la insulina es mayor. La ansiedad, el estrés y el ambiente laboral adverso facilitan esta expresión clínica. Tradicionalmente los factores de riesgo obstétricos han sido utilizados para la predicción e identificación temprana de esta enfermedad. Sin embargo, el uso de estos factores de riesgo obstétricos de manera exclusiva identifica a menos del 60% de mujeres que terminan desarrollando diabetes gestacional⁵¹. El alto riesgo biopsicosocial¹⁰⁻¹², caracterizado por la sumatoria de factores de riesgo obstétricos y psicosociales, aumenta la probabilidad de identificar mujeres embarazadas con mayor riesgo de desarrollar la enfermedad.

Los mecanismos propuestos para explicar por qué el alto riesgo biopsicosocial es un buen predictor de diabetes gestacional han sido:

1. El estrés psicosocial al aumentar las catecolaminas que son glucogenolíticas aumenta la probabilidad de presentar intolerancia a los carbohidratos o hiperglicemia.

2. El estrés psicosocial severo incrementa los niveles de cortisol, glucocorticoide que no sólo aumenta el riesgo de intolerancia a los carbohidratos, sino que altera la respuesta inmune.
3. El estrés psicosocial agudo aumenta más la resistencia periférica fisiológica a la insulina.

Por las anteriores razones, si el instrumento del modelo biopsicosocial identifica a una paciente con alto riesgo biopsicosocial o existe un solo factor de riesgo para la diabetes gestacional, inmediatamente se debe hacer tamizaje específico para esta enfermedad trazadora, que se solicitará según la edad gestacional. El riesgo biopsicosocial prenatal usado de manera conjunta con los factores de riesgos obstétricos tradicionales incrementa significativamente la sensibilidad y el valor predictivo en el tamizaje para mujeres embarazadas con diabetes gestacional¹⁰⁻¹².

MODELO BIOPSICOSOCIAL PARA LA REDUCCIÓN DE LA MORBILIDAD Y MORTALIDAD MATERNA Y PERINATAL EN COLOMBIA

El modelo biopsicosocial es una metodología creada por investigación para hacer una identificación de los riesgos de la embarazada en los aspectos obstétricos y psicosociales (ansiedad aguda y falta de apoyo social) para definir el alto riesgo, con un componente adicional, y es que al alto riesgo se le coloca no solamente el nombre sino un apellido en el sentido de hacia dónde está orientado el riesgo: preeclampsia, parto prematuro, diabetes gestacional, bajo peso al nacer. De acuerdo con la morbilidad trazadora identificada, el equipo de salud interviene integralmente los riesgos encontrados (obstétricos o psicosociales). En el estudio piloto realizado entre 1995 y 1996 se estudiaron 15.432 embarazadas pobres del régimen vinculado y subsidiado en salud en siete departamentos del occidente de Colombia^{18, 52}. Desde 1998 hasta 2008 fueron analizadas en un estudio observacional comparativo de cohortes. En el primer estudio observacional descriptivo se advirtió una muy baja tasa de mortalidad materna (34.2×10^5 nacidos vivos) y en el segundo estudio una reducción significativa de la mortalidad materna específica por preeclampsia, eclampsia, síndrome de Hellp en un 57%, lo cual justificó una reducción en la mortalidad materna general. En este último estudio las características sociodemográficas y la adscripción al sistema de seguridad social eran comparables.

Es clara la interrelación entre la madre y el feto, no sólo en aspectos biológicos sino psicosociales, cómo la integración de los riesgos biológicos con los psicosociales potencian la probabilidad de identificar a las embarazadas con mayor riesgo de morbilidad y mortalidad materna y fetal. Es evidente, y apoyados en la psiconeuroinmunología, cómo la identificación integral de los riesgos en la madre y su intervención es importante tanto para la salud de la madre como para la del recién nacido.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lazarus LS, Folkman S. Estrés y procesos cognitivos. Barcelona, Martínez Roca, 1984.
2. Bloom T, Curry MA, Durham L. Abuse and psychosocial stress as factors in high utilization of medical services during pregnancy. *Issues Ment Health Nurs* 2007; 28(8):849-66.
3. Christian L, Iams J, Glaser R, Franco A, Kielcot-Glaser J. Depressive symptoms predict inflammation during pregnancy. 15th Annual meeting. The psychoneuroimmunology research society. Abstract Pp 34. Madison, WI, USA 2008.
4. Danese A, Moffit TE, Pariante C, Ambler A, Poulton R, Caspi A. Elevated inflammation levels in depressed adults with a history of childhood maltreatment. 15th Annual meeting. The psychoneuroimmunology research society. Abstract Pp 35. Madison, WI, USA 2008.
5. Herrera JA, Parra B, Herrera E, Arce R, López- Jaramillo P, Contreras A. Periodontal disease severity is related to high levels of C-reactive protein in preeclampsia. *J Hypert* 2007 25(7):1459-1464.
6. Morrison I, Olson J. Perinatal mortality and antepartum high risk scoring. *Obstet Gynecol* 1979; 53:362-66.
7. Nuckolls KB, Kaplan BH, Cassel J. Psychosocial assets, life crisis and the prognosis of pregnancy. *Am J Epidemiol* 1972; 95:431-41.
8. Ramsey CH Jr, Abell TD, Baker LC. The relationship between family functioning, life events, family structure, and the outcome of pregnancy. *J Fam Pract* 1986; 22 (6): 521-25.
9. Schoeps D, Furquim de Almeida M, Alencar GP, Franca JR, Novaes HM, Franco de Siqueira AA et al. Risk factors for early neonatal mortality. *Rev Saude Publica* 2007; 41 (6):1031-22.
10. Herrera JA & Hurtado H, Cáceres D. Antepartum biopsychosocial risk and perinatal outcome. *Fam Pract Res J* 1992; 12: 391-399.

11. Herrera JA, Alvarado JP & Restrepo W. Riesgo biopsicosocial prenatal y preeclampsia. *Atenc Primaria* 1995; 16:9,552-55.
12. Herrera JA Salmerón B., Hurtado H. The biopsychosocial risk assessment and the low birthweight. *Soc Sci Med* 1997; 44:8, 1107-14.
13. Herrera JA, Erscheng G, Shahabuddin AKM *et al.* Riesgo biopsicosocial en la predicción de las complicaciones maternas y perinatales en países asiáticos 2002-2003. *Colombia Med* 2006, 37 (1S): 1-8.
14. Herrera JA. Alvarado JP, Martínez JE. The psychosocial environment and the cellular immunity in the pregnant patient. *Stress Med* 1988; 4: 49-57.
15. Herrera JA, Shahabuddin AKM, Ersheng G , Wei Y, García R, López- Jaramillo P. Calcium plus linoleic acid therapy for pregnancy-induced hypertension. *Int J Obstet Gynecol* 2005. 91: 221-227.
16. Herrera JA, Arevalo-Herrera M, Shahabuddin AKM, Ersheng G , Herrera S, Garcia R, López-Jaramillo P. Calcium and conjugated linoleic acid reduces pregnancy-induced hypertension and decreases intracellular calcium in lymphocytes. *Am J Hypert* 2006; 19:381-87.
17. Herrera JA, Arévalo-Herrera M, Villegas A, Herrera S, Villalba M, Bromet A. Suplementación oral de calcio en adolescentes embarazadas de bajo nivel socioeconómico y su efecto en las concentraciones de calcio libre intracelular. *Colombia Med* 2006, 37 (S1): 9-15.
18. Herrera JA, Chaudhuri G., C, López-Jaramillo P. Is infection a major risk to preeclampsia? *Hypoth Med* 2001; 57: 3, 393-7.
19. Herrera JA, Cáceres D, Gracia B, Hurtado H. Aplicación de un modelo biopsicosocial para la reducción de la morbilidad y mortalidad materna y perinatal en Colombia, 1ª edición. Ministerio de Salud, Trazo Ltda., Bogotá, 1997.
20. Herrera JA, Cáceres D, Gracia B, Hurtado H. Aplicación de un modelo biopsicosocial para la reducción de la morbilidad y mortalidad materna y perinatal en Colombia, 2ª edición. Ministerio de Salud, Trazo Digital Editores, Bogotá, 2002.
21. Coussons-Read ME, Okun ML, Scmitt MP, Giese S. Prenatal stress alters cytokine levels in a manner that may endanger human pregnancy. *Psychosom Med* 2005; 67 (4):625-31.
22. Coussons-Read ME, Okun ML, Nettles CD. Psychosocial stress increases inflammatory markers and alters cytokine production across pregnancy. *Brain Behav Imm* 2007; 21(3):343-50.
23. Roberts JM, Taylor RN, Musci TJ. Preeclampsia: an endothelial cell disorder. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161:1.200-04.

24. Ilekis JV, Reddy UM, Roberts JM. Preeclampsia a pressing problem: an executive summary of a National Institute of Child health and Human Development workshop. *Reprod Sci* 2007; 14(6): 508-23.
25. Bánhidý F, Acs N, Puhó EH, Czeizel AE. Pregnancy complications and birth outcomes of pregnant women with urinary tract infections and related drug treatments. *Scand J Infect Dis* 2007; 39 (5):390-7.
26. Haelterman E, Marcoux S, Croteau A, Dramaix M. Population-based study on occupational risk factors for preeclampsia and gestational hypertension. *Scand J Work Environm Health* 2007; 33(4): 304-17.
27. Contreras A, Herrera JA, Soto JE, Arce RM, Jaramillo A, Botero JE. Periodontitis is associated with preeclampsia in pregnant women: A case-control study. *J Periodont* 2006; 77:182-88.
28. Herrera JA, Parra B, Herrera E, Arce R, López- Jaramillo P, Contreras A. Periodontal disease severity is related to high levels of C-reactive protein in preeclampsia. *J Hypert* 2007 25(7):1459-1464.
29. Vaughan JE, Walsh SW. Oxidative stress reproduces placental abnormalities of preeclampsia. *Hypertens pregnancy* 2002; 21 (3): 295-23.
30. Simar D, Malatesta D, Badiou S, Dupuy AM, Caillaud C. Physical activity modulates heat shock protein-72 expression and limits oxidative damage accumulation in healthy elderly population aged 60 - 90 years. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2007; 62(12): 1413-9.
31. Takiuti NH, Kahhale S, Zugaib M. Stress in pregnancy: a new Wistar rat model for human preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186 (3):544-50.
32. Lechuga Quiñónez AM, Salvador-Moysén J, Terrones GA, Martínez L. Estudio comparativo de estresores y apoyo psicosocial en adolescentes embarazadas en cinco ciudades de la república mexicana. *Ansiedad y Estrés* 2006; 12(1):31-43.
33. Terrones-González A, Salvador-Moysén J, Lechuga Quiñónez AM, Martínez L, Garvalena-Vásquez MJ, Nápoles-González C. Diferencias en ansiedad estado-rasgo entre adolescentes con hipertensión inducida por el embarazo y adolescentes embarazadas sanas. *Ansiedad y Estrés* 2003; 9(1):7-16.
34. Salvador-Moysén J, Martínez-López AM, Lechuga Quiñónez AM, Terrones-González A. Hipertensión inducida por el embarazo en adolescentes: un estudio multicéntrico. *Ansiedad y Estrés* 2005; 11 (1):17-25.
35. Salvador-Moysén J, Martínez-López Y, Lechuga Quiñónez A, Ruiz-Astorga R, Terrones-González A. Situación psicosocial de las adolescentes y toxemias del embarazo. *Sal Púb Mex* 2000; 42(2): 99-105.
36. Klebanoff M, Shiono P, Rhoads G. Outcomes of pregnancy in a national sample of resident physicians. *New Engl J Med* 1990; 323:1040-45.

37. Redman CW, Sargent IL. Latest advances in understanding preeclampsia. *Science* 2005; 308:1592-4.
38. Sargent IL, Borzychowski AM, Redman CW. Immunoregulation in normal pregnancy and pre-eclampsia: an overview. *Reprod Biomed Online* 2006; 13:680-6.
39. Chaouat G, Ledée-Bataille N, Dubanchet S. Immunological similarities between implantation and pre-eclampsia. *Am J Reprod Immunol* 2005; 53:222-29.
40. Baker DA, Hameed C, Tejani N, Thomas J, Dattwyler R. Lymphocyte subsets in the neonates of preeclamptic mothers. *Am J Reprod Immunol Microbiol* 1987; 14:107-9.
41. Eastabrook G, Hu Y, von Dadelszen P. The role of the natural killer cells in normal placentation and the pathogenesis of preeclampsia. *J Obstet Gynaecol Can* 2008; 30 (6): 467-76.
42. Dole N, Savitz DA, Hertz-Picciotto I, Siega-Riz AM, MacMahon MJ, Buckens P. Maternal stress and preterm birth. *Obstet Gynecol Surv* 2003; 58:365-6.
43. Triche EW, Hossain N. Environment factors implicated in the causation of adverse pregnancy outcome. *Sem Perinat* 2007; 31(4): 240-2.
44. Biernacka C, Hnke W, Makowiec-Dravowska T, Makowska Z, Sobala W. Occupation-related psychosocial factors in pregnancy and risk of preterm delivery. *Med Pr* 2007; 58 (3): 205-14.
45. Gomez R, Ghezzi F, Romero R, Muñoz H, Tolosa JE, Rojas I. Premature labor and intra-amniotic infection. *Clin Perinat* 1995; 22:281-342.
46. Elenkov IJ, Chrousos GP. Stress hormones, TH1/TH2 patterns, pro/anti-inflammatory cytokines and susceptibility to disease. *Trends Endocrinol Metab* 1999; 10: 359-68.
47. Casey ML, Cox SM, Beutler B, Milewich L, MacDonald PC. Cachectin/tumor necrosis factor- α formation in human decidua. Potential role of cytokines in infection-induced preterm labor. *J Clin Invest* 1989; 83:340-6.
48. Romero R, Sirtori M, Oyarzun E, Avila C, Mazor M, Callahan R, Sabo V, Athanassiadis AP. Intramniotic infection in women with preterm labor and intact membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161: 817-24.
49. Zuspan FF, Cibils LA, Pose SV. Myometrial and cardiovascular responses to alterations in plasma epinephrine and norepinephrine. *Am J Obstet Gynecol* 1962; 84: 841-51.
50. Mancuso R, Dunkell Sc, Rini CM, Roesch SC, Hobel CJ. Maternal prenatal anxiety and corticotropin-releasing hormona associated with timing of delivery. *Psychosom Med* 2004; 66:762-9.
51. Ogonowski J, Miazgowski T, Homa K, Celewicz Z, Kuczynska M. Low predictive value of tradicional risk factors in identifying women at risk for gestational diabetes. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2007; 2007 Jul 2:1-6.

52. Herrera JA, Cáceres D, Gracia B. Aplicación de un Modelo Biopsicosocial para la Reducción de la Morbilidad y Mortalidad Materna y Perinatal en Colombia. Segunda Edición, Ed. Trazo Digital, Bogotá, 2002.

CAPÍTULO IV

TRAUMA, ESTRÉS E INMUNIDAD

Julián A. Herrera, M.D.

Julio C. Klínger, M.D.

Los pacientes politraumatizados y críticamente enfermos en unidad de cuidado intensivo tienen cambios fisiológicos y psicológicos por una percepción de pérdida de control que altera la función inmune^{1,2}, principalmente con inmunodesviación hacia TH2³. Estos pacientes a menudo son anérgicos y son más susceptibles a infecciones bacterianas y fúngicas oportunistas por defectos en los sistemas innato, celular y humoral^{4,5}. En el sistema innato hay disfunción de macrófagos por reducción de la fagocitosis⁶, escasa presentación de antígenos y excesiva producción de citocinas pro y antiinflamatorias⁶, se produce mayor cantidad, activación

Cuadro 4.1. Cambios inmunológicos en el paciente politraumatizado

- | |
|--|
| 1. Inmunodesviación hacia TH2 |
| 2. Anergia |
| 3. Reducción de la fagocitosis por disfunción de los macrófagos |
| 4. Mayor cantidad, actividad y consumo de complemento |
| 5. Reducción del número de linfocitos B e IgA |
| 6. Reducción en la actividad mitogénica de linfocitos T ante estímulos |
| 7. Aumento de la actividad de los linfocitos T supresores |
| 8. Producción elevada de IL-6 en pacientes críticos sin infección |

y consumo del complemento por la vía alternativa, que luego caen con desarrollo de sepsis.

Los traumas craneoencefálicos se caracterizan por su alta morbilidad y mortalidad y presentan en su recuperación, con mucha frecuencia, infecciones en diferentes partes del cuerpo facilitadas por desórdenes inmunológicos⁷. En este tipo de traumas el sistema nervioso simpático y el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal están alterados y producen un imbalance en las células CD4 con una inmunodesviación hacia TH2 y aumento de la IgE⁷. En el estado postraumático hay un incremento de citocinas pro-inflamatorias en el sistema nervioso central que altera secundariamente la fagocitosis, lo cual facilita la frecuencia y la gravedad de las infecciones.

Con el efecto del estrés la inmunidad en piel y mucosas, sobre todo gastrointestinal, se afecta por la reducción en el número de linfocitos B y producción de IgA que persiste hasta por 10 días después de la aparición del evento estresante⁸, mientras que se retrasa la cicatrización de heridas quirúrgicas y traumáticas⁹. El déficit de IgA es por la escasa producción de IL-5 durante el estrés que han generado las hemorragias masivas¹⁰ (citocina inductora de IgA y eosinófilos). En la inmunidad específica se ha observado una reducción en la proliferación de células T, aumentando la actividad de los linfocitos T supresores¹¹ y factores solubles inmunosupresores, que es una característica de pacientes politraumatizados¹².

Con el descubrimiento en los últimos veinte años de la existencia y función de las citocinas, esas observaciones preliminares se han profundizado y han descubierto que en la respuesta inmune de pacientes politraumatizados y críticos la secreción de citocinas fluctúa profundamente desde un estado con predominio proinflamatorio caracterizado por producción elevada de IL-1, TNF- α , IL-12 e IFN, y otro antiinflamatorio con predominio de IL-4, IL-10 y otras citocinas TH2¹³. El estado pro-inflamatorio se llama “síndrome de respuesta inflamatoria sistémica”¹³ y el antiinflamatorio “síndrome antiinflamatorio compensatorio sistémico”¹³. La relación tiempo-espacial entre las dos fases no se ha establecido, pero hay consenso respecto a que la interacción o relación entre citocinas proinflamatorias vs. antiinflamatorias determina las diferentes disfunciones inmunológicas y el pronóstico del paciente. Como consecuencia de lo anterior surgió una nueva fórmula que es posible que se use clínicamente para valorar el equilibrio entre citocinas proinflamatorias vs. antiinflamatorias (IL-12, TNF- α /IL-10). El exceso de citocinas proinflamatorias genera las complicaciones más frecuentes y letales en personas politraumatizadas y críticas, como

insuficiencia respiratoria aguda, choque y falla multisistémica orgánica; mientras que la falta de dichas citocinas y el exceso de las antiinflamatorias o TH2 inducen anergia a antígenos cutáneos e indican inmunodeficiencia celular aguda¹³. La inmunosupresión por el exceso de IL-10 se agrava por otros factores como TGF y PG E2, todos ellos producidos por la nueva subpoblación de linfocitos TH conocida como TH3 (células asociadas con fenómenos de tolerancia, anergia e inmunosupresión)¹⁴. Además, se informa la deficiente producción de IL-2 (factor de crecimiento de células T) en accidentes, quemaduras y hemorragias¹⁵, la producción elevada de TNF- α e IL-6 en personas politraumatizadas e infectadas se diferencia de la de los pacientes politraumatizados críticos sin infección que sólo elevan IL-6. Algunos informes experimentales indican que IFN- α y los agonistas adrenérgicos¹⁶ reducen la producción de IL-10 y mejoran la inmunidad celular y el pronóstico de los humanos y animales críticamente enfermos. La información existente acerca del efecto bidireccional entre el sistema nervioso central y el sistema inmunológico es abundante y convincente, por lo cual la respuesta y el estado psicológico del paciente politraumatizado influyen en su capacidad de respuesta inmunológica y favorecen el desarrollo de complicaciones¹⁷. El estrés postraumático se ha asociado con altos niveles de TNF- α e IL6, lo que indica que la repercusión psicológica del trauma también produce cambios¹⁸.

Dentro de las acciones que se han sugerido para reducir el impacto del estrés físico y psicológico en pacientes politraumatizados están el soporte social y afectivo, los cuales de alguna manera atenúan en parte el efecto deletéreo del estrés agudo¹⁹.

BIBLIOGRAFÍA

1. Schrader KA. Stress and immunity after traumatic injury: the mind-body link. AACN Clin Issues 1996; 7(3):351-8.
2. Wong CM. Post-traumatic stress disorder: advances in psychoneuroimmunology. Psychiatr Clin North Am 2002; 25(2):369-83.
3. Navarro-Zorraquino M, García-Álvarez F, Martínez-Fernández AR, Pastor C, Larad L, Salins JC et al. Pharmacological immunomodulation of surgical trauma. J Invest Surg 2007; 20(5):283-9.

4. O'Mahony, Palder SB, Mannick JA, et al. Depression of cellular immunity after multiple trauma in the absence of sepsis. *J Trauma* 1984; 24: 869-875.
5. Abraham E. Host defense abnormalities after hemorrhage, trauma, and burns. *Critic Care Med* 1989; 17: 934-939.
6. Oberholzer C, Moldawer LI. Cytokine signaling-regulation of the immune response in normal and critically illness states. *Crit Car Med* 2000; 28: 4.
7. Smark M, Mrlan A, Karisson-Valik J, Klabusay M. The effect of head injury upon the immune system. *Bratisl Lek Lysty* 2007; 108(3):144-8.
8. Sanderson SJ. Interleukin 5, eosinophils and disease. *Blood* 1992; 79: 3101-3107.
9. Keane RM, Birmingham W, Shatney CM, et al. Suppressor cell activity after major injury: indirect and funcional assays. *J Trauma* 1982; 22: 770-776.
10. Slifka MK, Whitton JL. Clinical implications of dysregulated cytokine production. *J Mol Med* 2000; 78: 74-80.
11. Agarwal SK, Marshal GD. Glucocorticoid induced type-1/Type-2 cytokine alterations in humans a model for stress-related immune dysfuction. *J Interf Cytokine Res* 1998; 18: 1059-1068.
12. Suffredini AF, Openheim JJ. New insights into the biology of the acute phase response. *J Clin Immunol* 1999; 4: 203-209.
13. Malefyt RW, Haanen J, Spits H, et al. Interleukin 10 (IL-10) and viral IL-10 strongly reduce antigen specific human T cell proliferation by diminishing the antigen-presenting capacity of monocytes via downregulation of class II major histocompatibility complex expression. *J Exp Med* 1991; 174: 915-924.
14. Kox WJ, Bone RC, Krusch D, et al. Interferon gamma-1 in the treatment of compensatory anti-inflammatory response syndrome. A new approach. *Arch Intern Med* 1997; 157: 389-393.
15. Krieglstein K. Synergy effects of cytokines lead to development of neurotrophic functions. *Ann Anat* 1999; 181: 423-427.
16. Elenkov IJ, Hasko G, Kovacs KJ, et al. Modulation of lipopolysacharide-induced tumor necrosis factor- α production by selective α - and β adrenergic drugs in mice. *J Neuroimmunol* 1995; 61: 123-131.
17. Briones TL. Psychoneuroimmunology and related mechanisms in understanding health disparities in vulnerable populations. *Annu Rev Nurs Res* 2007; 25:219-56.
18. Gill J, Page G. Low levels of cortisol and s-IgA, high levels of DHEA-s, and high stimulated levels of TNF- α and IL-6 in women with postraumatic stress disorder. Abstract. Page 39. Annual meeting The psychoneuroimmunology research society. Madison, WI, USA, 2008.
19. Dekeyser F. Psychoneuroimmunology in critically ill patients. *AACN Clin Sigues* 2003; 14(1):25-32.

CAPÍTULO V

ENFERMEDADES INFECCIOSAS Y ESTRÉS

Julián A. Herrera, M.D.

Julio C. Klínger, M.D.

El sistema nervioso central, el sistema endocrino y el sistema inmune se intercomunican de manera bidireccional y afectan positiva o negativamente el sistema inmune¹. No todas las personas sometidas a estrés desarrollan enfermedades infecciosas. En animales se ha visto que hay variabilidad individual en la respuesta del sistema nervioso simpático frente al estrés², parece que las condiciones ambientales y las experiencias previas pueden modificar la respuesta de inmunodepresión ante el estrés³.

El estrés produce inmunodesviación de las citocinas, un factor importante en la evolución de enfermedades infecciosas⁴, sobre todo aquellas ocasionadas por gérmenes intracelulares que se combaten con respuesta inmune celular TH1 y células citotóxicas NK (inmunidad innata) CD4 y CD8 (inmunidad específica o adquirida) tales como enfermedades virales, granulomatosas bacterianas como tuberculosis, lepra, brucelosis, sífilis, infecciones fúngicas como histoplasmosis y criptococosis, neumocistis carini, enfermedades por protozoarios como leishmaniasis, toxoplasmosis y tumores (sobre todo los asociados con infecciones)⁵⁻⁸. Las infecciones virales, aquellas de virus persistentes como el grupo herpes (herpes simple I, II, VI, varicela-Zoster, citomegalovirus, Epstein Barr) son las más

estudiadas y evidentes mostrando reactivación durante estrés humano y en modelos animales⁹, concomitante o simultáneamente con alteraciones inmunológicas funcionales y cuantitativas indicando supresión de inmunidad citotóxica antiviral y perfil de citocinas desviado hacia TH2, la reactivación viral se ha observado en estrés por exámenes académicos, ejercicios y entrenamiento militar intenso, viajes espaciales¹⁰, aislamiento en áreas inhóspitas como la Antártida y durante frío intenso. También se ha demostrado ineficiencia en la respuesta inmune a vacunas virales (hepatitis B, influenza) inyectadas en personas estresadas; estos efectos también afectan la inmunoterapia adoptiva específica antiviral en huéspedes estresados¹¹. La reactivación de virus latentes como el herpes y el Epstein-Barr¹² se han asociado a altos niveles de IL6, dolor y fatiga crónica y/o alteraciones psicosociales¹³. Individuos socialmente inhibidos tienen

Cuadro 5.1. Efectos del estrés sobre la inmunidad y la susceptibilidad a enfermedades infecciosas

1. Inmunodesviación de las citocinas con aumento de la susceptibilidad para gérmenes intracelulares que se combaten con respuesta inmune celular TH1 y células citotóxicas NK (inmunidad innata) CD4 y CD8 (inmunidad específica o adquirida).
2. Aumento de susceptibilidad para enfermedades virales (grupo Herpes) y granulomas bacterianas (tuberculosis, lepra, brucelosis, sífilis).
3. Aumento de susceptibilidad para infecciones fúngicas (histoplasmosis y criptococosis), para neumocistis carini, para enfermedades por protozoarios (leishmaniasis, toxoplasmosis) y para tumores asociados con infecciones.

vulnerabilidad aumentada a infecciones virales asociada a incremento en la actividad del sistema nervioso simpático. Se ha observado una alteración en la innervación del simpático del tejido linfoide en estos individuos¹⁴.

La inmunobiología de las citocinas en infecciones virales es compleja porque los virus, además de estresar las células y al individuo, poseen productos génicos parecidos morfológica y funcionalmente a las citocinas y quimiocinas y sus receptores (llamados virocinas) pudiendo modular la respuesta inmune¹⁵, por ejemplo, el virus de Epstein Barr tiene una proteína similar a IL-10 que inhibe la inmunidad antiviral y favorece respuestas TH2. Un virus que fue muy estudiado por ser tumoral y poseer moléculas inmunorreguladoras es el herpes virus humano tipo 8 (asociado con neoplasias tipo linfomas y sarcoma de Kapossi)¹⁶ especialmente en sujetos

con SIDA. Estos hallazgos son complementados por las investigaciones en citomegalovirus, un virus que persiste latente y asintomático en personas inmunocompetentes pero que se reactiva en situaciones de estrés y es oportunista fatal en pacientes con inmunodeficiencia celular y trasplantados, y tiene moléculas inmunorregulatorias sobre todo en receptores que secuestran citocinas; además, se ha demostrado que la susceptibilidad a la infección depende de las citocinas secretadas por el huésped y su estado nutricional¹⁷, los que son potenciados por la inmunodesviación TH2 generada por estrés.

Especial interés ha suscitado la infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH), donde se ha demostrado que las citocinas están involucradas en muchas de las complejidades clínicas y biológicas características de esta infección, tales como la progresión de la infección desde asintomático al síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA)¹⁸, caquexia y síndrome de desgaste metabólico, génesis de tumores, especialmente de células B asociadas con infecciones por virus como EBV y HHV-8, además de atopia, anergia y demencia.

Las escasas personas que mejoran espontáneamente de la infección por VIH, lo hacen por varios factores, entre ellos sobresalen los que favorecen el desarrollo de inmunidad específica anti-VIH con células CD8 e intenso perfil de citocinas TH1, mientras que durante la progresión hacia SIDA se observan perfiles TH0 y TH2¹⁹, caracterizados por exceso de IL-4, IL-10 y déficit intenso de IFN, IL-2 e IL-1, evidentemente relacionadas con secreción local de noradrenalina en los ganglios linfáticos, que aumenta el AMP cíclico intracelular, e inhibe la producción de IL-12; la progresión de la infección se acompaña de aumento de cortisol sérico lo cual altera la regulación de la actividad de los linfocitos T²⁰, además la proteína vpr del VIH aumenta la expresión del receptor linfocitario de cortisol y hace al sistema inmunológico más vulnerable a la infección viral y a los efectos indeseables del estrés.

Así, la sola infección por VIH genera las características neuroendocrinas de estrés que se magnifican por otros estímulos estresantes. Hay varias evidencias biológicas y clínicas recientes que demuestran que factores estresantes psicosociales, emocionales y traumáticos aceleran la progresión hacia SIDA^{19, 21}, todos estos factores virales y del huésped se empeoran por los gérmenes oportunistas que producen la respuesta de estrés por medio de citocinas. Así, la inmunodesviación TH0/TH2/TH3 y la atrofia tímica,

generadas por estrés viral y las situaciones estresantes están estrechamente relacionadas con el avance de la infección y probablemente con la génesis de las neoplasias infecciosas.

Se ha demostrado en la enfermedad de Hansen hallazgos inmunomicrobiológicos similares y perfil de citocinas donde las personas con lepra localizada o tuberculoide tienen perfil de citocinas TH1 que son responsables de que haya una gran formación granulomatosa con escasos bacilos, intensa reacción a la lepromina cutánea e inmunoglobulinas normales, lo que indica una adecuada respuesta inmune celular, mientras que en aquellos individuos que desarrollan enfermedad generalizada o lepromatosa se observan datos histoinmunológicos totalmente opuestos: escasa formación de granulomas pero con abundantes bacilos en los macrófagos (globias), anergia a la lepromina que indica inmunodeficiencia celular específica e hipergammaglobulinemia que revela hiperactividad humoral consecuencia de la inmunodesviación TH2. Se describen características inmunológicas similares en otras enfermedades crónicas granulomatosas como sífilis, leishmaniasis, toxoplasmosis, que inducen a sospechar que el estrés tiene gran importancia en la evolución o resistencia a ellas, lo cual tiene sentido lógico por lo que estas enfermedades se han considerado asociadas con la pobreza y con conflictos sociales indudablemente estresantes.

Con respecto a la tuberculosis, desde finales del siglo XIX el reconocido clínico Osler recomendaba para su tratamiento, además de aire limpio, mejorar las condiciones psíquicas de los pacientes. Desde ese entonces se han realizado varios estudios que han demostrado la asociación entre las alteraciones psicológicas del paciente y la TBC, como el estudio de Ishigami²² confirmado luego por los de Clarke y Holmes²³. En un estudio hecho por nuestro grupo se notaron mayores niveles de estrés en pacientes con tuberculosis recientemente diagnosticada al compararla con individuos con las mismas características socio-demográficas que no presentaban la enfermedad²⁴. Esta asociación epidemiológica reconocida desde hace mucho tiempo se complementa con los estudios de psiconeuroinmunología en los cuales se demuestran patrones TH0 TH2 y TH3 en los enfermos de TBC, claramente diferentes al perfil TH1 de quienes controlan eficientemente la infección²⁵. El estrés social aumenta la inflamación pulmonar con lesión tisular²⁶ y predispone a la enfermedad.

Los avances en la inmunomicrobiología explican varias preguntas muy antiguas de la tuberculosis tales como ¿por qué el 90% de las perso-

nas expuestas al bacilo lo controlan eficientemente y el resto desarrolla la enfermedad? ¿Por qué se produce el fenómeno de Koch o hipersensibilidad a las proteínas del bacilo? La respuesta está en las citocinas y sus factores inductores como el estrés; los individuos que controlan la infección son netamente TH1 y los que no lo hacen son TH0/TH2/TH3; el perfil TH0 es una mezcla de citocinas TH1 y TH2 que magnifican la inflamación y la lesión tisular pero no eliminan el bacilo; este patrón es responsable del fenómeno de Koch y hace del estrés un factor que favorece el desarrollo de la enfermedad.

Un ejemplo histórico fue el del Libertador Simón Bolívar quien libró múltiples batallas, tuvo en su vida adversidades de todo tipo y siempre gozó de una muy buena salud. Es conocido que en sus últimos años vivió situaciones de estrés importantes y en su travesía por el Magdalena, rumbo al exilio, tuvo algunas manifestaciones de un estado depresivo. Al llegar a Santa Marta enfermó de tuberculosis, con una diseminación de su dolencia que al parecer llegó a sus meninges con una intensidad que acabó con su vida. Hoy, los conceptos de la psiconeuroinmunología, han demostrado una estrecha correlación entre los estados de inmunodepresión y la aparición de la tuberculosis^{23,25}.

Con respecto a la morbilidad materna y perinatal, desde hace varias décadas se han asociado las infecciones con ella; principalmente la urinaria y la cervico-vaginal tienen que ver con el parto prematuro; a su vez la morbilidad perinatal se asocia con la infección periodontal. Nuestro grupo ha reportado la preeclampsia asociada con la enfermedad periodontal²⁷. La infección periodontal está constituida por bacterias gramnegativas y anaerobios con un marcado efecto proinflamatorio^{28,29}, lo cual creemos está mediado por un incremento en la proteína c reactiva, una de las vías que se han aceptado para producir disfunción endotelial y la enfermedad³⁰. La porphyromona gingivalis puede aumentar la producción de IL- β 1 y TNF- α por los macrófagos en sujetos sometidos a estrés³¹. Como se sabe, esta bacteria se asocia con la enfermedad periodontal. La preeclampsia es propia de la especie humana; sin embargo, se ha reproducido la enfermedad en animales gestantes sometidos a estrés³². Hace dos décadas reportamos cómo el estrés en la mujer embarazada es capaz de reducir su respuesta inmune celular lo cual puede facilitar la gravedad de las infecciones con aumento del riesgo para preeclampsia³³. Las proteínas de la saliva juegan un papel importante en la regulación de la microflora oral que aumenta la

adherencia y co-adherencia de las bacterias a la mucosa, el primer paso para la infección oral. Se sabe que el estrés produce cambios en las características de las glándulas salivares y de la mucosa, lo cual facilita la enfermedad periodontal³⁴. La inmunoglobulina tipo A presente en la saliva es el guardián inmunológico para evitar la infección periodontal que se reduce significativamente por efecto del estrés³⁵.

Como estrategia para antagonizar el estrés organizado se ha sugerido contar con una buena red social de apoyo; sin embargo, cuando esta es muy grande se aumenta el riesgo de tener conflictos sociales y por tanto de contraer enfermedades infecciosas³⁶. Tener una red de amigos moderada influye positivamente sobre el funcionamiento del sistema inmunológico³⁷. El ejercicio extremo induce lesión tisular muscular y genera una cascada de citocinas proinflamatorias. Para un buen funcionamiento del sistema inmunológico es recomendable una actividad física regular, un buen uso del tiempo libre y una adecuada atención de la familia^{13,37}. La actividad física, como antagonista del estrés organizado, disminuye el riesgo de infecciones respiratorias³⁸. Se conoce que personas altamente estresadas se benefician más de la actividad física que aquellas no estresadas³⁸.

De acuerdo con el estado del arte hay conexión entre el estrés psicológico, la respuesta inmune y la susceptibilidad a las infecciones. En los pacientes con infecciones ambulatorias refractarias al tratamiento médico o con infecciones recurrentes hay que pensar en factores que deprimen la respuesta inmunológica tales como la anemia, la desnutrición, la obesidad y el estrés psicosocial crónico no compensado, problemas muy frecuentes en la población, especialmente en países en vías de desarrollo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Yang EV, Glaser R. Stress-induced immunomodulation: impact on immune defenses against infectious disease. *Biomed Pharmacother* 2000; 54 (5): 245-50.
2. Mersland AL, Bachen EA, Cohen S, Rabin B, Manuck SB. Stress, immune reactivity and susceptibility to infectious disease. *Physiol Behav* 2002; 77: 711-6.
3. Avitsur R, Padgett DA, Sheridan JF. Social interactions, stress, and immunity. *Neurol Clin* 2006; 24:483-91.

4. Schneiderman N, Ironson G, Siegel SD. Stress and health: psychological, behavioral, and biological determinants. *Annu Rev Clin Psychol.* 2005; 1: 607-28.
- 5.. Rook GAW, Hernández-Pando R. The pathogenesis of tuberculosis. *Annu Rev Microbiol* 1996;50: 259-284.
6. Yamamura M, Uyemura K, Deans RJ, *et al.* Defining protective response to pathogens: cytokine profiles in leprosy lesions. *Science* 1991; 254: 277-282.
7. Fitzgerald TJ. The Th1/Th2-like switch in syphilitic infection: is it detrimental? *Infect Immunol* 1992; 60: 3475-3479.
8. Heinzel FP, Sadick MD, Holaday BJ, *et al.* Reciprocal expression of interferon-gamma or interleukin 4 during resolution or progression of murine leishmaniasis. *J Exp Med* 1989; 169: 59-72.
9. Monroy FP. Cold stress-induced modulation of inflammatory responses and intracerebral cytokine mRNA expression in acute murine toxoplasmosis. *J Parasitol* 1999; 85: 878-883.
10. Mehta SK, Stowe RP, Feiveson AH, Tying ST, Pierson DL. Reactivation and shedding of cytomegalovirus in astronauts during spaceflight. *J Infect Dis* 2000; 6: 1761-1767.
11. Bonneau RH, Brehm MA, Kern AM. The impact of psychological stress on the efficacy of antiviral-adoptive immunotherapy in an immunocompromised host. *J Neuroimmunol* 1997; 2: 19-33.
12. Godbout JP, Glaser R. Stress-induced immune dysregulation: implications for wound healing, infectious disease and cancer. *J Neuroimmune Pharmacol* 2006; 1 (4):421-7.
13. McLean SA, Clauw DJ. Predicting chronic symptoms after an acute “stressor” lessons learned from three medical conditions. *Med Hypotheses* 2004; 63(4):653-8.
14. Hanke M, Bailey M, Powell N, Stiner L, Sheridan J. Beta-2 adrenergic blockade decreases the immunomodulatory effects of social disruption stress. Abstract. Pp 41. The annual meeting of the Psychoneuroimmunology Research Society. Madison, WI,USA 2008.
15. Dairaghi DJ, Greaves DR, Schall TD. Abduction of chemoquines elements by herpes viruses. *Sem Virol* 1998; 8: 377-385.
16. Choi JK Means RE, Damania B, *et al.* Molecular piracy of sarcoma Kaposi's associated herpes virus. *Cytok Grow Fact Rev* 2001; 12: 24-27.
17. Heis LJ, Hinde SL. Susceptibility of cytomegalovirus infection may be dependent of cytokine production by the host. *J Inv Med* 2001; 49: 5-16.
18. Rook G. Th1-Th2 switch and loss of CD4 cells in chronic infections; an immunoenocrinological hypothesis not exclusive to VIH. *Immunol Today* 1997; 14: 568-569.

19. Howland LC, Gortmaker SL, Mofenson LM, *et al.* Effects of negative life events on immunosuppression in children and youth infected by the human immunodeficiency virus type 1. *Pediatrics* 2000; 106: 540-546.
20. Hecht F, Epel E, Moran P, Acree M, Carrico A, Deeks S, Sinclair E *et al.* Cortisol may influence HIV progression via effects on T-cell activation and CCR5. Abstract. Page 42. 15th Annual meeting The psychoneuroimmunology research society. Madison, WI, USA, 2008.
21. Doetze A, Satoquina J, Burchard G, *et al.* Antigen-specific cellular hyporesponsiveness in a chronic human helminth infection is mediated by Th3/tr1-type cytokines IL-10 and transforming growth factor but not by a Th1 to Th2 shift. *Intern Immunol* 2000; 12: 623-630.
22. Ishiagami T. The influence of psychic acts on the progress of pulmonary tuberculosis. *Am Rev TBC* 1919; 2: 470-484.
23. Clarke ERJr, Zahn DW, Holmes TH. The relationship of stress, adrenocortical function, and tuberculosis. *Am Rev Tuberc* 1954; 69: 351-359.
24. Restrepo A, Ramírez A, Ulloa A, *et al.* Factores psicosociales y tuberculosis pulmonar en pacientes de bajo nivel socioeconómico. *Av Med Soc* 1994; 4: 34-37.
25. Pérez-Guzmán C, Vargas MH, Torres Cruz A, Villarreal-Velarde H. Does aging modify tuberculosis? A review. *Chest* 2001; 116: 961.
26. Curry J, Bailey M, Bringardner B, Hunter m, Sheridan J, Marsh C. Social disruption enhances lung inflammation Abstract. Page 34. 15th Annual meeting The psychoneuroimmunology research society. Madison, WI, USA, 2008.
27. Herrera JA, Chaudhuri G., C, López-Jaramillo P. Is infection a major risk to preeclampsia? *Hypoth Med* 2001; 57: 3, 393-7.
28. Conde-Agudelo A, Villar J, Lindheimer M. Maternal infection and risk of preeclampsia: systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 198:7-22.
29. Contreras A, Herrera JA, Soto JE, Arce RM, Jaramillo A, Botero JE. Periodontitis is associated with preeclampsia in pregnant women: A case-control study. *J Periodont* 2006; 77:182-88.
30. Herrera JA, Parra B, Herrera E, Arce R, López- Jaramillo P, Contreras A. Periodontal disease severity is related to high levels of C-reactive protein in preeclampsia. *J Hypert* 2007 25(7):1459-1464.
31. Bailey M, Kinsey S, Allen R, Padgett D, Sheridan J. Repeated social defeat increases cytokine production by porphyromona gingivalis LPS-stimulated macrophages. Abstract. Page 27. 15th Annual meeting The psychoneuroimmunology research society. Madison, WI, USA, 2008.
32. Takiuti NH, Kahhale S, Zugaib M. Stress in pregnancy: a new Wistar rat model for human preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186:544-50.

33. Herrera JA, Alvarado JP & Martinez JE. The psychosocial environment and the cellular immunity in the pregnant patient. *Stress Med* 1988; 4: 49-57.
34. Bosch JA, Turkenburg M, NAZMI k, Veerman EC, de Geus EJ, Nieuw Amerongen AV. Stress as a determinant of saliva-mediated adherence and coadherence of oral and nonoral microorganisms. *Psychosom Med* 2003 65 (4): 604-12.
35. Teeuw W, Bosch JA, Veerman EC, Amerongen AV. Neuroendocrine regulation of salivary IgA synthesis and secretion: implications for oral health. *Biol Chem* 2004 ; 385 (12): 1137-46.
36. Segerstrom SC. Social networks and immunosuppression during stress: relationship conflict or energy conservation? *Brain Behav Immun* 2008; 22:279-84.
37. Pedersen BK, Hoffman-Goetz L. Exercise and immune sytem: regulation, integration, and adaptation. *Physiol Rev* 200; 80:1055-81.
38. Fondell E. , Johansson AL, Lagerros IT, Sundberg CJ, Lekander M, Bälter O *et al.* The effect of physical activity and chronic stress on self-reported upper respiratory tract infection. Abstract. Page 37. 15th Annual meeting The psychoneuroimmunology research society. Madison, WI, USA, 2008.

**PÁGINA EN BLANCO
EN LA EDICIÓN IMPRESA**

CAPÍTULO VI

ENFERMEDADES AUTOINMUNES Y ESTRÉS

Julián A. Herrera, M.D.

Julio C. Klínger, M.D.

La etiología de las enfermedades autoinmunes es multifactorial, genética, ambiental, hormonal y con factores inmunológicos asociados en su desarrollo. Los factores disparadores de las enfermedades autoinmunes son desconocidos en el 50% de los pacientes y en el 80% de ellos mostraban altos niveles de estrés previo al desarrollo de la enfermedad, con el agravante de que cuando se presenta la enfermedad se produce estrés y se crea un círculo vicioso¹. Algunos autores consideran que la fiebre estimula el sistema inmunológico y contribuye a evitar las enfermedades autoinmunes; sin embargo, este concepto no se ha documentado completamente.

El estrés en las enfermedades autoinmunes es extremadamente complejo porque en algunas exacerba los síntomas y en otras los mejora. Algunos autores piensan que la asociación entre el estrés y las enfermedades autoinmunes es circunstancial, sin embargo, se acepta que el estrés está asociado con autoinmunidad en personas genéticamente predispuestas².

Varias entidades autoinmunes cursan con alteraciones en las citocinas, en especial en el paradigma TH1, TH2 y en la relación IL-12, TNF- α / IL-10. Por ejemplo, la artritis reumatoidea (AR), la esclerosis múltiple (EM), la diabetes mellitus (DM) tipo I, la enfermedad tiroidea autoinmune (ETA) y la enfermedad de Chron, cursan con exceso de función TH1,

Cuadro 6.1. Alteraciones inmunológicas en las enfermedades autoinmunes

1. Niveles elevados de citocinas Th1	Artritis reumatoidea
	Esclerosis múltiple
	Diabetes mellitus tipo I
	Tiroiditis de Hashimoto
	Enfermedad de Chron
2. Niveles elevados de citocinas Th2	Lupus eritematoso sistémico
	Enfermedad de Graves
3. Embarazo y enfermedades autoinmunes	Mejora la artritis reumatoidea
	Empeora el lupus eritematoso sistémico
	El sistema de estrés se encuentra hiperactivo en el tercer trimestre del embarazo acompañado de niveles altos de cortisol.

mientras que el lupus eritematoso sistémico (LES) se asocia con niveles elevados de citocinas TH2. El porqué de esta polarización inmune contrastante en las diferentes enfermedades autoinmunes, se está aclarando en las investigaciones del sistema hipotálamo/hipófisis/adrenal en animales de experimentación correlacionados con observaciones clínicas en humanos³. El sistema de estrés se encuentra hiperactivo en el tercer trimestre del embarazo acompañado de niveles altos de cortisol lo cual mejora las enfermedades TH1 (artritis reumatoidea), posiblemente por reducción de IL-12 y potenciación de las citocinas antiinflamatorias IL-4 y IL-10; por esos mismos mecanismos el lupus eritematoso sistémico puede empeorar en embarazo y estrés; lo que se comprueba en murinos con un sistema de estrés hiperactivo que son resistentes a la inducción experimental de enfermedades TH1 como la encefalitis alérgica experimental, e inversamente las ratas Lewis que tienen un sistema hipoactivo son extremadamente fáciles para la inducción experimental de enfermedades mediadas por citocinas TH1, similar a lo que ocurre en humanos con sistemas de estrés hipoactivos².

Sorprendentemente los estados hipo e hiperactivos del eje de estrés son abundantes en medicina clínica humana⁴, los estados hipoactivos son el posparto inmediato, la suspensión de terapia corticoidea, la enfermedad de Addison, el síndrome de fatiga crónica, la depresión atípica bipolar,

el síndrome postraumático que lo tiene hipoactivo pero muy sensible, la suspensión de nicotina, la tensión premenstrual, los días siguientes a la solución a problemas estresantes, todos ellos potencialmente inducen enfermedades TH1. Los sistemas de estrés hiperactivos se observan en estrés crónico, depresión y melancolía, hiporexia nerviosa, alcoholismo y síndrome de abstinencia, embarazo en el primer trimestre, DM tipo I y II, síndrome de Cushing, hipotiroidismo, desnutrición, ejercicio exagerado.

Durante el estrés la activación del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal incrementa la secreción de glucocorticoides y catecolaminas. Las hormonas liberadas durante el estrés hacen inmunodesviación de TH1 a TH2 lo cual deprime la inmunidad celular y potencia la inmunidad humoral. La enfermedad tiroidea autoinmune es clínicamente expresada como la tiroiditis de Hashimoto y sus variantes (tiroiditis posparto o esporádica) o como enfermedad de Graves. En la enfermedad tiroidea autoinmune hay un predominio TH1 lo cual promueve vías de apoptosis sobre las células tiroideas foliculares y lleva a tiroiditis de Hashimoto y destrucción celular. Por su parte, el predominio TH2 puede inducir linfocitos B específicos para producir anticuerpos contra los receptores de la TSH y causa enfermedad de Graves⁵. La mayor evidencia epidemiológica establece una asociación entre estrés y enfermedad de Graves, en la cual su presencia afecta su curso clínico sin que se haya podido demostrar relaciones de causalidad. Hay poca evidencia de asociación entre estrés y enfermedad de Hashimoto, sin embargo hay un incremento de la tiroiditis en el postparto que se piensa pueda ser por efecto de los cambios inmunológicos del embarazo al postparto.

En estudios retrospectivos los eventos de cambio de vida en niños han sido reportados asociados con procesos de autoinmunidad previos al desarrollo de diabetes tipo I. Los padres de 4.400 niños fueron evaluados psicosocialmente desde el nacimiento y durante el primer año de vida del niño con titulación de autoanticuerpos para fosfato de tirosina en el grupo de estudio⁶ y anticuerpos contra toxoide tetánico en el grupo control de pacientes no diabéticos. Los altos niveles de estrés en los padres (OR= 1.8 IC 95% 1.2-2.9), las experiencias de eventos importantes de cambio de vida (OR= 2.3 IC 95% 1.3-4.0), el origen foráneo de la madre (OR= 2.1 IC 95% 1.3-3.3) y el bajo nivel de educación del padre (OR= 1.6 CI 95% 1.1-2.3) fueron asociados con diabetes y autoinmunidad, independiente de la historia familiar de la enfermedad⁶. Los resultados de este estudio prospectivo establecieron que el estrés familiar parece estar involucrado

en la inducción o progresión de la diabetes relacionada con procesos de autoinmunidad durante el primer año de vida del niño⁶.

El vitíligo es una despigmentación de la piel, de origen autoinmune, la cual afecta a un considerable número de personas y no se ha desarrollado una modalidad terapéutica completamente efectiva debido en parte a que no se conoce su causa exacta⁷. Se sabe que la pérdida del pigmento de la piel se debe a una disminución de los melanocitos acompañada de una infiltración de linfocitos T. Los mayores avances terapéuticos se basan en neutralizar la respuesta proinflamatoria de los antígenos específicos de melanocitos. Una investigación en melanoma ha observado que los melanocitos normales pueden ser inmunogénicos. Parece ser que proteínas liberadas por estrés se asocian con el evento efector de las células T en los procesos de autoinmunidad. Sin embargo, hace falta más investigación para conocer en detalle las funciones efectoras de las células T y el efecto de estas proteínas sobre la despigmentación de la piel.

El síndrome de Sjögerin ha sido asociado a fenómenos de autoinmunidad. En un estudio que incluyó 47 pacientes con esta enfermedad, se compararon 35 pacientes con linfoma y 120 sujetos normales⁸. Ambas patologías se encontraban en el primer año de su diagnóstico. Todos los pacientes incluidos en el estudio completaron una encuesta sociodemográfica con evaluación de eventos de estrés y apoyo social previo al desarrollo de la enfermedad. El análisis multivariado observó que altos niveles de estrés y bajos niveles de soporte social se asociaron con el síndrome de Sjögerin lo cual no fue considerado en pacientes con linfoma o en individuos clínicamente normales. La conclusión de este estudio es que la exposición a altos niveles de estrés sin un mecanismo adecuado de adaptación predispone al síndrome. Además, la ausencia de soporte social aumenta el riesgo relativo de desarrollar esta enfermedad⁷.

La investigación en psiconeuroinmunología durante las pasadas dos décadas ha concluido que el estrés induce cambios en la respuesta inmune, que la respuesta inmune se correlaciona con la personalidad y con psicopatología y que la conducta también condiciona la inmunidad⁸.

El desarrollo infantil favorece la maduración del sistema inmune, al igual los adultos mayores tienen una disminución fisiológica de la respuesta inmune lo cual se incrementa por efecto de los factores psicosociales⁹. Los métodos para llegar a esta conclusión han sido diferentes. Inicialmente se utilizaron métodos proliferativos *in vitro* y ensayos citolíticos. Posteriormente con cuantificación de poblaciones celulares, cuantificación de

citocinas e índices de reactivación de virus latentes. En principio, como todo campo nuevo de conocimiento, creó controversia acerca del efecto de los eventos psicosociales sobre la respuesta inmune, hoy en día ya se acepta por un creciente cuerpo de conocimiento y evidencia científica⁹.

El paso de los años modifica la presentación clínica y el curso de las enfermedades autoinmunes, puesto que la edad avanzada produce un efecto natural de reducción de la respuesta inmune al disminuir la expresión de los genes, lo cual resulta en anormalidades bioquímicas y en inmunodisfunción de células T. Esto explicaría la disminución en la respuesta a antígenos del mismo organismo, y por supuesto del curso de la enfermedad autoinmune¹⁰. La CD 8 de alguna manera regula la respuesta de autorreactividad CD4 hacia antígenos del propio organismo. La pérdida de la autorregulación y de la tolerancia se considera base de la autoinmunidad. Se piensa actualmente que el anciano, al tener una pérdida progresiva y natural de la respuesta de inmunidad celular, conjuntamente con una susceptibilidad genética y con factores de estrés psicosocial, favorece el desarrollo de las enfermedades autoinmunes¹⁰.

La primera enfermedad asociada con el estrés fue la artritis reumatoidea. Con los estudios de Solomon se observó que la personalidad se correlacionaba con la rapidez de progresión de esta enfermedad¹¹. La ansiedad y la depresión aumentan el dolor articular de estos pacientes, pues existe un mecanismo común¹². Los eventos de cambio en la vida de las personas liberan una gran cantidad de mediadores de estrés, los cuales disminuyen cuando los eventos de cambio son menores y por supuesto se producen cambios neuroendocrinos de menor intensidad¹³. En un estudio que incluyó 58 pacientes fue evaluado el estrés crónico interpersonal en 58 pacientes con artritis reumatoidea y se observó que el estrés alto interpersonal se correlaciona con un incremento significativo de IL6, reconocida citocina proinflamatoria, lo cual interfiere con el efecto terapéutico de los glucocorticoides¹⁴. El entrenamiento en meditación durante dos meses, en pacientes con artritis reumatoidea activa no modificó el estado depresivo pero con cuatro semanas más de reforzamiento se redujeron en un 35% los pacientes con distrés y disminuyó significativamente el grado de actividad de la enfermedad¹⁵.

El lupus eritematoso sistémico es una enfermedad crónica impredecible, acompañada de una limitación funcional y un posible compromiso del sistema nervioso central que produce un considerable estrés psicosocial¹⁶. El impacto emocional de tener lupus eritematoso sistémico hace que los

pacientes sientan miedo por el tratamiento, dolor por tener la enfermedad e incertidumbre por el pronóstico a largo plazo. Los efectos colaterales del tratamiento médico hacen que el paciente no se sienta bien. Un estudio prospectivo evaluó si dos horas y media semanales de apoyo psicosocial en grupo modificaban esta inadecuada percepción que tenían los pacientes acerca de su enfermedad y de alguna manera su estrés psicosocial mostraba resultados positivos¹⁷. La intervención terapéutica de la enfermedad debería reducir el estrés psicológico para mejorar la calidad de vida de los pacientes y moderar la evolución de la enfermedad¹⁶.

Con el continuo incremento de los conocimientos en psiconeuroinmunología es más evidente el efecto negativo del estrés sobre el desarrollo de las enfermedades autoinmunes, lo cual es importante para los profesionales que trabajan en la intervención anticipada de los riesgos, sobre todo en la atención primaria. El tratamiento de las enfermedades autoinmunes debería incluir el manejo del estrés implícito en la enfermedad, para prevenir desbalances inmunes relacionados con él.

La educación a los pacientes acerca de los diferentes cambios inmunológicos que produce el estrés sobre el curso de su enfermedad es importante para la promoción de la salud y es útil para que el paciente modifique su estilo de vida¹.

BIBLIOGRAFÍA

1. Stojanovich L, Marisavljevich D. Stress as trigger of autoimmune disease. *Autoimmun Rev* 2008; 7: 209-13.
2. Mizokami T, Wu Li A, El-Kaissi S, Wall JR. Stress and thyroid autoimmunity. *Thyroid* 2004; 14:104.
3. Elenkov IJ, Papanicolaou DA, Wilder RL, *et al*. Modulatory effects of glucocorticoids and catecholamines on human interleukin-12 and interleukin-10 production: clinical implications. *Proc Assoc Am Phys* 1996; 5: 374-381.
4. Evengard B, Schacterle RS, Komaroff AL. Chronic fatigue syndrome: New insights and old ignorance. *J Intern Med* 1999; 246: 45-49.
5. Tsatsoulis A. The role of stress in the clinical expression of thyroid autoimmunity. *Ann N Y Acad Sci* 2006; 1088:382-95.

6. Sepa A, Wahlberg J, Vaarala O, Frodi A, Ludvigsson J. Psychosocial stress may induce diabetes-related autoimmunity in infancy. *Diabetes Care* 2005; 28:290-5.
7. Le Poole IC, Wańkowicks-Kalińska A, van den Wijngaard RM, Nickoloff BJ, Das PK. Autoimmune aspects of depigmentation in vitiligo. *J Investig Dermatol Symp Proc* 2004; 9:68-72.
8. Kraiskos D, Mavragani CP, Makaroni S, Zinzaras E, Voulgarelis M, Rabavilas A. Stress, coping strategies and social support in patients with primary Sjögren's syndrome prior to disease onset: a retrospective case control study. *Ann Rheum Dis* 2008; February 14.
9. Coe CL, Laudenslager ML. Psychosocial influences on immunity, including effects on immune maturation and senescence. *Brain Behav Immun* 2007; 21:1000-8.
10. Kammer Gm, Mishra N. Systemic lupus erythematosus in the elderly. *Rheum Dis Clin North Am* 2000; 26:475-92.
11. Moosh RH, Solomon GK. Personality correlates of the rapidity of progression of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1964; 23: 145-51.
12. Smith BW, Zautra AJ. The effects of anxiety and depression on weekly pain in women with arthritis. *Pain* 2008; February 18.
13. Cutolo M, Starub R. Stress as a risk factor in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Neuroimmunomodulation* 2006; 13: 277-82.
14. Davis MC, Zautra AJ, Younger J, Motivala SJ, Attrep J, Irwin MR. Chronic stress and regulation of cellular markers of inflammation in rheumatoid arthritis: implications for fatigue. *Brain Behav Immun* 2008; 22:24-32.
15. Pradhan EK, Baumgarten M, Langenberg P, Handwerger B, Gilpin AK, Magyari T *et al*. Effect of mindfulness-based stress reduction in rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Rheum* 2007; 57: 1134-42.
16. Bricou O, Taïb O, Baubet T, Gal B, Guillevin L, Moro MR. Stress and coping strategies in systemic lupus erythematosus: a review. *Neuroimmunomodulation* 2006; 13:283-93.
17. Ng P, Chan W. Group psychosocial program for enhancing psychological well-being of people with systemic lupus erythematosus. *J Soc Work Disabil Rehabil* 2007; 6:75-87.

**PÁGINA EN BLANCO
EN LA EDICIÓN IMPRESA**

CAPÍTULO VII

ALERGIAS Y ESTRÉS

Jorge Oswaldo Castro, M.D.

En las últimas décadas con los avances científicos logrados se ha ampliado más el entendimiento del sistema inmune y con ello un discernimiento de la patogénesis de las enfermedades alérgicas y el asma. Igualmente se han desarrollado medidas terapéuticas novedosas en la búsqueda de un mejor control de la enfermedad alérgica.

El caso particular del asma muestra que es una enfermedad compleja. Aunque haya una restauración permanente de la función pulmonar como resultado de una simple acción terapéutica, no se vislumbra inmediatamente su curación debido a la interacción de varios obstáculos fundamentales. Se sabe que el asma no es una enfermedad, es un síndrome, en ella no hay un simple gen involucrado, las causas precipitantes del asma son diversas e incluso en ocasiones no son claramente identificables y por lo tanto requiere diferentes terapias¹. Otro paradigma conceptual es el caso de pacientes que tienen alergia y no tienen asma y en cambio muchos pacientes tienen asma, pero no tienen alergia².

Otras entidades alérgicas se presentan con mayor complejidad desde el punto de vista etiológico, clínico y terapéutico, más a la luz de los nuevos conceptos que involucran directamente el sistema nervioso central y pro-

ducen variaciones notables en cada aspecto del comportamiento de este síndrome alérgico.

El estrés psicológico, un estímulo cardinal del sistema nervioso central, emerge como una variable fundamental no solo de estas condiciones alérgicas, sino de otros problemas médicos como hipertensión arterial, dolores crónicos, bradicardia, taquicardia, fiebre prolongada, infecciones, etc.³ El estrés crónico incrementa la susceptibilidad a enfermarse; sin embargo hay diferencias individuales importantes como respuesta al estrés.

La psiconeuroinmunología, estudia la relación bidireccional entre el cerebro, el comportamiento y el sistema inmune. Esta disciplina también se interesa en los efectos subsecuentes de la interacción, el desarrollo y la progresión de la enfermedad y cómo evoluciona la salud física. Osler, hace más de veinte años propuso la relación del asma y el sistema nervioso central; está la “hipótesis neurogénica”, postula la deficiencia de receptores adrenérgicos-, la hiperactividad parasimpática o ambas; menciona el verdadero papel de la estimulación neurológica y simpática en relación con la secreción de los mastocitos al conectar el sistema inmune, el sistema nervioso y el estrés².

RELACIÓN ENTRE EL SISTEMA INMUNE Y EL CEREBRO

La mayor influencia del cerebro sobre el sistema inmune es ejercida a través de una primera vía, el eje hipotálamo hipofisario. El hipotálamo ocupa un área pequeña del diencefalo y regula funciones vegetativas como el crecimiento, la reproducción, la función tiroidea, el apetito y el sueño. Está innervado densamente y conectado con el sistema límbico, involucrado a su vez con los procesos adaptativos, neuroendocrinos y respuestas emocionales al estrés. El hipotálamo es el vínculo eferente con el cerebro visceral; recibe información de la periferia, integra la información con el medio interno y ajusta ciertas funciones como la del sistema nervioso simpático y la secreción endocrina. El hipotálamo influye directamente con la hipófisis a través de una variedad de polipéptidos o “factores de secreción”, como el factor liberador de corticotropina (CRF), el cual regula la secreción de corticotropina (ACTH) desde el lóbulo anterior de la glándula hipofisaria. Otras hormonas de secreción hipotalámica, son la tirotropina, factor liberador de la hormona del crecimiento y el factor liberador de la hormona luteinizante. Estos factores liberadores inducen la

secreción de tirotropina, la hormona del crecimiento y la hormona luteinizante de la hipófisis anterior. Además, la somatostatina hipotalámica y la dopamina inhiben la secreción de hormona del crecimiento y prolactina, respectivamente⁴.

La evidencia de la conexión entre el sistema inmune y el sistema nervioso central se ha derivado de numerosos estudios. Al inducirse lesiones eléctricas en determinadas áreas del hipotálamo se producen alteraciones de la función del sistema inmune; estos efectos, facilitador e inhibidor, observados en post- hipofisectomía indican que la función hipofisaria media los efectos del hipotálamo. Lesiones en la hipófisis pueden inhibir o estimular ciertas funciones inmunes. El hecho básico es que el hipotálamo y la hipófisis pueden producir los dos efectos inmunosupresor o inmunoestimulador, con influencia hipotalámica; la hipófisis provee un fuerte mecanismo de control del sistema inmune en magnitud y duración⁵.

Nuevas evidencias de la interacción sistema nervioso central–sistema inmune provienen de la observación de que ciertos neurotransmisores, neuropéptidos y neurohormonas afectan la función del sistema inmune tanto *in vivo* como *in vitro*; gracias a receptores identificados para estas moléculas en linfocitos y macrófagos. Catecolaminas, norepinefrina, neuropéptido Y, opiodes endógenos como las encefalinas y endorfinas, lo mismo que adenosina y la adenosina 5' trifosfato, las cuales afectan directamente el sistema inmune. De la misma manera, otros neuropéptidos como el *péptido relacionado con el gen de la calcitonina*, somatostatina, péptido intestinal vasoactivo y la sustancia P, son secretados por otras fibras nerviosas dentro del tejido linfóide y de igual manera afecta la actividad del sistema inmune^{5,6}.

Las citocinas, a su turno, elaboradas por actividad de las células del sistema inmune, pueden alterar la actividad del eje hipotálamo hipofisiario y generar un mecanismo de retroalimentación negativo. Numerosos estudios han demostrado que el sistema nervioso simpático inerva ambas ramas del sistema, órganos inmunes primarios (timo, médula ósea) y órganos linfoides secundarios (ganglios linfáticos, bazo, placas de Peyer), lo cual indica que estímulos de variada naturaleza pueden ser transmitidos neurológicamente a los tejidos linfáticos, para conformar una segunda vía⁶; numerosos estudios sugieren que el sistema inmune podría ser acondicionable. Por ejemplo, acondicionar una respuesta de inmunosupresión ocurre cuando un estímulo sensorial es acompañado de una droga inmunosupresora;

ante una subsecuente exposición a un estímulo sensorial (condicionado), provoca una respuesta inmunosupresora⁴.

Una secuencia de eventos característicos se presenta, por ejemplo, cuando una persona es forzada a hablar en público, el sistema nervioso central es inducido a generar cambios en la frecuencia cardíaca y respiratoria, el tono vascular se altera, el peristaltismo intestinal se incrementa, todos estos cambios están dirigidos a que el individuo sobreviva al asalto estresante de hablar. De la misma forma, se ha propuesto que después de una lesión bacteriana o viral al huésped, también lleva al sistema nervioso central a inducir cambios en la actividad de las células del sistema inmune y aumenta la probabilidad de sobrevivencia. Se secreta norepinefrina de las terminaciones de las fibras nerviosas simpáticas después de reto antigénico; las células del sistema inmune expresan receptores específicos que ligan la norepinefrina. La estimulación de este receptor por la norepinefrina regula el nivel de actividad funcional de las células inmunes y la norepinefrina estimula los receptores adrenérgicos (R A), durante el proceso de una respuesta inmune y juega un papel clave en la prevención de enfermedades, el desarrollo y progresión de las mismas, en el caso que alguna alteración ocurriera en alguna parte de las vías de comunicación bidireccional⁶. *El sistema nervioso parasimpático inerva directamente las vías aéreas y la activación de este sistema se traduce en broncoconstricción y aumento de la secreción de moco.*

RESPUESTA DE HIPERSENSIBILIDAD TIPO I

Atopia es la producción exagerada de inmunoglobulina E, IgE, en respuesta a alérgenos del medio ambiente, se ha identificado esta IgE como un factor marcador a sufrir asma⁷. El asma alérgica, mediada por IgE, se caracteriza por la presencia de anticuerpos IgE en respuesta a los alérgenos del medio ambiente como los ácaros del polvo doméstico, la caspa de animales, los hongos y otros agentes. La IgE se une a los receptores de membrana de alta afinidad (Fc RI), en células efectoras como mastocitos y basófilos; después de una subsecuente exposición al mismo alérgeno se inicia una cascada inflamatoria por la liberación de mediadores proinflamatorios, los cuales explican los fenómenos de las fases aguda y tardía.

La molécula de IgE está conformada por una porción llamada fragmento antígeno - ligador F (ab) y un fragmento cristalizable Fc. La región F

(ab) liga una porción específica del alérgeno o epítopo, mientras que la porción Fc se une a un receptor específico en la membrana de la célula efectora llamado Fc RI. El Fc RI consiste en un polipéptido de 4 cadenas,

2. La cadena α liga los cinco aminoácidos del dominio C3 de la porción Fc de la IgE, de tal forma que expone explícitamente la porción que liga al alérgeno hacia arriba⁸.

Al conformarse el complejo alérgeno – IgE-Fc RI, en el mastocito, sufre activación, se genera la liberación de mediadores pro-inflamatorios previamente formados y otros nuevos mediadores y que incluye citocinas, histamina, interleucinas, leucotrienos, prostaglandinas, tromboxanos. La liberación de IL-4, IL-13 (incrementa la síntesis de IgE), IL-5 (incrementa el reclutamiento endotelial y tisular de eosinófilos), contribuye con la respuesta inflamatoria crónica de las vías aéreas. La IgE regula el receptor Fc RI en los mastocitos y basófilos; esta autorregulación de la expresión del receptor Fc RI en presencia de altas concentraciones de IgE, repercute en una estimulación de los mastocitos y en liberación de mediadores a concentraciones bajas de alérgenos⁹.

El Fc RI se expresa sobre las células dendríticas que al ligar la IgE aumenta la captación de alérgenos y su presentación respectiva al linfocito CD4, lo cual conduce a un aumento de la proliferación de linfocitos T y a diferenciación y activación de eosinófilos¹⁰.

El precursor de las células dendríticas (pCD1) emerge como agente clave en la presentación del alérgeno a los linfocitos de las vías aéreas y promueve la diferenciación de las células T hacia células Th1 y Th2 por las subpoblaciones pDC1 y pDC2, respectivamente. Estas células pDC se hallan en sangre periférica, que en sus estadios iniciales de desarrollo y según los estímulos inmunológicos se desplazan a los tejidos y diferenciarse a células dendríticas maduras¹¹.

Mosman y colaboradores, 1988, identificaron, en ratones, dos subpoblaciones de linfocitos CD4 ayudadoras (Th), posteriormente denominadas Th1y Th2 con base en las diferentes citocinas que secretan y vinculan a estas subpoblaciones en un papel determinante en la respuesta inflamatoria alérgica. Las citocinas producidas por las células Th2 son la IL-3, IL-4, IL-5 e IL-13; las citocinas del perfil Th1 son IL-10, INF- γ , mientras que la IL-12, factor estimulante de colonias granulocíticas-macrofagico (GM-CSF), son producidas por ambas subpoblaciones. Las células Th2 que se han aislado de las mucosas de las vías aéreas de pacientes con asma

alérgica, regulan y deprimen la acción de las células Th1 y la secreción de INF- γ , de esta dinámica surge la respuesta inflamatoria alérgica del asma.

En el proceso de activación celular, el linfocito T *naïve*, requiere de dos señales directas: la vía del receptor de la célula T CD4 y el antígeno (epitope-alérgico) unido al CMH-II de la célula presentadora; la otra vía co-estimuladora, involucra a la familia de las moléculas B7 (CD80) que se une a la molécula CD28 del linfocito T². La molécula CD28 en el linfocito T posee dos ligandos principales: B7.1 que inhibe la activación de los linfocitos Th2 y la B7.2, que induce la activación de linfocitos T y diferenciación a células Th2. Una tercera señal se procesa posteriormente cuando los linfocitos CD4 expresan la molécula proteica cuatro asociada a linfocitos T citotóxicos (CTLA-4) que liga la molécula B7 (CD80); actúa como un regulador negativo de la función de las células T e inhibe la diferenciación Th2.

Existen múltiples factores que influyen en la regulación, reclutamiento y función efectora de las células Th2. El reclutamiento de las células CD4 Th2 es dependiente de la expresión de receptores para quimocinas, CC. Las células Th2 expresan receptores CCR3 (ligando exotoxina, RANTES, MCP-3, 4), CCR4 (MDC/TARC), CCR8 (I-309) y CRTh2 (PGD2). IL-16 ligando de CD4, también funciona como factor quimiotáctico específico. La regulación de las citocinas efectoras Th2 es dependiente de citocinas que favorecen el perfil Th2 (IL-4 e IL-25) y sus respectivos factores de transcripción, GATA-3, STAT-6 y c-maf; mientras la regulación negativa ocurre a través de las citocinas que favorecen el perfil Th1 (IL-12, IL-18, IL-23 e IL-27),

MECANISMOS CELULARES Y MOLECULARES DE LA PSICONEUROINMUNOLOGÍA Y SU RELACIÓN CON ALERGIAS

La conexión entre estrés psicológico y las reacciones inmunes de hipersensibilidad permanece sin ser clarificada plenamente. El efecto del estrés sobre la inmunorregulación, que a su turno modula la respuesta de hipersensibilidad, el sistema endocrino, el sistema inmune, las citocinas, los neuropéptidos, la relación Th2 y otros mecanismos (estrés oxidativo, resistencia a GCS y disfunción intestinal) son todos los aspectos que interactúan por diferentes vías y que serán expuestos en su orden¹³.

El impacto sobre la función del sistema endocrino y la red inmune, del estrés agudo (desde unos minutos y menos de una hora) y el estrés

crónico (que persiste por días a meses), se concentra más en un proceso de disregulación del sistema inmune, que en un efecto inmunosupresor. Desde otro frente de apreciación, es posible que el aumento mundial de la prevalencia de la enfermedad alérgica en las últimas décadas, pueda estar relacionado con otros conceptos diferentes a la susceptibilidad genética, o a la exposición de microbios (teoría higienista) y en cambio tener en cuenta el estrés materno prolongado, asociado a niveles elevados y sostenidos del cortisol¹³.

La modificación endocrina inducida por el estrés puede alterar el desarrollo de una respuesta inmune en niños, y posteriormente incrementar la susceptibilidad a la alergia en individuos genéticamente predispuestos, ya que el cortisol materno atraviesa la placenta y, como se sabe, los GCS son inmunomoduladores muy potentes que regulan el balance Th1/Th2 dirigido a la respuesta Th2.

VÍAS NEUROENDOCRINAS DEL ESTRÉS QUE AFECTAN LA RESPUESTA INMUNE EN ENFERMEDAD ALÉRGICA

Neuropéptidos centrales. Particularmente la hormona secretora de corticoides o factor CRF/CRH, inicia una respuesta sistémica al estrés, por activación de vías neuroendocrinológicas como el sistema nervioso simpático, eje hipotálamo- hipofisiario y el sistema renina angiotensina,

Cuadro 7.1. Vías neuroendocrinas del estrés que afectan la respuesta inmune en enfermedad alérgica

1. Neuropéptidos del sistema nervioso central
2. Hormona secretora de corticotropina
3. Inervación neuroendocrina
4. Hormona adreocorticotropica (ACTH)
5. Glucocorticoides
6. Las catecolaminas

acompañadas de la secreción de las hormonas del estrés (catecolaminas, hormona del crecimiento, glucagón y renina).

Hormona secretora de corticotropina. CRF/CRH. Es una hormona polipeptídica y neurotransmisora involucrada primordialmente en las respuestas fisiológicas del estrés; una vez secretada desde el núcleo paraventricular del hipotálamo (NPV-H), actúa sobre la adenohipófisis y estimula la secreción de la hormona adrenocorticotropica, ACTH o *corticotropina* y otras sustancias biológicamente activas como -endorfinas. La arginina-

vasopresina, secretada por el núcleo PV, sinergiza con la CRF y estimula la secreción de ACTH. El estrés y la CRF influyen la respuesta inmune y estimulan la secreción de GCS, catecolaminas, citocinas e histamina, acompañado de sus efectos fármaco-fisiológicos característicos. El núcleo *propiomelanocortin* es directamente activado e inducen la analgesia que ocurre durante el estrés.

La *inervación neuroendocrina* relaciona el sistema del estrés con el sistema inmune, a través de *fibras simpáticas* que descienden del cerebro a los órganos linfoides. Fibras nerviosas simpático-noradrenérgicas y simpático post-ganglionares péptido Y inervan la musculatura y el parénquima de los órganos linfoides primarios (timo, médula ósea) y secundarios (nódulos linfáticos, bazo)⁶.

La *inervación noradrenérgica* de los órganos linfoides parece que tiene como células blanco los timocitos maduros e inmaduros, células epiteliales tímicas, linfocitos T, macrófagos, mastocitos, células plasmáticas y las células enterocromafínicas. La zona nodular y folicular de maduración de linfocitos B, está pobremente inervada por fibras noradrenérgicas. Los órganos linfoides reciben *inervación sensorial peptidoadrenérgica*, concentrada en el parénquima. Los neuropéptidos más característicos, presentes a altas concentraciones, son taquicininas, sustancia P, neurocinina A, péptido relacionado con el gen de la calcitonina y el péptido intestinal vasoactivo (VIP/PHI). Hay una coexistencia de las taquicininas con el receptor de los GCS (GCS-R) y la hidrolasa de tirosina con el neuropéptido Y. La secreción de neuropéptidos y norepinefrina juega un papel fundamental en el control del flujo sanguíneo a órganos linfoides y el tráfico de leucocitos dentro de los vasos⁶.

La *sustancia P* interviene en la activación de macrófagos y secreción de IL-6 y puede iniciar la degranulación de los mastocitos. El factor CRF/CRH también induce a los macrófagos en la producción de citocinas proinflamatorias como IL-1, IL-6 y FNT- e induce la degranulación de los mastocitos.

La *neurocinina SP* es un mediador central muy importante, pues controla la transición entre estrés agudo y crónico. La neurocinina SP inhibe la actividad basal del eje HHA al estrés agudo; actúa a través de un receptor central neurocinina -1, y reduce la duración de la respuesta al estrés. Los niveles de CRF/CRH se incrementan por el estrés, después de utilizar un antagonista del receptor de neurocinina-1. En modelos animales a los que se les ha inducido exacerbación estresante de la inflamación alérgica, las

vías aéreas responden con infiltración celular y reactividad local. Fue bloqueada al administrar el antagonista del receptor de la neurocinina- 1.

El eje hipotálamo hipófisis adrenal y el eje simpático- medula- adrenal, secretan las hormonas del estrés, epinefrina, norepinefrina y cortisol; la hipófisis secreta prolactina y hormona del crecimiento y los péptidos cerebrales melatonina, -endorfinas y encefalinas, sustancias que se ligan a receptores específicos en las células del sistema inmune y ejercen numerosos efectos reguladores en su activación, distribución y función. Por ejemplo, los linfocitos tienen receptores adrenérgicos a diferente densidad y sensibilidad que podrían afectar la respuesta al estrés entre las subpoblaciones celulares. Las células NK tienen de ambos receptores -adrenérgicos de alta densidad y afinidad alta, mientras que los linfocitos B tienen receptores de alta densidad pero de baja afinidad y los linfocitos T los tienen de baja densidad.

Los linfocitos periféricos pueden producir CRF/CRH e inducir proliferación de los linfocitos T y B. Estimulan la expresión de receptor de IL-2 (RIL-2), inhiben la producción de IL-1 e IL-6 por monocitos y alteran la permeabilidad vascular. La administración central de CRF/CRH se acompaña de disminución de la actividad de las células NK periféricas, lo que corrobora la gran sensibilidad de las células NK al estrés.

Los mastocitos son muy sensibles a ser activados al expresar receptores para CRF/CRH, en respuesta a una reacción cruzada con el receptor de la IgE, Fc RI, por ello secreta muchas de las citocinas y mediadores proinflamatorios. Como la piel es el órgano blanco de muchos mediadores del estrés, como CRF/CFH, ACTH, SP, cortisol, catecolaminas, prolactina, factor de crecimiento neurogénico, tales hallazgos podrían tener implicaciones en la fisiopatología y generar posibles cambios moleculares en dermatitis atópica, prurito neurogénico, urticaria o psoriasis, los cuales son exacerbados por el estrés¹⁶.

La *hormona adrenocorticotrópica*, ACTH conocida como *corticotropina*, es una hormona polipeptídica secretada por la adenohipófisis, por estímulo directo de CRF/CRH, a cumplir su función principal, estimular la glándula suprarrenal e inducir la secreción de esteroides adrenocorticales. Estos glucocorticoides influyen la circulación leucocitaria, induce una inmunosupresión de la inmunidad mediada por células y actúa directamente sobre la proliferación y la síntesis de IgM e IgE. Concentraciones bajas de ACTH pueden estimular la división celular de los linfocitos B y la síntesis de anticuerpos; pero a altas concentraciones los suprime e incluso

afecta la síntesis de citocinas. La ACTH posee un efecto citotóxico sobre las células NK¹⁷.

Los *glucocorticoides* (GCS) son hormonas del estrés muy importantes. Generan sus efectos, complejos, en respuesta endocrina, neuronal e inmune al unirse a su receptor de glucocorticoides (RG) citoplasmático. Hay dos subtipos de RG: receptor mineralocorticoide (RM), de alta afinidad, *tipo I* y otro de baja afinidad, receptor para glucocorticoides (GC) *tipo II*. Dadas las diferentes acciones de los RG y RM en el SNC, es importante conocer cómo es el tráfico de estos receptores entre el núcleo y el citoplasma; sus interacciones son reguladas por sus ligandos u otras moléculas que inducen actividad transcripcional. El receptor de alta afinidad RM es de control bajo, a niveles basales de cortisol circulante, mientras que el receptor de baja afinidad RG actúa durante los picos de cortisol en el ritmo circadiano y episodios de estrés¹⁵.

Casi todas las células inmunes expresan RG, con variaciones en el número por célula y podría ser un factor determinante en la respuesta a los esteroides. Los monocitos, por ejemplo, expresan el RG de alta densidad, mientras que los linfocitos expresan un nivel intermedio de RG. El timo expresa alta densidad de RG, por esta razón es muy sensible a los glucocorticoides. Hay numerosas células sensibles a los glucocorticoides, entre ellos eosinófilos, linfocitos T, células dendríticas y macrófagos¹⁵.

Los glucocorticoides inhiben la síntesis de citocinas proinflamatorias, como IL-12, FNT- , INF- , mientras que estimulan la producción de citocinas antiinflamatorias, como la IL-10. La IL-12 es un estimulador muy potente del INF- , que inhibe a su vez la producción linfocitaria de IL-4; al inhibir la IL-12 se vuelve un mecanismo primordial a través del cual los GCS afectan el balance Th1/Th2. Además, los glucocorticoides deprimen la expresión del receptor de IL-12 en las células T y NK.

Los glucocorticoides inhiben la activación de linfocitos T al bloquear la secreción de citocinas quimiotácticas, importantes en el reclutamiento y supervivencia celular, comprometidas en la inflamación alérgica. Los GCS afectan en una forma débil la secreción de especies reactivas del oxígeno y la proteína básica mayor por los eosinófilos; pero inhiben la acción del GM-CSF e IL-5 importantes en la división y supervivencia de los eosinófilos.

Los glucocorticoides inhiben la secreción de mediadores proinflamatorios de los macrófagos. Se ha demostrado sustancialmente que los glucocorticoides inhiben el tráfico de células del sistema inmune y es-

timulan la apoptosis de las mismas, limitan su accionar en la respuesta inflamatoria^{15,18}.

Las *catecolaminas* también son hormonas importantes del estrés que juegan un papel básico en la respuesta inmune. Receptores de catecolaminas se hallan en tejidos y células linfoides. Hay dos receptores acoplados a la proteína- G, son α y β adrenérgicos para la epinefrina (E) y norepinefrina (NE). Estos receptores se han detectado en linfocitos, macrófagos y neutrófilos. Las células NK tienen receptores β_2 - adrenérgicos de alta densidad, igual que los linfocitos B y las células T citotóxicas, activándolas, y los linfocitos Th1, pero no se expresan en células Th2. Las catecolaminas pueden direccionar hacia un fenotipo Th2. Las CA inhiben fuertemente la producción de IL-12 e incrementan la producción de IL-10 principalmente por monocitos. Las CA tiene acción directa en el tráfico y circulación de linfocitos; movilizan rápidamente células NK desde los depósitos periféricos, pero ante estrés crónico disminuye el número de linfocitos, especialmente células NK de la sangre periférica¹⁸.

Se enfatiza que el sistema inmune y el *sistema de estrés* están interrelacionados y el entendimiento del *complejo molecular y mecanismos celulares* de esta interrelación es fascinante, porque ofrece un campo de posibilidades terapéuticas y profilácticas en beneficio del paciente alérgico.

PATOGÉNESIS PSICONEUROINMUNOLÓGICA DEL ASMA

El asma es considerada una de las enfermedades sicosomáticas más auténticas. Freour y otros autores afirman que el asma es una entidad constituida por una secuencia de ataques alérgicos y por el ensamblaje de hechos que incluyen antecedentes y la personalidad del paciente; esto incluye trastornos fisiológicos y psicológicos¹⁹.

Un ataque de asma que ocurre en el contexto de hiperreactividad bronquial, es inducido por estímulos no inmunológicos o inflamación inmunológica (exposición intermitente o cuasipermanente con un alérgeno). La asociación de estrés psicológico y alergia es un ejemplo ilustrativo que resume mecanismos que conducen a la precipitación de un ataque de asma inducido por polen. Se ha demostrado que el estrés psicológico disminuye el umbral de la excitabilidad bronquial a la acetilcolina (Ach). Las cantidades de Ach liberadas después de un estímulo estresante muy intenso de orden psicológico, oscilan entre rangos de 1000 – 3000 μ gs, similar cantidad a la liberada después de un estímulo alérgico, mientras que en un estímulo

estresante leve o moderado (como la impaciencia o la agresión), la cantidad liberada varía entre 200 – 250 µgs. Similar situación ocurre cuando la Ach se libera luego de exposición a factores irritantes como ceniza o gases del medio ambiente. Con respecto a estrés moderado o agudo, observaciones clínicas en bebés que desarrollan respuesta inmune alérgica precozmente en su vida, muestran los efectos de las variaciones de los GC transcripcionales o postranscripcionales en la expresión de citocinas y otros mediadores inflamatorios. Estos niños, con predisposición genética a sufrir enfermedad alérgica acompañada de estrés inducido por niñeras, en etapas tempranas de la infancia, responden con niveles séricos aumentados de IgE, incremento en la producción de INF- e FNT. De igual manera, los índices de función pulmonar como FEV1 y FVC, son normales²⁰.

En resumen, la secuencia de eventos en un ataque de asma con estrés psicológico podría ser explicada por una descarga inmediata de Ach, secreción progresiva de neuropéptidos, especialmente compuestos broncoconstrictores (taquicinas: sustancia P, neurocinina A y B) siguientes a una hiperventilación e irritación de las terminaciones nerviosas no-mielinizadas tipo C, accesibles al contacto con el aire inspirado o de la lesión descamativa del epitelio. Deficiencia de respuesta -adrenérgica que resulta en una broncodilatación, inducida por la hiperventilación estresante; este concepto se ha demostrado al hallar niveles indetectables de epinefrina en orina en pacientes asmáticos sometidos a estrés, lo cual sugiere la existencia de un defecto adrenérgico en asma aguda¹⁹.

Otro mecanismo que opera directamente sobre la pared bronquial, como respuesta a la acción de neuromediadores sobre las células inflamatorias e indirectamente disminución de la resistencia a la infección, por reducción de la actividad de las células NK, reducción en la producción de anticuerpos, como la IgA secretora en saliva.

Hay que mencionar cambios neuroendocrinos seguidos por trastornos inmunes que incluyen una respuesta inflamatoria exagerada, infiltración celular aumentada seguida de la degranulación del mastocito por acción de la Ach y otros neuropéptidos, disminución de resistencia a la infección, especialmente de etiología viral, que se “beneficia” por la expresión incrementada de moléculas de adhesión, ICAM-1¹⁹.

Finalmente hay que mencionar el hipocortisolismo posterior a estrés prolongado, se presenta con una configuración de múltiples citocinas;

esta secreción baja de cortisol, se sostiene mientras perdure el estímulo estresante, lo que lleva a una situación patofisiológica y clínica más aguda.

PATOGÉNESIS PSICONEUROINMUNOLÓGICA DE LA RINITIS ALÉRGICA

Recordemos los postulados de Grinker de la asociación entre las emociones exageradas, hipersensibilidad olfatoria y congestión de la mucosa. La importancia de la rinitis alérgica ha trascendido no sólo porque puede precipitar un ataque de asma bronquial, que se asocia en un 50% de los niños alérgicos, sino que también la agrava e incrementa los índices de hospitalización. Johnson, Harrington y Perz en el 2004 diseñaron la Escala de Rinitis alérgica (ERA), tomando en consideración que la rinitis alérgica se ha relacionado con la conducta y desórdenes afectivos. El estudio demostró una excelente evidencia como instrumento médico y psicológico, especialmente para investigación de la relación entre síntomas de rinitis alérgica y otras condiciones psicológicas.

La rinitis alérgica como consecuencia de una respuesta inflamatoria alérgica puede ser exacerbada por una serie de estímulos inespecíficos que comprenden los psicológicos. La inflamación de la mucosa nasal que incluye vasodilatación, edema y secreción es consecuencia de una reacción de los mediadores inflamatorios. Un prototipo de estos agentes es la Sustancia P (SP), que en sujetos no alérgicos es autolimitado, no solo incrementa significativamente la IL-6, e IL-1 ; la misma sustancia, liberada como resultado de la irritación de las terminaciones nerviosas tipo C, en pacientes alérgicos con rinitis alérgica produce aumento de la permeabilidad vascular, incremento de los eosinófilos en el moco nasal y producción de IL-2-5, IL-1 e INF- .

Marshall, en el 2002, estudió los efectos de la rinitis alérgica estacional a la ambrosía en niveles de fatiga y humor y encontró cambios significativos en estas dos variables en un subgrupo de pacientes. El consideró, desde el punto de vista de la psiconeuroinmunología, que *las reacciones alérgicas generan cambios bioquímicos que afectan directamente el sistema nervioso central*. Un estudio de casos y controles de pacientes que acudían al servicio médico familiar de la Universidad del Valle con un cuadro agudo de rinitis alérgica o de asma y un grupo control sano. Se realizó evaluación de los factores estresantes tanto individual como familiarmente y se midieron las inmunoglobulinas plasmáticas (Ig A, IgE, Ig G). Como era de esperarse los niveles de Ig E cuadruplicaron los niveles en los pacientes

con rinitis alérgica y asma; el resto de inmunoglobulinas no mostró diferencias. Cuando se realizó el análisis multivariado se observó asociación entre la disfunción familiar (evaluada con el APGAR familiar), los altos niveles de IgE y la presencia de alergia aguda²⁰. Este estudio demostró la interacción entre el estrés familiar, la respuesta inmune en pacientes con cuadro alérgico agudo por rinitis y asma.

Hay suficiente número de publicaciones que demuestran crisis de rinitis alérgicas independientes de los estímulos alérgicos y enfatiza en los siguientes aspectos:

1. La inervación de la mucosa nasal es predominantemente fibras tipo C nociocéptivas sensoriales. Estas ingresan de las raíces nerviosas del nervio trigémino (V par craneal) que llega hasta centros cerebrales como el tálamo, corteza parietal, área somatoestésica; los mismos tipos de fibras inervan la parte posterior de la lengua, faringe superior, las amígdalas, la trompa de Eustaquio, el oído medio y hacen parte de las fibras eferentes del nervio glossofaríngeo (IX par craneal) que llegan a la porción posterior de tracto espinal del trigémino. Fibras eferentes de los centros cerebrales anteriores son fibras colinérgicas parasimpáticas que liberan los siguientes mediadores: Ach, péptido intestinal vasoactivo (PIV) y óxido nítrico formados por intervención de la óxido nítrico sintasa (ENO). Todos estos mediadores inducen vasodilatación, edema y aumento de la secreción de moco en la mucosa nasal^{19,21}.
2. Activación por irritación de terminaciones nociocéptivas, que pueden ser inducidas por estrés hiperventilatorio, puede llevar no solo a la transmisión de mensajes aferentes a centros cerebrales y generar reflejos axonales, que contribuyen a la liberación de la sustancia P, VIP y favorecen la congestión nasal y la secreción de la mucosa nasal. Estos mediadores, especialmente la sustancia P, producen degranulación del mastocito y liberan histamina y otros agentes, además estimula la agregación de células inflamatorias (especialmente eosinófilos) que perpetúan la inflamación de la fase aguda y crónica según su persistencia. Notable es la presentación de un círculo vicioso determinado por histamina, sustancia P, irritación de terminaciones nerviosas tipo C, que poseen receptores H1 y nueva liberación de sustancia P.

3. Se puede concluir las siguientes posibilidades de acción, bien sea un estímulo precipitante específico o inespecífico, donde el factor psicológico es muy importante en el inicio de la presentación de los síntomas cardinales como el estornudo, el prurito, la secreción nasal, edema de la mucosa nasal y obstrucción:
 - Liberación inespecífica de la histamina, a través de los receptores colinérgicos en los mastocitos, e indirectamente por irritación de los receptores nociceptivos y activación de reflejos axonales que liberan neuropéptidos, especialmente la sustancia P, que a su vez degranula los mastocitos.
 - Hiperventilación estresante (frecuentemente asociada a condiciones de ansiedad) e irritación mecánica del mismo receptor, además del reflejo axonal, generan liberación de neuropéptidos como la sustancia P, CGRP activa el centro del dolor en el cerebro, reflejos defensivos sistémicos, como el estornudo y reflejos colinérgicos simpáticos que median la secreción glandular de moco en la rinitis alérgica.
 - Reflejos condicionados precipitantes en asocio de estímulos visuales y otros estímulos, como olfatorios. Los reflejos condicionados más importantes son el desarrollo entre la respuesta al estrés mismo y síntomas nasales (prurito y la necesidad imperiosa de rascarse la nariz) que se vuelven un tic nervioso durante el estrés emocional²¹.

PATOGÉNESIS PSICONEUROINMUNE DE LA DERMATITIS ATÓPICA

La dermatitis atópica, conocida como eczema atópico, es una enfermedad crónica de la piel, caracterizada por recaídas frecuentes, piel seca y prurito muy intenso. Esta enfermedad puede estar relacionada con eventos genéticos del medio ambiente e inmunológicos; entre los alérgenos más comunes se encuentran polvo doméstico, alimentos, alérgenos de contacto y microorganismos.

La dermatitis atópica puede aparecer a cualquier edad, con leve predominio en la infancia (10%). Se estima que afecta alrededor del 2% al 10% de la población general. En los adultos, la dermatitis atópica tiende a ser más aguda y persistente, y determina una subpoblación de pacientes muy característicos. Otro hecho relevante es el grado de incapacidad que genera, manifestada en ausentismo laboral o escolar por las exacerbaciones. Como su fisiopatología se halla genéticamente determinada, no hay una medida curativa real y su manejo se concentra en evitar los factores

precipitantes, hidratación de la piel, reducir la inflamación de la piel y orientación psicológica²¹.

Mecanismos psiconeuroalergológicos en dermatitis atópica: La piel está densamente innervada. Hay numerosas vías que conectan el sistema nervioso central y la piel, además hay importantes conexiones del sistema nervioso central con el sistema inmune, determinantes en la mediación psicológica ante el estrés y la respuesta cutánea. Los dos sistemas neurovegetativos más importantes son el eje hipotálamo hipófisis adrenal y el sistema nervioso simpático. Alteraciones o disfunciones en estos sistemas y sus interacciones son considerados como posibles causas de las crisis y las recaídas en la dermatitis atópica.

Una relación plenamente identificada entre el estrés y la enfermedad de la piel son los aspectos conductuales, como muchos estudios lo han demostrado, el prurito es influenciado por estados depresivos o de irritación, al bajar el umbral del prurito incrementa la conducta de rascarse compulsivamente. La lesión mecánica causada por el rascado precipita la liberación de citocinas pro inflamatorias, las cuales agravan los síntomas de la piel y forman un clásico círculo vicioso²².

Se mencionó que la piel está densamente innervada en los pacientes con dermatitis atópica más de lo normal al compararse con personas sanas. Las fibras nerviosas liberan neuropéptidos que incluyen la sustancia P (SP), péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP) o el péptido intestinal vasoactivo (PIV), los cuales ejercen efectos biológicos importantes. Los niveles séricos de SP se han relacionado con la gravedad de la enfermedad, dándole un papel fundamental en el curso de la misma. En lesiones previas de la piel, al aplicársele sustancia P, provoca prurito muy intenso.

Con respecto a los mastocitos, son células bien conocidas en su compromiso con reacciones alérgicas y anafilácticas, pero investigaciones recientes las han involucrado en una serie de otras enfermedades inflamatorias. Una propuesta sobre la patogénesis de esta enfermedad involucra la activación de los mastocitos por la secreción local de CRH, o péptidos relacionados. Al administrar una combinación de un antagonista del receptor CRH e inhibidor de los mastocitos, podría ser una novedosa intervención terapéutica.

Los mastocitos se hallan aumentados en piel en pacientes con dermatitis atópica y crean mediadores fuera de la histamina, que producen prurito y tienen un efecto en la expresión del INF- γ . Hay producción elevada de prostaglandina E2 (PGE2) por los monocitos periféricos que a su vez inhiben la producción del INF- γ por las células CD4 que favorecen el dominio

de la respuesta Th2 e incrementan la producción de IgE por linfocitos B, aumento de la secreción de IL-4, IL-5 e IL-13. El escozor de la piel tiene relación directa con el número aumentado de mastocitos en la dermis, densidad aumentada de las fibras nerviosas PIV, una tendencia aumentada de fibras PS-positivas y disminución de las fibras CGRP.

Cambios de personalidad en los pacientes con dermatitis atópica son las quejas clínicas más frecuentes, incluso un concepto controversial habla del perfil de personalidad que caracteriza a los pacientes con dermatitis atópica. Se menciona conducta neurótica, compulsiva, maniática, ansiedad, agresividad y hostilidad. De la misma forma se dice que los pacientes con dermatitis atópica son inteligentes, suspicaces, tímidos, tensionados e inestables emocionalmente. La ansiedad es la característica más típica de los pacientes con dermatitis atópica. Pacientes que sufren dermatitis atópica desde el primer año de vida, cuando el ego no se ha configurado completamente, tienen significativamente más conflictos en sus relaciones. La percepción subjetiva de su desempeño varía notablemente, se ve seriamente comprometida por la apariencia de su piel²³.

NUEVAS PROPUESTAS

Estudios clínicos han demostrado la eficacia de modalidades alternas que modifican los estados de ánimo en el tratamiento de enfermedades alérgicas, agregando soporte adicional entre el vínculo que podría existir entre situaciones de estrés y la condición médica de base. Este campo trae como propuesta adicional la imperiosa necesidad de que los terapeutas dispongan de una actitud real hacia los pacientes: saber escuchar, saber proponer, saber dirimir.

CONCLUSIONES

Aunque el paradigma Th1/Th2 permanece como una dicotomía importante a ser considerada cuando se interpretan diferencias cuantitativas de la expresión de las citocinas en respuesta a estímulos del medio ambiente, como el estrés, se requiere examinar otros mecanismos nocivos, como la vía del estrés oxidativo, interacciones inmuno-neuronales, ampliar los rangos de las citocinas y neuropéptidos producidos por las células, dentro y fuera del sistema inmune, podría ser mejor delineado; *esta complejidad* se presenta al involucrarse al estrés a los procesos de sensibilización que

ocurren en el asma y otras alergias. El estrés psicológico se debe considerar como un contaminante social, que al ser percibido interrumpe una serie de vías fisiológicas, similar a como lo hacen los contaminantes del aire y otros tóxicos físicos que aumentan el riesgo de sufrir atopia. El estrés puede tener influencias independientes, como lo harían los alérgenos u otros agentes etiológicos, pero que al final convergen a través de vías y respuestas neuroinmunes, influenciando la evolución de los estados atópicos y su posible control²⁴.

BIBLIOGRAFÍA

1. Left AR. Future Directions in Asthma Therapy. *Chest* 1997;111:61S- 68S.
2. Left AR. Endogenous regulation on bronchomotor tone. *Ann Rev Respir Dis* 1998; 137:1198- 1216.
3. Caine R M. Psychological Influences in critical care: Perspectives from Psychoneuroimmunology. *Critical Care Nurse* 2003; 23: 60 -69.
4. Black P. Central Nervous-Immune System interactions: Psychoneuroendocrinology of stress and its immune consequences. *Antimicrob Agents Chemother.* 1994; 38: 1 -6.
5. Blalock J E. Molecular bases for bidirectional communication between the immune and neuroendocrine systems. *Physiol Rev* 1989; 69: 1- 32.
6. Kin N W. It takes nerve to tell T and B cells what to do. *J leukoc Biol.* 2006; 79: 1093 – 1114.
7. Left AR. Endogenous regulation on bronchomotor tone. *Ann Rev Respir Dis.* 1998; 137:1198- 1216.
8. Maurer D, Ebner C, Reininger B *et al.* The high affinity IgE receptor (Fc RI) mediates IgE-dependent allergen presentation. *J Immunolog* 1995; 154: 6285-6290.
9. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention. NIH Publication No 02-3659. Bethesda, National Institute of Health/National Heart, Lung and Blood Institute, 2005.
10. Stirlin RG, Chung KF. New immunological approaches and cytokines targets in asthma and allergy. *Eur Respir J* 2000; 16:1158-1174.
11. O'Byrne PM. Cytokines or their antagonists for the treatment of asthma. *Chest* 2006; 130: 244-250.

12. Larché M, Robinson DS, Barry A. The role of T lymphocytes in the pathogenesis of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111:450-463.
13. Von Hertzen LC. Maternal stress and T-cell differentiation of the developing immune system: possible implication for the development of asthma and atopia. *J Allergy Clin Immunol*. 2002; 109: 923 -928.
14. Wright RJ, Finn P, Contreras JP *et al*. Chronic caregiver stress and IgE expression, allergen-induced proliferation and cytokines profiles in a birth cohort predisposed to atopy. *J Allergy Clin Immunol* . 2004: 113: 1051 -1057.
15. Barnes PJ. Distribution of receptor targets in the lung. *Proceeding of the ATS*. 2004; 1: 345 – 351.
16. Sing LK, Pang X, Alexacos N, *et al*. Acute immobilization stress triggers skin mast cells degranulation via corticotropin releasing hormone neurotensin and substance P. *Brain Behav Immun* 1999; 13: 225 – 239.
17. Buckingham JC, John CD, Solito E. *et al*. Annexin 1, glucocorticoids and neuroendocrine- immune interface. *Ann NY Acad Sci*. 2006; 1088: 396- 409.
18. Chrousos GP. The stress response and immune function: Clinical implications. Neuroimmuno-modulation: perspectives at the new millennium. *Ann NY Acad Sci*. 2000; 917: 38 -67.
19. Iamandescu I B. Psychoneuroallergology. Ed. Amaltea Medical Publishing House, Bucuresti, 2007.
20. Herrera JA, Herrera S & Arévalo M. Stress and lamblasis in patients with respiratory allergic disease. *Stress Med* 1992; 8:105-110.
21. Griffin MJ and Chen E. Perceived control and Immune and Pulmonary outcomes in children with asthma. *Psychosom Med* 2005; 68: 493 – 499.
22. Leung DM. Atopic dermatitis. New insights and opportunities for therapeutic intervention. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105: 860 -76.
23. Hideo H, Masahiro T. Anxiety in allergy and atopic dermatitis. Current opinion in Allergy and clinical Immunology 2006; 6: 335 – 339.
24. Wright RJ, Cohen RT and Cohen S. The impact of stress on development and expression of atopy. *Current Opinion in Allergy and clinical Immunology* 2005; 5: 23 – 29.

**PÁGINA EN BLANCO
EN LA EDICIÓN IMPRESA**

CAPÍTULO VIII

CÁNCER Y ESTRÉS

Julián A. Herrera, M.D.

Julio C. Klínger, M.D.

La psiconeuroinmunología ha sido fundamental para reconocer el papel de los factores psicosociales sobre la actividad del sistema inmunológico en muchas enfermedades. Hay menos evidencia en la progresión del SIDA y en la aparición o progresión de cáncer, posiblemente por limitaciones metodológicas o éticas y por el largo plazo entre la exposición y la génesis de muchos tumores¹.

Diferentes factores del sistema inmune como las células asesinas (NK cells), las células T, interleucinas y el interferón gamma han tenido una influencia importante en el proceso de desarrollo de tumores y la aparición de metástasis. Algunos estudios han observado que el estrés psicosocial tiene efecto sobre dos aspectos importantes de la carcinogénesis como son la reparación de daño al ADN celular y la alteración en el proceso de apoptosis. Muchos eventos inductores de cáncer lo hacen mediante la destrucción del ADN celular, incrementan el número de células anormales e interfieren con la reparación del ADN de las células dañadas, uno de los principales mecanismos para controlar el desarrollo del cáncer. La apoptosis, por su parte, es un mecanismo de autodestrucción de células dañadas que es otro importante mecanismo contra el desarrollo de los tumores. Varios estudios han aportado evidencia que confirma la conexión entre factores psicológicos, factores endocrinos e inmunes en el desarrollo de cáncer²; sin embargo, se necesita más evidencia, sobre todo estudios de intervención.

Cuadro 8.1. Mecanismos protectores y de riesgo para el cáncer.

1.	Las células asesinas (NK cells) (Sistema inmunológico innato): protegen contra infecciones y contra la transformación tumoral a partir de células afectadas.
2.	La apoptosis es un mecanismo de autodestrucción de células dañadas: controla el desarrollo de los tumores.
3.	El estrés favorece el desarrollo de neoplasia por desórdenes de la inmunorregulación, por lesiones y alteración en los mecanismos de reparación del ADN.
4.	La depresión se ha asociado con la génesis y evolución de enfermedades malignas y además la respuesta inmune se ha correlacionado con sobrevida.
5.	Las alteraciones más graves aparecen en etapas avanzadas de cáncer, que inducen inmunodeficiencia celular grave (perfil TH3) (altos niveles de IL-10)

Las células asesinas (NK cells) hacen parte del sistema inmunológico innato y sirven para proteger contra infecciones y contra la transformación tumoral a partir de células afectadas. Las señales proporcionadas por receptores activados o inhibidos permiten que la célula asesina identifique cuál es la célula dañada que debe ser eliminada. Los ligandos reconocidos por estos receptores incluyen los complejos mayores de histocompatibilidad clase I, las moléculas inducidas por estrés, las proteínas de adhesión, entre otras. Este reconocimiento es el principio de la inmunovigilancia que normalmente hacen las células asesinas y este concepto es fundamental para los efectos terapéuticos en cáncer. Las células asesinas se encuentran en abundancia en la decidua desde muy temprano en el embarazo y juegan un papel importante en la implantación del blastocisto, la invasión del trofoblasto y el desarrollo de las arterias espiraladas³. Se ha observado que cuando una mujer embarazada estaba sometida a altos niveles de estrés en el momento de la implantación, la actividad de las células asesinas se deprime y se altera este proceso⁴. Este aspecto es importante si se tiene en cuenta que la preeclampsia está asociada con defectos de placentación e igualmente asociada al estrés materno⁵.

Los estados psicoafectivos, como la depresión, se han asociado con la génesis y evolución de enfermedades malignas y además la respuesta inmune se ha correlacionado con sobrevida en cáncer. Se han observado alteraciones en la citocinas y en las poblaciones celulares en diferentes clases de cáncer. Las alteraciones más graves aparecen en etapas avanzadas, inducen inmunodeficiencia celular severa con perfil TH3, por altos niveles de TGF e IL-10 que favorecen el crecimiento y escape tumoral

y provocan apoptosis linfomonocitaria. Otro aspecto importante es que cuando el paciente tiene cáncer, la ansiedad que produce saber que tiene una enfermedad letal deprime aún más la actividad de las células asesinas convirtiéndose en un círculo vicioso⁶. Un estudio realizado con 55 padres de niños que sobrevivieron al cáncer demostró que los padres continuaron, muchos años después de terminado el tratamiento, impactados psicológicamente, algunos de ellos con temores cuando ya sus hijos eran adultos⁶, lo cual los vuelve vulnerables inmunológicamente si tenemos en cuenta que los familiares de niños con cáncer presentan un mayor nivel plasmático de cortisol y una disminución en la capacidad de síntesis de glucocorticoides para controlar la IL6⁷. Este estudio demostró que el estrés no solamente afecta el sistema inmunológico del paciente con cáncer sino que también repercute en el sistema inmunológico de la familia. En modelos animales el estrés incrementó el crecimiento tumoral de mama por incremento de la angiogénesis intratumoral sin incrementar las metástasis⁸.

La génesis de tumores se ha asociado con agentes infecciosos (virus y bacterias); por ejemplo, *Helicobacter pylori* y cáncer gástrico, la neoplasia más frecuente en el sur de Colombia. *H. pylori* es una bacteria con alta incidencia en la población general y estudiada ampliamente por su discutido papel en la generación de diversos cuadros clínicos gástricos. Al respecto, ¿el estrés pudiera explicar por qué hay portadores de *H. pylori* asintomáticos y personas severamente enfermas? ¿Cuál es la fisiopatología de las úlceras de estrés? La respuesta más probable es que los estómagos de individuos sanos y asintomáticos portadores de *H. pylori* controlan eficientemente la población bacteriana con células CD4 y citocinas Th1⁹; el estrés genera alteraciones que reducen la inmunocompetencia de la mucosa y permite a la bacteria proliferar e inflamarse en forma aguda.

Se han observado alteraciones del sistema inmune mucoso gastrointestinal inducidas por estrés, tales como: inmunodesviación TH0/Th2/TH3 (respuesta inefectiva pero con lesión tisular); reducción de linfocitos B y de IgA, protectores significantes de la mucosa, liberación de histamina con actividad de receptores H2 con varios efectos biológicos importantes como neurotransmisor secretagogo del ácido del jugo gástrico y como inmunomodulador que induce inflamación y citocinas TH0/Th2¹⁰.

El estrés favorece el desarrollo de neoplasia, no sólo por desórdenes de la inmunorregulación, sino que también lesiona el ADN y altera los mecanismos de reparación¹¹. Estos hallazgos se refuerzan con evidencias

que muestran que las personas estresadas son más vulnerables a los tóxicos ambientales a nivel tanto inmune como genético; por ello Pearce y Humprey¹² sugieren integrar el ciclo celular a la respuesta de estrés. Posiblemente las investigaciones futuras estarán formando varias rutas en la fisiopatogénesis del cáncer, el estrés, las infecciones y tóxicos e inducirán alteraciones en el ADN y el sistema inmunológico para generar cáncer y autoinmunidad.

En un estudio de cohortes prospectivo que incluyó 6.488 mujeres y 5.426 hombres fueron evaluados los niveles de estrés basales con seguimiento de veinte años; esto permitió observar una incidencia de 162 casos de cáncer de colon en mujeres y 166 casos de cáncer de colon en hombres. No se encontró asociación entre los niveles de estrés y el cáncer de colon en las mujeres mientras que en los hombres no se pudo llegar a una asociación concluyente¹³. Un estudio realizado en Japón, que incluyó 32.153 hombres y 45.854 mujeres entre 40 y 79 años, con un seguimiento de 10 años, demostró una débil asociación entre estrés psicosocial y el cáncer de colon, solo en las mujeres ($RR = 1.64$ IC 95% 1.01-2.66)¹³. Por su parte, el estrés laboral no tuvo importancia para el desarrollo del adenocarcinoma de esófago y cardias¹⁴, bajos niveles de estrés se asociaron con cáncer de próstata en hombres entre 65 y 79 años ($OR = 1.63$ IC 95% 1.11-2.40), en contraste, altos niveles de estrés o la falta de soporte social no tuvieron asociación con cáncer de próstata¹⁵.

Los pacientes con cáncer de pulmón revelan un alto porcentaje (61.6%) de estrés y perciben una gran necesidad de tratamiento¹⁶. El diagnóstico de cáncer y su tratamiento implica desarrollo de estrés lo cual afecta la calidad de vida. Sin embargo, una mayor supervivencia al cáncer mejorando la calidad de vida es controversial. Un ensayo clínico controlado realizado con sobrevivientes de cáncer cervical entre uno y dos años de diagnóstico fue apoyado psicosocialmente por un equipo especializado, mientras que los del grupo control no fueron apoyados. El apoyo profesional mejoró significativamente la calidad de vida ($p = 0.01$) y la relación Th1/Th2 a favor de Th1 ($P = 0.01$). Los niveles de IL10, cortisol y dehidroepiandrosterona explicaron cómo el mejoramiento de la calidad de vida estuvo asociado a la intervención y a la adaptación inmunológica (CD4)¹⁷. Como describimos al principio de este capítulo, es difícil evaluar los efectos del estrés y su repercusión a largo plazo con el cáncer, puesto que su efecto es dinámico.

Cuando el diagnóstico de cáncer es establecido se avivan los mecanismos de defensa que generan estrés y activan la necesidad de recursos de apoyo psicosocial. Un estudio realizado en mujeres con cáncer de mama avanzado observó que las pacientes con apoyo emocional tuvieron el doble de tiempo de vida que aquellas que afrontaron su enfermedad sin esta ayuda¹⁸. Un estudio evaluó 1.803 mujeres con diagnóstico de cáncer de mama, 38% de ellas presentaban niveles moderados y altos de ansiedad, 22% de ellas presentaban moderados y altos niveles de depresión con una probabilidad de presentar desorden psiquiátrico en un 26%. El progreso de la enfermedad, el bajo soporte social, el bajo nivel educativo y la corta edad fueron factores predictores de comorbilidad psicológica ($p < 0.004$). El análisis multivariado ajustado por edad observó que un bajo puntaje de la evaluación de la calidad de vida ($p < 0.01$) y altos niveles de ansiedad ($p < 0.001$) fueron asociados a los sobrevivientes de cáncer. Las mujeres con mayor edad y más bajo nivel educativo fueron las que más necesidad expresaron de recibir soporte psicosocial¹⁹. El soporte psicosocial directamente mejora la calidad de vida y reduce el distrés psicosocial en la paciente oncológica²⁰. Las remisiones espontáneas de cáncer son muy raras, pero se han documentado y tienen en común una gran fe en su curación—oración y una excelente relación médico-paciente, por lo que se cree que la actividad antitumoral mediada por estos mecanismos podría explicar en parte los fenómenos observados.

La evidencia científica hasta la fecha muestra plausibilidad biológica entre la exposición crónica al estrés y el riesgo de cáncer cuando la persona se expone a factores de riesgo existiendo una susceptibilidad genética. El diagnóstico de la enfermedad genera estrés psicosocial como ansiedad y depresión²¹ con necesidad de su manejo por parte del equipo de salud dentro del manejo integral de esta patología. La psicooncología es una nueva área de investigación que promete cambios en el enfoque del paciente con cáncer^{22,23}. Aunque la evidencia científica no es extensa, es clara la necesidad de apoyo psicosocial en el paciente con cáncer.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cohen S, Herbert TB. Health psychology: psychosocial factors and physical disease from the perspective of human psychoneuroimmunology. *Annu Rev Psychol* 1996; 47:113-42.
- 2.. Lugovic L, Situm M, Vurnek M, Buljam M. Influence of psychoneuroimmunologic factors on patients with malignant skin diseases. *Acta Med Croatica* 2007; 61:383-9.
3. Schmitt C, Ghazi B, Bensussan A. NK cells and surveillance in humans. *Reprod Bio-med Online* 2008; 16:192-201.
4. Chaouat G, Ledée-Bataille N, Dubanchet S. Immunological similarities between implantation and preeclampsia. *Am J Reprod Immunol* 2005; 53 (5): 222-9.
5. Herrera JA, Alvarado JP & Restrepo W. Riesgo biopsicosocial prenatal y preeclampsia. *Atenc Primaria* 1995; 16:9,552-55.
6. Haydy KK , Bonner MJ, Masi R, Hutchinson KC, Willard VW, Rosoff PM. Psycho-social functioning in parents of adults survivors of childhood cancer. *J Pediatr Hematol Oncol* 2008; 30:153-9.
7. Miller GE, Cohen S, Ritchey AK. Chronic psychological stress and the regulation of pro-inflammatory cytokines: a glucocorticoid-resistance model. *Health Psychol* 2002; 21:531-41.
8. Curry J, Eubank T, Roberts R, Sheridan J, Marsh C. Restraint stress increases breast tumor growth and angiogenesis. Abstract. Pp 35. 15 th Annual meeting The Psychoneuroimmunology Research Society. Madison, WI, USA, 2008.
9. Koga C, Itoh K, Aoki M, Suefuji Y, Asosina S, Esaki K, Kameyama T. Anxiety and pain suppress the natural killer cell activity in oral surgery outpatients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2001; 91:654-8.
10. Levenstein S. Stress and peptic ulcer. Life beyond *Helicobacter pylori*. *Br Med J* 1998; 318: 538-541.
11. Kiecolt-Glaser JK, Glaser R. Psychoneuroimmunology and immunotoxicology: implications for carcinogenesis. *Psychol Med* 1999; 61: 271-272.
12. Pearce AK, Humphrey TC. Integrating stress-response and cell cyclo. *Trends Cell Biol* 2001;11: 426-433.
13. Nielsen NR, Kristensen TS, Strandberg-Larsen K, Zhang ZF, Schnohr P, Gronbaek M. Perceived stress and risk of colorectal cancer in men and women: a prospective cohort study. *J Intern Med*. 2008 Feb; 263(2):192-202.
14. Kojima M, Wakai K, Tokudome S, Tamakoshi K, Toyoshima H, Watanabe Y. Perceived psychologic stress and colorectal cancer mortality : findings from the Japan Collaborative Cohort Study. *Psychosom Med* 2005 ; 67 : 72-7.

15. Coker AI, Sanderson M, Ellison GL, Fadden MK. Stress, coping, social support, and prostate cancer risk among older African American and Caucasian men. *Ethn Dis* 2006 ; 16 :978-87.
16. Graves KD, Arnold SM, Love CL, Kirsch KL, Moore PG, Passik SD. Distress screening in a multidisciplinary and lung cancer clinic : prevalence and predictors of clinically significant distress. *Lung Cancer* 2007 ; 55 :215-24.
17. Nelson EL, Wenzel LB, Osann K, Dogan-Ates A, Chantana N, Reina-Patton A et al. Stress, immunity, and cervical cancer : biobehavioral outcomes of a randomized clinical trial. *Clin Cancer Res* 2008 ; 14 :2111-18.
18. Spiegel D. Effect of psychosocial treatment on survival of patients with metastatic breast cancer. *Lancet* 8668 1989.
19. Mehnert A, Koch U. Psychological comorbidity and health related quality of life and its association with awareness, utilization, and need for psychosocial support in a cancer register-based sample of long-term breast cancer survivors. *J Psychosom Res* 2008 ; 64 :383-91.
20. Lim JW, Zebrack B. Different pathways in social support and quality of life between Korean American and Korean breast and gynecological cancer survivors. *Qual Life Res* 2008 ; 17(5):679-89.
21. Jansson C, Johansson AL, Jeding K, Dickman PW, Nyren O, Lagergren J. Psychosocial working conditions and the risk of esophageal and gastric cardia cancers. *Eur J Epidemiol* 2004 ; 19 :631-41.
22. Archer J, Hutchinson I, Korzun A. Mood and malignancy : head and neck cancer depression. *J Oral Pathol Med* 2008 ; 37 :255-70.
23. Chatuverdi SK, Venkateswaran C. New research in psychooncology. *Curr Opin Psychiatry* 2008 ; 21 : 206-10.

**PÁGINA EN BLANCO
EN LA EDICIÓN IMPRESA**

CAPÍTULO IX

ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR Y ESTRÉS

Julián A. Herrera., M.D.

El estrés es un mecanismo de alerta para el organismo. Cuando alcanza niveles muy elevados o se vuelve crónico tiene un efecto negativo sobre el sistema cardiovascular, pues ayuda a desarrollar aterosclerosis e isquemia coronaria. Los factores de riesgo psicosociales secundan el desarrollo de la aterosclerosis e isquemia coronaria e incrementan sus consecuencias clínicas con trastornos del ritmo cardíaco, aumento en la agregación plaquetaria y en la viscosidad sanguínea principalmente por hemoconcentración, disfunción endotelial y vasoconstricción¹. Los factores de riesgo psicosociales que más se han asociado con enfermedad cardiovascular son la ansiedad, la depresión, la personalidad tipo A, el aislamiento social y el estrés crónico^{1,2}. La depresión incrementa los niveles de proteína C reactiva, los cuales se han visto acrecentados en pacientes con insuficiencia cardíaca e inflamación³.

El estrés psicosocial aumenta conductas que no son buenas para la salud cardiovascular, como el tener una dieta inapropiada o fumar en exceso con elevación de la agregación plaquetaria². El estrés psicosocial en seres humanos activa el sistema nervioso simpático y produce taquicardia e hipertensión arterial; en animales experimentales acelera el desarrollo de aterosclerosis carotídea y coronaria. En la mayoría de experimentos el estrés psicosocial ha desencadenado disfunción endotelial transitoria² que interfiere con la producción del óxido nítrico, prostaglandinas vasodiladoras y con la agregación plaquetaria.

El estrés psicosocial aumenta la liberación de hormona liberadora corticotrópica (ACTH)³. Por su parte, el receptor corticotrópico tipo II estimula la liberación de endotelina tipo I sin afectar la liberación de óxido nítrico⁴. La disfunción endotelial transitoria producida por estrés agudo y la ACTH tienen un papel básico en el desarrollo de la enfermedad cardiovascular⁴. Las interrelaciones entre el endotelio vascular, la actividad plaquetaria y la serotonina son uno de los campos de investigación más importantes en esta área hoy en día⁵, cuando el estrés psicosocial juega un papel clave en la génesis de la enfermedad coronaria.

La depresión crónica generalmente asintomática es bastante común con el paso de los años siendo más frecuente en mujeres que en hombres, suele asociarse con la disfunción endotelial, inflamación, anormalidades metabólicas y hematológicas y con el incremento de la actividad del sistema nervioso simpático⁶. Un estudio realizado con 245 mujeres afroamericanas evaluó la correlación entre los factores psicosociales y los niveles de la presión arterial. Se observó que las mujeres que tenían los más altos niveles de estrés y los más bajos niveles de soporte psicosocial mostraron los más altos niveles de depresión y de presión arterial diastólica.

En los pacientes con depresión crónica, el hábito de fumar es más frecuente con una tendencia a consumir menos frutas y menos vegetales. La depresión es el mediador entre el estrés y las cifras de presión arterial diastólica⁶, lo cual explica que los pacientes con síntomas depresivos tengan aumentados los niveles de serotonina con un conocido efecto vasoconstrictor⁷. La depresión hace que los pacientes colaboren menos con el tratamiento; aquellos que sufrieron un primer infarto agudo de miocardio con depresión grave tuvieron en los seis meses siguientes una tasa de mortalidad cinco veces mayor con respecto a los pacientes que tenían menores niveles de depresión o que no estaban deprimidos, lo cual se debe a que la depresión aumenta la probabilidad de presentar arritmias cardíacas⁸.

El síndrome metabólico cursa con hipertensión arterial, aumento del colesterol con predominio de bajos niveles de la lipoproteína de alta densidad (HDL), una intolerancia a los carbohidratos y un aumento del perímetro abdominal. El síndrome metabólico es más frecuente en poblaciones de bajo nivel socioeconómico, por diferencias en la dieta y en la actividad física. Los factores psicosociales elevan el riesgo del síndrome metabólico por la activación del sistema neuroendocrino. Altos niveles de glucocorticoides promueven el depósito de grasa visceral en los tejidos subcutáneos grasos.

Los adipositos de la grasa abdominal secretan citocinas proinflamatorias consideradas como las mayores responsables de la oxidación y el daño celular⁹. Con el incremento del índice de masa corporal el estrés reduce la capacidad de los glucocorticoides para inhibir la respuesta inflamatoria en el hombre lo cual eleva el riesgo cardiovascular¹⁰.

La angina de pecho es la manifestación clínica de la isquemia coronaria que se hace evidente con el esfuerzo físico cuando el aporte de oxígeno es insuficiente con relación a las necesidades de oxígeno por el miocardio. La manifestación clínica es un dolor típicamente opresivo en la región retro-esternal que cede con el reposo cuando se restablece el equilibrio entre el aporte de oxígeno con respecto a las demandas. La isquemia coronaria se produce por estrechamiento progresivo del calibre del vaso por formación de placa aterosclerótica. Hasta la década de los ochenta el estudio de esta enfermedad fue restringido a los factores de riesgo exclusivamente biológicos (hipertensión arterial, hiperlipidemia, obesidad, hábito de fumar, vida sedentaria) y al estrés se le había dado hasta ese entonces un papel secundario. En 1984, Medalie, médico familiar investigador, reportó los resultados de un estudio en el que se evaluaron factores de riesgo biomédicos (cardiovasculares) y factores psicosociales. Para ello se midió de manera prospectiva a cinco años el desarrollo de angina de pecho en 10.059 hombres israelíes mayores de cuarenta años. Luego completó el seguimiento hasta veintitrés años para evaluar la mortalidad cardiovascular. Mediante regresión logística para controlar variables de confusión se demostró cómo el alto estrés acompañado de bajo soporte social de la pareja incrementaba la incidencia de angina de pecho hasta un 29%, lo cual demostró que el riesgo psicosocial era un factor de riesgo independiente para la enfermedad coronaria¹¹. El estudio de seguimiento a largo plazo confirmó que la hipertensión arterial es una variable de riesgo independiente para la mortalidad cardiovascular y que la hiperlipidemia era una variable de riesgo independiente para angina de pecho y para mortalidad cardiovascular¹². Por su parte, el estrés y el soporte social no fueron asociados con mortalidad cardiovascular a largo plazo¹², pero sí se asociaron estrechamente con la aparición de angina de pecho. Un estudio prospectivo realizado en Suecia reveló que los factores de estrés personal, familiar y social aumentaron en tres veces la mortalidad cardiovascular en aquellas personas que carecían de una red de apoyo social (esposa, familia, amigos) lo cual no fue observado en personas que contaban con dicha red¹³.

En pacientes que han tenido un primer ataque cardíaco y continúan con una conducta agresiva en sus relaciones interpersonales se aumenta el riesgo de nuevos ataques cardíacos. Se sabe que después de un episodio de ira la posibilidad de un ataque cardíaco continúa hasta dos horas después¹⁴, lo cual puede ser explicado en parte porque el estado de ira descende la fracción de eyección entre un 5% y un 7%. Un estudio que evaluó la mortalidad a los cincuenta años con respecto a los niveles de hostilidad de estudiantes de medicina reveló que aquellos con mayores niveles de agresividad tuvieron una tasa de mortalidad siete veces mayor que quienes tenían niveles bajos de hostilidad o no eran hostiles en la universidad¹⁵. La represión de la rabia eleva la presión arterial. Por eso se piensa que lo importante es que la agresividad y la hostilidad no se conviertan en algo crónico y en este punto el médico de atención primaria y el equipo de salud juegan un papel importante puesto que hay evidencia que la reducción de la agresividad y de la rabia, en los hombres, disminuye hasta un 44% la incidencia de nuevos ataques cardíacos. La confianza es un antídoto eficaz contra la irritabilidad.

El estrés psicosocial se identificó como un factor de riesgo independiente con respecto a la mortalidad por enfermedad cerebrovascular al ajustar variables de confusión¹² específicamente el estrés familiar (HR= 1.34 IC 95% 1.04-1.72) y la ausencia de soporte social (HR= 1.20 IC 95% 1.27 IC 95% 1.03-1.37)¹⁶.

El modelo biopsicosocial ha sido uno de los fundamentos para la práctica de la medicina familiar, soportado no solamente por la experiencia clínica sino por los estudios epidemiológicos, por la explicación psicofisiológica o fisiopatológica apoyada en la biología molecular. La angina de pecho es el ejemplo que validó inicialmente este modelo¹¹. En esta enfermedad interactúan factores biológicos, psicológicos y socioculturales que facilitan su desarrollo por intermedio de procesos moleculares que llevan a disfunción endotelial⁵.

En Colombia tenemos el modelo biopsicosocial para la reducción de la morbilidad y la mortalidad materna y perinatal. Desde la década de los años ochenta con estudios descriptivos y de casos y controles se evaluó el efecto del estrés psicosocial sobre la morbilidad y la mortalidad materna y perinatal observando en la embarazada que la interacción del riesgo biológico con el psicosocial (ansiedad con falta de apoyo social) aumentaba en un 50% el poder de predicción con respecto a la evaluación aislada del

riesgo biológico¹⁷, lo cual fue más evidente para preeclampsia¹⁸ y para bajo peso al nacer¹⁹. En la década de los noventa se construyó un modelo biopsicosocial para la embarazada, que fue evaluado inicialmente en 778 mujeres en control prenatal en un hospital nivel II en el norte del departamento del Cauca. Se describió por primera vez el modelo biopsicosocial para embarazadas en Colombia^{20,21}. Luego se hizo un estudio de validación que incluyó 15.432 embarazadas en la región occidental de Colombia (siete departamentos), lo que permitió observar que la identificación del riesgo biológico y social con la respectiva intervención de los riesgos de manera integral reducía la mortalidad materna y perinatal en la población obstétrica más vulnerable de Colombia, puesto que eran las pacientes con seguridad social del Estado por su pobreza extrema²² (Mortalidad materna con el modelo = 34.2×10^3 nacidos vivos. Mortalidad materna sin el modelo = 74.2×10^3 nacidos vivos).

El modelo biopsicosocial fue validado inicialmente en Colombia y América Latina¹⁸⁻²¹ y posteriormente en los países asiáticos²³⁻²⁵. Se demostró cómo el desarrollo y la reducción de riesgo de preeclampsia pueden ser explicados por este modelo que hace parte desde 1998 de la política nacional de salud sexual y reproductiva en Colombia²⁶ ratificada en el Plan Nacional de Salud Pública desde 2007. La interacción de factores biológicos, psicológicos y socioculturales facilita la génesis de esta grave enfermedad por la vía de la disfunción endotelial. Tener en cuenta estos factores para su prevención de manera integral ha demostrado su beneficio¹⁹⁻²¹⁻²⁶. Al igual que para la angina de pecho en el tema cardiovascular, estos estudios en la mujer embarazada también validan el modelo biopsicosocial.

Una de las inmunoglobulinas de más bajo peso molecular es la de tipo E y se le conoce como la gran hipócrita de las inmunoglobulinas porque con tan poco peso molecular puede producir desde una leve rasquiña hasta la muerte. Normalmente hay una producción fisiológica de IgE que se mantiene reprimida por los linfocitos T supresores con unos niveles circulantes fisiológicos de IgE en los adultos no mayores de 200 kU/L. Hay condiciones que aumentan sus niveles como la desnutrición, algunos parásitos intestinales y la alergia. Las situaciones de estrés psicosocial pueden aumentar los niveles de IgE de manera importante por su efecto sobre la relación linfocitos T ayudadores/supresores. En 1992 reportamos cómo el estrés familiar aumenta la IgE en pacientes con rinitis alérgica y asma, lo cual altera su capacidad de respuesta inmune específica para

la *giardia lamblia*²⁷. Es interesante observar cómo los factores de estrés psicosocial pueden alterar la capacidad de respuesta inmune al favorecer la presencia de un parásito que se ha asociado con mala nutrición infantil.

Se ha sugerido que la IgE es mediadora de la activación plaquetaria y de vasoconstricción²⁸. En un estudio que incluyó 578 pacientes mayores de 40 años que habían tenido infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, o compromiso vascular periférico, los promedios de IgE plasmática estuvieron entre un 78% y un 164% más altos que los pacientes normales. Se demostró que los niveles plasmáticos de IgE fueron un factor independiente asociado al riesgo cardiovascular sólo en hombres ($p=0.03$)²⁸, después de controlar las variables de confusión mediante regresión logística. Un estudio de seguimiento de nueve años observó que los niveles de IgE fueron asociados a síndrome coronario agudo en hombres, pero no fueron asociados con infarto agudo de miocardio²⁹. Otro estudio reveló niveles de IgE significativamente más altos en pacientes con angina de pecho inestable o con infarto agudo del miocardio con relación a pacientes con angina de pecho estable o pacientes sanos³⁰. Varios estudios han observado incrementos de la IgE días después del episodio del infarto agudo de miocardio con disminución gradual³¹⁻³³. Todos estos estudios demuestran que la IgE es un mediador en la respuesta aguda inflamatoria en la enfermedad coronaria. Incluso algunos autores han postulado que los mastocitos podrían estar involucrados en la estabilidad de la placa ateromatosa³³.

La aterosclerosis y la preeclampsia son enfermedades paralelas. Ambas son multifactoriales, comparten factores de riesgo (obesidad, anormalidad de los lípidos, aumento de la homocisteína), tienen cambios bioquímicos similares (altos niveles de triglicéridos, bajos niveles de HDL, altos niveles de LDL), tienen como vía común la disfunción endotelial y están asociadas con el estrés³⁴ y con altos niveles de IgE³⁵. Por esto los programas preventivos que han sido exitosos en reducir la mortalidad cardiovascular y la mortalidad por preeclampsia han incluido todos estos factores en su conjunto y no de manera fragmentada e individual, porque se ha partido de la premisa de que ambas son enfermedades multifactoriales.

Es reconocido que el estrés psicosocial, al activar el sistema simpático aumenta los niveles de presión arterial. Sin embargo, la asociación entre el estrés psicosocial y la preeclampsia parece más relacionada con la depresión inmunológica producida por el estrés^{34,35} que con la actividad del sistema nervioso simpático. Se sabe que existen receptores específicos para

catecolaminas en los linfocitos CD4 que inhiben su acción, además del efecto inmunosupresor al activarse el eje hipotálamo-hipófisis suprarrenal por la liberación de los glucocorticoides. Se sabe que la preeclampsia es una enfermedad que solo se presenta en la especie humana, no en los animales. Sin embargo, se ha reproducido experimentalmente en animales gestantes sometidos a estrés³⁴. Durante el embarazo los niveles de IgE no presentan cambios con respecto al desarrollo de preeclampsia³⁶. Sin embargo, una vez se desarrolla la enfermedad se observan niveles mucho más altos, en comparación con las mujeres embarazadas que permanecen normotensas³⁶. Todos estos estudios demuestran que la IgE es un mediador en la respuesta aguda inflamatoria en la preeclampsia y en el infarto agudo de miocardio.

La importancia de la investigación en este campo es que despierta el interés de los profesionales de la salud al mirar estas patologías de manera integral para un trabajo interdisciplinario, sobre todo en los campos de la prevención⁵. Los factores de riesgo biopsicosocial han probado tener una influencia directa en la fisiopatología de la enfermedad cardiovascular así como en el estilo de vida y algunas conductas¹. La intervención psicosocial, en conjunto con los programas de rehabilitación cardíaca, ha demostrado reducir la morbilidad y la mortalidad cardiovascular¹. Los factores de riesgo biopsicosocial han probado tener una influencia directa en la fisiopatología de la preeclampsia^{17-19, 23, 26}. La intervención de los factores de riesgo obstétrico, en conjunto con los factores de riesgo psicosocial con la aplicación de un modelo biopsicosocial, han demostrado reducir la morbilidad y mortalidad materna por preeclampsia^{21,26,37} lo cual validó igualmente el modelo biopsicosocial en el riesgo materno.

BIBLIOGRAFÍA

1. Saner H. Stress and cardiovascular risk factor. *Ther Umsch* 2005; 62:597-602.
2. Rozansky A, Blumenthal JA, Kaplan J. Impact of psychosocial factor on the pathogenesis of cardiovascular disease and implications for therapy. *Circulation* 1999; 99:2192-217.
3. Mills PJ, Linke S, Hong S, Redwine L, Dimsdale J, Rutlege T, Greenberg B. Predictors of depressed mood in hearth failure. 15th Annual meeting. The psychoneuroimmunology research society. Abstract. Page 56. Madison, WI, USA, 2008.
4. Wilbert-Lampen U, Trapp A, Modrizk M, Fieder B, Starube F, Plasse A. Effects of corticotropin-releasing hormone (CRH) on endothelin-1 and NO release, mediated by CRH receptor subtype R2: a potential link between stress and endothelial dysfunction? *J. Psychosom Res* 2006; 61:453-60.
5. Hornstein C. Stress, anxiety and cardiovascular disease: an interdisciplinary approach. *Vertex* 2004; 15 S1:21-31.
6. Artinian NT, Washington OG, Flack JM, Hockman EM, Jen KL. Depression, stress, and blood pressure in urban African-American women. *Prog Cardiovasc Nurs* 2006; 21:68-75.
7. Lenoir H, Lacombe JM, Dufouil C, Ducimetière P, Hanon O, Ritchie K et al. Relationship between blood pressure and depression in the elderly. The Three-City Study. *J Hypertens*. 2008 26(9):1765-1772.
8. Frasure Smith N. Depression after myocardial infarction. *JAMA* Oct 1993.
9. Abraham NG, Brunner EJ, Eriksson JW, Robertson RP. Metabolic syndrome: psychosocial, neuroendocrine, and classical risk factor in type 2 diabetes. *Ann NY Acad Sci* 2007;1113:256-75.
10. Wirtz H Petra, Ehlert U, Emini L, Suter T. With increased body mass index (BMI) mental stress reduces the capacity of glucocorticoids to suppress inflammatory cytokine production in men. Abstract. Pag 76. 15TH Annual meeting of The Psychoneuroimmunology research society. Madison, WI, USA, 2008.
11. Medalie JH. Angina pectoris: a validation of the biopsychosocial model. *J Fam Pract* 1990; 20:273-80.
12. Goldbourt U, Yaari S, Medalie JH. Factors predictive of long-term coronary heart disease mortality among 10.059 male Israeli civil servants and municipal employees. A 23-year mortality follow-up in the Israeli Ischemic Heart Disease Study. *Cardiology* 1993; 82: 100-21.
13. Rosengren A, Orth-Gomer K, Wedel H, Wilhelmsen L. Stressful life events, social support and mortality in men born in 1933. *BMJ*. 1993 Oct 30;307(6912):1102-5.

14. McEwen B, Stellar E. Stress and individual mechanisms leading to disease. *Archives of Internal Medicine* 1993; 153(18):2093-101.
15. Mittleman MA, Maclure M, Sherwood JB, Mulry RP, Tofler GH, Jacobs SC et al. Triggering of myocardial infarction onset by episodes of anger. Determinants of myocardial infarction onset study investigators. *Circulation* 1995; 92 (7): 1720-5.
16. Tanne D, Goldobourt U, Medalie JH. Perceived family difficulties and prediction of 23-year stroke mortality among middle-aged men. *Cerebrovasc Dis* 2004; 18:277-82.
17. Herrera JA, Hurtado H, Cáceres D. Antepartum biopsychosocial risk and perinatal outcome. *Fam Pract Res J* 1992; 12: 391-399.
18. Herrera JA, Alvarado JP & Restrepo W. Riesgo biopsicosocial prenatal y preeclampsia. *Atenc Primaria* 1995; 16:9,552-55.
19. Herrera JA Salmerón B., Hurtado H. The biopsychosocial risk assessment and the low birthweight. *Soc Sci Med* 1997; 44:8, 1107-14.
20. Herrera JA. La mortalidad perinatal y el modelo biopsicosocial. *Medicina Fam* 1993; 4:98.
21. Herrera JA, Cáceres, D & Hurtado, H. Aplicación de un modelo biopsicosocial en la predicción de complicaciones perinatales. *Med Fam* 1994; 6: 42-46.
22. Herrera JA, Chaudhuri G., C, López-Jaramillo P. Is infection a major risk to preeclampsia? *Hypoth Med* 2001; 57: 3, 393-7.
23. Herrera JA, Erscheng G, Shahabuddin AKM *et al*. Riesgo biopsicosocial en la predicción de las complicaciones maternas y perinatales en países asiáticos 2002-2003. *Colombia Med* 2006, 37 (1S): 1-8.
24. Herrera JA, Shahabuddin AKM, Ersheng G , Wei Y, García R, López- Jaramillo P. Calcium plus linoleic acid therapy for pregnancy-induced hypertension. *Int J Obstet Gynecol* 2005. 91: 221-227.
25. Herrera JA, Arevalo-Herrera M, Shahabuddin AKM, Ersheng G , Herrera S, García R, López- Jaramillo P. Calcium and conjugated linoleic acid reduces pregnancy-induced hypertension and decreases intracellular calcium in lymphocytes. *Am J Hypert* 2006; 19:381-87.
26. Ministerio de la Salud. Aplicación de un modelo biopsicosocial para la reducción de la morbilidad y mortalidad materna y perinatal en Colombia. Segunda edición, 2001. Editorial Trazo Digital Editores Ltda. Bogotá.
27. Herrera JA, Herrera S & Arévalo M. Stress and lamblasis in patients with respiratory allergic disease. *Stress Med* 1992; 8:105-110.
28. Criqui MH, Lee ER, Hamburguer RN, Klauber MR, Coughlin SS. IgE and cardiovascular disease. Results from a population-based study. *Am J Med* 1987; 82:964-8.
29. Langer Rd, Criqui MH, Feigelson HS, McCann TJ, Hamburger RN. IgE predicts future nonfatal myocardial infarction in men. *J Clin Epidemiol* 1996; 49:203-9.

30. Korksmaz ME, Oto A, Saraclar Y, Oram E, Oram A, Ugurlu S et al. Levels of Ig E in the serum of patients with coronary artery disease. In J Cardiol 1991; 31:199-204.
31. Buyukberber S, Sencan O, Buyukberber N, Tuncer C, Akyol O, Turgay M *et al.* Serum immunoglobuline E (Ig E) levels after myocardial infarction. Acta Cardiol 1997; 52:335-45.
32. Petrasová D, Kollár J, Lacková V, Hijová E. Immunoglobulin E and acute myocardial infarct. Vnitr Lek 1993; 39:559-63.
33. Erdogan O, Gul C, Altun A, Ozbay G. Increased immunoglobulin E response in acute coronary síndromes. Angiology 2003; 54:73-9.
34. Takiuti NH, Kahhale S, Zugaib M. Stress in pregnancy: a new Wistar rat model for human preeclampsia. Am J Obstet Gynecol 2002; 186 (3):544-50.
35. Esklid A, Nilsen TI, Jeansson S, Jenum PA, Vatten LJ. Serum levels of immunoglobulin E and the subsequent risk of preeclampsia: a population-based study. Acta Obstet Gynecol Scand 2008; 87: 373-6.
36. Alanen A. Serum IgE and smooth muscle antibodies in preeclampsia. Acta Obstet Gynecol Scand 1984; 63:581-2.
37. Herrera Julián A., Cáceres Delcy, Gracia Beatriz, Contreras Adolfo, Herrera Rodolfo. Aplicación de un modelo Biopsicosocial para la reducción de Morbilidad y Mortalidad Materno y Perinatal en Colombia. Resultados finales. Programa Editorial Universidad del Valle 3ª edición Cali, 2009.

CAPÍTULO X

ENFERMEDAD GASTROINTESTINAL Y ESTRÉS

Julián A. Herrera., M.D.

Desde hace algún tiempo el estrés se ha asociado con la enfermedad ácido péptica sin que se haya demostrado una relación de causalidad. Los estómagos de individuos sanos y asintomáticos portadores de *H. pylori* controlan eficientemente la población bacteriana con células CD4 y citocinas Th1¹. El estrés genera alteraciones que reducen la inmunocompetencia de la mucosa y permite a la bacteria proliferar e inflamar gravemente. Un estudio de casos y controles en pacientes con gastritis crónica en nuestra población² no observó correlación entre altos niveles de estrés e infección por *H. pylori* probablemente porque son variables independientes; sin embargo, cuando están presentes simultáneamente actúan sinérgicamente. Es reconocido que la infección por *H. pylori* y el uso crónico de antiinflamatorios no esteroides producen gastritis crónica. Sin embargo, entre un 5% a un 20% de pacientes con úlcera péptica o con gástrica crónica no se identifican factores etiológicos³. Se piensa que en este tipo de pacientes los factores psicosociales pueden jugar algún papel.

Hasta el momento no hay ningún estudio que muestre de manera concluyente una relación de causalidad entre el estrés psicosocial y la úlcera péptica. Se cree que la presencia del estrés psicosocial eleva la percepción de los síntomas y que cumple un papel importante en la formación de la úlcera, sin existir una relación de causalidad. Se piensa que el modelo de la úlcera péptica es valioso para observar la interacción entre las variables

socioeconómicas, los malos hábitos alimenticios, el estrés psicosocial y los factores infecciosos que facilitan la producción de enfermedad ácido péptica, lo cual está de acuerdo con el modelo de enfermedad producida por mediación psicosocial¹. El estrés, al alterar el sistema inmune mucoso gastrointestinal genera inmunodesviación TH0/Th2/TH3 (respuesta inefectiva pero con lesión tisular), con reducción de linfocitos B e IgA, protectores significantes de la mucosa, con liberación de histamina y actividad sobre receptores H2 los cuales tienen efectos biológicos reconocidos como un aumento del ácido gástrico y como una inmunomodulación que produce inflamación y citocinas TH0/Th2¹.

El *Helicobacter pilory* tiene una alta prevalencia en la población. Sin embargo, la prevalencia de la úlcera péptica en la población es baja, lo cual sugiere fuertemente que su presencia no es la única responsable de la enfermedad. Al inicio se postularon los factores de estrés psicosocial como su causa; hoy en día se piensa que hay un esquema multifactorial en el cual el estrés psicosocial es una variable de interacción. La personalidad tipo A, la ansiedad, la depresión, los eventos de cambio de vida o de tipo social son los más comúnmente asociados a la enfermedad. Dentro de la visión holística del proceso salud-enfermedad se cree que cuando las defensas de la mucosa gastrointestinal son vulneradas por diferentes factores, fácilmente se presenta la enfermedad⁴⁻⁶. Un estudio realizado en Israel con 8.458 individuos mayores de cuarenta años con un seguimiento prospectivo observó que factores ya conocidos como el hábito de fumar (OR= 1.65 IC 95% 1.25-2.16), los bajos ingresos económicos (OR= 1.50 IC 95% 1.14-1.96), ser adulto mayor (OR= 1.85 IC 95% 1.25-2.74), tener la presión arterial sistólica baja (< 140 mm HG) (OR= 1.58, IC 95% 1.16-2.15) se asociaron con el desarrollo de úlcera péptica duodenal. Sin embargo, el análisis de regresión logística reveló que tanto el estrés familiar como el incremento de problemas familiares (OR= 1.60 IC 95% 1.19-2.16) y el bajo amor y soporte social por la pareja OR= 2.06 IC 95% 1.05-4.05)⁷ estuvieron significativamente asociados con el desarrollo de la enfermedad.

El colon irritable es una enfermedad que afecta principalmente a personas jóvenes, como resultado de una disfunción del sistema nervioso central que altera la funcionalidad del sistema nervioso entérico, con manifestaciones clínicas de trastornos de la motilidad y/o hipersensibilidad visceral generalmente asociadas a procesos psicosociales. Mediante neuroimágenes se ha demostrado cómo algunos centros cerebrales (corteza anterior, siste-

ma límbico, *locus cereuleus*) son activados por estímulos psicosociales los cuales generan señales que producen hiperalgesia visceral⁸. Un estudio de casos y controles hecho con 103 pacientes demostró que los factores psicosociales como el estrés psicológico, los eventos estresantes de la vida y el soporte social adverso fueron asociados con desórdenes gastrointestinales funcionales⁹. Entre un 50% y un 90% de pacientes con colon irritable tienen problemas psiquiátricos como trastorno de pánico, trastorno de ansiedad generalizado, fobia social, trastorno de estrés postraumático y depresión mayor¹⁰. Ambos aspectos, fisiológicos y psicosociales, juegan un papel clave en el desarrollo y establecimiento de la enfermedad.

Los pacientes con colon irritable presentan más alto nivel de estrés psicosocial y de ACTH y cortisol, lo cual influye sobre la motilidad intestinal al desencadenar hipersensibilidad visceral. Estos hallazgos aumentan la evidencia de la interacción que existe entre el cerebro y el intestino^{10,11}. Estudios recientes han demostrado cómo los pacientes con colon irritable tienen diferencias en el tono muscular del colon y la compactación fecal, lo cual sugiere una alteración neuromuscular periférica probablemente mediada por una alteración en neurotransmisores específicos¹². Se ha observado que los patrones de ansiedad se han transmitido por generaciones familiares, lo mismo patrones de depresión y patrones de somatización del estrés, lo cual ha sido una guía para entender mejor la fisiopatología de la enfermedad y ha servido para crear un tratamiento efectivo.

El objetivo primario para un tratamiento efectivo es ayudar a los pacientes con sus problemas emocionales, disminuir el efecto de sus estresores psicosociales y secundariamente el alivio del dolor, porque al manejar la causa del dolor este tiene que ceder¹³. La relación médico-paciente es pilar fundamental del tratamiento, la disminución de la tensión emocional y la ansiedad, mediante orientación y ayuda para resolver los problemas psicosociales con ayuda como la relajación tienen un efecto beneficioso¹⁴. La psicoterapia intensiva y los antidepresivos, cuando coexiste patología psiquiátrica, se reservan para aquellos pacientes que no responden en primera instancia a un tratamiento de primera línea¹⁴. El modelo biopsicosocial explica la presencia de la enfermedad, no de una manera lineal sino la interacción de múltiples factores ajustada a la teoría general de sistemas. El colon irritable es un buen ejemplo en el cual una sola causa no produce un cuadro clínico; el estrés psicosocial aumenta la motilidad intestinal y la sensibilidad visceral. Cada vez hay mayor evidencia de fac-

tores biopsicosociales que al interactuar producen disfunción del sistema nervioso central y entérico, lo cual coadyuva para la aparición del cuadro clínico¹⁵⁻¹⁷. Algunos autores piensan que la relación médico-paciente tiene un efecto terapéutico donde lo más importante es quitar la “cancerofobia”, si tenemos fundamentos y se ha excluido con bases clínicas y una buena educación al paciente.

La enfermedad inflamatoria del colon, así como la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerativa son enfermedades crónicas con gran impacto psicológico y social, y potencialidad de incapacidad, lo cual afecta de una a tres personas por cada 1.000 habitantes de la población general en los Estados Unidos. Aunque se ha avanzado bastante en entender la fisiopatología y el tratamiento, su etiología permanece desconocida. Se ha demostrado que la presencia de estrés psicosocial está asociada con la actividad de la enfermedad, por lo cual son factores importantes para su desarrollo y la permanencia del cuadro clínico¹⁸. La aproximación terapéutica de estos pacientes debe incluir la intervención de los factores de estrés psicosocial para disminuir el efecto clínico de la enfermedad. En este punto, la relación médico-paciente es fundamental¹⁸. La recidiva de síntomas de colitis ulcerativa se ha asociado con eventos de estrés psicosocial. Recientemente, un estudio con sesenta pacientes con colitis ulcerativa y un control de variables de confusión tanto socio-demográficas como clínicas demostró que aquellos sin altos niveles de estrés tenían menos síntomas¹⁹.

Los resultados de este estudio soportan nuevamente la utilidad del modelo biopsicosocial en este tipo de patologías y sugieren la necesidad de que el médico de atención primaria y el especialista hagan intervenciones que disminuyan el impacto del estrés en este tipo de pacientes para evitar recidivas frecuentes¹⁹.

BIBLIOGRAFÍA

1. Levenstein S. Stress and peptic ulcer. Life beyond *Helicobacter pylori*. Br Med J 1998; 318: 538-541.
2. Montaña JI, Dossman X, Herrera JA, Bromet A. *Helicobacter pylori* y estrés psico-social en pacientes con gastritis crónica. Colombia Med 2006, 37 (S1): 39-44.
3. Jones MP. The role of psychosocial factors in peptic ulcer disease: beyond helicobacter pylori and NSAID. J Psychosom Res 2006; 60:407-12.
4. Weiner H. Reductionism once again. Psychother Psychosom Med Psychol 1998; 48:425-9.
5. Lewin J, Lewis S. Organic and psychosocial risk factors for duodenal ulcer. J Psychosom Res 1995; 39:531-48.
6. García-Camba E, Moreno MD, Nieto MA, Martínez Velarte M. Psychsocial factors in patients with duodenal ulcer. Actas Luso Esp Neurol Psiquiatr Cienc Afines 1994; 22:77-82.
7. Medalie JH, Stange KC, Zysanski SJ, Goldbourt. The importance of biopsychosocial factors in the development of duodenal ulcer in a cohort of middle-aged men. Am J Epidemiol 1992; 136:1280-7.
8. Porcelli P. Psychological abnormalities in patients with irritable bowel syndrome. Indian J Gastroenterol 2004; 23:63-9.
9. Locke G., Weaver AL, Melton LJ 3rd, Talley NJ. Psychosocial factors are linked to functional gastrointestinal disorders: a population based nested case-control study. Am J Gastroenterol 2004; 99:350-7.
10. Lydiard RB. Irritable bowel syndrome, anxiety, and depression: what are the links ? J Clin Psychiatr 2001; 62 (S8): 38-45.
11. Patachiolli FR, Angelucci L, Dellerba G, Monnazi P, Leri O. Actual stress, psychopathology and salivary cortisol levels in the irritable bowel syndrome (IBS). J Endocrinol Invest 2001; 24:173-7.
12. Lee OY. Psychosocial factors and visceral hypersensitivity in irritable bowel syndrome. Korean J Gastroenterol 2006; 47:111-9.
13. Crouch MA. Irritable bowel syndrome. Toward a biopsychosocial systems understanding. Prim Care 1988; 15: 99-110.
14. Creed F, Guthrie E. Psychosocial treatments of the irritable bowel syndrome: a review. Gut 1989; 30:1601-9.
15. Halpert A, Drossman D. Biopsychosocial issues in irritable bowel syndrome. J Clin-Gastroenterol 2005; 39:665-9.
16. Lea R, Whorwell PJ. Psychological influences on the irritable bowel syndrome. Minerva Med 2004; 95:443-50.

17. Drossman D. Gastrointestinal illness and the biopsychosocial model. *J Clin Gastroenterol* 1996;22:252-4.
18. Casati J, Toner BB. Psychosocial aspects of inflammatory bowel disease. *Biomed Pharmacother* 2000; 54: 388-93.
19. Bitton A, Sewitch JM, Peppercorn MA, deB Edwardes MD, Shah S, Ransil B *et al.* Psychosocial determinants of relapse in ulcerative colitis: a longitudinal study. *Am J Gastroenterol* 2003; 98:2203-8.

CAPÍTULO XI

ESTRÉS Y ENFERMEDADES DEL ADULTO MAYOR

Mauricio Ocampo, M.D

Los ancianos constituyen el grupo de la población con mayor crecimiento mundial. La proporción de personas que tienen sesenta años y más, está creciendo con mayor rapidez que cualquier otro grupo etario; en efecto, entre los años 1970 y 2025 se prevé que aumente en unos 870 millones y para el año 2025 haya un total de 1,2 billones¹. Dentro de los factores que han contribuido a esta situación se encuentran el avance tecnológico para el cuidado de la salud, la educación, las comunicaciones y las acciones de salud pública como el saneamiento ambiental. Lo anterior ha permitido la aparición del fenómeno de la transición demográfica, en el cual se presenta una disminución en la mortalidad y la natalidad, lo que conlleva incremento en el número de adultos mayores. Simultáneamente con la transición demográfica surge la transición epidemiológica, definida como el cambio en la frecuencia de las enfermedades infecciosas y el surgimiento de las enfermedades crónicas no transmisibles, siendo un factor que incide en el envejecimiento de la población².

Como resultado de lo anterior, las personas podrán tener una mayor expectativa de vida, por lo que va a ser frecuente encontrar ancianos con múltiples enfermedades crónicas que afectan los aspectos físicos, psicológicos, sociales y económicos. En consecuencia, se deteriora la funcionalidad y por esta razón necesitarán mayor atención y cuidado, que en la mayoría de las situaciones los ofrecerá la familia³.

Por otra parte, los factores psicológicos, sociales y culturales están relacionados con el bienestar, el estado de salud y la presencia de enfermedad en los ancianos. Además, es conocido que estos factores también pueden influir en el comportamiento de la enfermedad no solo en ancianos sino también en jóvenes. No obstante, vale decir que se presentan diferencias en la evolución de la enfermedad en ancianos debido a sus características particulares como son la concurrencia de múltiples enfermedades crónicas y los cambios fisiológicos relacionados con el envejecimiento, dado que puede modificar, retrasar o acelerar la presentación y el curso de la enfermedad⁴.

De otra parte, en los adultos mayores es conocido que los factores psicológicos y más específicamente el estrés psicológico puede afectar de forma adversa el curso clínico de la enfermedad, lo cual se encuentra mediado a través de cambios en la función del sistema inmunológico. Sin embargo, en algunas situaciones dicho efecto se hace difícil de diferenciar debido a que puede ser considerado como un efecto producido por el proceso de envejecimiento. Pese a esto, el estrés crónico puede incrementar la velocidad de la desregulación del sistema inmune que se produce con el envejecimiento de manera que potencia las complicaciones de la enfermedad⁵. Sin embargo, las enfermedades dependientes del envejecimiento y sus consecuencias clínicas pueden ser aun mayores por la acción sinérgica del estrés, lo cual altera de alguna manera el curso de estas enfermedades⁶. Los agentes estresores pueden ser clasificados con diferentes tipos (Cuadro 1).

Cuadro 11.1. Tipos de Agentes Estresores

Físicos	Cognoscitivos	Químicos
Trauma Ejercicio Dolor Infección Hiper o hipotermia	Ansiedad Depresión Miedo Crisis no normativas (muerte) Crisis normativas (jubilación)	Toxinas ambientales Dieta Medicamentos Exposición ocupacional

Por el tiempo de evolución se clasifican en agudos (minutos a horas), subcrónicos (menos de un mes) y crónicos (de meses a años). De igual manera, algunos investigadores han empleado el término *euestrés* para hacer mención a una situación en la cual el estrés no causa daño ni altera la homeóstasis. Por el contrario, puede mejorar el funcionamiento de la persona.

LA RESPUESTA AL ESTRÉS

El estrés genera una serie de respuestas tanto fisiológicas como comportamentales que se encuentran coordinadas en la persona y cuyo objetivo es protegerla y restablecer su estado de equilibrio, es decir, mantener la homeostasis. Estas respuestas se hacen efectivas por medio del eje Hipotálamo-Hipófisis-Adrenal (H-H-A) y por el Sistema Nervioso Autónomo (SNA). Tanto el SNA como el eje H-H-A ofrecen una interface entre el estrés y su efecto en los diferentes sistemas orgánicos, especialmente los relacionados con la función inmunológica⁷. Las respuestas al estrés se encuentran moduladas por medio de un flujo de comunicación bidireccional entre los sistemas inmunológicos y neuroendocrinos y el cerebro. En individuos saludables este sistema de regulación bidireccional hace una retroalimentación negativa que le permite al sistema inmune y al sistema nervioso central tener un balance homeostático, de manera contraria un cambio en la regulación puede llevar a una sobrestimulación del sistema inmune e incrementar la susceptibilidad a enfermar. Dicho de otro modo, la respuesta no se encuentra aislada dado que interacciona de manera integrada en el organismo, su forma de comunicación es a través de hormonas, neuropéptidos y citocinas las cuales son producidas por los leucocitos, neuronas o células endocrinas, estos mediadores neuroendocrinos alcanzan a las células del sistema inmune en la circulación periférica y en los órganos linfoides. Tanto linfocitos como los monocitos expresan receptores para varias hormonas de estrés que incluyen Hormona Liberadora de Corticotropina (CRH), Hormona Adreno-Corticotrópica (ACTH), cortisol, adrenalina y la noradrenalina⁸. De igual manera, hay evidencia que indica que el cerebro regula la función inmune por medio de eferentes autonómicos y vías neuroendocrinas, a su vez hay un sinnúmero de vías aferentes por medio de las cuales el sistema inmune modula la función cerebral (Figura 11.1).

Por lo anterior es razonable inferir que las hormonas neuroendocrinas liberadas durante un evento estresante pueden alterar la función inmune y por lo tanto ocasionar modificaciones en el curso de la enfermedad. El eje H-H-A es clave para la homeostasis del sistema inmune y su desregulación se ha asociado con varias enfermedades que son mediadas de manera inmunológica. Por ejemplo, la sobreactivación crónica del eje H-H-A que ocurre durante el estrés puede afectar la susceptibilidad y gravedad para

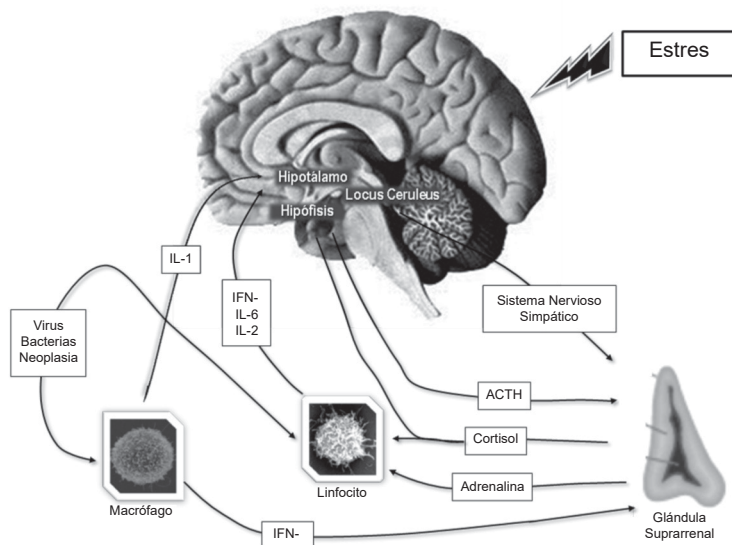


Figura 11.1. Representación esquemática de las interacciones entre el sistema inmune y el neuroendocrino. Modificado de Guidi L. *et al.* (referencia 5)

diversas infecciones debido a que los glucocorticoides tienen un efecto inmunosupresor. A diferencia, cuando la respuesta del eje se encuentra disminuida, esta situación se asocia a un incremento en la susceptibilidad para desarrollar enfermedades autoinmunes.

CAMBIOS FISIOLÓGICOS DEL SISTEMA INMUNE ASOCIADOS CON LA EDAD

Las respuestas inflamatorias se encuentran moduladas por medio de un flujo de comunicación bidireccional entre los sistemas inmunológicos y neuroendocrinos y el cerebro. En individuos saludables, este sistema de regulación bidireccional hace una retroalimentación negativa que permite que el sistema inmune y el sistema nervioso central tengan un balance homeostático, de manera contraria un cambio en la regulación de dichos sistemas puede llevar a una sobreestimulación del sistema inmune e incrementar la susceptibilidad a enfermedades infecciosas, prácticas como la relajación y la meditación pueden permitir regularizar dicho balance homeostático.

Los principales mecanismos que han sido descritos como responsables para la declinación en la respuesta inmune durante el envejecimiento son explicados por los cambios que ocurren en la inmunidad celular y en la inmunidad humoral (Cuadro 11.2)⁹.

Cuadro 11.2. Cambios del sistema inmunológico asociados con el envejecimiento

Inmunidad celular	Inmunidad humoral	Otros cambios
• Disminución en el número de linfocitos T supresores • Disminución en el número de linfocitos T ayudadores • Disminución en la expresión de factores linfocitarios de crecimiento • Disminución en la expresión de receptores linfocitarios específicos	• No se afecta el número total de linfocitos B • Aumento en la respuesta policlonal frente a diversos mitógenos • Disminución en las respuestas específicas de antígeno • Defecto intrínseco de la maduración de linfocitos B • Aumento en la frecuencia de síntesis de autoanticuerpos	• Efecto sobre el sistema inmune de factores extrínsecos (dieta, fármacos, ejercicio) • Aumento en la expresión de CD95 con la edad • Disminución de citocinas TH1/aumento de citocinas Th2 • Alteraciones en la apoptosis de los polimorfonucleares • Aumento en los valores séricos de IgG, IgM e IgA • Atrofia tímica progresiva

Inmunidad celular

Cada vez hay mayores evidencias obtenidas en modelos experimentales murinos de la presencia de un cierto grado de pérdida en la función de las células T, un incremento en la carga de células nulas (linfocitos no B no T) y una probable disminución de las células existentes en fases G1 o fase S quedan limitadas para sus funciones inmunes.

Al mismo tiempo, con la involución del timo presente desde la etapa infantil y su continuación a lo largo de la vida para producir y regular las células T, la cual se acentúa a los cincuenta años y es máxima a los sesenta años, puede influir para generar estados futuros de inmunosupresión o desregulación inmune en individuos susceptibles y predispuestos. De manera que se pierde la capacidad para generar respuesta inmunológica ante nuevos microorganismos, sin embargo es importante considerar que los adultos mayores tienen una gran cantidad de células T de memoria, las cuales fueron entrenadas en el pasado para responder a un patógeno en particular¹⁰.

De otra parte, aunque no existen cambios de importancia en el recuento total de leucocitos con la edad, se ha descrito que su número puede disminuir tres años antes de la muerte, de hecho se ha documentado un considerable aumento de la expresión de la molécula relacionada con la apoptosis CD95+/CD28 y del número total de linfocitos CD16+ en indivi-

duos sanos con más de 85 años de edad, en comparación con las muestras obtenidas en individuos de diferentes edades.

Inmunidad humoral

Las principales modificaciones en la inmunidad humoral presentes con el envejecimiento son¹⁰ :

- Alteración en la función de los linfocitos B a pesar de que su número permanece sin cambios.
- Una mayor respuesta policlonal frente a diversos mitógenos.
- Menores respuestas específicas del antígeno, de ahí que se tenga una capacidad reducida para síntesis de anticuerpos después de dicho estímulo.
- Defecto intrínseco en la maduración de los linfocitos B.
- Mayor frecuencia en la síntesis de anticuerpos.

EL ENVEJECIMIENTO Y EL SISTEMA INMUNOLÓGICO

El proceso de envejecimiento puede ser explicado mediante dos fenómenos: los procesos considerados primarios, que son aquellos inherentes a la especie y que tienen lugar en individuos como parte del crecimiento, y los procesos secundarios, relacionados con la acción de agentes externos, tanto alimenticios como infecciosos o ambientales, estos últimos son susceptibles de ser modificados o eliminados.

En cuanto al envejecimiento del sistema inmunológico del ser humano, como en los seres vivos, sufre cambios morfológicos y fisiológicos que se presentan a lo largo de su existencia. Se ha comprobado que las respuestas inmunes, tanto celulares como humorales, tienden a ser más efectivas durante la pubertad y en las etapas iniciales de la adultez y declinando en forma insidiosa con el envejecimiento. Dicho proceso se conoce como senescencia inmunológica o inmunosenescencia, el cual influye en el aumento de la morbilidad y mortalidad observado en los adultos mayores.

La inmunosenescencia es un estado en el cual hay una desregulación en la función inmune que produce cambios que incluyen involución del timo, alteración en la respuesta humoral, disminución de la respuesta mediada por células, entre otras. Las consecuencias clínicas de la inmunosenescencia incluyen incremento en la susceptibilidad a infecciones, a neoplasias y a enfermedades autoinmunes¹¹.

De igual manera, con el envejecimiento se presentan cambios del sistema endocrino lo que se ha denominado endocrinosenescencia. Esto

hace referencia a un cambio en la secreción de varias hormonas, por un lado se observa una disminución en la secreción de hormonas como la del crecimiento, testosterona, progesterona, y por otro un incremento de las hormonas secretadas por las glándulas adrenales. Lo anterior pone en evidencia que durante el envejecimiento ocurre una activación significativa del eje H-H-A. Este eje, como se mencionó de forma previa, permite realizar una integración de los sistemas inmunológico, endocrino y nervioso. Su activación lleva a un incremento en la producción de glucocorticoides y catecolaminas que modulan las diferentes respuestas inmunes. Las modificaciones del eje durante el envejecimiento incluyen un incremento en su actividad basal, mayor respuesta al estímulo y resistencia a la supresión del estrés. Este cambio ocurre por algunas modificaciones en las vías centrales que regulan dicho eje, y que son producidas por una pérdida neuronal en particular en el hipotálamo e hipocampo, y a una disminución y disfunción de los receptores que regulan la secreción adrenocortical. Por consiguiente, la degeneración del hipocampo puede ser la responsable para que exista una baja sensibilidad al cortisol y por esta razón haya una hiperactivación del eje durante el envejecimiento¹².

ESTADO PROINFLAMATORIO DEL ENVEJECIMIENTO

Una de las consecuencias del proceso de envejecimiento es la disminución en la capacidad para responder a una variedad de agentes estresores, lo que sumado a la hiperactivación inmunológica produce un estado proinflamatorio conocido como la inflamación del envejecimiento (inflammaging). Esta es una de las principales características del envejecimiento, favorecida por una carga antigénica y estrés continuos.

El término *inflammaging* fue utilizado por primera vez por Claudio Franceschi para explicar que el proceso de envejecimiento está acompañado de una desregulación crónica de bajo grado en la respuesta inflamatoria. Dicho fenómeno comparte características comunes en su fisiología con diferentes enfermedades que son frecuentes en los adultos mayores. Por otra parte, algunos investigadores proponen que el proceso del envejecimiento está íntimamente ligado a mecanismos ontogénicamente asociados a procesos proinflamatorios cuyo objetivo ha sido responder de forma exitosa ante un evento estresante como son las infecciones o promueven la cicatrización y la reparación de heridas de manera efectiva; sin embargo,

estas respuestas se pueden perpetuar como resultado del fenómeno de la inmunosenescencia¹³.

Por otro lado, el fenómeno conocido como *inflammaging* tiene características importantes que permiten definirlo e individualizarlo como tal. Es un proceso de bajo grado, generalmente controlado, suele ser asintomático, crónico, y sistémico. El escenario fisiológico que caracteriza al *inflammaging* corresponde a una respuesta altamente compleja que ocurre frente a estímulos que promueven la inflamación, generalmente ambientales, con activación celular que induce la presencia de una gran corriente de citocinas, especialmente el Factor de Necrosis Tumoral (FNT), la interleucina 1 (IL-1), interleucina 6 (IL-6), esto genera la producción de radicales libres oxígeno, lo que lleva a muerte celular y la perpetuación de un ciclo inflamatorio que se acumula a lo largo del tiempo¹⁴.

En cuanto a la IL-6 sus niveles plasmáticos se encuentran bajos o indetectables en personas jóvenes pero empiezan a incrementarse de forma progresiva en personas saludables entre los 50-60 años. De acuerdo con lo anterior, el estímulo periférico de linfocitos sanguíneos en personas ancianas produce elevados niveles de IL-6 en comparación con personas jóvenes. Por consiguiente se presenta un incremento asociado con la edad en los niveles plasmáticos de la IL-6, lo cual se supondría que fuera solo esperado para ancianos que tienen un envejecimiento patológico y no para los que tienen un tipo de envejecimiento exitoso¹⁴. En contraste, de forma paradójica, dicho incremento continúa con el pasar de la edad hasta los límites extremos de la longevidad humana, de hecho niveles elevados de dicha interleucina se encuentran en un porcentaje importante de ancianos centenarios que gozan de buena salud. De igual manera, en estas personas otras proteínas, de fase aguda como la proteína C reactiva la cual es producida por el hígado por estímulo de la IL-6, lipoproteína A, fibrinógeno y otros factores de coagulación se encuentran también elevadas. No obstante, niveles altos de IL-6 han sido hallados como predictores importantes para morbilidad y mortalidad en ancianos.

Lo anterior puede tomarse como un contrasentido, puesto que el incremento de la IL-6 puede considerarse asociado con la edad y por ello como una consecuencia de la adaptación exitosa a un sinnúmero de situaciones de estrés que incluyen infecciones, enfermedades y traumatismos que han ocurrido durante la existencia¹⁵. Este proceso ocurre de manera continua

INCREMENTO EN:

- ☐ Factores de coagulación
- ☐ Homocisteína
- ☐ IL-6
- ☐ Citoquinas proinflamatorias
- ☐ Proteínas de fase aguda
- ☐ Hormonas del estrés
- ☐ Especies reactivas de oxígeno
- ☐ Lipoproteína a



**ESTADO
PROINFLAMATORIO EN
ANCIANOS SALUDABLES
Y CENTENARIOS**

Figura 11.2. La paradoja del estado proinflamatorio en centenarios saludables. Modificado de Franceschi *et al.* (referencia 12).

y la inflamación del envejecimiento de los centenarios alcanza niveles cercanos al umbral de la morbilidad y la mortalidad (Figura 11.2).

Con respecto a la génesis del *inflammaging*, lo que se conoce en la actualidad es que dicho fenómeno es desencadenado por todos los elementos que pertenecen a la inmunidad innata, donde el fagocito mononuclear juega un papel importante al desencadenar otros mecanismos que terminan en la activación del factor nuclear Kappa B y con la síntesis de citocinas que intervienen en la inflamación y otros mecanismos de autoinmunidad.

En particular, el factor nuclear Kappa B tiene una íntima relación con factores promotores de la expresión de los genes del interferón, FNT, IL-B1 e IL-6. El factor Kappa B, la actividad de las especies reactivas de oxígeno y su propia síntesis, las células inflamatorias y sus productos humorales, están interrelacionados. A su vez, el envejecimiento se caracteriza por la presencia de un gran estrés oxidativo, esta es una de las causas que inducen la síntesis del factor Kappa B, razón por la cual los niveles del factor Kappa B se encuentran elevados en la vejez y se correlacionan directamente con la edad, con la fragilidad, la sarcopenia, las enfermedades cancerígenas, la enfermedad de Parkinson y la enfermedad de Alzheimer, viéndose implicados directamente en su fisiopatología¹⁶.

Datos recientes han permitido evidenciar que el envejecimiento es el resultado de un estrés crónico en el cual el macrófago es una de las principales células blanco para este proceso. La hipótesis sugiere la existencia de una relación directa entre la edad y la activación de esta célula, la cual es la responsable del estado inflamatorio subclínico crónico en el anciano¹². Este fenómeno es solo una parte del espectro total de los cambios característicos de la inmunosenescencia, lo que demuestra que dicha célula no es la única involucrada en el proceso del envejecimiento (Figura 11.3).

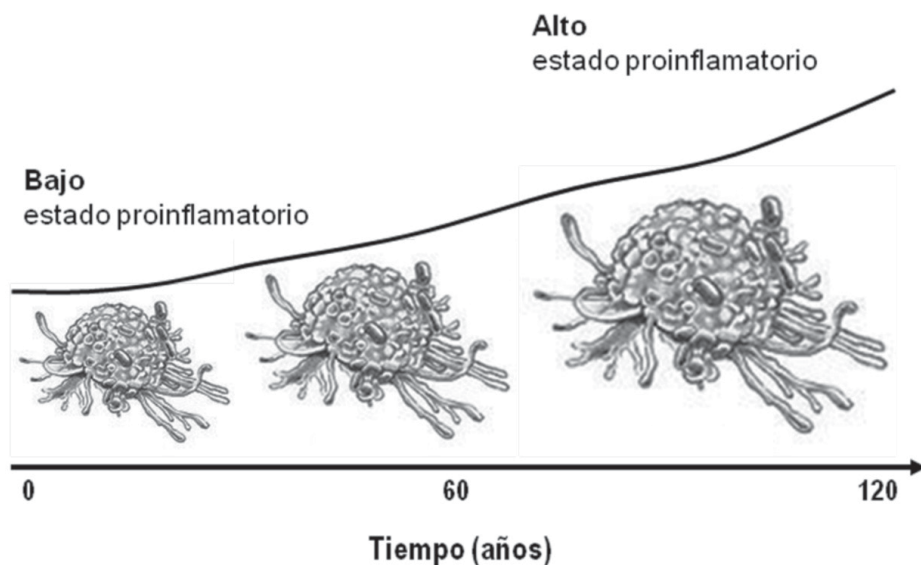


Figura 11.3. El fenómeno del inflammaging como consecuencia del envejecimiento del macrófago. Modificado de Franceschi *et al.* (referencia 12).

Asímismo, la actividad de los linfocitos se ve alterada con el fenómeno de la inmunosenescencia en el sentido de que no pueden escapar a la influencia del estrés antigénico crónico, lo cual produce efectos como expansión de las células de memoria, disminución en las células naíve (células indiferenciadas), disminución en el repertorio de las células T y a una disminución global del espacio inmunológico.

IMMUNOSENESCENCIA Y ESTADO INFLAMATORIO

La inmunosenescencia, en los ancianos, está marcada por muchas alteraciones en la inmunidad natural y adquirida. Se ha descrito y se ha caracterizado como un fenómeno deletéreo y como la base fisiológica del estado inflamatorio (*inflammaging*). Es un proceso complejo que implica cambios de organización y de desarrollo no regulados y múltiples, más que una declinación unidireccional y simple de la función inmunológica¹⁷.

Observaciones recientes indican que el estado inflamatorio (*inflammaging*) y la inmunosenescencia no están acompañados por una declinación inevitable y progresiva de la función inmune, pero sí que son el resultado de la remodelación fisiológica característica de la vejez, en donde unas funciones se reducen mientras que otras siguen sin cambios o incluso se aumentan (Cuadro 11.3).

Estos cambios relacionados con la edad en el sistema inmune están implicados directa o indirectamente en la susceptibilidad de los ancianos y

Cuadro 11.3. Características de la inmunosenescencia

• Atrofia del timo.
• Disminución en el tamaño.
• Disminución en la celularidad.
• Falta de organización morfológica.
• Disminución en la producción de células nuevas en médula ósea.
• Disminución en la respuesta a vacunas.
• Reducción en la formación y reacción de centros germinales en nódulos de ganglios linfáticos donde proliferan células B.
• Disminución en la vigilancia realizada por linfocitos T y células asesinas naturales

Cuadro 11.4. Principales enfermedades asociadas con la inmunosenescencia

• Incremento en la incidencia de neoplasias.
• Incremento en la incidencia de enfermedades infecciosas causadas por: Escherichia coli Streptococcus pneumoniae Mycobacterium tuberculosis Pseudomonas aeruginosa Herpes virus Gastroenteritis, bronquitis e influenza
• Reparición de enfermedades virales latentes (herpes zóster)
• Enfermedades autoinmunes y reacciones inflamatorias como Artritis, Diabetes, Osteoporosis, Demencia

muchas de las enfermedades como las autoinmunes, el cáncer, las infecciosas y la pobre respuesta a las vacunas (Cuadro 11.4).

RELACIÓN ENTRE LOS ASPECTOS GENÉTICOS Y AMBIENTALES Y EL ESTADO INFLAMATORIO

La capacidad del individuo para enfrentarse y adaptarse al estrés es un fenómeno complejo donde los factores genéticos cumplen un papel importante. Desde este punto de vista las personas se pueden dividir en robustas y frágiles, según la combinación de variantes genéticas, de la misma manera la frecuencia para alcanzar el umbral de un estado proinflamatorio para presentar una condición de enfermedad o discapacidad también está influida por factores genéticos. Es decir, la frecuencia para que cada individuo alcance el umbral del estado proinflamatorio puede variar según sus circunstancias genéticas y las características y efectos

de los diferentes estresores a los cuales han sido expuestos. Los agentes estresores juegan un papel clave para prolongar la longevidad, al incrementar, potenciar o inducir la eficiencia de los mecanismos antiestrés. La interacción de factores ambientales, en asocio con los genéticos, puede llevar a una disminución en la longevidad y la capacidad de modular la velocidad del envejecimiento ante el estrés¹⁸.

El cambio progresivo de envejecimiento exitoso al patológico al asumir que el estado proinflamatorio es una condición fisiológica es presentado en la Figura 11.4. Es importante señalar, como mencionó Metchnikoff,

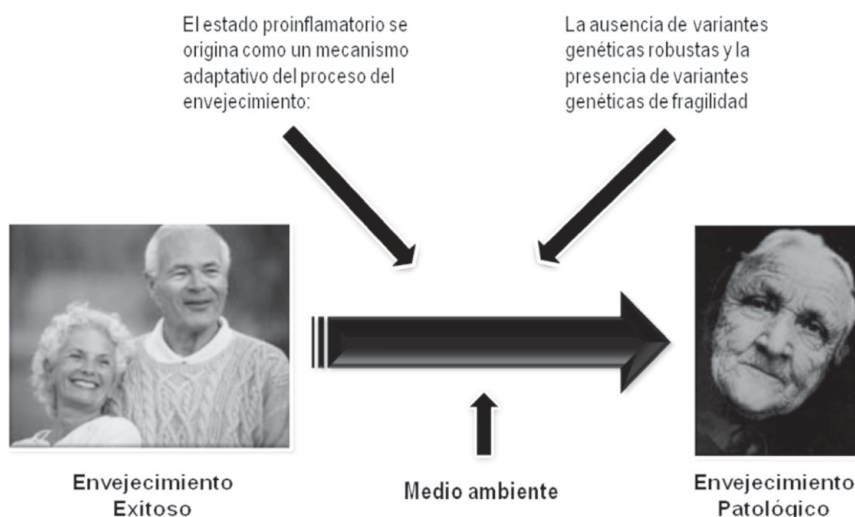


Figura 11.4. Hipótesis del fenómeno del inflammaging. Modificado de Franceschi *et al.* (referencia 12).

que la inflamación es un fenómeno evolucionario positivo que permite al organismo reaccionar y neutralizar daños de agentes exógenos.

De otra parte el estímulo inflamatorio persistente puede representar un factor que favorezca la susceptibilidad para enfermar. También con la edad hay aparición de enfermedades y deterioro funcional asociados que hacen palpable en el individuo que las padece las diferencias en las variantes genéticas de fragilidad en contraposición con un estado genético robusto, es decir, sin fragilidad y sin discapacidad. El desarrollo de la mayoría de enfermedades dependientes de la edad tiene dos tipos de componentes: los genéticos y los factores ambientales. El primer componente se refiere a la posible herencia de los mecanismos responsables del fenómeno inflamatorio, mientras que el segundo hace referencia a los genes que confieren robustez o fragilidad. En consecuencia, se puede afirmar que si el individuo tiene de forma concomitante un estado inflamatorio más la presencia de variantes genéticas de fragilidad o ausencia de genes robustos, ello puede explicar de

cierto modo por qué algunos individuos son más proclives a ciertos tipos de enfermedades propias de la edad como la demencia tipo Alzheimer, la diabetes mellitus o la hipertensión sistólica aislada⁶.

ENVEJECIMIENTO Y ESTRÉS

Como se describió anteriormente, los agentes estresores tienen características y acciones muy diversas e incluyen diferentes agentes físicos (radiación ultravioleta y gama, calor), agentes químicos (componentes del organismo y productos del metabolismo como radicales libres) y agentes biológicos (virus, bacterias).

Hay un número de vías moleculares que se han desarrollado a través del tiempo y que explican la capacidad que tiene un ser vivo para resistir la acción de un agente estresor; esta capacidad de respuesta puede explicar en parte la longevidad. Dichos mecanismos se considera que son similares, tanto en organismos unicelulares como en multicelulares. En cuanto a los mecanismos de defensa conservados por el organismo para hacer frente a los efectos del estrés se encuentran: enzimas que reparan el ADN y las polimerasas, agentes antioxidantes (superóxido dismutasa, catalasa), proteínas del golpe de calor y el sistema inmune, entre otros¹⁸.

De otra parte, el sistema de defensa contra los agentes estresores actúa de forma coordinada, en red, y controlado por mediación genética. La actividad ejercida por cada mecanismo específico contribuye a la longevidad del individuo; sin embargo, la capacidad para alcanzar los extremos de la vida en un estado adecuado depende de la acción óptima de dichos mecanismos, los cuales permiten una función apropiada y eficiente como lo es la replicación del ADN, regulación genética, plegamiento de proteínas y producción de energía.

A su vez, los mecanismos que se han desarrollado a través del tiempo para anteponerse a los efectos del estrés se han convertido en los factores claves que se hallan involucrados y que pueden explicar, de cierta manera, el proceso del envejecimiento. De hecho, la capacidad que tiene el organismo de resistencia frente al estrés es la que le ha permitido sobrevivir en el tiempo, por esta razón se hace mención a que la resistencia al estrés es similar a la capacidad de sobrevida (resistencia al estrés-capacidad de sobrevida). Un ejemplo de lo anterior es el desarrollo de funciones especializadas como son la quimiotaxis y la fagocitosis, necesarias para

la defensa del organismo. Estas funciones son exhibidas por algunas células como los leucocitos, que son los responsables de combatir y reparar los efectos de diversos agentes estresores¹⁹.

Una célula clave en el proceso de la respuesta al estrés es el macrófago (Figura 11.5). Ésta es una célula con actividad fagocítica que puede ser estimulada o activada por productos bacterianos, neuropéptidos, neurohormonas, citocinas y por otros agentes estresores, y que a su vez, como respuesta, puede liberar una gran cantidad de citocinas proinflamatorias, óxido nítrico, aminas biológicas, neuropéptidos y hormonas. El macrófago se convierte así en una célula que no solo juega un papel central en los

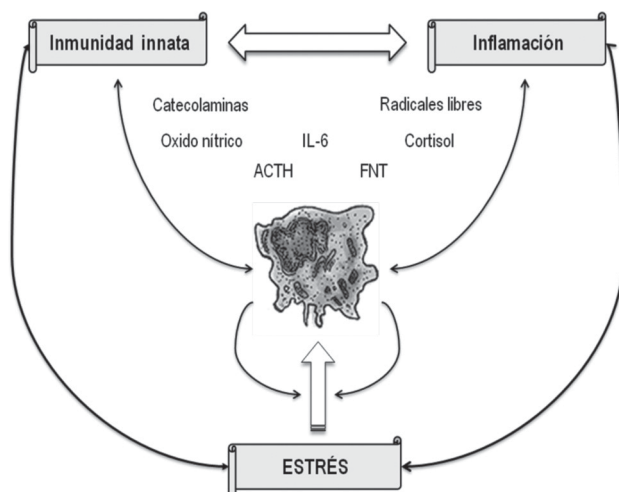


Figura 11.5. Papel central del macrófago. Modificado de Franceschi *et al.* (referencia 12).

fenómenos inflamatorios e inmunitarios, sino también en la respuesta al estrés.

Retomando lo anterior, desde los invertebrados hasta los humanos la respuesta celular a un número de estresores se ha mantenido e involucra una variedad de mediadores que se han conservado con el pasar del tiempo. No obstante, el sistema inmunológico ha alcanzado un alto grado de desarrollo en los mamíferos, de ahí que se considera que este sistema es el resultado de la selección natural que le permite al individuo ser capaz de responder a los cambios ambientales y agentes estresores. Desde esta perspectiva, muchas de las características biológicas y moleculares del envejecimiento

pueden ser consideradas como el resultado de la capacidad adaptativa del organismo.

ESTRÉS PSICOSOCIAL Y FUNCIÓN INMUNE

La evidencia indica que dicha relación se encuentra asociada con factores psicológicos como son los estados afectivos de depresión y ansiedad y el estrés psicosocial, que a su vez pueden afectar de forma significativa la fisiología humana y contribuir a desenlaces adversos en salud²⁰.

Por otra parte, respecto al impacto psicológico del estrés sobre la función inmune, ha sido objeto de múltiples investigaciones. Este punto es cuestionable, en particular en adultos mayores, donde se han utilizado diversos modelos para explicar dicho fenómeno como son situaciones de duelo, disfunción conyugal, sobrecarga para el cuidado y estados como son el padecer una enfermedad crónica o cáncer²¹. Lo anterior ha permitido estudiar el efecto que tiene el estrés crónico sobre la función inmune, y mostrar que el estrés va asociado a una supresión en la actividad de las células asesinas naturales y a una disminución en la proliferación de linfocitos.

En cuanto al proceso del envejecimiento se considera que representa la etapa final del ciclo vital humano, en el cual se presentan diversos cambios tanto psicológicos como sociales en los que se puede generar estrés tanto psicológico como social. Diversos cambios en el comportamiento que ocurren de manera normal después de los 65 años pueden generar modificaciones en el estilo de vida y en los roles del anciano, como en el caso del retiro laboral, la cual es una situación que representa un cambio esperado, es decir, una crisis normativa que puede ocasionar un impacto psicológico, social y económico estresantes debido en parte a la disminución en los ingresos económicos⁴.

De igual manera, el envejecimiento es una etapa donde se presentan diversas pérdidas como la muerte de la pareja, amigos y familiares, además del retiro laboral, situaciones que en la mayoría de las circunstancias no son previstas, es decir, son crisis no normativas que pueden llevar al aislamiento, pérdida del soporte social e institucionalización en hogares geriátricos. Las condiciones anteriores requieren de todo un proceso de adaptación en el cual las personas ancianas pueden ser menos rápidas y efectivas. Todos estos cambios psicosociales suelen generar estrés psicológico cuya manifestación depende de las características de la personalidad, de experiencias vitales previas y de la intensidad del estrés, situaciones que

pueden ser percibidas como inmanejables y llevar en algunos casos a trastornos afectivos²². Una de las explicaciones que se han propuesto para explicar dicho fenómeno es a través de la activación del eje hipotálamo–hipófisis adrenal que produce cambios en el sistema nervioso periférico, en el apetito y en los ciclos circadianos como el estado de vigilia y sueño. Las respuestas adaptativas al estrés tienden a mantener la homeostasis y esto muestra qué tan inmunocompetente es el organismo.

De otro modo, con respecto a los cambios psicológicos y sociales que ocurren durante la vejez, estos pueden contribuir al desarrollo de trastornos psiquiátricos. Tal es el caso del estrés emocional y la depresión que llevan a perturbaciones de la función psiconeuroinmunoendocrina, que puede potenciarse debido a los efectos de la inmunosenescencia. Los mecanismos propuestos para el efecto de la depresión sobre el funcionamiento de la persona se han enfocado hacia los cambios comportamentales como en el patrón de sueño-vigilia, nutrición, actividad física, tabaquismo e ingesta de alcohol, no obstante, el papel del estrés es complejo, especialmente cuando se evalúa su acción sobre la función inmune²³. De igual manera, los efectos de la depresión sobre la función inmune han mostrado que hay una disminución en la proliferación de linfocitos y en la actividad de células naturales asesinas con actividad citotóxica, a pesar de que estos cambios también pueden encontrarse de igual manera por efectos de la inmunosenescencia. Cuando se estudian trastornos afectivos en la población anciana deben considerarse los efectos de la inmunosenescencia, así como los diferentes agentes estresores.

Por otra parte, el duelo es otro de los modelos explicativos para estudiar la relación entre estrés y función inmune. Esta situación en ancianos se constituye en la mayoría de las situaciones en crisis no normativas, su impacto en asocio con la baja reserva homeostática, producto del proceso del envejecimiento, puede afectar el funcionamiento del sistema inmune. Un ejemplo que se puede retomar es la muerte del cónyuge, en el cual se ha encontrado que puede alterar la inmunidad celular, la actividad mitogénica ante estímulos, la actividad de las células asesinas naturales y el número de la población de leucocitos, esta respuesta puede persistir hasta seis meses después del evento.

IMPlicACIONES CLíNICAS

Al evaluar de manera puntual la relación entre el estrés y el envejecimiento, estos dos fenómenos comparten características similares que son explicadas por la mediación que hace el sistema inmunológico. Además, es conocido que la función inmune declina con la edad; sin embargo, este cambio no explica del todo el estado de vulnerabilidad en la cual se encuentra un anciano ante un agente estresor, por consiguiente existen otros

Cuadro 11.5. Causas de inmunodeficiencia en adultos mayores

• Inmunosenescencia
• Enfermedad crónica (comorbilidad)
• Medicamentos
• Depresión
• Desnutrición
• Sedentarismo

factores que en asocio con la inmunosenescencia favorecen el desarrollo de eventos adversos en salud (Cuadro 11.5)²⁴. Tal es el caso de la neumonía, que aunque es una patología que genera poca morbilidad y mortalidad en adultos jóvenes, no lo es en adultos mayores, constituyéndose en una de las principales causas de muerte en mayores de 75 años.

De otra parte, una observación clínica frecuente es la relación adversa que existe entre un agente estresor y la presencia de enfermedad. A pesar de los efectos conocidos del estrés sobre la salud ha habido dificultad para demostrarlo, por lo complejo que resulta el evaluar los niveles de estrés, el gran número de variables potencialmente de confusión y la baja incidencia de enfermedad en los estudios poblacionales; no obstante, varias investigaciones han demostrado una interacción significativa entre el estrés psicológico y la salud. Lo anterior aplica en particular para enfermedades que tienen mediación inmunológica como infecciones, asma, condiciones reumatológicas, cáncer y el proceso del envejecimiento.

Muchos de los cambios específicos en la función inmune observados en personas con estrés psicológico son similares a los cambios presentados durante el envejecimiento, por ejemplo se ve una disminución en la función de las células involucradas en la inmunidad innata (células asesinas naturales) y los linfocitos, lo cual se presenta tanto en personas expuestas

a estrés agudo crónico como en ancianos. De igual manera, los cambios celulares inherentes al envejecimiento como la disminución en el tamaño y función del telómero, han sido observados también en individuos sometidos a estrés crónico. Otros fenómenos que han mostrado ser similares en ambas situaciones son el aumento en los marcadores de inflamación, la falta de respuesta a las vacunas, una mayor susceptibilidad a procesos infecciosos y disminución en la velocidad para cicatrizar heridas. Desde esta perspectiva, el estrés psicológico en particular puede simular en algunas situaciones el proceso del envejecimiento, y de la misma forma acelerarlo. Todo lo anterior se encuentra mediado a través del sistema inmunológico²⁵.

No obstante, de manera paradójica, una baja carga de estrés crónico es necesaria para un adecuado funcionamiento, como es el caso de los centenarios que a pesar del proceso de envejecimiento pueden llegar sin presentar un deterioro funcional marcado, aunque muestran elevación en los marcadores de inflamación. Lo anterior constituye una situación contradictoria. Sin embargo, si se mira la resistencia al estrés como capacidad de sobrevida, los centenarios pueden ser considerados como un producto de su capacidad para haber resistido al estrés crónico, aunque para hacerle frente el organismo debe de pagar un costo, lo cual puede ser reflejado en los marcadores bioquímicos de inflamación¹⁵.

El estrés puede disminuir de forma significativa la tolerancia física y mental de la persona y por consiguiente favorecer la progresión de una enfermedad ya existente, o ser un coadyuvante para que se desarrolle; por ende, el control y la supresión del estrés son importantes para mejorar la calidad de vida y prevenir enfermedades. Para citar un caso, se ha encontrado una estrecha relación entre estrés psicosocial, depresión y desenlaces adversos en salud. Por ejemplo, la depresión se ha asociado con deterioro funcional en personas con enfermedad coronaria, a su vez los trastornos afectivos son prevalentes en personas con estos padecimientos y también se ha hallado un aumento en la frecuencia de muerte en dichas personas; de hecho al comparar personas que padecen enfermedad coronaria con depresión y sin ella, los que sufren este trastorno afectivo tienen un 84% mayor riesgo de muerte cardíaca entre cinco y diez años posteriores, comparado con los que no la presentan.

Otro ejemplo válido para mencionar es la alteración en la respuesta inmune en los cuidadores de ancianos con demencia, que en la mayoría de los casos son sus propios cónyuges. Los cuidadores son personas

socialmente aisladas, con situaciones de sobrecarga emocional, financiera, física y que experimentan altos niveles de depresión y ansiedad. De hecho la atención de un anciano con demencia y que es dependiente puede generar lo que se conoce como el síndrome de sobrecarga para el cuidador, el cual es un concepto de dimensiones múltiples donde aparecen el estrés, los sentimientos negativos o las dificultades que originan el cuidado de un anciano, e incluye aspectos de la salud física, emocionales, sociales y financieros^{3,26}. Aquí es importante mencionar que el estrés crónico al que se hallan expuestas estas personas puede llevar a alterar su función inmunológica, lo cual se ve reflejado en una menor actividad de las células asesinas naturales, mayor probabilidad para desarrollar procesos infecciosos como influenza y neumonía, y una menor respuesta a la protección generada por vacunas.

Para concluir, el tener una mejor comprensión de cómo el estrés y su interacción con la psiconeuroinmunoendocrinología pueden alterar el estado de salud en los adultos mayores se convierte en un punto importante puesto que permitirá ayudar a definir nuevas estrategias terapéuticas para modular la inmunosenescencia y promover un envejecimiento saludable por medio de acciones preventivas tales como cambios en los estilos de vida para así tener un mejor estado de salud y calidad de vida para este grupo poblacional.

BIBLIOGRAFÍA

1. Organización Panamericana de la Salud. Salud de las personas de edad. Envejecimiento y salud: un cambio de paradigma. Washington: OPS; 1998. CSP25/12.
2. Guralnik JM, Ferrucci L. Demography and epidemiology. In: Hazzard WR, Blass JP, Halter JB, Ouslander JG, Tinetti M (eds). Principles of geriatric medicine and gerontology. 5th ed. New York: McGraw-Hill Co; 2003. p. 53-75.
3. Ocampo JM, Herrera JA, Torres P, Rodríguez JA, Lobo L, García CA. Sobrecarga asociada con el cuidado de ancianos dependientes. Colomb Med 2007; 38: 40-6.
4. Ocampo JM, Londoño I. Ciclo vital individual: vejez. Rev Asoc Colomb Gerontol Geriatr 2007; 21: 1072-84.
5. Tsutsumi A. Psychosocial factors and health: community and workplace study. J Epidemiol 2005; 15: 65-9.
6. Vasto S, Candore G, Balistreri CR, Caruso M, Colonna-Romano G, Grimaldi MP et al. Inflammatory networks in ageing, age related diseases and longevity. Mech Ageing Dev 2007; 128: 83-91.

7. Chrousos G.P. The hypothalamic–pituitary–adrenal axis and immune-mediated Inflammation. *N. Engl. J. Med* 1995; 332: 1351–1362.
8. Wilder R.L. Neuroendocrine-immune system interactions and autoimmunity. *Annu Rev Immunol* 1995; 13: 307–338.
9. Krabbe KS, Pedersen M, Bruunsgaard H. Inflammatory mediators in the elderly. *Exp Gerontol* 2004; 39: 687–99.
10. Licastro F, Candore G, Lio D et al. Innate immunity and inflammation in ageing: a key for understanding age-related diseases. *Immun Ageing* 2005; 2: 8–22.
11. Franceschi C, Valensin S, Fagnoni F, Barbi C, Bonaf e M. Biomarkers of immuno-senescence within an evolutionary perspective: the challenge of heterogeneity and the role of antigenic load. *Exp Gerontol* 1999; 34:911–21.
12. Franceschi Claudio et al. Inflammaging. An evolutionary perspective on immuno-senescence. *Ann N Y Acad Sci* 2000; 908: 244–54.
13. Osorno DA. Inflammaging. *Rev Asoc Colomb Gerontol Geriatr* 2007; 21: 1099–1102.
14. Ershler WB, Keller ET. Age-associated increased interleukin-6 gene expression, late-life diseases and frailty. *Annu Rev Med* 2000; 51: 245–70.
15. Franceschi C, Bonafe M. Centenaries as a model for healthy aging. *Biochem Soc Trans* 2003; 31:457–61.
16. Castle, S.C. Clinical relevance of age-related immune dysfunction. *Clin Infect Dis* 2000; 31, 578–85.
17. Ginaldi L, Sternberg H. The immune system. In: Timiras PS ed. *Physiological basis of aging and geriatrics*, fourth edition. LLC Press, USA, 2007; Chapter 14:231–48.
18. Yu BP. Aging and oxidative stress: modulation by dietary restriction. *Free Rad Biol Med* 1996; 21; 651–68.
19. Chung HY, Zou Y, Sung BK et al. The molecular inflammatory process in aging. *Anti-oxidants, Redox, Signaling* 2006; 8: 572–81.
20. Tsutsumi A. Psychosocial factors and health: community and workplace study. *J Epidemiol* 2005; 15: 65–9.
21. Kiecolt-Glaser JK. Stress, personal relationships, and immune function: Health implications. *Brain, Behavior and Immunity* 1999;13:61-72.
22. Graham JE, Christian LM, Kielcot-Glaser JK. Stress, age, and immune function: toward a lifespan approach. *J Behav Med* 2006; 29: 389–400.
23. Hebert TB, Cohen S. Depression and immunity: A meta-analytic review. *Psychological Bulletin* 1993; 113: 472–486.
24. Bruunsgaard H, Pedersen BK. Age-related inflammatory cytokines and disease. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2003;23:15-39.
25. Troen BR. The biology of aging. *Mt Sinai J Med* 2003; 70:3–22.
26. Davis LL, Weaver M, Zamrini E, Stevens A, Kang DH, Parker CR Jr. Biopsychological markers of distress in informal caregivers. *Biol Res Nurs* 2004; 6: 90–9.

CAPÍTULO XII

SEXUALIDAD Y PSICONEUROINMUNOLOGÍA

Liliana Arias, M.D.

Los avances investigativos de las últimas décadas han dado paso al conocimiento de la sexualidad, no solamente como un instinto básico, sino también como un proceso de múltiples y complejas interacciones biosicosociales, ambientales y espirituales, en los órdenes individual, interpersonal y colectivo.

La sexualidad hace parte de la humanidad; la evolución filogenética o de las especies con los cambios y desarrollos cerebrales ha permitido integrar a lo largo de los años de historia de la humanidad las formas cerebrales primitivas de la evolución de las especies, desde los reptiles con el cerebro instintivo, para pasar a los mamíferos con sus formas de cerebro emocional e integrar los anteriores con la llegada del Homo Sapiens , con el cual aparecen las circunvoluciones cerebrales, la corteza cortical y la realidad de que el amor y la sexualidad no solamente se sientan por el instinto, sino además que se hagan conscientes por la razón.

Lo anterior permite construir el concepto de la sexualidad con sus funciones: la reproductiva, filogenéticamente la más antigua, en correlación con lo más primario-instintivo de la sexualidad animal y de los seres humanos; las otras dos funciones, erótica e intelectual, son propias de los seres humanos, responden a la integración vertical y horizontal del cerebro y le confieren a la persona la posibilidad de experimentar y pensar acerca del amor, de la sexualidad y a ejercerlos de manera consciente y responsable.

Los avances y desarrollos científicos, tanto en la sexualidad como en la inmunología, obtenidos en los últimos treinta años, son mayores que los alcanzados en los siglos precedentes de la historia universal.

Este capítulo pretende presentar los avances y progresos en el conocimiento del cerebro y del sistema inmune, correlacionados con el campo de la sexualidad, y aproximar a la comprensión del por qué el estrés-distrés en la experiencia humana participan activamente en la respuesta sexual y en la vivencia plena de la sexualidad, como componente esencial del devenir humano

DEFINICIONES

Siconeuroendocrinología

Algunas características del sistema inmune van más allá de mantenerse alerta para defender el cuerpo de las infecciones y de las enfermedades en general.

El sistema inmune saludable es maravilloso, tiene habilidad innata para reconocer y destruir a los invasores. En este aspecto, en términos estrictos, no tendría mayor relación con la sexualidad, si exceptuamos casos como los de las mujeres con aborto habitual, cuya exposición a semen de múltiples compañeros puede predisponerlos.

El sistema inmune se puede asociar con la sexualidad en otra característica como la memoria. **Aclaro, no necesariamente en la memoria celular –clásicamente entendida–** como aprendizaje que lleva a las células a producir armas para reconocer a los enemigos (léase antígenos), **pero sí en las cascadas de hormonas y neurotransmisores que desencadena** cuando la persona que ha tenido una experiencia agradable se expone nuevamente a la situación y se enfrenta a tener retroalimentación positiva cuando se trata de una evocación grata y placentera; o una retroalimentación negativa, si la situación revive un suceso desagradable en el campo sexual.

Esta experiencia, si es placentera, disminuye los niveles de cortisol y la secuencia puede conducir a la respuesta sexual humana encantadora. Si por el contrario es molesta, triste o desapacible, el cortisol se eleva, hay estrés mayor al normal y necesario (es decir, hay distrés) las células ayudadoras disminuyen y la inmunidad en términos generales baja (reducción de células asesinas, de interferón, entre otras sustancias).

La memoria en este capítulo está referida a la habilidad de la mente para almacenar episodios que permanecen guardados y no se piensan

conscientemente –aparecen como evocaciones e imágenes súbitas– en el momento menos deseado. La mente tiene la capacidad de crear (fantasías) y desenmarañar (evocaciones y recuerdos) múltiples imágenes; estas son tan reales al cuerpo que logran desencadenar la respuesta hormonal y de neuropéptidos, los cuales finalmente le dicen al cuerpo qué debe hacer. El punto clave es la incapacidad de las personas, en la mayoría de las veces, para controlar la imaginación negativa, (de la cual algunas veces se es consciente) la que a su vez propicia ciclos de angustia y engendra la ansiedad anticipatoria, que en el caso de la sexualidad produce situaciones como la aversión al sexo o disfunciones como la eyaculación precoz.

Retomo la definición de **Psiconeuroinmunología** de Varela, citado por Goleman¹ que abarca el sistema inmunológico y sus implicaciones cognitivas. “El campo de la inmunología está abierto a la idea de que el sistema inmunitario es casi una especie de *segundo cerebro*, una red de células especializadas que confieren al cuerpo una identidad flexible. Además, esta identidad somática posee vínculos muy específicos con las redes neuronales subyacentes a la vida cognitiva y constituye la base del nuevo campo de la **Psiconeuroinmunología**”.

En la actualidad se considera que el estudio del cerebro, a pesar de los avances presentes, ha permitido develar sus secretos de funcionamiento en un porcentaje no mayor al 40%; esto incluye los misterios recónditos de la sexualidad. No obstante, con el camino recorrido hasta la fecha se ha identificado el centro sexual del cerebro, cuyos principales componentes son la amígdala; el hipocampo; los núcleos intersticiales preópticos anteriores del hipotálamo INAHs 1-4, de los cuales unos tienen diferencia según se trate de cerebro masculino o femenino.

Estas estructuras ejercen gran incidencia en el control de la experiencia emocional. La amígdala hace parte del sistema límbico y está situada en un nivel inferior al córtex. Lo particular de esta pequeña estructura es su relación con la información sensorial, puesto que es posible que opte por dos caminos separados: uno, el estímulo sensorial que llega al neocórtex, es analizado, pasa varios filtros y emite una respuesta; y el otro, con línea directa a la amígdala pasa por el tálamo, valora de manera rápida el significado emocional y hace conexiones con otras partes del cerebro; en esta última vía se torna muy difícil controlar las emociones. Teorías actuales proponen la conexión de la amígdala con otras partes del cerebro en donde se controla el sistema nervioso autónomo; igualmente se afirma la conexión existente entre la neocorteza frontal y la amígdala.

El cerebro, el cuerpo y el ambiente (interno y externo) están interconectados permanentemente. “La integración se hace a partir de la mutualidad de circuitos bioquímicos y neurales, por dos vías esenciales: una a través de los nervios periféricos sensoriales y motores que llevan señales desde cada parte del cuerpo hacia el cerebro y viceversa. La otra vía, más antigua desde el punto de vista filogenético, es por la corriente sanguínea que transporta señales bioquímicas como hormonas, neurotransmisores y moduladores”².

La interacción cerebro-cuerpo con su ambiente interno engendra respuestas que se conforman en la base de la mente como imágenes visuales, auditivas, somatosensoriales. En la interacción con el ambiente externo se generan reacciones y respuestas que finalmente se constituyen en lo que conocemos como comportamiento. Los seres humanos tienen un nivel de complejidad mayor, lo cual requiere más circuitos y mayor proceso intermedio. Lo básico de este concepto está dado por la condición esencial de tener mente, que es “la capacidad de representar internamente imágenes y de ordenar dichas imágenes en un proceso denominado pensamiento”³.

Las imágenes son múltiples y variadas, positivas y negativas, y responden a las posibilidades de estímulos sensoriales globales como la imagen del olor del ser amado (recuerde los bellos pasajes de esta imagen, referidas por García Márquez en *El amor en los tiempos del cólera*); valore la reacción de Alex De Large, el personaje central de *La naranja mecánica*, amante de Beethoven y la ultraviolencia, cuando escuchaba la Novena Sinfonía antes y después de ser sometido al tratamiento Ludovico, para disminuir la violencia en la sociedad londinense de finales del siglo pasado; reviva el sabor de ese chocolate con el que ese amante acompañó la declaración de amor; experimente al cerrar los ojos esa piel suave que le roza; cierre los ojos y penetre en su recuerdo “viendo” los ojos de su amado hablándole sin musitar palabra.

Los conceptos de consciente e inconsciente fueron introducidos por el siquiatra austriaco Sigmund Freud (1856-1939), quien afirmaba que en el consciente personal estaban representados los recuerdos, los deseos, los sentimientos y los pensamientos de los cuales la persona es consciente; sostenía que el inconsciente era una zona de conciencia más profunda.

La correlación de la sexualidad y la siconeuroinmunología requiere incorporar además del concepto anterior, lo propuesto por el psicoanalista Carl Jung, discípulo de Freud, quien postuló la teoría del inconsciente colectivo. Para Jung citado por Alper⁴ “mientras que el consciente y el

inconsciente se derivan de las experiencias de un individuo, el inconsciente colectivo representa los componentes, conciencias e impulsos que heredamos y que constituyen, por lo tanto, una parte integral de la experiencia consciente, la cual es compartida mutuamente por todos los miembros de nuestra especie. Mientras que el inconsciente de un individuo surge de su experiencia y desarrollo personal, el contenido del inconsciente colectivo constituye esa parte nuestra que se formó durante el desarrollo de nuestra especie y que es por lo tanto común a toda la humanidad”.

El inconsciente colectivo, como lo plantea Jung⁵ “es idéntico en todos los hombres y constituye un sustrato físico común de una naturaleza suprapersonal” (Es importante entender la palabra hombres como seres humanos y no en su acepción como género masculino).

Este concepto es fundamental, puesto que permite entender toda la influencia de los mitos, creencias y tabúes acerca de la sexualidad, acumulados a lo largo de la historia y transferidos generación tras generación, que ejercen influencia recóndita en las miradas y en los comportamientos de cada persona frente a su sexualidad, los cuales a su vez traen el deseslabonamiento de la cascada inmune, actor fundamental para generar la respuesta sexual humana.

Revisemos, entonces, qué es la sexualidad.

La sexualidad humana, aunque es connatural a la existencia de la especie, se le ha dado durante siglos de historia el estatus de innombrable e indefinible. Además, cuando se realizaba alguna aproximación a la misma se ligaba necesariamente con la salud reproductiva y sus anomalías. Son los desarrollos y avances en la tecnología, la aparición de la clonación, la descripción del genoma humano, las fertilizaciones *in vitro*, algunos de los factores que han permitido evidenciar que para la reproducción no es siempre necesario el ejercicio de la sexualidad y además no requiere estar legitimada con formas vinculantes de relación civil o religiosa.

La Organización Mundial de la Salud –OMS como ente rector en el orbe en el campo de la salud, durante muchos años promulgó la salud reproductiva en el entendido de que la salud sexual estaba incluida en el concepto. Es con los albores del siglo XXI, cuando la OMS propone la circunscripción de la salud sexual como un área propia, presente durante todo el ciclo vital y relacionada con el desarrollo de las poblaciones y comunidades. A continuación se presentan las definiciones de sexualidad y salud sexual, de la OMS, publicadas en *Lancet*, en un volumen especial dedicado a este campo⁶.

La sexualidad “es un aspecto central de la humanidad abarca sexo, identidad y rol de género, orientación sexual, erotismo y placer, intimidad y reproducción; experimentada y expresada en/por pensamientos, deseos, fantasías, creencias, actitudes, valores, comportamientos, prácticas, roles y relaciones”.

La sexualidad se ve afectada por la interacción de múltiples factores: biológicos, psicológicos, sociales, económicos, políticos, culturales, éticos, legales, históricos, religiosos, espirituales.

La salud sexual se define como “el estado de bienestar físico, emocional, mental y social en relación con la sexualidad; no es meramente la ausencia de dolencia, enfermedad o disfunción. La salud sexual requiere un enfoque positivo y respetuoso hacia la sexualidad y las relaciones sexuales; la posibilidad de tener experiencias sexuales seguras y placenteras, libres de coerción, discriminación y violencia. Para que la salud sexual sea alcanzada y mantenida, los derechos sexuales de todos los individuos necesitan ser respetados, protegidos y satisfechos”.

Lo planteado involucra indudablemente los sistemas de creencias, motivacionales y normativos de cada persona en singular y del contexto sociocultural en particular, para la comprensión de la sexualidad y la siconeuroinmunología.

Arias⁷ describe: “el sistema de creencias determina la aceptación de algo como verdadero o falso. Ocupa un lugar especial en la salud sexual de la pareja, una vez que cada constituyente de ésta ha tejido su propio sistema a lo largo del ciclo vital, influido por los patrones familiares y el contexto sociocultural ” El sistema de creencias estaría en el orden de lo consciente individual.

El sistema motivacional “comprende una mezcla de emociones variables que van y vienen. La influencia emocional modifica las actitudes y altera la acción. En el caso de la ansiedad, el temor o la vergüenza, asociados con valores poderosamente arraigados en la persona, se generan pensamientos negativos y represivos sobre las acciones de la sexualidad propia y de la pareja ” Este sistema involucra el orden consciente individual, es decir, el yo, con repercusión en el tú, significa el otro.

En el orden colectivo se encuentra el sistema normativo, propio de cada contexto. Este “se teje familiar y socioculturalmente. Está permeado por las expectativas de las otras personas, por los comportamientos regulados socialmente y por las presiones y mandatos de los medios de comunica-

ción”. El sistema de relaciones sexuales y el aspecto normativo que se desprende de este, permea la sexualidad de la pareja diariamente, en lo cotidiano. La sexualidad ha estado mirada desde los momentos históricos como el de la preciosidad francesa, o la influencia victoriana inglesa, las luchas por la liberación homosexual o las quemaduras de las personas con preferencia homosexual en la hoguera, siglos atrás.

Para el momento actual la sexualidad se inserta como plato de cada día en los medios de comunicación como la radio o la televisión; con la aparición del Internet, la influencia de esta vía en la socialización sexual abarca etapas del ciclo vital individual como escolares, adolescentes y adultos. De esta manera, la cascada siconeuroinmunológica encuentra estímulos sensoriales no necesariamente “nuevos” pero sí complejos desde su misma estructuración. Por ejemplo, las citas por Internet y el chateo acarrear estímulos auditivos y visuales, cuya elaboración tiene componentes personales y tecnológicos. Formas ulteriores de desarrollo tecnológico al servicio de la comunicación para la sexualidad, se encuentran en los “cyborgs” y en los distintos aditamentos cibernéticos, por los cuales el estímulo se desencadena a través del contacto de un aditamento pegado al cuerpo de un extremo y del otro a la máquina del computador; una vez se enciende, la danza de estímulos y de hormonas provoca reacciones corporales y excitación sexual.

A continuación se sintetizan los aspectos fundamentales para la comprensión de la respuesta sexual humana, su relación con el estrés y la siconeuroinmunología.

Respuesta sexual humana

La respuesta sexual humana –RSH, hace referencia al proceso en el cual –por una serie sucesiva de eventos– la persona se prepara para responder a las diferentes fases del *continuum* erótico-sexual –c.e.s.–, con la participación de múltiples sistemas. Este *continuum* resulta de interacciones complejas cerebrales, emocionales, cognitivas, fisiológicas, que dan como resultado la erección penéana o la vasocongestión pélvica femenina. Cuando la persona es consciente de estos cambios, hace retroalimentación al *continuum e-s*, enviando señal positiva para que siga la respuesta y el cuerpo integralmente disponga los mecanismos y las sustancias para desarrollarla en su secuencia. Cuando, por el contrario, hay alerta y se dispara alguna señal para retroalimentación negativa, el proceso se suspende en

algún punto, se interrumpe súbitamente y las reacciones posteriores van a manifestarse en concordancia con el recuerdo o el proceso cognitivo o sensorial que “abortó” la secuencia (Se activa el sistema nervioso autónomo, con predominio del simpático o del parasimpático, según sea el caso, y con la participación de neuromoduladores como se describirá más adelante).

Puede resumirse, en que el estímulo al volverse consciente, retroalimenta el *continuum e-s*, en forma positiva-excitatoria o negativa-inhibitoria

La Figura 12.1 ilustra el *continuum* erótico-sexual y las distintas vías por las cuales el estímulo puede llegar al cerebro, para componer la respuesta sexual humana.

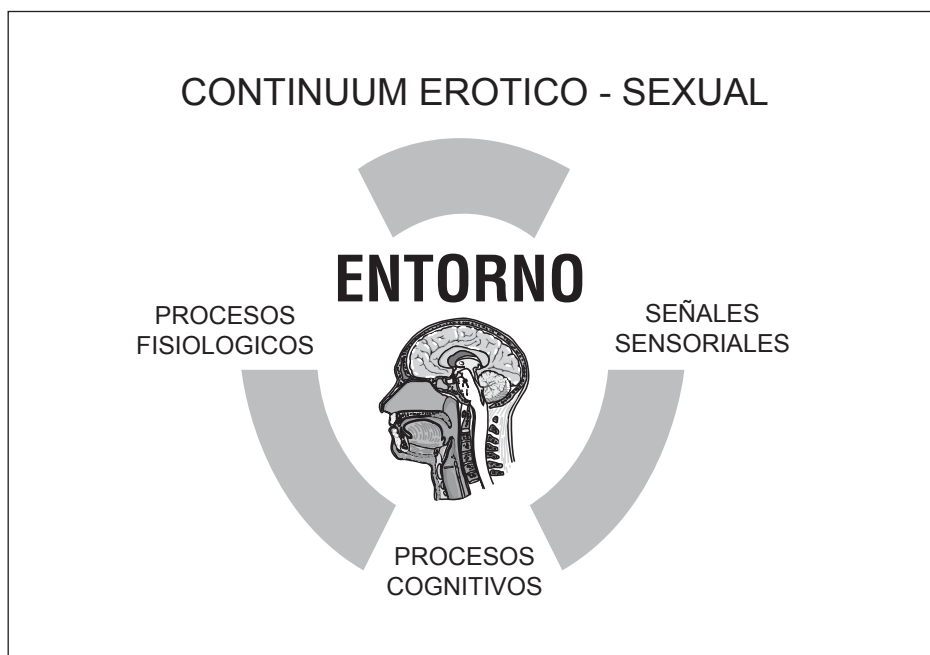


Figura 12.1 Mirada Integral de la respuesta sexual humana. Liliana Arias C. , M.D.

La opción de las señales sensoriales es probablemente la más reconocida; estas se conforman por el estímulo individual o combinado de los sentidos: olfato, vista, audición, gusto, tacto. La persona puede darle camino a su deseo por reconocer en algún semejante el aroma del perfume que usa su pareja; si la relación está funcionando bien, el sentido del olfato le recuerda a su amado, evoca esa oportunidad anterior en la cual se amaron hasta el éxtasis y muy seguramente buscará un teléfono para manifestarle cuánto le ama. En este caso, la puerta de entrada es sensorial.

El camino fisiológico desencadenante de la respuesta sexual humana, conducente con frecuencia al orgasmo, es la lactancia materna. Las conexiones neuronales, la oxitocina y su importante rol en este proceso, producen excitación sexual a partir de la succión, la cual activa las hormonas y neurotransmisores para continuar la respuesta sexual hasta el orgasmo. Aunque es un proceso fisiológico y de ocurrencia frecuente, produce distrés en la madre, si no lo acepta como normal.

En los procesos cognitivos participan la experiencia, la imaginación, la memoria. Por consiguiente, si ha existido y predomina el recuerdo de experiencias positivas asociadas a la sexualidad, la expresión sexual será más libre y espontánea y conducirá a la respuesta sexual. Si las experiencias han sido dolorosas, funestas, desagradables y existe la lucha por desaparecerlas de la esfera mental o están bajo un manto de negación muy grande, surge generalmente el bloqueo, el cual no permite que la respuesta siga su curso; puede también iniciarse, pero se intercala con ansiedad o pasividad, lo cual genera respuestas sexuales con situaciones problema, como anorgasmia, o pérdida de la erección o eyaculación rápida.

El ciclo de respuesta sexual humana engloba cuatro fases: deseo, excitación, meseta, resolución. Estas son comunes a hombres, mujeres y personas transgénero. Hay diferencias en la duración de las fases, según se trate de hombre o mujer, asimismo en la continuidad o no de las mismas.

El hombre recibe el estímulo, en la mayoría de las veces visual (es su dependencia erótica más frecuente) y rápidamente provoca la continuidad de la respuesta a partir del **deseo**; en corto tiempo pasa a la **excitación**, en esta fase el pene está tumescente-rígido, de mayor tamaño y los testículos empiezan a elevarse en el escroto; prosigue a la **meseta** en la cual el glán de aumenta de tamaño, las glándulas de Cooper pueden producir fluido eyaculatorio, los testículos se agrandan y ascienden, pegándose más al cuerpo, la región perianal se contrae (en esta fase es cuando el hombre se siente muy excitado, pero todavía no eyacula; es una de las fases en las cuales el estrés afecta más la respuesta sexual humana, por ejemplo si hay recuerdos de ansiedad anticipatoria o existe temor por el desempeño, la respuesta se puede interrumpir por pérdida de la erección o por eyaculación precoz); prosigue hacia el **orgasmo**, en el cual se dan las contracciones de las vesículas seminales, de la uretra y de la región anal y perianal; se produce el cierre de la válvula vesical y se genera el proceso eyaculatorio, si no ha sido controlado voluntariamente por el hombre (recuerde que la

eyaculación es un proceso voluntario, se genera a partir de T10, se puede controlar, como lo hacen algunos hombres, por convicción o por adherencia religiosa o de fe). El orgasmo es involuntario y es netamente cerebral. El hombre presenta además el periodo refractario, correspondiente al tiempo necesario para volver a retomar desde sus comienzos las fases de la respuesta sexual. Este periodo con los años se va prolongando, es decir, el tiempo de recuperación requerido comienza a ser mayor.

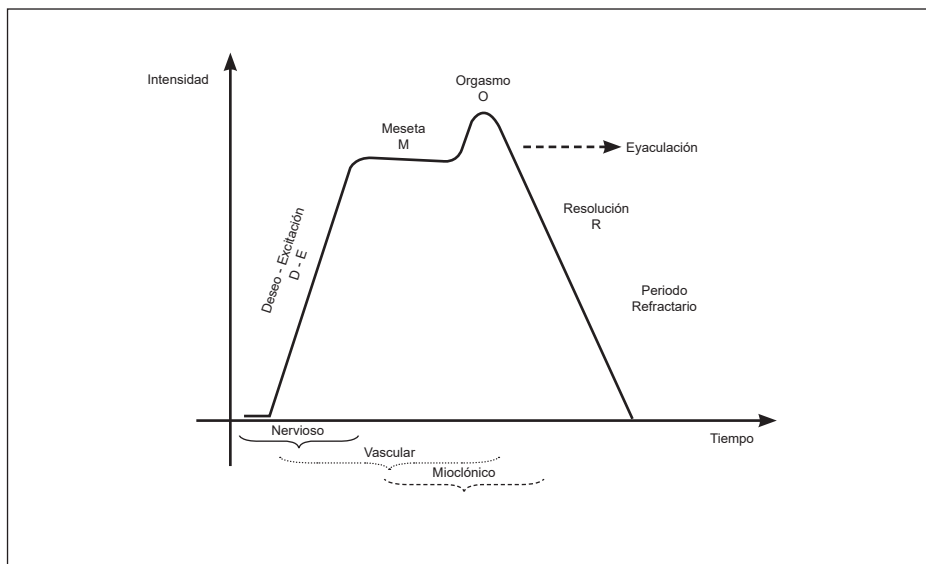


Figura 12.2 Respuesta sexual humana masculina. Adaptado de: Masters y Johnson y Hellen S. Kaplan.

La respuesta sexual femenina presenta las mismas fases de deseo, excitación, meseta, orgasmo, resolución. A diferencia del hombre, no tiene periodo refractario y además las variantes en el orgasmo son múltiples: desde descender a resolución sin orgasmo, es decir, anorgasmia, hasta orgasmos múltiples y el orgasmo tetánico.

Cuando la mujer recibe el estímulo sensorial auditivo (este es el predominante, por esto se habla de la dependencia erótica femenina auditiva o erolalia), arranca con la excitación y en lo genital el útero se empieza a elevar, el clítoris se hincha, los labios mayores se abren, los labios menores aumentan su tamaño, la vagina se lubrica y se abre.

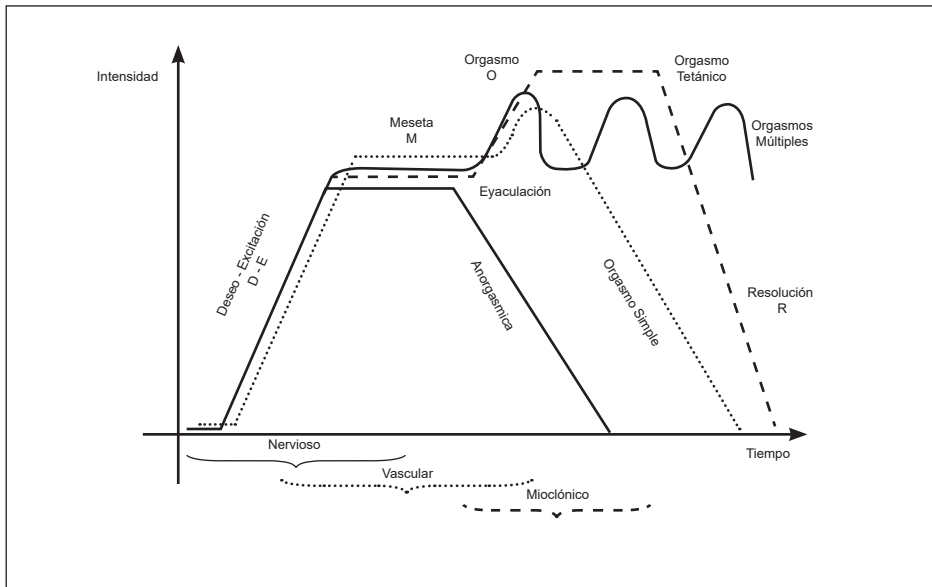


Figura 12.3 Respuesta sexual humana femenina. Adaptado de: Masters y Johnson y Hellen S. Kaplan.

Al avanzar la respuesta sexual humana femenina hacia la meseta, el útero se eleva completamente y aparece el globo vaginal interno (la función de este es propiciar la aspiración del semen al fondo del saco, para facilitar el ascenso de espermatozoides y colaborar en la reproducción), el clítoris se eleva hacia el hueso púbico, lo cual hace la compenetración sexual más intensa y generalmente hace consciente el placer, la ingurgitación de los labios menores es mayor y la vagina en su parte distal se estrecha, haciendo más notoria la sensación de estrechez e intimidad. Como se mencionó previamente, la mujer puede quedarse en meseta y descender a resolución sin lograr el orgasmo (se considera un rango general de anorgasmia femenina del 26%, aunque este tiene variabilidad según la edad y la característica de anorgasmia primaria o secundaria) o puede continuar a la respuesta orgásmica corriente, multiorgásmica o tetánica. La eyaculación femenina puede estar presente o no, aunque todas las mujeres potencialmente tienen la capacidad de lograrla, incontables factores sicosociales, culturales y en algunos pocos casos orgánicos le impiden ese alcance.

La respuesta sexual femenina está altamente influenciada por hechos internos o externos que la facilitan, alteran o reprimen según sea el estímulo de los sistemas adrenomedular o paracortical, por activación del sistema nervioso autónomo.

Profundizaré en las fase de la respuesta sexual humana como generalidad para hombres, mujeres y personas transgénero, con el propósito de acercarnos a la relación de la sexualidad con la siconeuroinmunología.

Deseo

El deseo se genera por una combinación de factores orgánicos-biológicos, cognitivos y emotivos-motivacionales. Puede afirmarse que es un estado mental creado por estímulos internos y externos⁸ que inducen a la persona a la necesidad de involucrarse en una actividad sexual sola o acompañada.

El deseo está inducido en el hombre por los andrógenos, en las mujeres por andrógenos y estrógenos, con producción cambiante de ovarios y suprarrenal según el momento en el ciclo vital. Por ejemplo, el nivel de estrógeno en las mujeres entre los ocho y los catorce años aumenta de diez a veinte veces, pero el de la testosterona lo hace cinco veces. En la menopausia si el nivel de testosterona baja a un punto crítico, el deseo sexual cae dramáticamente. Brizendine⁹ cita a Sweldorff quien afirma que “el disparador del deseo sexual para ambos sexos es la testosterona andrógena, sustancia equivocadamente denominada por algunos hormona masculina. En realidad, es una hormona sexual agresiva y tanto los hombres como las mujeres tienen gran cantidad de ella. Los hombres la producen en los testículos y las glándulas adrenales; las mujeres en los ovarios y las mencionadas glándulas adrenales”.

La diferencia en el ímpetu del deseo está en la cantidad de testosterona, el hombre tiene de diez a cien veces más testosterona que las mujeres. Cuando aparece el deseo por la presencia de la testosterona libre, el hipotálamo recibe el estímulo placentero y da curso a la cascada cognitiva con los sentimientos eróticos y los fogonazos de fantasías sexuales, recuerdos, anhelos, lo cual genera cambios físicos generales como taquicardia, taquipnea, vasodilatación y cambios en los genitales y zonas erógenas, como erección del pezón.

Desde el punto de vista cognitivo, la persona hace rápidamente el balance entre el riesgo y el deseo; para esto sopesa los recuerdos, la imaginación, la memoria y las fantasías. Este es un punto clave para continuar o frenar y es en este momento cuando la siconeuroendocrinología aparece y alegra o marchita la fiesta.

En el ámbito emocional y de motivación se combinan factores de placer, intimidad, historias de vida y de relaciones.

Excitación

Cambios en los genitales que se acompañan de sentimientos e intensidades distintos. Un poco, se siente, se es consciente de que algo está pasando. Hay cambios fisiológicos medibles, como aumento de frecuencia cardíaca, respiratoria.

Los cambios en los genitales de los hombres y de las mujeres incluyen:

- Sistema nervioso central: pensamientos, fantasías, sueños.
- Activación periférica no genital: sudor, vasodilatación, redistribución del flujo sanguíneo con vasodilatación cutánea, erección de pezones.
- Tumescencia y edema genital, con agrandamiento de pene, y de labios mayores, menores, clítoris.

Orgasmo

Es involuntario, cerebral y corresponde a un estado alterado de conciencia, no controlable ni programable en sentido estricto.

Responde ante múltiples estímulos sensoriales aferentes, provenientes del clítoris, de los labios, de la vagina, las glándulas periuretrales, el punto G. En el hombre de estímulo genital directo, perianal. Para ambos de puntos desencadenantes de la respuesta, identificados según se trate de hombre o de mujer

Además del estímulo táctil directo hay diversos desencadenantes aferentes sensoriales. El estímulo aferente disparador se conecta centralmente a estructuras supraespinales que involucran al septo talámico. La información sensorial placentera también se distribuye en sitios corticales del placer.

La estimulación suficiente y sostenida dispara la batería de neurotransmisores, lo cual produce contracciones musculares del piso y área pélvica repetidas a 0.08 por segundo, en general entre 3-8 por cada orgasmo, y ulterior contracción del músculo liso vaginal y uterino.

“Los avances en las neurociencias han demostrado que en el sistema nervioso central, el cerebro sirve como un órgano blanco para el control regulatorio de la liberación de hormonas, y además posee su propia función secretora, haciendo distinciones clásicas entre el origen, la estructura y la función de neuronas y de aquellas células endocrinas dependientes del contexto fisiológico”.

Estos avances han permitido renovar el concepto de la evolución de las hormonas y comprender su rol más activo, que les faculta para actuar en múltiples sitios unidos tanto a receptores de membrana, del citoplasma o del

núcleo, cada uno con efectos diferentes y sutiles cambios en la estructura molecular para cada función desempeñada.

Esto permite la respuesta adaptativa a los cambios y demandas del ambiente y de esa manera regula actividades complejas del comportamiento y da paso al concepto de la plasticidad. La cualidad de las hormonas de servir a múltiples funciones es conocida como pleiotropía.

Las hormonas son expertas en manipular las sensaciones sexuales y amorosas: emoción, sentimiento, pensamiento.

El circuito de recompensa del cerebro, situado en el área límbica, conocida como núcleo ventro-tegmental del accumbens. Los neurotransmisores serotonina, dopamina, endorfinas y noradrenalina actúan en la amígdala.

El estímulo de la amígdala produce sensaciones de miedo.

EL ROL DEL CEREBRO Y LAS DIFERENCIAS DE GÉNERO

La respuesta sexual humana, aunque similar en sus fases, surge desde distintas partes del cerebro, según se trate de persona masculina o femenina. Los estados intersexo están siendo estudiados; a la fecha se encuentran similitudes entre comportamientos femeninos de hombres y cerebro más semejante al femenino.

Existen varios núcleos intersticiales del hipotálamo, conocidos como los INAHs situados en el área preóptica media (Figura 12.4). El INAH3 es de mayor tamaño en el hombre, aproximadamente dos y medio veces más; tiene la mayor concentración en el cerebro de células sensibles a los andrógenos y es el núcleo responsable del comportamiento sexual masculino. En el masculino, el área preóptica media orienta el impulso sexual hacia la hembra. Prosigue enviando señales a la corteza, lo cual le permite al hombre hacer conciencia de la excitación; prende las alertas con la consecuente liberación de hormonas y neurotransmisores en cascada; da respuesta a las órdenes de un cerebro masculinizado con andrógenos y sensible a ellos, proceso que sucede en el desarrollo normal entre la sexta-octava semana de gestación; continúa el camino con una señal positiva hacia el pene para que se torne erecto.

En la persona femenina, el impulso procede del núcleo ventromedial (Figura 12.4) el cual puede ser igualmente activado cuando se estimula el apetito por las comidas –los alimentos–. Si el estímulo es recibido en un contexto de intimidad y señales sexuales, se desencadena la cascada hormonal; y la mujer, si todo su desarrollo y diferenciación sexual cerebral

desde la época prenatal ha sido normal y ha feminizado su cerebro por estímulo estrogénico a partir de sus cromosomas sexuales XX, responde con la posición de lordosis y exposición de genitales sugerentes para promover y aceptar la penetración. Si el cerebro no tomó la señal prenatal para responder a los estrógenos, la respuesta de hiperlordosis lumbar no se produce. Algunos estudios¹⁰ han encontrado niveles anormalmente altos de andrógenos en mujeres, correlacionados con comportamientos típicos y características físicas masculinas, como mamas pequeñas, acné e hirsutismo; se considera que estas mujeres estimulan con andrógenos el INAH3. Ante la presencia de hiperplasia adrenal congénita con altos niveles prenatales de andrógenos y masculinización del cerebro femenino, se ha encontrado mayor incidencia de preferencia por el mismo sexo y comportamiento masculino.

Hipotálamo

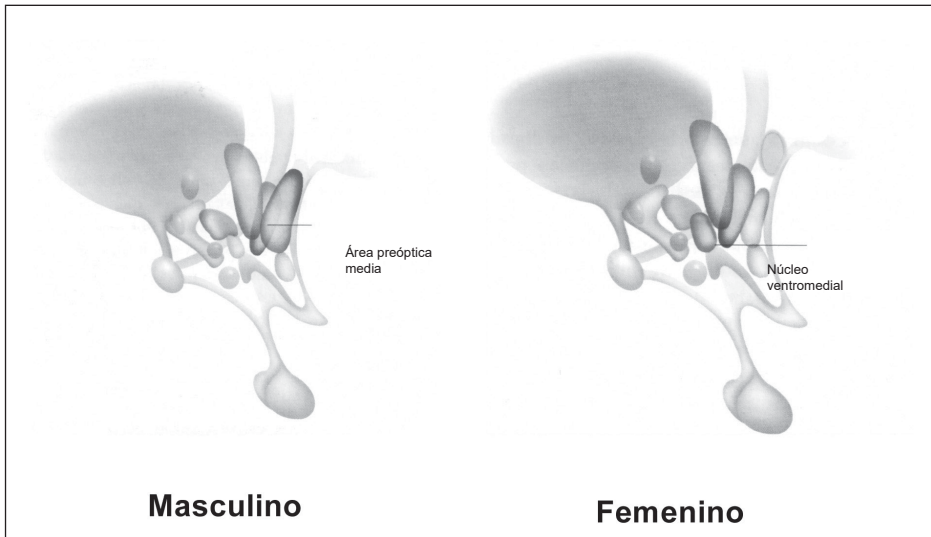


Figura 12.4 Cerebro sexual. Tomado de: Carter R. El nuevo mapa del cerebro: Guía ilustrada de los descubrimientos más recientes para comprender el funcionamiento de la mente. Ed. Pérez Galdós, Barcelona. P.70

Los cambios estructurales en el cerebro empiezan a las ocho semanas de la concepción, cuando la testosterona del feto masculino fertiliza para que crezcan los centros cerebrales relacionados con el cerebro que hay en el hipotálamo. En la pubertad se registra una nueva afluencia copiosa de testosterona que robustece y amplía otras conexiones cerebrales del hombre, las cuales proporcionan información a los centros sexuales que incluyen los sistemas visual, olfativo, táctil y cognitivo. El aumento de veinticinco

veces de la testosterona, entre los nueve y los quince años, alimenta estas conexiones sexuales más grandes del cerebro masculino para el resto de la juventud¹¹.

Relación simpático y parasimpático

Los estilos eróticos están correlacionados con los estilos cognitivos, muy desarrollados desde los años infantiles. Si han existido experiencias traumáticas en la infancia, los recuerdos pueden producir retroalimentación negativa y bloquear la respuesta sexual.

Hay sistemas neuroendocrinos relacionados más directamente con funciones específicas del comportamiento, en especial los procesos ligados con estrés y la regulación e interacción subyacentes al mismo. En el área de la sexualidad esta regulación es esencial, puesto que la retroalimentación positiva puede desencadenar excitación, y la negativa conduce a inhibición de la respuesta sexual humana, altamente influenciada desde los pensamientos y el deseo, por las hormonas y la siconeuroendocrinología SNE.

Las hormonas se dividen por estructura y por función. Por estructura son de dos clases: proteínas, polipéptidos y glicoproteínas y en esteroides y componentes como esteroides. Por función se clasifican en autocrinas, con efectos autorregulatorios; paracrinas, con acción celular local o adyacente; y endocrinas, con acción a sitios blanco, distantes.

La siconeurosexualidad sugiere que es importante apreciar las relaciones íntimas no sólo en el aspecto de a quién y cómo amamos, sino también en términos de cómo estas relaciones pueden afectar la salud propia o de la pareja.

EL AMOR Y LA SEXUALIDAD EN LOS ADULTOS

El amor - Eros pasión, atracción, en la juventud

El amor - Caritas bondad, altruismo, preocupación por otros

El amor en los adultos se manifiesta con mayor profundidad en los sentimientos y en el grado de compromiso. Existen muchas teorías acerca del amor. El amor en la relación afectiva de las personas adultas se debe definir como una experiencia subjetiva muy personal, ya que no es posible hablar del amor como algo colectivo. El amor en los mayores de sesenta años difícilmente es conceptualizado como incondicional y eterno; la sabiduría lograda por la experiencia de los años acumulados

aterrija al adulto mayor para conservar una relación de amor de manera consciente, con la voluntad y el propósito de formarla y reformarla a través de la comunicación. el entendimiento. El amor ayuda a florecer la autoestima, el optimismo que lo acompaña mejora la autoimagen, el sentido de pertenencia y conexión se incrementa y refuerza la autorrealización. A pesar de lo anterior. ni el amor romántico. ni la pasión pueden ser tomados como garantía. El amor es un constructo personal, se nutre de experiencias previas; por esto es posible encontrarlo, descubrirlo, renovarlo en cualquier momento de la vida.

John Sternberg ha desarrollado una teoría del amor con tres componentes que se pueden presentar en la forma de un triángulo (Figura 12.5). En esta teoría los componentes del amor son intimidad, pasión y decisión-compromiso.

La intimidad se define como el soporte emocional mutuo, el cual incluye la comunicación abierta y honesta, el compartir, el entenderse, el experimentar la felicidad conjuntamente y la capacidad de valorar al ser amado.

La pasión mutua comprende la autoestima, la afiliación, el balance de poder, la pertenencia.

La decisión-compromiso se presenta en el corto plazo en el plano de la atracción/ enamoramiento y en el largo plazo como el mantenimiento / apego.

Los triángulos son dinámicos y no son independientes ni del comportamiento ni de los sentimientos del ser amado. Se plantea que la satisfac-

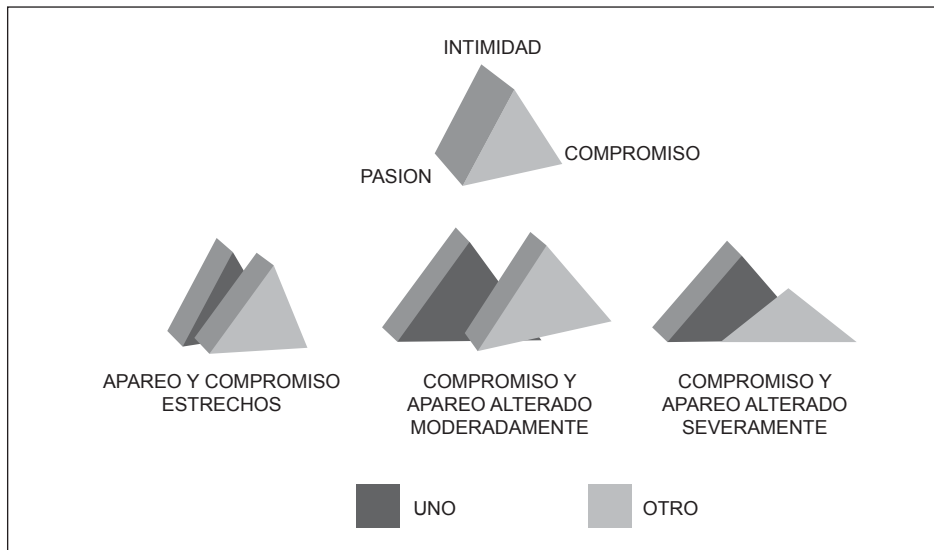


Figura 12.5 El triángulo del amor. Tomado de Sternberg R.J. Editorial Paidós, 2000.

ción en la relación amorosa está dada tanto por el apareamiento real de los triángulos de amor de los dos compañeros, como por el apareamiento entre el triángulo ideal y el real de cada persona involucrada en la relación.

Esta teoría del amor deja de lado el factor ambiental y el contexto del mundo real que están viviendo los amantes; sin embargo, correlaciona elementos importantes con la vivencia del amor en el adulto de la intimidad, el soporte emocional y el compromiso consciente para permanecer y mantener una relación.

Aunque la naturaleza de las relaciones adultas tiene mucha influencia de los eventos de vida sucedidos en los años de infancia, es esencial correlacionar los múltiples determinantes y no caer en la tentación de puntualización absoluta. Los estilos afectivos son, en parte, reflejo de los estilos cognitivos.

El amor también se puede analizar de acuerdo a como reacciona la persona o responde al mismo. La reacción es primariamente un reflejo físico. Está gobernada mayormente por la atracción, la infatuación y el apego dependiente. La respuesta es una acción pensada que se elige; incluye experiencias previas y metas futuras, conlleva la creación de un vínculo significativo.

A este respecto se han desarrollado importantes investigaciones. La dimensión biológica (Figura 12.6) juega un papel y se considera que el predominio de un estilo amoroso predominante, es decir, no balanceado, produce a su vez imbalance entre el sistema simpaticoadreno-medular (SAM) y el sistema parasimpático-adrenocortical (SPC), lo cual desencadena mayor posibilidad de algunos problemas de salud en general, a su vez asociados con trastornos sexo afectivos, si el síntoma que predomina es ansioso o depresivo. Si los sistemas SAM y SPC se encuentran en balance, se constituye una “pareja sanadora” cuya relación brinda seguridad, protección, “centelleo” (Figura 12.9).

Como ha sido descrito anteriormente, la parte media del cerebro corresponde al sistema límbico, territorio del sistema nervioso autónomo, compuesto por el sistema simpático y el parasimpático, que tienen conexión directa con la glándula pineal, la que a su vez regula las hormonas de todo el cuerpo. Describe Pearsall: “cuando el sistema simpático se enciende, desencadena activación del sistema SAM y se libera adrenalina; esta hormona es excitatoria y prepara el cuerpo para la acción. Cuando el sistema SPC reacciona secreta el cortisol, que es de acción lenta. El patrón de respuesta SPC es menos agitado que el SAM; el balance conectivo entre estos

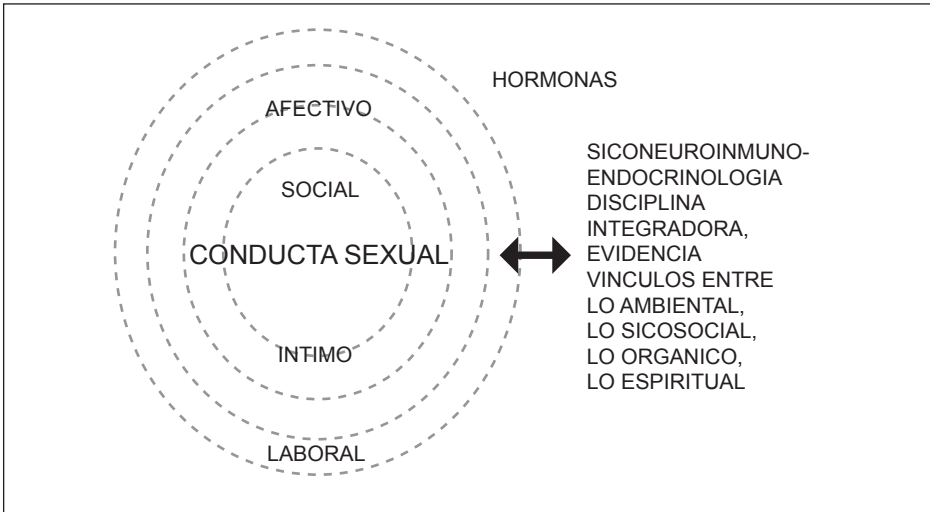


Figura 12.6 Dimensión biológica.

sistemas es la clave para la salud, la sanación y la inmunidad balanceada. Si se experimenta mucho temor, rabia o ansiedad en las relaciones, el sistema SAM sobre-reacciona y se altera el balance. Se pueden producir más enfermedades cardíacas, enfermedades autoinmunes y procesos alérgicos; se conoce como activación caliente; estas personas presentan mayores niveles de ansiedad, temor y hostilidad; en el área sexual sus principales quejas se relacionan con dificultad en la excitación y en la erección, disminución en la lubricación vaginal y comportamiento sexual compulsivo (Figura 12.7).

Si existe mucha depresión, disgusto o abatimiento, el sistema SPC reacciona y el exceso de cortisol puede alterar la inmunidad lo que favorece la aparición de infecciones y de cáncer; se conoce como activación fría;

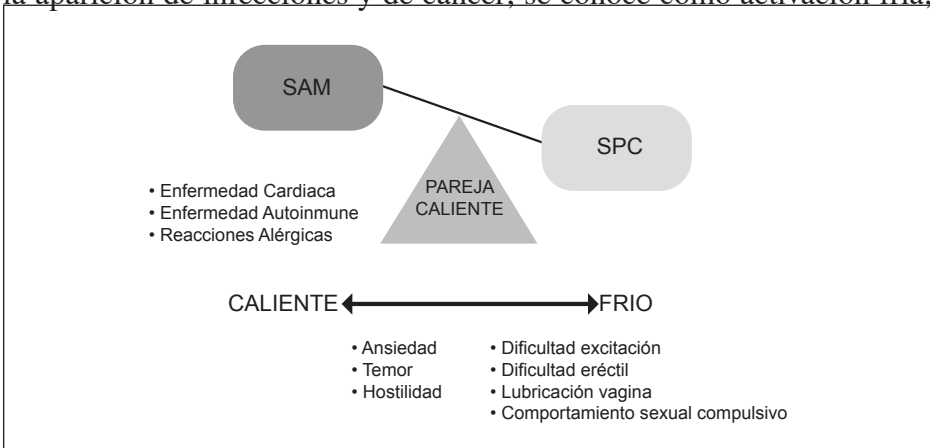


Figura 12.7 Balance - Imbalance - SAM - SPC.

son personas con manifestaciones frecuentes de rabia, disgusto y mayor tendencia a la depresión; en el área sexual presentan con frecuencia disminución del deseo sexual y dificultad orgásmica (Figura 12.8).

En el componente del amor también se encuentran asociaciones en cuanto a las sustancias químicas comprometidas en las diferentes fases del mismo. De manera similar el amor hacia sí se manifiesta como res-

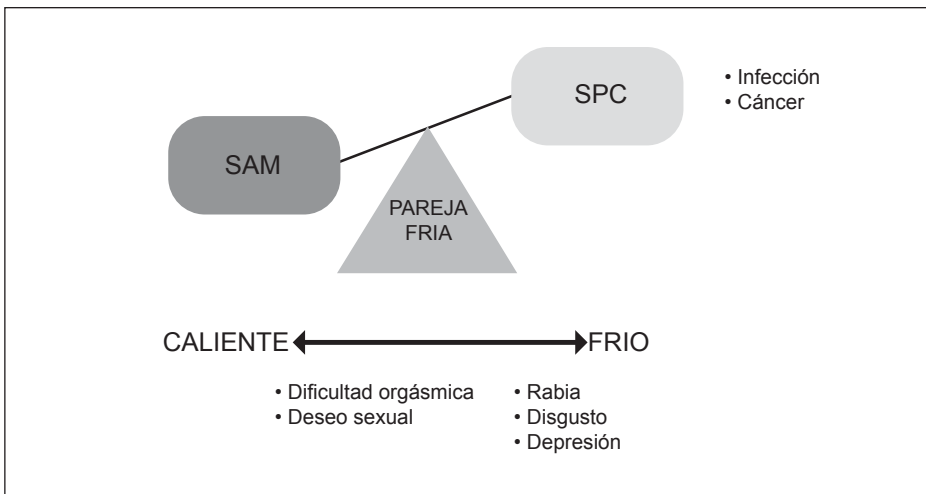


Figura 12.8 Balance - Imbalance - SAM - SPC.

puesta reactiva –instintiva y emocional predominantemente– o si ante el amor se responde, en caso tal, con énfasis reflexivo, los pensamientos en balance con los sentimientos y los instintos. Es necesario reiterar que estas respuestas se pueden presentar durante todo el ciclo vital, con mayores o menores intensidades.

Atracción sexual

En esta fase hay altos niveles de adrenalina. Predominan el amor *eros*, sensual y romántico, excitante y emocionante y el amor *ludus*, ridículo y no sincero. Estas personas se caracterizan por tener el juego del amor con muchos amantes, siempre buscando emociones cada vez más intensas, puesto que ese es realmente el factor excitante.

Infatuación sexual

La sustancia con altos niveles en esta fase es la feniletilamina FEA. Predomina el amor manía, de agitación. Estas personas suelen vivir un

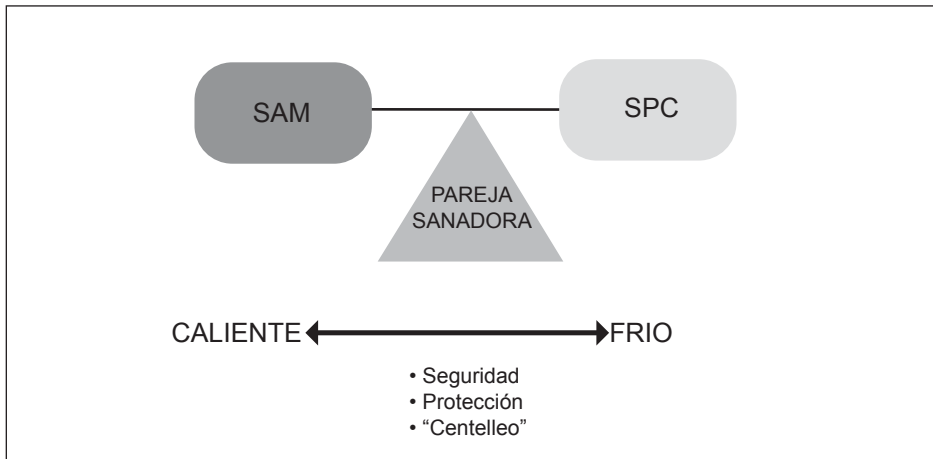


Figura 12.9 Sanación sexual.

amor distráctil, caracterizado por conflictos y peleas intensas. Saltan de momentos de pasión profunda a periodos prolongados de separación.

Apego obsesivo

Los personajes protagonistas en esta fase son las endorfinas. Resalta el amor ágame, de opresión y agobio hasta el punto del sacrificio personal. Los involucrados en el apego obsesivo se tornan en personas dependientes, inseguras; la relación con la otra persona es incierta.

Sufren tanto por la otra persona que dejan a un lado el propio bienestar.

Desapego

En él aparece la ACTH; se caracteriza como el amor pragma, servicial y funcional. Las personas buscan el sentido práctico del amor; la relación no es fuente de alegría y de significado, pero es práctico mantener las cosas hechas de forma apropiada y eficiente. Una vez que pasa la atracción y la infatuación, ni se vinculan, ni se atan, caen en complacencia.

Vínculo

Es un proceso en el cual dos adultos con su madurez, eligen "cuidarse" el uno al otro, dar y recibir en balance, enfrentar las crisis conjuntamente con sentido de reto, compromiso, coherencia, cooperación, mutualidad. El vínculo está basado en la interdependencia conectiva y consciente; cuando

se establece, es porque la oxitocina está presente. El vínculo se considera como una respuesta al amor, no como una reacción.

Los conceptos anteriores se tornan esenciales para integrar las dimensiones mente-cuerpo-espíritu y comprender cómo a su vez permean el amor y la sexualidad. La psiconeurosexualidad como una relativamente nueva disciplina integradora, sugiere que es importante apreciar las relaciones íntimas no sólo en el aspecto de a quién y cómo amamos, sino también en términos de cómo estas relaciones pueden afectar la salud propia o de la pareja. Norman Cousins¹² escribía que “cada acto de amor y de intimidad se convierte en un acto de inmunidad, y si nosotros encontramos conexiones saludables en nuestras relaciones, nosotros protegemos y sanamos nuestros cuerpos y ayudamos a nuestros sistemas simpático y parasimpático a trabajar en armonía”.

Para integrar estos elementos del amor, el sexo y la excitación, es ideal entonces establecer el vínculo, como conexión íntima con la otra persona; la experiencia de vida del adulto en la mayoría de las veces favorece esta integración, por la mayor afinidad que presentan en sentimientos, pensamientos y pasiones.

El amor y la sexualidad están también influenciados por el estilo y tipo de vejez, los cuales tienen fuerte asociación con el proceso de adaptación física y psicosocial que la persona hace de sí misma. En la relación de pareja después de los sesenta, además del estado general de salud, es fundamental prestar atención a variables tales como el interés, la actitud hacia la sexualidad, el disfrute y el goce sexo-afectivo, el distrés conyugal y el retiro, el soporte económico, el soporte psicosocial, los factores de la convivencia, el ritmo de actividad en etapas precedentes del ciclo vital, al igual que los diversos tipos de actividad para el ejercicio de la sexualidad en ese momento vital.

Los estudios acerca de la sexualidad en los adultos mayores han estado orientados más a la evaluación integral hacia factores y asociaciones específicos; Schiavi *et al.*¹³ indagaron acerca del impacto de las variables conyugales sobre la satisfacción sexual, en personas con buen estado de salud. Los resultados mostraron que el ajuste conyugal no parecía predecir la satisfacción sexual. Sin embargo, la presencia de sentimientos positivos respecto a la pareja, afectaba la satisfacción sexual, más que la capacidad eréctil.

Desde 1948 Kinsey y colaboradores asociaron la disminución en la actividad sexual masculina con factores como la fatiga, las relaciones

familiares disfuncionales, la rutina, más que con los cambios fisiológicos; por su parte Masters y Johnson desde 1986 atribuyeron la disminución a factores como el aburrimiento, las preocupaciones laborales, la fatiga y la ansiedad de desempeño; y finalmente Margolin encontró que para los hombres mayores de 55 años, la apariencia física de la pareja ejercía gran impacto en la pérdida de interés sexual¹⁴. Se han realizado estudios para observar la asociación entre vida sexual y retiro o jubilación.

Aunque el retiro se considera como una crisis vital familiar normativa, con frecuencia es interpretado como un periodo de transición tensionante y con efectos negativos, en la calidad de vida conyugal. La mayor disponibilidad de tiempo del hombre y el mayor tiempo de éste en la casa, resulta un factor de disturbo, especialmente para algunas mujeres, dueñas de su espacio vital por largo tiempo. La cantidad aumentada de tiempo disponible, la necesidad de redefinir roles, los desarrollos propios de la familia, producen efecto en esta área.

En la revisión de literatura se encuentra escasa información sobre la asociación entre el estado funcional del adulto mayor y la sexualidad. Esto motivó a los autores¹⁵ para desarrollar una investigación que dé respuesta a la pregunta de cómo se relacionan las dimensiones del funcionamiento del adulto mayor con la sexualidad.

En el funcionamiento se incluyen las variables propuestas por la WONCA (Colegio Mundial de Médicos Generales y de Familia) ilustradas en las nueve cartas funcionales que valoran: condición física, condición emocional, trabajo diario, actividades sociales, dolor, condición general, cambio de condición, soporte social, calidad de vida. En el área sexual se evalúa un espectro de actividades sexoafectivas en dos niveles: lo que se piensa acerca de ellas y las que se practican con ellas. Se consideran, entre otras, conversar, demostrar afecto/amor/pasión, sueños eróticos, besos con lengua, fantasías sexuales, caricias con ropa/desnudos, auto y heteromasturbación, estímulos manuales/orales, coito. El estudio observó una relación entre cambios en la condición física, enfermedad crónica y actividad y satisfacción sexual.

La presencia de estos cambios en la adultez, se constituye en un factor de retroalimentación que afecta negativamente la sexualidad y su cascada psiconeuroendocrina, una vez que la condición física, emocional y la labor cotidiana está permeada por las mismas.

EJEMPLOS Y CORRELACIONES

Para finalizar este capítulo, presento algunos ejemplos y correlaciones de cómo los recuerdos infantiles, las emociones positivas y negativas están presentes en el día a día del devenir personal.

Historias positivas y negativas de Isabel Allende en *Laura*, en la historia con el pescador.

Historia negativa de la paciente, cuando descubrió que todo el placer obtenido en los juegos sexuales con su hermano en la infancia eran prohibidos al estar consciente de lo sucedido en la vida adulta. De esta manera presenta aversión al sexo.

Historia de la paciente María, con la cefalea, el dolor pélvico crónico y la anorgasmia por el intento de violación de su padre, del cual escapó.

Historia de la paciente a quien le decían *Dumbo* y cuyo deseo sexual se frenaba cuando le tocaban las orejas. Memoria celular de las agresiones.

Historias de las lociones, los aromas, los lugares, las comidas, los chocolates, el vino para incitar a la relación sexual. Asociación de la depresión y la ansiedad con la sexualidad, y por supuesto con los neurotransmisores.

Los ejemplos anteriores ilustran las situaciones que permiten integrar la sexualidad y la psiconeuroinmunología, en el objetivo de incorporar el abordaje de las mismas en la práctica clínica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Goleman, D., con la participación del Dalai Lama, Francisco Varela y otros. La salud emocional: Conversaciones con el Dalai Lama sobre la salud, las emociones y la mente. Ed Kairós. Primera edición 1997, p.13-20.
2. Damasio, A. El error de Descartes. La emoción, la razón y el cerebro humano. 1996. Ed Grijalbo Mondadori, Barcelona, p. 90-8.
3. Damasio, A. El error de Descartes. La emoción, la razón y el cerebro humano. 1996. Ed Grijalbo Mondadori, Barcelona, p. 92-9.
4. Alper M. Dios está en el cerebro: Una interpretación científica de la espiritualidad humana y de Dios. Editorial Norma, Bogotá. 2008. p90-8.
5. Jung CG The Archetypes and the Collective Unconscious. Collected Works. Vol.9. Part I: 4-5.

6. Bernstein S, Say L, Chowdhury S. Sexual and reproductive health: completing the continuum. *Lancet* 2008; 12: 371 (9620): 1225.
7. Arias-C L. Introducción al manejo de los problemas sexuales de la pareja. En *Medicina Familiar*, de Rubinstein A y cols. Editorial Panamericana, 2005, ps. 444-448.
8. Munarriz R, Kim N, Goldstein I, Traish A. Biology of female sexual function. *Urol Clin North* 29 (3) 2002.
9. Brizendine L. El cerebro femenino. Ed. Nuevo Extremo. Buenos Aires. 2007. p.111-20.
10. Goodman J, Columbia University, citado en Michael Gazzaniga, *Nature's Mind: The Biological Roots of Thinking, Emotions, Sexuality, Language and Intelligence*. Penguin Books, 1992. p. 155.
11. FJ Gala, Lupiani C, Guillén C, Gómez A, Bernalte A, Raja R et al. El deseo y el amor: el hombre inacabado. *Cuadernos de medicina psicosomática y psiquiatría de enlace* 2005: 74, Pp 1-6.
12. Norman Cousins. Anatomía de una enfermedad o la voluntad de vivir. 1982 Ed Kairos, Pp 20-35.
13. Schiavi RC, Mandeli J, Schreiner-Engel P. Sexual satisfaction in healthy aging man. *J Sex Marital Ther* 1994; 20 (1): 3-13.
14. Halvorsen JG, Metz ME. Sexual dysfunction, Part II: Diagnosis, managment and prognosis. *J Am Board Fam Pract* 1992; 5 (2): 177-92.
15. Arias C.L., Ceballos J, Ochoa J.J, Herrera J. Sexualidad y Estado Funcional en Adultos Mayores de 50 años. Sometido a publicación, 2009.

**PÁGINA EN BLANCO
EN LA EDICIÓN IMPRESA**

CAPÍTULO XIII

PODER DE LA MENTE

Julián A. Herrera, M.D.

Existen fenómenos que no se han explicado satisfactoriamente desde el punto de vista científico y aún no se conocen sus causas. El apoyo espiritual y la oración han sido estudiados. Uno de los estudios fue realizado con pacientes críticos que estaban hospitalizados en cuidados intensivos coronarios. Un grupo de pacientes recibió apoyo espiritual por grupos de oración, mientras que el otro grupo no lo recibió. Los pacientes y los médicos tratantes no sabían qué pacientes recibían o qué pacientes no recibían este apoyo, o sea fue un estudio doble ciego para limitar los sesgos metodológicos. Los pacientes que recibieron el apoyo de los grupos de oración tuvieron una mejor evolución clínica, al compararse con pacientes en iguales condiciones clínicas críticas quienes no habían recibido este apoyo^{1,2}. Otro fenómeno poco entendido científicamente es el de personas que sin tener ningún conocimiento médico han sido capaces de hacer diagnósticos clínicos correctos a distancia, sin ver al paciente. Otro fenómeno poco entendido es el de personas que son capaces de mover objetos a distancia sin tocarlos (telekinesia). Se piensa que el poder de la oración y el de la mente juegan un papel importante en estos eventos; sin embargo, no se conoce con exactitud el mecanismo mediante el cual se producen estos fenómenos debido en parte a que el poder de la oración y la fe están más allá de la comprensión de la ciencia actual.

El efecto placebo condiciona mentalmente a una persona a creer que está recibiendo un tratamiento y su fe en ello es capaz de hacerla sentir mejor en su condición física o en su condición clínica³⁻⁵. La mayoría de experimentos doble ciego controlados con placebo han observado efectos similares a los del medicamento al menos en un 15% y máximo en un 30% en pacientes que recibieron placebo. Esta es la razón por la cual en todo estudio clínico de intervención se debe controlar siempre el efecto placebo. El poder del efecto placebo quedó demostrado en un grupo de pacientes que al creer que recibían quimioterapia se les cayó el pelo cuando lo que realmente habían recibido era un placebo². Otra clara demostración del poder de la mente se evidenció en otro estudio en el que el 50% de un grupo de mujeres embarazadas que vomitaban mejoraron al recibir un supuesto nuevo y efectivo medicamento antiemético cuando lo que realmente habían recibido era un conocido inductor de vómito. Este estudio difícilmente pudiera ser aprobado hoy por un comité de ética. Para entender este contradictorio resultado la única explicación es que su confianza y la fe en la acción del supuesto nuevo medicamento antiemético lograron conseguir este efecto². Los ensayos clínicos deben tener el efecto placebo controlado para saber realmente si los resultados que se observan son producto del efecto de la intervención o producto del efecto placebo. El efecto placebo es un poderoso elemento por el cual la mente actúa sobre nuestro cuerpo. Allí el poder de la fe puede crear ilusiones poderosas que no se entienden claramente.

Estudios experimentales han demostrado que el lóbulo temporal derecho es el campo de la mística. Al estimular los circuitos neuronales de esta área por la oración, al cantar, con la alegría intensa, con la meditación prolongada, el cerebro es capaz de procesar la información a través de nuevas vías. Los chamanes, médicos tradicionales y sanadores de muchas culturas creen que de todos los seres vivos emana un campo de energía. Inicialmente a la acupuntura se le atribuyó un efecto placebo, un efecto de la sugestión, lo cual quedó desvirtuado cuando se demostró el efecto anestésico de la acupuntura en animales. La salud física, la clarividencia, la telepatía y la telekinesia han sido atribuidas a la energía Qi por los chinos. En el sistema límbico el pensamiento se transforma en reacción emocional con producción de neuropéptidos que conectan las emociones con el cuerpo. Cuando hay diferentes emociones, como la alegría intensa, o por el contrario hay tristeza, todas las células del cuerpo pueden reaccionar posiblemente por un efecto sistémico. Recientemente la microscopía electrónica ha podido

establecer conexiones específicas entre las terminaciones del sistema nervioso simpático y el sistema inmunológico ⁶, lo cual refuerza el concepto de que esta comunicación bidireccional entre el sistema nervioso central y el sistema inmunológico no solo es bioquímica sino también estructural.

La relación médico-paciente tiene un poderoso efecto que algunos pensamos se debe en parte al efecto placebo, ya que muchas veces esta relación se comporta con el efecto de un medicamento. Una buena empatía, una buena comunicación entre el médico y el paciente y la fe del paciente en su médico y en su mejoría hacen que incluso al salir el paciente de la consulta se sienta mejor. Este fenómeno es menos frecuente cuando el médico y el paciente no tienen una buena comunicación, o no existe una buena relación en su interacción⁷. Es importante tener en cuenta que muchas de las patologías de que conoce el médico de primer contacto son enfermedades bien sea autolimitadas como cuadros virales, o manifestaciones de estrés, o el paciente se siente enfermo con síntomas vagos sin que ello signifique que tenga una patología claramente definida. En este tipo de situaciones una actitud tranquilizadora del médico, una buena empatía e impartir siempre esperanza ayudan para que el proceso se resuelva de manera favorable. En un estudio de niños con tos crónica cuando existía una buena empatía y una buena relación medico-paciente se observó menor tiempo en la recuperación en aquellos que tenían la tos crónica, en contraste con los que no la tenían. Lo interesante es que este evento fue correlacionado con altos niveles de IL-8⁸.

La segunda ley de la termodinámica afirma que el universo se encuentra en cambio dinámico y evoluciona hacia estructuras más complejas. Esta no linealidad o evolución desordenada está asociada a la interdependencia con comunicación e interrelación entre las diferentes partes del sistema. La no linealidad y la interdependencia crean el desorden. Por esto, dentro de la dinámica familiar hay crisis normativas de ciclo vital individual o de ciclo vital familiar y también crisis de la vida familiar como tal. El compartir sentimientos sobre nuestras crisis nos ayuda a estar mejor porque sentimos que no estamos solos. Por esto es tan importante que el médico familiar o el clínico tenga una muy buena capacidad de escucha del paciente para que esta catarsis produzca un efecto psicoterapéutico que le ayude a sentirse mejor, a convertir a un pesimista en un optimista que ve la vida de una manera diferente.

El sistema inmunológico se puede condicionar fácilmente, como se observó en un experimento en el que a un grupo de ratas se les administró jugo

de manzana con un medicamento inmunosupresor. Al cabo de un tiempo de estar recibiendo las dos cosas se siguió administrando únicamente el jugo de manzana y, para sorpresa de los investigadores, al no estar presente el medicamento, el efecto inmunosupresor continuaba². Este es un excelente ejemplo experimental de cómo la respuesta inmunológica puede estar condicionada por el sistema nervioso central y cómo el condicionamiento con el poder de la mente puede producir cambios inmunológicos.

Desde hace mucho tiempo se ha venido documentando cómo el alto nivel de estrés y la ausencia de soporte social o de red social aumentan el riesgo de morbilidad. El aislamiento social tiene el doble de riesgo de morbilidad y mortalidad igual que el tabaquismo⁹. En un estudio realizado en cien personas voluntarias que recibieron trasplante de médula ósea el 54% de ellas manifestaron tener buen apoyo emocional y social proveniente de su esposa, su familia y sus amigos y sorprendentemente tuvieron dos años más de vida en relación con aquellos pacientes que habían recibido igualmente el trasplante pero no tenían este tipo de apoyo. De los pacientes que no tenían un buen apoyo emocional y social de su esposa, familia y amigos solamente el 20% de ellos continuaron viviendo. De modo similar, los ancianos que sobrevivieron a un infarto agudo de miocardio y tenían dos o más personas que les daban apoyo emocional y social tuvieron una sobrevivida un año mayor que aquellos ancianos que carecían de este tipo de apoyo².

La razón por la cual las redes de apoyo social, y sobre todo la red de amigos, ayudan a mejorar la salud es porque se ha demostrado que los lazos de amistad mejoran el funcionamiento del sistema inmunológico especialmente los niveles de inmunoglobulina tipo A². El apoyo social es una forma de recibir amor, lo cual es necesario para conservar la salud. Está comprobado que las mujeres que tienen una buena red social corren menos riesgo de enfermar y morir². Hay personas que tienen pocos amigos y poseen una salud envidiable. Por lo tanto, lo importante clínicamente es la percepción que tenga el individuo de tener o no tener un recurso para apoyarse o poder socializar sus inquietudes. El médico clínico, al identificar la ausencia de este soporte, debería sensibilizar al paciente para mejorarlo en lo posible.

Las personas resistentes al estrés que saben soportar los inevitables sufrimientos de la vida sin experimentar tristeza suelen ser capaces de salir adelante en los momentos difíciles. La pérdida repentina de la esperanza y el valor es fatal. La persona resistente al estrés ve el cambio

y la crisis como un desafío más que como una amenaza. Algunas personas están altamente motivadas para conseguir cosas y piensan todo el tiempo de manera positiva; esto las estimula para perseverar y son altamente eficientes para conseguirlas.

Hay evidencia de que la actitud mental negativa produce cambios. El pesimismo, al igual que la depresión, tiene sus consecuencias. El pesimismo está asociado con altos niveles de IL6¹⁰. La actitud mental tiene efecto sobre el pronóstico de la enfermedad cardiovascular, como fue observado en un estudio realizado en 122 hombres que habían sufrido un primer ataque cardíaco, de los cuales 25 eran muy optimistas acerca de su pronóstico y 25 muy pesimistas acerca de él. Ocho años más tarde 21 (84%) de los más pesimistas habían muerto, y sólo 6 (24%) de los más optimistas¹¹. Los sentimientos positivos tienen una buena influencia sobre el curso de las enfermedades; en contraste el pesimismo y la depresión no la tienen. Los pesimistas fuman más, beben más, ingieren más bebidas alcohólicas y tienden más a la depresión. El consumo excesivo de azúcar, cafeína y alcohol disminuye la receptividad de las señales del cuerpo a la mente. Por esto, además de todos sus efectos nocivos su exceso no es bueno. Un estudio demostró que una actitud positiva en pacientes sometidos a cirugía de revascularización coronaria tuvo un impacto positivo y ellos presentaron menos complicaciones, comparado con los pacientes más pesimistas.

La medicina ha tenido diferentes épocas. Primero la época mecanicista donde el proceso salud-enfermedad se soportaba en una relación causa-efecto, lo cual ha sido muy importante para inferir métodos de prevención o de tratamiento y lograr grandes avances en salud para la humanidad. Recientemente se ha incluido en el proceso salud-enfermedad la teoría general de sistemas donde el proceso salud-enfermedad responde a una relación dinámica de múltiples factores. La psiconeuroinmunología ha dado explicación a fenómenos poco entendidos con plausibilidad biológica soportada científicamente.

Las consultas del nivel primario al médico de familia están justificadas en un 80% porque los pacientes se sienten enfermos y no necesariamente porque tengan una patología definida. Estas personas perciben estar enfermas muchas veces por problemas relacionados con estrés personal, familiar o social, o por presentar problemas autolimitados. Los estudios se han centrado en el efecto del sistema nervioso central sobre el organismo. El médico centra sus acciones en las dolencias físicas y pocas en

las emocionales, presionado en parte por el sistema de atención dentro de la seguridad social. Así haya limitaciones de tiempo en la atención de un paciente, lo que un médico no puede negarle es el respeto, la esperanza y el aliento para su recuperación, lo cual permite que el poder de su mente, mediante una adecuada respuesta inmune, ayude en su curación. Es importante que el paciente sea escuchado, que reciba una buena información acerca de su enfermedad y sus problemas de salud, que pueda aclarar todas sus dudas acerca de su patología.

El modelo biomédico sigue aún sin explicar muchos fenómenos clínicos. A veces los médicos decimos a los pacientes en condiciones difíciles que lo único que se puede hacer es orar, lo cual subvalora los efectos de la oración sobre la salud en general. Hay evidencia del efecto positivo de la oración sobre el sistema inmunológico². Una buena relación médico-paciente tiene un efecto benéfico en la salud del afectado. A pesar de la poca explicación fisiopatológica existente entre el poder de la mente y los procesos mentales, es indudable con la evidencia actual su efecto sobre el sistema inmunológico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Holt-Ashley M. Nurses pray: use of prayer and spirituality as a complementary therapy in the intensive care setting. *AACN Clin Issues* 2000; 11 (1): 60-7.
2. Borysenko J, Borysenko M. Tu mente puede curarte. 3ª Edición 2005. Ed. EDAF Madrid.
3. Flaten MA, Aslaksen PM, Finset A, Simonsen T, Johansen O. Cognitive and emotional factors in analgesia. *J Psychosom Res* 2006; 61 (1):81-9.
4. Van Ree JM, Schagne Van Leeuwen JH, Koppesschaar HP, Te Velde ER. Unexpected placebo response in premenstrual dysphoric disorder: implications of endogenous opioids. *Psychopharmacology* 2005; 182 (2): 318-9.
5. Haour F. Mechanisms of the placebo effect and of conditioning. *Neuroimmunomodulation*. 2005;12(4):195-200.
6. Felten DL, Felten SY, Carlson SL, Olschowka JA, Livnat S. Noradrenergic sympathetic innervation of lymphoid tissues. *J Immunol*. 1985; 135(2 S):755s-765s.
7. Knüsel H. Enhancing the therapeutic potential of the physician-patient-relationship. *Praxis* 2006; 95 (14): 533-9.
8. Barret B, Rakel D, Hoett T, Chewning B, Craig B, Niu M. Practitioner empathy and duration of the common cold. 15th annual meeting The Psychoneuroimmunology society. Abstract. Pp 28. Madison, WI, USA 2008.

9. Smith C. Meta-analysis of the associations between social support and health outcomes. *J Behav Med* 1994.
10. Brydon L, Walter C, Wawrzyniak A, Withehead D, Steptoe A. Optimism is associated with attenuated stressor-induced increases in inflammatory cytokines and negative mood states. 15th annual meeting The Psychoneuroimmunology society. Abstract. Pp 32. Madison, WI, USA 2008.
11. Berkman LF, Leo-Summers L, Horwitz RI. Emotional support and survival after myocardial infarction. A prospective population based study of the elderly. *Annals of Internal medicine*. *Ann Intern Med*. 1992; 117(12):1003-9.

**PÁGINA EN BLANCO
EN LA EDICIÓN IMPRESA**

CAPÍTULO XIV

ALCANCES DE LA PSICONEUROINMUNOLOGÍA

Julián A. Herrera, M.D.

El estrés es universal, está presente en todas las actividades humanas y se ha considerado como una reacción no específica que cuenta con varios tipos de estímulos, vías y neurotransmisores que le son exclusivos y que le permiten producir diferentes efectos inmunológicos. Diversos sistemas pueden ser afectados cuando el estrés es intenso y sobre todo cuando es crónico, lo cual se ha asociado con distintas patologías como se ha descrito en diferentes estudios.

El sistema nervioso central y la psiquis pueden modular y optimizar la respuesta inmune, es decir, suprimirla o desordenarla. Se ha descrito cómo el estrés acelera las metástasis, aumenta la susceptibilidad a infecciones virales, incrementa la formación de placa aterosclerótica, activa la formación de trombos, desencadena diabetes mellitus, contribuye a la úlcera péptica, a la colitis ulcerativa y a la inflamación intestinal¹. Sin duda el estrés es un estímulo para que el organismo se ponga alerta, pero también puede producir desregulación cuando desborda los límites y se vuelve crónico. Estudios de meta-análisis que incluyeron miles de personas demostraron que quienes sufren de ansiedad crónica, largos episodios de melancolía y pesimismo, tensión excesiva, irritación constante, escepticismo y desconfianza extrema son doblemente propensos a contraer dolencias como el asma, la artritis, la migraña, la úlcera péptica y las enfermedades cardíacas². Algo que es frecuente en la vida moderna como son las discu-

siones conyugales constantes inciden de manera negativa sobre el sistema inmunológico con aumento de IL6 y TNF-³. Los efectos negativos del estrés son reales y se ha observado cómo señales de IL-1 pueden afectar la memoria dependiente del hipocampo⁴.

El riesgo psicosocial es el resultado del balance entre los niveles de estrés y el soporte social o red social, lo cual facilita una mayor o menor vulnerabilidad para presentar patología. El soporte social es un antagonista que reduce los efectos negativos del estrés, lo que corrobora cómo las buenas relaciones humanas son necesarias y positivas. Los altos niveles de estrés sin un adecuado soporte social incrementan de manera significativa el riesgo de presentar complicaciones maternas y perinatales con una mayor incidencia de angina de pecho en hombres mayores de cuarenta años, como lo describimos ampliamente en capítulos anteriores.

En la vida cotidiana es común que algunos días nos sintamos inspirados y esperanzados con muy buen estado de ánimo, y por el contrario otros días padecemos un estado de ánimo depresivo que nos hace olvidar por completo las cosas positivas de nuestras vidas. Esta variabilidad puede estar influenciada por la actividad mental. En circunstancias normales, nuestras mentes tienden a estar dispersas por pensar en muchas cosas diferentes pero sin fuerza para fijarlas. Mas cuando la mente se centra en algo los pensamientos o las imágenes se pueden fijar. Este concepto tiene implicaciones para los pacientes porque un comentario desprevenido de su médico puede quedar grabado y convertirse en algo que sugiera al paciente de manera importante. Esta es la razón por la cual cuando manejamos pacientes que hemos percibido como ansiosos o temerosos de un diagnóstico que pueda potencialmente cambiar su vida, cualquier comentario insignificante para el profesional, por el contrario para el paciente puede ser muy importante y quedar grabado, e incluso si el comentario es negativo inducir preocupación.

Con mucha frecuencia tenemos pensamientos y empezamos a imaginarnos situaciones hipotéticas, como qué tal que suceda una u otra cosa, y además nos imaginamos que si pasara eso, sucedería esto o lo otro. Es decir, comenzamos a suponer cosas, a imaginarnos situaciones hipotéticas producto de la imaginación y sin lugar a dudas inducen preocupación y pueden generar alerta. Nuestros cuerpos pueden reaccionar a las imágenes y a los pensamientos. Lo interesante es que muchas imágenes pueden quedar fijadas desde épocas muy tempranas en nuestras vidas, por palabras o

acciones de nuestros padres, de nuestros familiares, de nuestros amigos, de los medios de comunicación, de los profesores, de muchas personas, las cuales pueden seguir activas en nuestras mentes por mucho tiempo. Hay personas que tienen mitos que perduran por mucho tiempo sin que se modifiquen. A veces ideas alrededor de la muerte, también pueden perdurar los resentimientos o los remordimientos que pueden centrarse en el paciente, lo cual no es sano. Lo ideal es poder renunciar a estas situaciones, lo que permite liberar la tensión. Normalmente hay períodos de crisis y ello sin duda es una buena oportunidad para usar nuestra propia capacidad de renovarnos y dejar de lado conductas y creencias que han hecho parte de nuestras vidas durante mucho tiempo. El arte de utilizar el poder de la mente para nuestra propia salud proviene de la capacidad de darnos cuenta que estamos atascados en un esquema mental improductivo, de hacernos conscientes de que estos esquemas limitan nuestra creatividad para tomar nuevas decisiones y que esto podemos cambiarlo, cuando vemos que con nuestra actitud las cosas están cambiando, nos sentiremos diferentes.

Cuando una persona se siente enferma y consulta a su médico, además de tener una patología o que cree tener una patología, se adiciona a este estado un componente de incertidumbre, de dudas que es importante poder aclarar en la consulta. Un estudio realizado en salas de espera demostró que en la consulta médica solo aclaran hasta un 50% de las dudas que realmente tiene el paciente acerca de su estado de salud o su enfermedad. La dificultad radica en que las preguntas sin respuesta generan dudas, producen una sensación de desconocimiento en la enfermedad que muchas veces generan miedo. Los procedimientos quirúrgicos y los invasivos producen miedo y ansiedad. Se ha observado que una cirugía en un paciente altamente estresado aumenta el riesgo de sangrado, de infecciones muchas veces retardando la recuperación. Por todos estos conocimientos hay hospitales que han creado programas de educación y de manejo del estrés previos a la cirugía, con una recuperación de los procedimientos quirúrgicos en menor tiempo que los pacientes que no han tenido esta actividad anticipatoria. Es conocido cómo los programas de cirugía ambulatoria tienen incluidos en las actividades prequirúrgicas programas de educación y relajación con muy buenos resultados posoperatorios².

Los esquemas mentales improductivos, la tendencia a echar culpas a otras personas, los resentimientos y los odios, el no sentirse a gusto con lo que se es, son situaciones que de una u otra manera aumentan el estrés

crónico. Por ello es importante que en el abordaje integral del estrés se tengan en cuenta todos estos elementos. Se ha demostrado que la meditación trascendental disminuye el ritmo cardíaco, la presión arterial, aumenta las ondas alfa cerebrales y mejora la respuesta inmune⁴ por reducción de la tensión emocional. Se la ha utilizado en algunos programas como medida coadyuvante general para manejo de la hipertensión arterial en niveles leves cuando la hipertensión arterial está claramente asociada al estrés.

La psiconeuroinmunología es una ciencia relativamente nueva, con dos décadas de desarrollo y aportes importantes al estado del arte por la participación de equipos multidisciplinarios conformados por inmunólogos, neurofisiólogos, endocrinólogos y científicos de otras disciplinas. La psiconeuroinmunología pretende describir las complejas interacciones entre la red neuronal del sistema nervioso central y el sistema inmunológico para tratar de describir los puntos de enlace con las complejas redes de citocinas y entender con mayor detalle los efectos indeseables del estrés que aumentan la susceptibilidad del individuo para enfermar. Conocer en profundidad estas interrelaciones es fundamental para un mejor impacto con los programas de prevención y tratamiento.

Hay promisorias líneas de investigación dirigidas a prevenir o reparar los defectos inmunes y las complicaciones generadas por estrés intenso incluyen fármacos, modificaciones y ayudas psicosociales de tipo conductual. En el área farmacológica hay varios aspectos que es necesario investigar como son los antagonistas y agonistas de neurotransmisores y citocinas⁵. Es preciso conocer la posición de cada citocina en los sistemas inmune innato y específico, sus acciones biológicas benéficas y colaterales. El conocer las acciones agonistas y antagonistas de las citocinas y anticitocinas permite optimizar su uso racional, como coadyuvante o como tratamiento en situaciones complejas y extremas en medicina. Actualmente se usan varias medicinas con efectos antiestrés, que inhiben la activación del eje hipotálamo/hipófisis/suprarrenal como la morfina, el etomidato, las benzodiacepinas y la clonidina.

La modulación psicofarmacológica del sistema inmune es muy amplia y origina un nuevo campo de investigación, la psiconeuroinmunofarmacología. Nuevas áreas de investigación en psiconeuroinmunología e inflamación están evaluando fármacos como la talidomida donde se han observado buenos resultados en situaciones inflamatorias extremas como en lepra, artritis reumatoide, mieloma múltiple y SIDA⁶. La talidomida inhibe la

producción de TNF- y citocinas proinflamatorias mientras aumenta la síntesis de IL-12 e IFN- γ , lo que lleva el exhausto sistema inmune hacia TH1; este antihistamínico, con gran poder antiinflamatorio y sedante sobre el sistema inmunológico, necesita más investigación antes de recomendar su uso, sin olvidar el efecto teratogénico que obligó su retiro desde la década de los sesenta.

El número de medicinas siconeuroinmunorregulatorias es cada vez mayor, e incluye antidepresivos, vitaminas y oligoelementos (zinc, selenio y vitamina E), que son antioxidantes y cofactores esenciales en procesos enzimáticos críticos como expresión génica, diferenciación y proliferación celular. Es bien conocido que el estrés incrementa las pérdidas y las necesidades de oligoelementos y vitaminas, y que la deficiencia de zinc activa el eje de estrés y produce alteraciones inmunes similares a las inducidas por estrés como linfocitopenia y atrofia del timo. Muchas veces el médico prescribe vitaminas y zinc en patologías poco definidas, la mayoría están asociadas a altos niveles de estrés y logra mejoría en el paciente. Este beneficio se debe en parte a la nivelación de los niveles de vitaminas y zinc, más que a un efecto placebo. Otras moléculas con potencial clínico en desórdenes del sistema de estrés e inmunorregulación son las hormonas endocrinas y del sistema nervioso central como la dehidroepiandrosterona (DHEA), un antioxidante que inhibe los efectos de los corticoides, la melatonina y los antagonistas opiodes. Hay una investigación en la actualidad con respecto a la utilidad clínica para su uso.

La intervención psicosocial y conductual tiene variadas vías de intervención que incluyen el ejercicio, la música, la fotoimmunorregulación y la psicoterapia, entre otras. Por los grandes y rápidos avances en inmunología y microbiología, el futuro de la investigación en psiconeuroinmunología aplicada para resolver problemas cotidianos, luce atractivamente promisorio; entre varios y recientes descubrimientos en inmunología se destacan las células dendríticas⁷. Las células dendríticas responden inmediatamente al mensaje enviado por los tejidos⁸, interactúan con los restos tisulares (proteínas y ADN circulantes), limpian los tejidos y presentan los antígenos a las células T, incluso modulan los linfocitos T hacia diferenciación Th1, Th2, Th3⁹. Además, las células dendríticas parecen neuronas, de ahí su nombre; todas esas características de las células dendríticas, junto con la noción de que el sistema inmune es parte de la respuesta de estrés o adaptación que descubre e informa al sistema nervioso central la presencia de lesión

tisular o infección, sugieren que las células dendríticas son importantes en psiconeuroinmunología, porque son las primeras células inmunes que detectan esas anormalidades.

La conexión entre neurodegeneración, enfermedades neurodegenerativas e inflamación es ahora totalmente aceptada con un creciente acervo de conocimientos que indica que el estado inflamatorio sumado al estrés en edades tempranas de la vida está asociado con el desarrollo posterior de enfermedades neurodegenerativas. Un proceso inflamatorio agudo como una infección sistémica puede exacerbar síntomas o inducir rápida progresión de la enfermedad. Factores como el estrés social, la edad y la inflamación regulan dinámicamente la densidad de la inervación simpática de los tejidos linfoides. Por ejemplo, el estrés social crónico puede aumentar la inervación simpática lo cual resulta en una alteración de la producción de citocinas y aumenta la replicación viral⁹. La privación de sueño repetitiva tiene un efecto similar a una privación de sueño aguda con inmunodesviación de Th1 a Th2¹⁰, lo cual explica en parte la morbilidad en pacientes deprimidos o con alteraciones mayores del sueño.

La meditación es un recurso que reduce la respuesta cardíaca al estrés, sin diferencia en los niveles de cortisol e IL6 con respecto al grupo control. La frecuencia de la meditación cuando fue alta obtuvo mejores resultados que cuando fue baja. La meditación reduce la respuesta autonómica e inflamatoria al estrés^{11, 12}.

En conclusión, existe una evidencia creciente de las relaciones entre la psiquis, el sistema endocrino y el sistema inmunológico, lo cual da un sustento fisiopatológico para entender cómo un entorno adverso facilita alteraciones del sistema inmune y la aparición de enfermedades. Estos conocimientos y una actitud del médico que pueda integrar y correlacionar estos fenómenos sin lugar a dudas son importantes, tanto para la prevención como para el manejo de las patologías en la práctica clínica.

BIBLIOGRAFÍA

1. McEwen BS, Stellar E. Stress and the individual. Mechanisms leading to disease. Arch Int Med 1993; 153 (18): 2093-101.
2. Friedman HS, Boothby-kewley S. The disease-prone personality. A meta analytic view of construct. American Psychologist 1987; 42 (6): 539-55.
3. Kielcot-Glasser JK, Fischer LD, Ogrocki P, Stout JC, Speicher CE, Glaser R. Marital quality, marital disruption, and immune function. Psychosom Med 1987; 49(1): 13-34.
4. Ofra Ben Menachem-Zidon, Fair Ben Menahem, Inbal Goshen, Sys Kochavi, Omer Gaist, Tamir Ben Hur et al. IL-1 signaling in astrocytes is essential for hippocampal-dependent memory functioning. Abstract Page 29. 15th Annual meeting of The Psychoneuroimmunology Research Society. Madison, WI, USA 2008.
5. Standford TJ. Anti-inflammatory cytokines and cytokine antagonists. Current Pharmac Des 2000; 6: 633-649.
6. Corral LG, Kalan G. Immunomodulation by thalidomide and thalidomide analogs. Ann Rheum Dis 1999; 58: 71-113.
7. Hart DN. Dendritic cells: unique leucocyte population which control the primary immune response. Blood 1998; 90: 3245-3287.
8. Galluci S, Matzinger P. Danger signal: SOS to the immune system. Curr Opin Immunol 2001; 13: 114-119.
9. Kronin V, Hochrein H, Shortman K, *et al.* Regulation of T cell cytokine production by dendritic cells. Immunol Cell Biol 2000; 78: 214-223.
10. Axelsson J, Akerstedt T, Ekman R, Olgart-Hoglund C, Lekander M. A working week with restricted sleep: effects on self-rated health and immune responses to mitogen challenge. Abstract. Page 27. 15 th annual meeting The psychoneuroimmunology research society. Madison, WI, USA, 2008.
11. Davidson RJ, Kabat-Zinn J, Schummacher J, Rosenkranz M, Muller D, Santorelli SF et al. Alterations in brain and immune function produced by mindfulness meditation. Psychosom Med 2003; 65 (4): 564-70.
12. Pace T, Tenzin Negi L, Adame D, Cole S, Sivilli T, Brown T et al. Effect of compasión meditation on autonomic, neuroendocrine and inflammatory pathway reactivity to psychosocial stress. Abstarct. Page 59. 15 th annual meeting The psychoneuroimmunology research society. Madison, WI, USA, 2008.

**PÁGINA EN BLANCO
EN LA EDICIÓN IMPRESA**

CAPÍTULO XV

RELACIÓN MÉDICO-PACIENTE

Orlando Espinoza B, M.D.

Las condiciones de la actividad médica son diferentes a las actividades de laboratorio o de investigación demarcadas en el campo cuantitativo. Mientras que en estas se plantea una hipótesis de trabajo y se ponen a jugar unas variables para obtener unos resultados, nuestro trabajo es un trabajo de campo permanente. Cuando atendemos a un ser humano que busca nuestra ayuda y asesoría, en la misma medida que obtenemos los datos deberíamos suspender nuestro juicio y aceptar lo que el paciente nos da como inquietudes o como quejas que desea consultar. Esto es, si queremos ser del todo justos con la realidad que vive nuestro paciente. El consultante nos contaría su historia, de cómo ha llegado a ser, desde su perspectiva cultural, lo que le aqueja o preocupa. Sin embargo, los tres siglos de influencia de una medicina mecanicista han ido diseñando una forma de realizar la historia del consultante, centrada en la ideología y necesidades que mueven al médico, y no en las necesidades e ideología que moviliza el ser humano que consulta.

Las palabras que se usan en el interrogatorio, el tipo de preguntas, la forma de las preguntas, lo que se pregunta, desnuda un etnocentrismo que anula la presencia histórico-cultural de quien consulta. El centro de la consulta y su protagonista es el médico quien al final realiza un obligado diagnóstico y una necesaria prescripción. A esto algunos lo han llamado “la estructuración de la enfermedad por parte del médico”. ¿De dónde surgen estas preguntas?

El tipo, forma y contenido de las preguntas que utiliza normalmente el médico se obtienen del paradigma imperante en la práctica médica, surgido de los éxitos posmedievales de la física mecánica, de dividir el todo en su parte más mínima y luego hacer la sumatoria de las partes para comprender el todo. Un todo necesariamente mecánico. Y claro, imponemos sin advertirlo explícitamente, el dualismo cartesiano y parcializamos la mirada a lo que podría tocarse, verse, olerse, es decir, lo que el mismo paradigma dio en llamar y entender como “lo objetivo”.

Lo objetivo, en el ejercicio de la medicina dio lugar a los diferentes y loables esfuerzos por entender las enfermedades, desarrollándose así las mentalidades anatómico-clínico, fisiopatológico y etiopatológico^{1,2}, que los médicos fueron tomando y organizando eclécticamente dando lugar a la medicina que conocemos hoy, con todo y sus maravillosos logros bioclínicos.

Como puede observarse, el cuestionario lo impone el médico al consultante, desde la perspectiva de lograr ubicar un órgano, un sistema o un agente externo que podría ser el motivo de consulta de esa persona. La vida del consultante, el sentido de su consulta, de cómo se enmarca lo que le preocupa en el campo de su vida económico-cultural, la significación que hace el consultante de lo que le acontece no puede aparecer en este tipo de práctica, se ha desdeñado en el ejercicio de una medicina centrada y reducida en el cuerpo o a una parte de él. Se ha reducido el todo a una parte aislada. De hecho, tan solo en los últimos cincuenta años voces aisladas claman por recordar que quien consulta es un ser humano, inmerso en el campo de una vida económico-cultural y que es desde este contexto donde se produce la insuficiencia, la dolencia, la queja o la enfermedad. También, desde principios del siglo XX, Sigmund Freud nos decía que hay una vida psíquica y crea el sistema analítico de su aparato psíquico, que en ningún momento relaciona con ninguna parte del cuerpo. Pero, sólo mencionado aquí como referencia histórica, también nos enseñó Freud que el aparato o concepto del Yo, se crea a partir de la transferencia y contratransferencia con otro ser humano, para recordar la necesidad de otro ser humano para construirnos como humanos³.

La psiconeuroinmunología nos impone un reto. Retomar lo que las ciencias han producido en conocimiento de los comportamientos de lo neurológico e inmunológico, en virtud de las vivencias humanas, relacionar o encontrar las relaciones que se producen de la vivencia económico-cultu-

ral de los seres humanos con las insuficiencias, dolencias, enfermedades o incapacidades que presenta. Ya se han dado múltiples respuestas. El largo y el ancho de este y otros textos es la manifestación de ello.

Aceptar este reto requiere aclarar el origen de la forma de nuestros pensamientos y reacciones, conocer cómo pensamos cuando pensamos y por qué reaccionamos cuando reaccionamos, sin mediar una cuerda reflexión, incorporar en nuestro hábito científico una forma de encarar a quien consulta de manera diferente, así como incluir claras nociones y conceptos de la relación existencial de lo económico-cultural-alma-cuerpo. Nos impone el reto de cambiar nosotros mismos, tener claros conceptos y el valor de asumirlos en nuestra práctica cotidiana como científicos, médicos, docentes o miembros de cualquier comunidad.

Si hemos de dar el protagonismo de la consulta médica a quien consulta, es para lograr conocer de él sus propias significaciones que le han dado sentido a presentar las insuficiencias, dolencias, enfermedades o incapacidades que presenta. De esta manera conocer qué de su vida económico-cultural ha impactado en sus sentimientos y pensamientos y cómo y cuáles de sus sentimientos y pensamientos han vibrado y disparado de un lado comportamientos cuerdos o reacciones socio-culturales y de otro reacciones foto-bio-químicas neuronales e inmunológicas, las cuales han ocasionado que se presenten manifestaciones morbosas en cualquiera de los órganos o sistemas del cuerpo.

En este punto, el trabajo del médico que desea realizar una consulta integral del ser humano se asemeja mucho a la manera de trabajar lo científico de las ciencias humanas; como la antropóloga Margaret Mead decía en 1960: [...]“nosotros realizamos nuestras propias anotaciones sobre el papel a medida que escuchamos y aceptamos los hechos proporcionados por la historia, antes que aquellos surgidos en el laboratorio. Este enfoque tiene ciertas consecuencias. Encierra la voluntad para suspender el juicio, no hasta que se haya verificado una hipótesis, sino antes que hayamos formulado alguna hipótesis en absoluto. Encierra la voluntad de esperar lo que no puede aún ser formulado, aguardar por el material y rendirnos a lo que éste nos dice cuando lo encontramos”³. Adicional a este esfuerzo de suspender el juicio y rendirnos a lo que el consultante nos muestra, debemos realizar –en un momento posterior– una búsqueda de los impactos en el alma y en el cuerpo de la historia económico-cultural que se nos ha dado y hemos reconstruido a partir de quien consulta. Al final debemos

escribir los problemas que presenta quien consulta, obviamente no solo los problemas de corte biológico clínico como ha sido tradicional por algo más de tres siglos, sino, esos problemas de orden existencial del área económico-cultural del campo de la integralidad.

Es ahí donde el médico surge con todo su poder, como médico –a quienes algunos llaman “el médico como droga”–, quien interactúa con quien consulta, con su paciente, y rompe esa vieja relación médico-paciente, de alguien que tiene el poder de saber y de ordenar a un ignorante que es dependiente de sus órdenes, a una relación más sustancial y enriquecedora, una relación de dos seres humanos: uno que busca ayuda y otro que tiene toda su voluntad de ofrecérsela, con el fin de aclarar y dar orden a los problemas que se identifican entre ambos, y buscar soluciones conjuntas, acordadas con pleno respeto del uno por el otro. Ya no es, pues, una relación vertical de poder, sino una relación de empoderamiento mutuo, de crecimiento mutuo.

El eje fundamental donde puede surgir este tipo de relación es en el uso terapéutico de la relación consultante- consultado.

¿Cómo ha llegado a ser? ¿Cuáles son los conceptos clave? ¿Cómo se construye una relación paciente-médico-paciente que por sí misma sea terapéutica? Este capítulo pretende dar respuesta a tales preguntas.

Este capítulo solo es posible crearlo, dejando a un lado el paradigma bioclínico e incorporar la psiconeuroinmunología en nuestra forma de pensar y construir nuestro mundo. Dicho paradigma, el bioclínico, es el que emerge triunfante tres siglos atrás, a consecuencia del dualismo que empezó a reinar entonces.

Este paradigma hace que las personas que ejercen medicina se centren en el cuerpo y sólo en él. Por consecuencia directa, sus prescripciones van dirigidas a solucionar problemas del cuerpo. Ahí no importa que la relación paciente-médico-paciente sea o no terapéutica, solo se exige que su prescripción sea acertada, es decir, que lo que ordenó el médico funcione. Eso es al menos lo que piensan los médicos que ejercen este tipo de medicina y es lo que le hemos enseñado a nuestros pacientes. Nos convertimos en formuladores de medicamentos; y si no estamos autorizados por las normas sanitarias para usar este u otro medicamento, el paciente acude a la consulta sólo con el ánimo de ser enviado donde alguien que tenga la facultad de formular lo que él cree que necesita. No se busca al médico como médico, se busca como despachador de fórmulas y el médico lo hace en este paradigma.

Recordemos que la palabra “médico” históricamente proviene del latín *medicus*, y este a su vez viene de *mederi* que significa curar, aliviar, cuidar. En su raíz más antigua proviene del indoeuropeo *med* que significa “tomar medidas”.

Ahora, ¿sabemos realmente qué significa “curar”? Curar viene del latín *curare*, que significa “ocuparse de, preocuparse por, ayudar”. Y curar, genera cura. Cura proviene del latín *cura* que significa cuidado, solicitud, interés. Así, el llamarnos médicos significa alguien que tiene interés, desea ayudar, preocuparse y ocuparse de cuidar a otro. El paradigma mecánico biologicista nos hizo entender que ese cuidado habría de centrarse en el cuerpo.

Por derivación histórica del ejercicio del paradigma bioclínico, fue estableciéndose la noción de que es el médico quien cura, y que ofrece sanación al cuerpo enfermo. Aparece, entonces, que se cura para devolver la salud, al sanar. Cuando estudiamos la palabra sanar nos damos cuenta que proviene del latín *sanare*, *sanus* que significa sano. El cual a su vez surge del indoeuropeo *sānos* que significa correcto, libre de error o defectos, y por derivación, que goza de buena salud.

Vista así, nuestra labor desde su primigenia significación conlleva la noción de mantener lo correcto en el funcionamiento de la integralidad económico-cultural-alma-cuerpo de un ser humano y en caso de fortuitas circunstancias volver a restablecer lo correcto, libre de error o de defectos, de *ayudar* a sanar al ser humano que solicita nuestra ayuda.

Este error que presenta nuestro paciente y que debemos corregir puede estar en cualquiera de las áreas que conforman el campo de lo integral, esto es, el área económico-cultural, en el alma o en el cuerpo. Sin embargo, al señalar una de estas áreas no se habrá de olvidar que dicho error de funcionamiento –que ocasiona insuficiencias, dolencias, incapacidades funcionales o enfermedades– repercute sincrónicamente en todas las áreas, debemos atender a todo el campo de lo integral en virtud de la mutua interdependencia de las áreas que lo conforman.

La afirmación “ayudar a sanar”, ya nos ubica de manera diferente frente al paradigma mecanicista; reconocemos que la potencialidad de sanar está en cada ser humano. Cada quien, si conserva la potencialidad, corregirá su error y sanará. Nuestra labor es ayudar a sanar, favoreciendo las potencialidades de cada ser humano.

Un médico con perspectiva integral, al acoger la psiconeuroinmunología como base teórico-científica reconoce que en cada ser humano está la potencialidad de sanar por sí mismo, que nuestra labor es ayudar al alma y al cuerpo, a lo económico-cultural a restaurarse, sin error o defectos, que se recupere lo fisiológico integralmente. Podemos o no usar medicamentos, pero no es ese el fin; es asegurarnos de que el ser humano que nos da el honor de ayudarlo reciba la asistencia que le permita vivir libre y autodeterminado sin error, sin defectos, tanto en el alma como en el cuerpo.

¿QUÉ ES EL DUALISMO Y CÓMO IMPACTÓ LA NOCIÓN DE MÉDICO Y DE SANAR?

Las reflexiones que han llevado a plantear si hay o no relaciones entre mente y cuerpo las hallamos desde los griegos cuatro o cinco siglos antes de Cristo, después de la Edad Media encontramos que fue René Descartes (1596-1650), matemático, filósofo y fisiólogo francés, quien escribió y dio una primera explicación a la relación mente cuerpo⁴. La primera de sus obras, *De homine*, la termina en 1633 y coincide con la condena de Galileo por parte de la iglesia católica, lo que ocasionó que Descartes la escondiera. La obra fue publicada post mórtem.

En *De homine* describe el mecanismo de la reacción automática a los estímulos externos y por ello ha sido considerado el fundador de la teoría del reflejo⁴. La ruptura de Descartes entre mente y cuerpo aparece en las *Meditationes*, cuando plantea al alma racional distinta del cuerpo y su puesta en contacto con el cuerpo a través de la glándula pineal. Según Descartes, el alma afecta al cuerpo y el cuerpo afecta al alma. Es en *Meditationes* donde surge el dualismo cartesiano.

Es para Descartes la coexistencia de dos sustancias diferentes, el cuerpo y el alma. Al alma Descartes también la denomina mente. Se señala que desde entonces la relación alma-cuerpo empezó a llamarse con mayor frecuencia mente-cuerpo por tratar de eludir las acciones antagonistas de los miembros de la Inquisición. Dice Descartes que aunque cuerpo y alma interactúan, el cuerpo como mecanismo puede ejecutar muchas acciones sin la intervención del alma. Anuncia el límite para entender cómo el cuerpo y la mente están unidos.

Hacia 1649 Descartes imprime *Les passions de L'ame*. Aquí hace un análisis de las emociones y tiene la explicación más extensa sobre la interacción mente/cuerpo en la glándula pineal. Descartes escoge la pineal

como el puente entre el alma y el cuerpo, dado que es la única área no duplicada del cerebro y que es exclusiva del hombre. Error que fue demostrado posteriormente al hallarse la pineal en los animales.

Descartes, como epistemólogo, busca la verdad indudable, la certeza. Encontramos en su *Discurso del método* su afán de buscar y hallar la verdad. En el epígrafe de esta obra, “Para bien dirigir la razón y buscar la verdad en las ciencias”, ya encontramos su rompimiento con todo aquello que no sea posible objeto de ciencia. La verdad la va a buscar y encontrar solo en las ciencias y en el tipo de ciencia que Descartes define.

En la primera parte del *Discurso del método*⁵ dice:

Profesaba una gran reverencia por nuestra teología y, como cualquier otro, pretendía yo ganar el cielo. Pero habiendo aprendido, como cosa muy cierta, que el camino de la salvación está tan abierto para los ignorantes como para los doctos, y que las verdades reveladas, que allá conducen, están muy por encima de nuestra inteligencia, nunca me hubiera atrevido a someterlas a la flaqueza de mis razonamientos, pensando que, para acometer la empresa de examinarlas y salir con bien de ella, era preciso alguna extraordinaria ayuda del cielo, y ser, por tanto, algo más que hombre.

Renuncia totalmente a escudriñar cualquier tema que él considerase teológico, entre ellos el alma. Sin duda entre sus precauciones no sólo están las consideraciones del alcance de sus reflexiones como simple hombre, sino su recuerdo de lo que hacía la iglesia católica a los investigadores como Galileo, pudiendo él correr igual infeliz suerte. Sin embargo, el mismo texto deja entrever su sutil y perforante crítica a aquellos hombres de verdad revelada, recordándoles su condición humana. Deja el campo de lo mental, de lo emocional, del alma a un lado para buscar la verdad.

Este método ha sido muy apreciado en la medicina derivada del mecanicismo implementado por el filósofo francés; medicina que realiza todos los empeños para lograr la verdad, la “evidencia”, conocer aislando al cuerpo del alma.

Para que no quedasen dudas de su posición de ir hacia el conocimiento, a descubrir la verdad a través de la ciencia, continúa Descartes:

Nada diré de la filosofía sino que, al ver que ha sido cultivada por los más excelentes ingenios que han vivido desde hace siglos, y, sin embargo, nada hay en ella que no sea objeto de disputa y, por consiguiente, dudoso, no tenía yo la presunción de esperar acertar mejor que los demás; y considerando cuán diversas pueden ser las opiniones tocante a una misma materia, sostenidas todas por gentes doctas, aun cuando no puede ser verdadera más que una sola,

reputaba casi por falso todo lo que no fuera más que verosímil. Y en cuanto a las demás ciencias, ya que toman sus principios de la filosofía, pensaba yo que sobre tan endebles cimientos no podía haberse edificado nada sólido...”

Más adelante continúa

[...] en lo que toca a las malas doctrinas, pensaba que ya conocía bastante bien su valor, para no dejarme burlar ni por las promesas de un alquimista, ni por las predicciones de un astrólogo, ni por los engaños de un mago, ni por los artificios o la presunción de los que profesan saber más de lo que saben.

Podemos ver que sin mucha vacilación, Descartes coloca en un mismo plano la teología, la filosofía, los alquimistas, los astrólogos y los magos, y se aparta de dicho contenido para lograr la verdad. No es extraño entonces, encontrar que aún hoy en día, cuatro siglos después, se considere la relación psique y soma no propia de la ciencia médica.

De otro lado, en el mismo *Discurso del método*, Descartes plantea que solo es posible realizar demostraciones evidentes con el uso de las matemáticas:

[...] y considerando que, entre todos los que hasta ahora han investigado la verdad en las ciencias, sólo los matemáticos han podido encontrar algunas demostraciones, esto es, algunas razones ciertas y evidentes, no dudaba de que había que empezar por las mismas que ellos han examinado, aun cuando no esperaba sacar de aquí ninguna otra utilidad, sino acostumar mi espíritu a saciarse de verdades y a no contentarse con falsas razones. Mas no por eso concebí el propósito de procurar aprender todas las ciencias particulares denominadas comúnmente matemáticas [...]

Se observa entonces que el criterio de verdad para Descartes es la demostración matemática. Debe subrayarse que también para Descartes, el criterio de ciencia fundamental es aquello que es demostrable.

Ya entonces se dieron todas las bases para la construcción de la ciencia mecanicista, estudiar lo objetivo, lo de “afuera”, no incluir en ningún estudio e investigación cualquier esbozo de filosofía, reflexión, sentimiento, alma, sólo incluir aquello que pueda ser demostrado matemáticamente para lograr, según Descartes, la verdad.

Cualquiera que aspirase a que su labor fuese considerada científica debería cumplir con estos preceptos del reduccionismo mecanicista. La tendencia mayoritaria de los investigadores de la salud y médicos de los siglos que nos anteceden respondieron admirablemente a estos preceptos, sólo con la materia, lo orgánico, el cuerpo, puede lograrse conocer la

verdad, lo evidente, la evidencia sustentada en lo matematizable y hacer ciencia. Con estos preceptos en funcionamiento se han obtenido logros admirables, sin duda, y sin ellos no hubiese sido posible avanzar al camino de la integralidad del ser humano de una manera seria. Pero, para el abordaje del ser humano integral los conceptos del modernismo mecanicista no son suficientes.

Los rigurosos avances científicos realizados han demostrado la interacción y mutua influencia entre lo económico-cultural y el ser humano, y en el ser humano la íntima relación de sus sentimientos y pensamientos y el funcionamiento articulado de todos los diferentes sistemas en que hemos dividido al cuerpo. La integralidad del ser humano debe abarcar no sólo el punto de vista del individuo sino la íntima relación biunívoca entre éste y lo económico-cultural.

¿QUÉ ENTENDEMOS POR LA RELACIÓN ECONÓMICO-CULTURAL?

El hombre para vivir y supervivir crea condiciones propias para lograr vivir y supervivir. Bien sea al modificar o al adaptarse al medio ambiente, al construir relaciones sociales para el conjunto de hombres y el cuidado del entorno, al crear una red de conceptos que le permiten formar instrumentos operativos con los cuales se propone perpetuar la vida de sí mismo y de todo aquello que requiere para lograrlo. A todo este conjunto lo hemos llamado cultura. Visto así, *grosso modo*, todo aquello que usamos para vivir y supervivir es cultura.

Cuando el hombre ha creado una cultura que le permite vivir y supervivir, sus potencialidades de mantenerse sano, autodeterminado, libre y feliz serán mayores. Así, cuando esa cultura que ha creado y continúa creando, se ha organizado para lograr sus propósitos de existencia tenemos a un hombre sano.

Hay vínculo entre lo que el hombre desea y su forma de organización cultural. Cuando este vínculo se sostiene tenemos un ser humano sano. Científicos de las ciencias humanas, como Bronislaw Malinowski, desde los años treinta del siglo XX, nos decía:

La cultura incluye los artefactos, los bienes, procedimientos técnicos, ideas, hábitos y valores heredados. La organización social hace parte de la cultura. El hombre con objeto de vivir altera continuamente lo que le rodea”⁷. En el mismo texto se lee: “[...] la cultura también es los conocimientos intelectuales, sistema de valores morales, espirituales y económicos, la organización social

y el lenguaje [...] los sentimientos y las tendencias emocionales se forman en la cultura, las costumbres[...]

El hombre crea una cultura con el objeto de vivir y supervivir. El hombre incluye en la cultura, dada su íntima y necesaria relación, los otros seres vivientes y el mundo físico sobre los cuales construye biunívocamente su cultura. En otros términos, el mundo físico-material y los seres vivos que rodean al hombre influyen en la construcción de su cultura, así como la cultura influye en ellos. De lo anterior se desprende que no hay una cultura. Debe entenderse en al menos dos sentidos: uno, que simultáneamente coexisten múltiples culturas, aun en el mismo espacio y en tiempos sincrónicos; y dos que no “hay”, no es una cuestión de tener una cultura, fija, definida e inmutable, sino que estamos en una cultura de continuo cambio, de continuo fluir y de continua reorganización. Declaramos nuestra limitación dada por la condición mediante la cual, en el mismo instante que queremos definir una cultura, algo en ella ha cambiado, siendo siempre su definición, algo temporal, una serie de sucesivas aproximaciones.

Es en ese intercambio permanente de la cultura, donde el ser humano busca imaginar y lograr aspiraciones de su existencia espiritual y satisfacer sus necesidades físicas. Cuando las limitaciones cuantitativas y cualitativas de lo espiritual y de lo físico exigen ser distribuidas para responder exitosamente a la lucha por vivir y sobrevivir, es cuando surge la necesidad de distribuir y administrar los recursos que forman cultura.

La forma de realizar dicha distribución, esa administración cuidadosa de recursos es lo que llamamos lo económico. Economía proviene del latín *oeconomia* y este del griego *i nomia*, *oikos* es casa, morada y *öko* es ambiente, de donde deriva la palabra ecología, que es el estudio de la relación entre los organismos y su ambiente. Ambiente es no solo lo referido al mundo físico, sino a todo lo que conforma cultura. Así, nuestra concepción de lo **económico-cultural** conlleva la noción de lo ecológico como la relación armoniosa y bidireccional, dinámica y coherente entre todo lo que forma la cultura. Cuando esa relación no es armoniosa y sana en la cultura que vive determinado ser humano, es decir no es ecológica, las posibilidades de este, de padecer insuficiencias, dolores, incapacidades funcionales o enfermedades son mayores.

Es el ser humano individual quien al construirse va estableciendo una cultura. Es en el alma del hombre individual donde se posibilita el colectivo de hombres, y su cultura es producto e insumo permanente del alma. La vivencia económico-cultural no está por fuera del ser humano.

¿QUÉ ENTENDEMOS POR SER HUMANO? ¿QUÉ DECIMOS CUANDO DECIMOS ALMA?

Es a través de muchas escuelas filosóficas que se ha construido el concepto sobre el SER. Desde los presocráticos hasta la fecha se han esbozado muchos esquemas intelectuales, y simultáneamente las múltiples religiones que han existido o existen han doctrinado sobre su versión interpretativa del ser humano. Hemos de adoptar una postura absolutamente respetuosa frente a lo que ha sido verdad para unos y no para otros. Las afirmaciones subjetivamente-objetivas y el espíritu científico.

Nos apoyaremos en la propuesta lanzada por Max Weber en lo concerniente a delimitar el campo de lo científico de lo no científico. Si atendemos la concepción de lo científico, aquello que al ser explicitado o dicho de manera directa, logra demostrar que existe coherencia racional entre las premisas o afirmaciones previas y las conclusiones o afirmaciones finales, dicha coherencia se sustenta sobre hechos que han funcionado para las personas que hacen dichas afirmaciones. Es decir, existe un imperativo que aquello que se afirma no surge de la mera especulación sino de la aplicación real, en un camino que va de la teoría a los hechos y estos a su vez realimentan la teoría confirmándola o rechazando las afirmaciones previamente enunciadas en contextos diferentes.

Enseguida explicaremos la acepción de subjetivo y objetivo que manejamos. En la frase lo subjetivamente objetivo, se habla de subjetivo entendiéndolo como las ideas y reflexiones que surgen del sujeto. Subjetivo, significa personal, relativo al sujeto, relativo al modo de sentir y pensar del sujeto y no al objeto en sí. Viene del latín tardío *subjectivus*, que significa sujeto gramatical.

Subjetivo: Se ha usado este término para designar lo que se halla en el sujeto como sujeto cognoscente; lo subjetivo es, entonces, lo representado. Es un concepto que se refiere al conocimiento. Para Heidegger es el fundamento de la objetividad de todo ser presente. El ser subjetivo es el ser real ^{6,7}.

Objetivo significa un objeto material, no una idea, no subjetivo. Del latín medieval *objectivus* “de un objeto”. **Objeto** es algo que está fuera del ser y puede percibirse con uno o más sentidos. Cosa material. Latín *objectus*: Cosa vista, Puesto adelante. Echar ante. **Ob**: ante, contra; **jacere**: echar.

De esta forma lo subjetivamente objetivo implica manifestar explícitamente lo que deseamos afirmar, hacemos subjetividad objetiva cuando

al hacer afirmaciones se hace ver al otro, el que está fuera de uno, lo que está en el sujeto que emana comunicación. Comunicamos al otro el ordenamiento conceptual que hacemos de la realidad. El sujeto que recibe, ve o percibe por los sentidos lo que hay en otro sujeto cuando este se explicita y se explica dicha conceptualización, lo que conceptualmente es coherente entre sí como ideas, y coherente con la práctica.

Objetivizamos las ideas y los sentimientos cuando los manifestamos explícitamente con lenguaje verbal. Tiene varios requerimientos, lo fundamental es reconocer que el lenguaje de igual manera es un hábito, producto cultural; que en virtud precisamente de su propia dinámica, las palabras adquieren significado según el contexto donde están inmersas, y es deber del científico aclarar las acepciones y significados de las palabras que usa para que dicha comunicación pueda ser realmente objetiva para quien la recibe.

La palabra SER es un verbo que, entre otros significados, quiere decir existir. Que al usarlo con el sujeto humano indica que lo humano existe. Ser viene de latín *Esse*, que proviene de *Sedere* que significa estar sentado o asentado, en el sentido de que algo posa en el fondo. Podría decirse que cuando usamos la frase “Ser humano” ya estamos anunciando que algo existe (al usar la palabra ser, que significa que existe) y que eso que existe está posado, sedimentado en el fondo de lo que llamamos humano.

La palabra humano es un sustantivo que proviene del latín *humanus*, y este a su vez del indoeuropeo *ghom-on* del cual deriva también la palabra hombre. *Ghom on* proviene de *dhghom* que significa tierra, suelo, de ahí deriva también la palabra humus. Etimológicamente ya comprendemos que “Ser humano” hace relación a algo formado de materia o tierra, el lado humano, y que otra cosa se asienta en el fondo del lado humano que le da su existencia, el lado no humano o el ser.

Cuando decimos “Ser humano” estamos hablando de dos cosas: lo material y lo que existe “en su fondo”, que da existencia a la materia. Que anima a la tierra o a la materia, ánima o alma. No es casual la afirmación: “[...] y el verbo se hizo carne...”.

La palabra integral proviene del latín *integralis*, de íntegro, que significa completo, entero, total. Proviene a su vez del indoeuropeo *n-tag-gro* que literalmente significa no tocado. Global, total. Cuando afirmamos que vamos a referirnos al “Ser Humano Integral”, asumimos una redundancia necesaria. Dado que decimos que vamos a referirnos al SER, algo que existe en el “fondo” (observar que está entre comillas), de la materia

o de la “tierra”, ya estamos diciendo que nos referimos a algo compuesto por dos cosas, lo que en el fondo da existencia y a la materia. Al verlo integralmente tendríamos que decir que vamos a reflexionar sobre lo que hay en el “fondo” dando existencia y sobre la materia. En otras palabras, hemos de tratar lo que respecta a las diferentes culturas que han dado en llamar alma-cuerpo, a lo que con otras palabras llamamos ser humano.

Cuando decimos ser humano, queremos decir el ser que siente y expresa sentimientos y sensaciones, que razona, poseedor de un cuerpo, que se halla inmerso en un ambiente económico-cultural con el cual perpetúa su vida. Pero, ¿qué nos han dicho los sabios sobre lo que en el fondo da existencia? Inicialmente, muchos siglos atrás a eso que está en el fondo, que da existencia, se le llamó “*animus*”, que significa lo que anima, lo que vivifica, lo que da vida, lo que entusiasma. Con el paso de los años, a eso que anima se le llamó alma, espíritu, principio vital. A la materia, el humus, hoy en día le damos el nombre de cuerpo. Así, si hablamos del ser humano integral debemos hablar de la relación total entre alma y cuerpo.

Esa noción de alma-cuerpo ya la encontramos en las más antiguas civilizaciones, aportes realizados por la arqueología y la paleontología cuando estudian los entierros y dan cuenta que existen artefactos para que quien murió en cuerpo continúe su viaje. La antropología y la historia también nos han dado aportes al mostrarnos cómo en diferentes culturas se considera al alma independiente del cuerpo, pudiendo alejarse del cuerpo temporalmente como en los trances y sueños, o definitivamente cuando deja de comunicar con el cuerpo que anima, dando como resultado la muerte del cuerpo. No es nueva la noción de alma cuerpo.

En el Oriente, con la evolución del pensamiento hindú, desde el 1500 A.C, se halla la literatura Upanishada. En ella encontramos dos doctrinas: la del **Brahman**, considerado como el fundamento original de todo y la doctrina del **Atman**, que originalmente significó, igual que animus, ánima, soplo o aliento, alma, espíritu. En los Upanishadas, el Brahman se identifica con el Atman... ya que en el mundo sólo hay una esencia, que desde el punto de vista universal es el Brahman y desde el punto de vista particular es el Atman. La unidad es característica en la filosofía indú – aria ⁸.

En los griegos las primeras referencias al alma se encuentran en las narraciones de Homero. Los griegos llaman al alma *psyque*. Y *psyché* hace parte importante de la mitología griega. Es del alma (psyque) que siglos después nacen las palabras psicología y psiquiatría. Algunos griegos, al hacer relación con los elementos, afirmaron que el alma es lo frío, dado

que *psyché* (alma) deriva de *psychrón* (frío), en razón del enfriamiento que produce la respiración (*katápsyxis*) o aliento, lo cual recuerda a animus o anima, también conocida como aliento vital. La psique, para los griegos, es el aliento que da vida al cuerpo.

En el siglo VI A.C. aparece el alma en los argumento filosóficos. Se concebía que todo cuanto vivía era gobernado por un alma que originaba y terminaba la vida, como principio vital. Inicialmente el alma era considerada de la misma naturaleza material que el cuerpo, y a esto se le llama teoría monista del alma-cuerpo. Es Orfeo y el orfismo los que en Grecia plantean la naturaleza dual de la relación alma-cuerpo, al concebir que el alma migra a otros cuerpos según los merecimientos realizados, lo que se ha conocido como metempsicosis, similar a lo que apareció en la cultura hindú. Para estos el alma no es de la misma naturaleza del cuerpo, sino divina y eterna, que es desde antes, durante el cuerpo y después del cuerpo. El cuerpo es concebido como materia, finito. Los filósofos pitagóricos consideraron el alma causa de armonía en el mundo y en el cuerpo. Para Platón, alma y cuerpo son de naturaleza distinta. El cuerpo pertenece al mundo cambiante, y el alma al mundo de las ideas, siempre idéntico. El alma debe purificarse de su contacto con el mundo sensible del cuerpo, esta purificación ya no se realiza como en el orfismo, mediante ritos, sino alcanzando la sabiduría. Así aparece en el alma la característica como principio de conocimiento. Se asume que siendo el alma del mundo de las ideas su objeto propio es lo racional.

Para los griegos de la época platónica, todas las cosas del mundo han surgido de las ideas. El verdadero conocer viene desde la mirada del alma. El alma contiene todo el conocimiento, el cual olvida cuando se une a un cuerpo.

Para Platón, al separarse el alma del cuerpo solo la parte racional persiste, por lo cual afirma que los deseos y las pasiones mueren al morir el cuerpo. Al alcanzar la sabiduría se consigue la verdadera felicidad, al persistir la parte racional de la mente, según Platón, después de la muerte del cuerpo, si ha alcanzado la sabiduría persistirá eternamente, lo que significaría lograr la verdadera felicidad.

Puede entenderse entonces que en la medida que logremos, como alma, sabiduría racional, tendremos mayor felicidad y alcanzaremos la eternidad. Es de hacer notar que en lo planteado, racionalidad y felicidad son directamente proporcionales. Es en Aristóteles, discípulo de Platón, donde la significación de alma sustituye el dualismo platónico de mundo sensible y mundo inteligible por el dualismo de materia y forma.

Para Aristóteles, todo lo existente está compuesto de materia que adopta una forma. En los seres vivos el cuerpo es materia, el alma es el principio y causa de las funciones vitales del cuerpo, la forma (eidos=funciones). Para este filósofo el alma humana es principio vital, sensible, racional, no material y eterno.

En las diferentes obras de Aristóteles aparece una mención al alma. Donde más extensamente se refiere a ella es en el texto que hoy conocemos como “Acerca del alma”⁹, obra de la cual hemos extractado algunos apartes de este capítulo. Aristóteles establece repetidas veces que el alma es esencia (τὸ τί ἐν εἶναι), forma específica (εἶδος) y entidad (ousía) del viviente. Afirma que el alma es la esencia del cuerpo⁹. Al ser la forma específica del viviente, el alma constituye su fin, al afirmar que el alma es entidad, y la entidad es entelequia. Entelequia proviene del telos o fin, y significa acto o actividad que es fin en sí misma.

Es forma específica, porque esta es dada por las funciones específicas o vitales que en su conjunto suele denominarse “vida”. Así, la teoría aristotélica identifica el alma con la vida. Cuando Aristóteles hace afirmaciones sobre el alma no deja ninguna duda de reconocerla como una entidad.

Aristóteles da como expresiones del alma encolerizarse, apetecer, sentir en general. E inteligir (conocimiento entendible), afirma, es algo particularmente exclusivo en ella. De igual manera se dan valor, dulzura, compasión, osadía, alegría, amor y odio⁹. Vemos, pues, que en la unidad que describe Aristóteles coexisten el sentir y el razonar, en esa unidad que llama alma.

Recuerda Aristóteles que Demócrito, el filósofo del átomo, o mínima partícula material descrita por él, por primera vez en la historia que conocemos, identificaba sin mayor trabajo alma a intelecto. Muy interesante, dadas las actuales posiciones de algunos de los filósofos de la física cuántica en el siglo XXI, que afirman que los átomos están constituidos de pensamiento. Y esclarece donde ubica Demócrito al alma, cuando dice: “Alma e intelecto son la misma cosa, algo que forma parte de los cuerpos primarios e indivisibles y que mueve merced a la pequeñez de sus partículas y su figura; explica cómo de todas las figuras la mejor para el movimiento es la esférica...”⁹. La ubica formando parte de los átomos, ¡el intelecto formando parte de los átomos!

Para Aristóteles el intelecto es necesariamente el círculo, que al girar, como revolución, genera la intelección. Y se pregunta si inteligirá siempre, lo cuál responde que desde luego, toda vez que el movimiento circular es eterno. Su giro debe ser fácil, no violento, ya que al ser violento no

es feliz. Un intelecto que entiende es feliz. No es difícil concluir que para Aristóteles, si una de las funciones específicas del alma, que le da forma como la intelección o razonabilidad, es eterna, de suyo el alma es eterna. Es decir, no tiene principio ni tiene fin. Siempre es. Así para Aristóteles el intelecto es algo divino, mas no la intelección, que puede afectarse por lo que es corrompible como el cuerpo que perece.

Dice Aristóteles que es usual definir el alma por la actividad de pensar y de entender. Estas dos funciones muestran afinidad con la capacidad de percibir, en ambos casos el alma discierne y reconoce una realidad⁹. Al discernir hace una escogencia, a la manera de un cernedor, que separa lo grueso de lo fino, en este caso el alma busca separar para reconocer claramente una realidad.

Pensar o entender, imaginar y percibir sensiblemente, para Aristóteles son tres cosas diferentes. Así, lo que el alma debe separar para pensar con rectitud es reconocer lo que se percibe, buscando no confundir lo que percibe con lo que imagina, de tal manera que logra reconocer una realidad al separar imaginación de percepción. Una de las funciones del pensamiento sería realizar esta separación.

Además dice: “el entender (ó pensar) con rectitud está constituido por la prudencia, la ciencia y la opinión verdadera, y el entender sin rectitud por lo contrario de ellas”. Prudencia, implica medida, prever, cuidado. Prepararse para ver, no con los ojos de la imaginación, para evitar el error al reconocer una realidad. Es ir con medida para ver esa nueva realidad con los ojos de la sabiduría (ciencia de *Sciens*: Saber), que sería la aplicación juiciosa y razonada de lo que se quiere ver, para lograr conocer exactamente. Es saber ver con cuidado, de no imaginar sino crear una imagen de lo presente y real y generar una reflexión consistente y justa con lo visto, con lo percibido, una opinión verdadera.

Aristóteles es insistente y cuidadoso cuando vuelve a afirmar: “Es evidente que percibir sensiblemente y pensar no son lo mismo [...] La imaginación es, a su vez, algo distinto tanto de la sensación como del pensamiento. Es cierto que de no haber sensación no hay imaginación y sin ésta no es posible la actividad de enjuiciar. Es evidente, sin embargo, que la imaginación no consiste ni en entender ni en enjuiciar”. Es claro hacia dónde debemos dirigir la prudencia y la sabiduría cuando queremos generar una opinión verdadera.

Aristóteles plantea que el alma que piensa y discurre lo hace utilizando imágenes. Lo percibido por los sentidos lo traduce en imágenes al haber sido prudente y sabio. Cuando realiza un juicio, huye de una realidad si

lo que percibió y luego realizó en imágenes se le hace malo o lo persigue si se le hace bueno. El alma, dice Aristóteles, jamás piensa sin el concurso de una imagen. El alma calcula y delibera, compara el futuro con el presente, como si estuviera viéndolo presencialmente, con la ayuda de los conceptos formados en imágenes que se hallan en el alma. Si el resultado de su cálculo comparativo le hace opinar que eso es placentero, lo busca, si es doloroso huye.

Como es claro, Aristóteles nos está hablando del mecanismo de respuesta de huir o no, que más de veinticinco siglos después se describió como la reacción al estrés. Sin las presiones de la Inquisición hablaba libremente de Alma. No como Descartes y sus seguidores mecanicistas, que la redujeron solo a mente. Desapareció, entre los reduccionistas mecanicistas, la relación sabiamente descrita por Aristóteles de Alma-Cuerpo (y demás griegos), para reducirla a la relación mente-cuerpo.

La imaginación en los griegos era conocida como “phantasia”, palabra que deriva de “phaos” que significa luz. No es posible ver sin luz. La imaginación o “phantasia” son las imágenes que el alma realiza al usar prudencia, sabiduría (ciencia) al ver la realidad que se le muestra. No es pues la acepción del vulgo, de imaginación sin piso real, sino totalmente lo contrario, una imaginación o “phantasia” con piso en la realidad cernida pensada con prudencia y sabiduría.

Manifiesta Aristóteles que las imágenes perduran y son semejantes a las sensaciones. Los animales realizan conductas dirigidos por esas imágenes⁹ y sin contar con prudencia ni sabiduría, por ejemplo las bestias, confunden imágenes del presente con imágenes del pasado que se hallan en su alma. Al no contar con inteligibilidad, dada por la prudencia y la sabiduría, sus conductas no son pensadas, solo realizan la acción de huir o buscar sin pensar, el resultado sin duda es error. De igual manera se comportan los hombres que teniendo intelecto se les nubla, dice Aristóteles, por enfermedad o sueño. Aquí el sueño debe entenderse como el hombre que actúa sin prudencia y sin sabiduría, confunde las imágenes del pasado con las del presente –sueña–, lo que da como consecuencia conductas erradas e injustas con la realidad que vive en el presente. Si entendimos, si pensamos esta interpretación del pensamiento aristoteliano, podríamos afirmar que el ser humano estresado, actuaría sin pensar –como las bestias, o como los hombres con enfermedad o sueño– ocasionando conductas erradas y por lo tanto dolorosas que aumentarían su estrés. El mismo estrés no les

permite usar la prudencia y la sabiduría, y vive permanentemente —mientras lo soluciona— con las imágenes de dolor del pasado que guarda en el alma y no con las imágenes del presente.

Continúa Aristóteles diciendo:

puesto que conocer, percibir sensorialmente y opinar son del alma, e igualmente apetecer, querer y los deseos en general; puesto que además el movimiento local se da en los animales en virtud del alma —e igualmente el desarrollo, la madurez y el envejecimiento—, ¿cada una de estas actividades corresponde a la totalidad del alma y, por tanto, inteligimos, percibimos sensorialmente, nos movemos, hacemos y padecemos cada uno de estos procesos con toda ella o, por el contrario, los distintos procesos corresponden a partes distintas del alma? El vivir, ¿se da solamente en una de estas partes, en muchas, en todas, o tiene, incluso, alguna otra causa? El alma mantiene unido al cuerpo, puesto que, al alejarse ella, éste se disgrega y destruye.

Encontramos en Aristóteles afirmaciones que le dan el sitio merecido de originador de la relación alma-cuerpo, propia de la psiconeuroinmunología. Es de subrayar que en Aristóteles la unidad alma funciona coherentemente con el conocer, el percibir y el opinar y este grupo de funciones están articuladas con el funcionamiento coherente del apetecer, querer y los deseos en general; no debe quedar duda que en su funcionamiento coherente podremos conocer, percibir y opinar mejor y esto llevar a apetecer, querer y desear mejor. De igual forma, de la manera en que mejor satisfacemos el apetecer, el querer y el desear mejor podremos conocer, percibir y opinar. En otras palabras, a mayor razón mayor sensación, mayor felicidad. Es un todo articulado. No como otras posturas siglos después, que enseñaron que el placer es irracional e inconsciente y la cordura racional consciente.

No podemos dejar de señalar que Aristóteles afirma que el desarrollo, la madurez y el envejecimiento son actividades que corresponden a la totalidad del alma y, por tanto, inteligimos, percibimos sensorialmente, nos movemos, hacemos y padecemos cada uno de estos procesos con toda ella o con partes del alma. Es claro que deposita en el alma, el principio de vida, alma como principio vital; el alma mantiene al cuerpo, cuando se aleja de éste, el cuerpo se debilita. Bien podríamos decir que cuando el placer, la felicidad y la razonabilidad no acompañan al cuerpo, éste se desintegra.

Cuando Aristóteles desea definir alma, explica que la materia es potencia, mientras que la forma es entelequia. El alma es necesariamente entidad en cuanto forma específica de un cuerpo natural. La entidad es entelequia, así el alma es entelequia. Ya explicábamos que en cuanto entelequia el alma

es acto o actividad que es fin en sí misma. De esta manera, razón, placer y felicidad se realimentan en mutuas interacciones directamente proporcionales que originan vida o muerte. Termina su explicación Aristóteles al afirmar que el alma es la esencia de tal tipo de cuerpo. El cuerpo es a su vez lo que está en potencia. Queda así explicado su dualismo potencia-forma en la elucidación de la relación alma-cuerpo.

Para que no quedase duda, sintetiza posteriormente: “el alma es aquello por lo que vivimos, sentimos y razonamos primaria y radicalmente, luego habrá de ser definición y forma específica, que no materia y sujeto”. Es de las definiciones más completas y claras del alma: Principio vital, sensible, racional, inmaterial y eterno. El alma es entelequia que se produce en la materia adecuada. La *psyque* es entelequia que se produce en el soma adecuado.

Sin embargo, la definición aristotélica de alma no es la única que se ha dado, pero sí la que cumple con el rigor que la filosofía imponía a sus sabios. Hallamos múltiples acepciones de la misma palabra alma, posiblemente por la cantidad de autores involucrados y las diferentes épocas en que seguramente se escribieron. Tal vez muchas con la clara influencia de los griegos.

En la Biblia, originalmente escrita en hebreo y griego, aquellas palabras hebreas y griegas tienen una variedad de significados diferentes en su contexto original. La palabra para “alma” en la Biblia (hebreo *nephesh*; griego *psyché*) es usada a lo menos de cuatro maneras diferentes. El término es empleado simplemente como un sinónimo para una persona. A veces se traducía como vida en la Biblia. Es usada para manifestar emociones o pensamientos. A veces *nephesh* es traducido como “corazón” (15 veces) o “mente” (15 veces) en el Antiguo Testamento (versión en inglés King James) y *psyché* es traducido como “corazón” (1 vez) y “mente” (3 veces) en el Nuevo Testamento. Del alma (*nephesh*) se origina el conocimiento y el entendimiento (Salmos 139: 14), el pensamiento (1 Samuel 20:3), el amor (1 Samuel 18:1), y la memoria (Lamentaciones 3:20).

La Biblia reconoce que el hombre está compuesto de dos partes distintas: la física y la espiritual.

En Génesis 2:7 se declara: “Entonces, Jehová formó al hombre del polvo de la tierra, y sopló en su nariz aliento de vida, y fue el hombre un ser viviente [*nephesh chayyah*]”. Como puede observarse, en la cultura de Occidente se reconoce desde lo filosófico y desde lo religioso la relación alma-cuerpo. Los hombres al hacer ciencia recibieron el terror

de la Inquisición por herencia intelectual, y al ser científicos de la salud, poca o ninguna importancia dieron al alma, al centrar sus investigaciones e interés en lo orgánico, en lo biológico, y a veces negando o antagonizando, con quienes señalaran al alma –*psyché*– como parte importante del proceso salud-enfermedad; aun expresaban esta postura en el tratamiento mismo de las personas que solicitaban su ayuda, su asesoría como médicos, sólo atienden lo físico del cuerpo y desintegran al ser humano.

Los médicos que se interesan por los aspectos de la mente tampoco escaparon de la reducción del ser humano, al olvidar que *psyché* es alma que desintegra la unidad que constituye el alma y a la vez desconocer la relación alma-cuerpo. Esta dicotomía, que el dualismo cartesiano impuso como consecuencia del deseo de no tener problemas con el dogma religioso, se observa en el médico mecanicista bioclínico que al reducir sus pacientes a solo cuerpo-materia, él mismo se dividió como médico. Atender como médico solo el cuerpo, la materia, y como miembro de una sociedad dar reconocimiento a la relación alma-cuerpo, es el dilema que viven los médicos del modernismo.

Para poder comprender en su verdadera dimensión los conceptos del alma según Aristóteles debemos definirlos.

Entelequia: Que en sí mismo tiene los mecanismos de la perfección, o actividad que es fin en sí misma. Del griego *entelèkheia*: de en, en; *telos*: fin, acabamiento y *ékhein* o *ekho*, tener. Al ser entelequia y tener fin en sí misma y la perfección en sí misma, va a realizar todos los movimientos de sus facultades constituyentes en un todo coherente en una misma dirección y sentido.

Principio vital: Principio como causa, que produce efectos; vital: Vida. Que causa la vida.

Sensible: Que moviliza sentimientos y emociones, sensaciones.

Racional: Consciente de estudiar cada realidad, de manera pensante, inteligible, es decir obrar con sabiduría y prudencia, al diferenciar las imágenes que hay en su alma del pasado, de las imágenes que crea del presente. Imágenes creadas a través de la percepción. Obrando con prudencia, previendo que puede confundir imágenes y saber leer la realidad que se le presenta, origina imágenes reales del presente, opiniones verdaderas y acciones correctas, sin error. Lo que ocasiona tomar en cada caso y en todo momento de la vida la mejor decisión para conservar la vida y condiciones saludables al mayor número de seres vivos e inanimados de la naturaleza.

Immaterial: Que no tiene nada del mundo físico, es decir, sin materia, sin energía, sin espacio y sin tiempo.

Immortal: Que no muere, que es eterno, que no tuvo principio y que no tiene fin.

¿QUÉ HACE A UN SER HUMANO FELIZ Y SALUDABLE?

Permitirle ser, es decir, permitirle expresar su libertad de decisión, que como enteiquia en relación con otras enteiquias, dirija su destino para el logro de su perfección y al conseguirle permitir la perfección de otros necesariamente. No es posible lograr la perfección de manera aislada requerimos de otros seres humanos, que en el manejo de lo económico-cultural posibiliten las condiciones de vivir y de supervivir. Ya entonces comprendemos no solo la necesidad de que el otro se haga o busque la perfección, para lograr nuestra perfección, sino que dependemos de la mejor cantidad y calidad de todos los elementos que conforman la naturaleza y la cultura, incluidos todos los seres vivos, y por supuesto el mundo físico. Requerimos de todos los elementos que forman cultura para buscar lograr la perfección y la supervivencia, los cuales los construyen otros seres humanos.

Cuando decimos permitirle ser para lograr la felicidad, el placer y la supervivencia, queremos decir permitirle ser causa. Que exprese su mis-misidad de ser causa, dado que el ser humano es principio vital o causa. Si no puede ser causa, no desarrolla su ser, no se perfecciona.

Si se piensa con prudencia y sabiduría todas las manifestaciones del estrés y del distrés se dan porque el ser humano ha perdido la confianza de causar, cuando otro ser humano inhibió en él, en cualquier momento de su vida, la posibilidad de causar y generó sentimientos negativos como aburrimiento, monotonía, antagonismo, hostilidad, dolor, enojo, odio, resentimiento, ansiedad o angustia, miedo, terror, pesar, víctima, desesperanza, autoagresión, apatía, impotencia, vergüenza, culpabilidad, tiranía, o sentirse como un objeto.

Al actuar como enteiquia, produjo en el alma imágenes totales del suceso al ser inhibido como ser causante. Su impacto fue tal, que de ahí en adelante esta imagen de no poder causar, ha quedado fija y frena su prudencia y su sabiduría, pues no logra distinguir en un futuro las imágenes del presente, sino que su alma le recuerda la imagen en la que está pegado, cuando no pudo actuar como ser causante. Ahí, no logra distinguir las imágenes que percibe del presente de la imagen que posee en su alma del pasado. Qué es entonces lo que lo tiene pegado al pasado, esa imagen total del pasado; y en esa imagen lo tiene fijo, pegado, frenando el intelecto por una fuerte carga sentimental negativa que se produjo en ese suceso.

Como puede colegirse, Aristóteles sigue vivo. Debemos subrayar la importancia de reconocer que en estrés moderado o agudo, o en distrés, el intelecto está frenado. Así cualquier respuesta o asesoría que pretendamos realizar a las personas con este tipo de estrés o distrés, si se desea ser exitoso, debe buscar desfijar al intelecto, soltarlo e impulsarlo a superar esa imagen del pasado para que logre reconocer que eso que lo hizo sufrir, cuando no se le reconoció como ser causante ya fue, no es y de esta manera pueda diferenciar y reconocer con los ojos del alma esa imagen del presente y desligarse de la imagen dolorosa del pasado. Dado que fue ocasionado por la fuerte carga emocional negativa, nuestro aprendizaje ha sido que los sentimientos se trabajan con sentimientos, el intelecto con intelecto, en esa unidad que es el alma como enteiquia.

Debemos trabajar el sentimiento antes que el intelecto. Con esta postura y con esta práctica se obtienen excelentes resultados.

Por otro lado, cuando hemos afirmado que el alma es inmaterial, hemos dicho que no tiene ni tiempo ni espacio. Así cuando estamos estresados o distresados estamos fijos en un pasado que el alma ve como un presente permanente. Como puede observarse, esta concepción del estrés y distrés innovativa, y su mecanismo fue evaluado en una investigación realizada entre 2006 y 2008¹⁰.

Hemos expuesto que con esta concepción, en la medida que la persona logra tonos emocionales mejores, tenemos mejores concepciones intelectuales, se es más feliz y más racional. La racionalidad y la emocionalidad trabajan sinérgicamente como enteiquia. A mayor consciencia –emocional/intelectual– mayor supervivencia, mayor felicidad, menos estrés y distrés.

Como se puede observar, la concepción de alma es más poderosa dado que acoge enteiquia, causa, sentimiento, razón, inmaterialidad e inmortalidad, supervivencia que la concepción derivada del mecanicismo sólo reconoce la mente como si fuera materia exclusivamente –cerebro.

EL ESTUDIO DEL CUERPO

A lo largo de la historia se ha querido estudiar el cuerpo del hombre; desde Babilonia, Mesopotamia, Egipto, los griegos, los romanos. Es en los griegos donde se ve más explícitamente una visión de integralidad del ser humano, al ligarlo con el cosmos. Posteriormente aparece el *Corpus hipocraticum*, donde se señala cómo las enfermedades del alma enferman el cuerpo. Teoría y práctica vigentes hasta después del Medioevo; con el

Renacimiento aparecen René Descartes, Isaac Newton, quienes plantean que el universo es un inmenso mecanismo, y que el hombre es igual. Que para estudiarlo había que hacerlo en su positividad, dicho de otra manera, en aquello que se presenta como positivo, es decir, sólo su cuerpo. Como se observa, se fracciona al ser humano. Se perdió el manejo de la integralidad. El ser humano para la medicina reduccionista no es más que un acumulado de carne y huesos. No hay vigencia del alma.

Es de recordar que esta mirada de solo ver el cuerpo, es retada por Sigmund Freud, que plantea el estudio del hombre desde sus sentimientos y emociones, pero analizándolos en su objetividad. Quiso escapar del mecanicismo desintegrador pero no lo logró. Se le debe reconocer que señala la importancia del espíritu o alma, que viene de *psyche*. De ahí los vocablos psicología, psiquiatría, psicoanálisis, que traducirían el estudio y tratamiento del alma. Pero Freud separó su aparato psíquico del cuerpo y olvidó al alma, ya que los sentimientos y las emociones se ven como expresión bioquímica del cuerpo de alguna manera, lo cual niega la existencia del alma.

Cabe exaltar la labor pionera de Freud, quien en un ambiente totalmente antagónico y hostil, retó al paradigma reinante de principios del siglo XX, y señaló las relaciones de entidades con contenidos cambiantes como la base de su elaborado aparato psíquico. El gran maestro retó la homeostasis y la confrontó con su psicodinamia, lo subjetivo lo hizo objetivo, lo estático lo retó con lo cambiante, lo unidireccional con lo multidireccional. Era obvio que no fuera comprendido en su tiempo.

LA POSICIÓN CIENTÍFICA

Tomamos una posición científica cuando examinamos los argumentos y sus conclusiones y al llevarlos a la práctica observamos que esta teoría funciona o no funciona en ese contexto. La concepción de la filosofía de la ciencia actual es poder demostrar o no, lo que se afirma. La ciencia de siempre busca demostrar. Cuando demostramos algo estamos ejerciendo una posición científica. Para dicha demostración podemos usar o no instrumentos matemáticos, que al fin y al cabo también son argumentos cualitativos de lo que se habla. Se pueden usar argumentaciones no matemáticas que demuestren lo que se afirma, o podemos hacer una combinación racional de argumentos no matemáticos y matemáticos con el ánimo de que lo que

afirmamos esté demostrado para otros. La ciencia actual, en la búsqueda de la verdad, lo que finalmente afirma es una consistencia con un fenómeno observado. El espíritu científico nos lleva a examinar cualquier teoría, cualquier investigación, mirar su coherencia interna, y luego su coherencia con la práctica. Cumplidos estos pasos hemos realizado una labor científica.

Adoptamos la posición respetuosa de que aquello que para ti ha funcionado es tu verdad. Son tantas las posibles combinaciones de todos los elementos que conforman la unidad económico-cultural-alma-cuerpo que cada quien ha hallado lo que mejor le funciona para lograr supervivir. Para ese ser humano esa es su verdad. Así, hay tantas verdades cuantos seres humanos la manifiestan. De igual manera aquello que para ti no sea verdad no debe ser invalidado, sólo aceptar que vivimos en contextos de historia, de información y de práctica, diferentes. De ahí el esfuerzo de quien pretende ejercer la acción del conocimiento, lograr ubicarse en ese contexto y desde ese contexto argumentar.

La verdad es aquello que para ti ha funcionado. Si a otro le ha funcionado lo mismo, entonces comparten esa verdad, si a otro no le ha funcionado, para este lo afirmado no es verdad. Verdad viene de *verus* que significa verdadero, y este significa que eso es real.

Podemos decir que algo es real cuando existe un acuerdo. Cuando hay un acuerdo, eso que hemos acordado es la realidad. La palabra realidad proviene del latín *re vera existens* ; *re*, viene del latín *res* que significa cosa, hecho, objeto, acontecimiento. El latín *vera* de *vere*, que se puede ver, que es verídico o verdadero y *existens* de *existo* que significa nacer, originarse, presentarse, manifestarse.

Tenemos así que algo (un objeto, un hecho, un acontecimiento) es real para alguien cuando ese alguien logra ver, percibir el objeto, el hecho y el acontecimiento que se presenta. Ahora, se hace realidad entre dos personas o más cuando a las personas involucradas se les manifiesta o presenta el objeto, el hecho o el acontecimiento de manera que lo ven o perciben de la misma forma. Si lo anterior sucede, afirmamos que tenemos una realidad compartida o que eso es real para los dos.

Como es posible que una persona no se haya percatado de un hecho, cosa o acontecimiento que el primero le presenta, es menester que el primero, quien lo percibe antes que el segundo, se lo haga ver o percibir. Si el segundo lo ve o percibe de igual manera que el primero, decimos que ha habido un acuerdo y que eso de que se habla es realidad para los

involucrados, se hace realidad. Así que la realidad fundamentalmente es un acuerdo en una persona entre lo que piensa y siente y lo que se manifiesta afuera en el objeto, el hecho o en el acontecimiento. El acuerdo entre dos o más personas se da cuando comparten la misma mirada sobre el mismo objeto o acontecimiento.

Así que algo es real cuando lo que yo percibo otros lo perciben; si otros lo perciben diferente, decimos que tenemos realidades distintas. Si hablamos sobre el asunto en el que tenemos realidades distintas, percibimos semejanzas y diferencias entre las percepciones. Aquello en lo que estamos de acuerdo es lo que es realidad para los dos, tenemos un acuerdo, y cuando nos referimos a las diferencias de percepción también tenemos el acuerdo en que nos diferenciamos.

Un individuo, cuando ve un objeto y lo llama por un nombre, hace realidad ese objeto. Y lo hace realidad porque la imagen previa que había en el alma concuerda con la imagen que su percepción crea del presente. Ha hecho un acuerdo, y eso que percibe es real para él. Todos los procesos entre los seres humanos son procesos de hacer realidad, es decir, lograr acuerdos. Todos los procesos educativos son procesos de hacer realidades comunes. Cuando los maestros no logran hacer realidades comunes con sus estudiantes, los estudiantes presentan “bajo rendimiento académico”.

A veces funcionamos en un mismo grupo, o en una misma familia con diferentes realidades, sólo porque no hemos acordado una realidad común. Cuando no compartimos realidades, o sea no hemos tenido acuerdos, miramos la vida de manera diferente y tenemos objetivos diferentes, y formas de hacer la vida de manera diferente. Ahí pueden surgir dificultades.

La psiconeuroinmunología, entendida integralmente como integrante funcional de la noción económico-cultural-alma-cuerpo (que hemos expuesto), nos lleva a asumir un fuerte compromiso. Este compromiso sin duda es un altísimo nivel ético. **Ética** proviene del griego *ETHOS*, que significa costumbre moral, carácter, temperamento, manera de ser, rasgo, peculiaridad. **Costumbre** significa hábito, práctica, tradición. Deriva del latín *cosuetumen*, *por consuetudo* y este viene de *suescere*, que significa rasgo, cualidad que distingue, con el sentido de ser una práctica o hábito que un individuo asume para sí mismo como propia.

Cuando hablamos de ética, estamos hablando de conducta correcta e incorrecta; estamos hablando del bien y del mal. Lo correcto o lo incorrecto depende de si se asume una postura moral o una postura ética.

Lo moral siempre es referido a las normas de un grupo del cual un ser humano participa. Cuando dicho ser humano cumple con las normas de dicho grupo, su comportamiento es moral. Lo ético apunta a la trascendencia del ser humano, a niveles de una supervivencia abundante, placentera, feliz. Aquí la referencia no es un grupo humano, sino la integralidad de lo que hemos llamado lo económico-cultural-alma-cuerpo. Comprende, como se ha dicho, a todos los seres vivos y seres no vivos, al mundo físico donde vivimos, como sistema solar, planeta, país, región y todos los elementos del mundo físico que son necesarios para la supervivencia del ser humano.

Un ser humano puede comportarse moralmente pero no éticamente. Por ejemplo, alguien logra beneficio económico para sí mismo y su familia, pero con ese comportamiento puede estar afectando a otros seres vivos o a un grupo humano. Es moral en cuanto a su familia pero no es ético. De igual manera alguien puede comportarse éticamente pero no moralmente, cuando por ejemplo el cómplice de un atraco avisa a la policía o a la posible víctima con el fin de evitarlo. En relación con su grupo no es moral, pues ha violado normas del grupo previamente aceptadas; en cuanto a la humanidad actuó éticamente.

En las mejores condiciones del alma (sentimiento-razón) que busca el logro del bien para todos, lo ético coincide con lo moral. De lo anterior se desprende que un ser que ha sido inhibido para actuar como la entelequia del alma le dirige, es decir, siendo causa, y atraviesa por periodos de estrés moderado-severo y/o distrés que le impide reconocer imágenes del presente por estar atado a imágenes dolorosas del pasado, cuando alguien no le permitió ser causa; tiene entonces mayores posibilidades de cometer comportamientos no éticos ni morales. No porque quiera, sino que fijado en su pasado doloroso no puede percibir el presente y actúa defendiéndose atacando.

En un estudio realizado por nuestro grupo¹⁰ se observó que no se trata de contenidos de una mente inconsciente, dado que sí percibió el evento y construyó imágenes de ese momento donde fue suprimido como ser humano, fue consciente, se dio cuenta. Se trata de contenidos que escapan a su actual consciencia por confundir imágenes del pasado con imágenes del presente. No hay una mente inconsciente, lo cual también lo comprobó Freud cuando mediante hipnosis rescató contenidos de la mente que no aparecían cuando la persona estaba consciente. Si pudo rescatar esos contenidos es porque la mente estuvo consciente, se pudo dar cuenta y realizar esas

imágenes que su percepción le brindó, solo que después, en el lenguaje psicoanalítico, “lo negó y reprimió”. El alma y todas sus facultades están siempre presentes y conscientes.

En nuestra investigación¹⁰, en estado totalmente consciente, todos nuestros pacientes ubicaron contenidos emocionales–racionales que la consciencia del presente no les permitía evidenciar, al confundir imágenes del pasado con las del presente, y no comprendían por qué se comportaban de una manera que no tenía sentido y que habían hecho votos de no volverlo a hacer. Estos contenidos explicaban sus comportamientos de estrés, distrés y comportamientos no éticos. Una vez superado emocional y racionalmente dicho suceso, guardado en esas imágenes del pasado, y desfijando la atención se logró restablecer lo ético, lo saludable y el confort de la serenidad.

Cuando se restablece la causalidad de un ser humano y se restaura su capacidad de elegir, tenemos un ser humano más feliz, sin insuficiencias mentales ni corporales, sin distrés ni estrés moderado o agudo.

Es fundamental que en la relación consultante-consultado se creen tales condiciones de confianza que permitan dialogar sobre cualquier contenido. No estamos para juzgar moral ni éticamente, estamos para ayudar a restablecer al ser humano que sufre.

En esa medida, no podemos buscar interpretar al otro, dado que la interpretación siempre será totalmente insuficiente; buscamos entonces que el mismo paciente, una vez desbloqueada emocionalmente su atención de los cuadros del pasado, algunos ocultos precisamente por estar bloqueados, sea el mismo paciente quien interprete y dé sentido a los cuadros estudiados. Nadie puede dar suficiente interpretación a otro; sólo el ser humano particular, al reconocer la compleja unidad funcional de lo económico-cultural-alma-cuerpo, puede hacerlo.

Todos los seres humanos buscamos vivir y supervivir con el mayor grado de placer y razonabilidad. Si toda la entelequia del alma se realiza en su perfección, no tendremos seres humanos malos; todos somos básicamente buenos y bien intencionados. No somos éticos cuando confundimos imágenes del pasado con imágenes del presente y seguimos antagonizando con quien se nos cruce. Una persona así cree que actúa con justicia, confundida con referencia a un acontecimiento del pasado. Cuando restauramos su presencia de tiempo presente se da cuenta de que no fue tan justa como pensaba. Toda relación humana está mediatizada por algún grado de simpatía o antipatía, es decir, de cercanía o lejanía emocional.

El sentimiento. ¿Cómo lo entendemos? Se hace necesario aclarar el sentido de las palabras sentimiento y emoción. El diccionario de la Real Academia de la Lengua Española dice al respecto de sentimiento: 1. Acción y efecto de sentir o sentirse. || 2. Estado afectivo del ánimo producido por causas que lo impresionan vivamente.

La primera definición de sentimiento como acción y efecto de sentir, nos sirve para aclarar el significado al que nos queremos referir, de sentimiento como expresión del alma. Si es la expresión del alma, la primera definición no es adecuada. Sentir significa percibir por los sentidos y todos los sentidos perciben de afuera hacia dentro del ser humano. Hace relación a los percépticos. La segunda definición de sentimiento como estado afectivo del ánimo producido por causas que lo impresionan vivamente, es la que corresponde a la que nos queremos referir, sentimiento como emoción.

Afectivo, viene de afecto y este del latín *affectus*. *Affectus* viene de *afficere*, *a* que significa ir hacia, y *ficere de facere* que es hacer. Hacer algo, afectar, y al ser afectado adquirir una disposición hacia algo a favor o en contra o neutral. Ahora, esta disposición hacia algo no es intelectual. Es la disposición del ánimo. Ánimo viene del latín *animus*, que significa alma, mente, espíritu, aliento. Proviene del indoeuropeo an-mo que significa aliento, respirar. De esta manera, sentimiento es la disposición del alma hacia algo a favor, neutro o en contra del alma, del espíritu. Es el movimiento del alma a favor o en contra. Este movimiento del alma desde dentro hacia fuera, además de recibir el nombre de sentimiento también recibe el nombre de emoción. Emoción viene del francés antiguo *esmovior*, que significa conmover, y este viene del latín *exmovere* que significa mover hacia fuera.

El funcionamiento sano del sentimiento es ir hacia fuera, cuando se retiene, cuando no se deja expresar, ya no funciona como debe funcionar, no es funcional, no es sano. En la relación terapéutica paciente-médico-paciente, debemos procurar que los sentimientos se expresen libremente, con confianza.

El funcionamiento sano de la e, es expresarse sin perder racionalidad y cordura para la acción. Es decir, tú puedes sentimentar por un momento de ira o enojo o fracaso total o cualquier otro sentimiento de tono bajo, percibirlo como tal, expresarlo como tal y si estás verdaderamente consciente o despierto no perder la cordura de tus actos, ni el respeto y la decencia con tus allegados, no te dejas llevar mecánicamente ni por la reacción intelectual, ni por la reacción emocional, ni por la reacción del

comportamiento, manifiestas emoción y racionalidad al mayor grado de comprensión y decencia.

No retienes nada, no te obligas mecánicamente, puesto que solo es la manifestación puntual y momentánea de un sentimiento, no te bloqueas. Si avanzas en tu camino espiritual ni siquiera este sentimiento puntual de bajo tono, se manifestará pues ya tendrías comprensión total.

Puede presentarse el caso de la persona que intelectualmente se siente obligada, por su orgullo personal o el miedo a la desvalorización social al manifestar la emoción reactiva, a retener su reactividad emocional porque sabe que por su posición social no debería tener reactividad. Entonces se contiene reactivamente, estas personas se enferman y enferman a sus allegados. Es un triste y falso estado en el que todos perdemos. Pensar que al obligar contenerse se es una persona consciente o despierta, es un engaño hacia uno mismo y hacia los demás.

Son las manifestaciones externas las que nos permiten ubicar a una persona en un grado de la escala tonal y a su vez saber con certeza qué esperar de esa persona. Se han estudiado cuarenta y dos manifestaciones externas de cada grado de la escala tonal. Conociéndolas se puede ubicar el estado crónico y el estado puntual del tono emocional de un ser.

Decíamos atrás que el sentimiento no es la disposición intelectual sino la disposición del ánimo o del alma. Intelectual viene de la palabra *intelecto*, que significa entendimiento, capacidad de entender. Viene de *intellectus*, que es el participio pasivo de *intelligere*, inteligente, de inter entre y de legere, que significa reunir, recoger, coger, elegir, examinar, reconocer, leer, pensar. El sentido latino de leer se basa en la idea de que al leer se juntan caracteres escritos o se reúne conocimiento.

Lo intelectual tiene relación con el movimiento de reunir conocimiento mediante el examen, y reconocimiento que permite elegir una serie de datos para entender algo. A este movimiento lo llamamos pensamiento. Desde ya podemos entonces afirmar que un acto inteligente exige una buena lectura para la selección de datos. La adecuada selección de datos y su interrelación nos permite entender algo. Pensamiento viene del latín *pensare*, que significa pesar, considerar. Pesamos los diferentes datos y escogemos aquellos que nos permiten funcionar. Podría darse la idea de que sentimiento y pensamiento son dos atributos del alma que no están relacionados. Lo cual no es cierto, como ya lo manifestamos. Solo para dar claridad se les divide, pero en el funcionamiento real se relacionan biunívocamente, es decir, no son separables y se influyen mutuamente.

Hacen parte de una totalidad. Dados determinados sentimientos se generan o posibilitan determinados pensamientos y no otros. Y al revés, dados determinados pensamientos se expresan determinados sentimientos. Así, pensamientos y sentimientos (y los respectivos comportamientos que generan) son las manifestaciones de una totalidad que llamamos alma. En los niveles altos de la escala tonal tendríamos las mejores disposiciones anímicas e intelectuales, y en la medida que vamos descendiendo por la escala tonal los sentimientos y pensamientos se van haciendo más pesados.

Comunicación. Es el medio de encontrar las soluciones, de despejar enredos, de abrir caminos, de descubrir realidades, de facilitar todo, de aclarar cualquier situación, de exponer ideas y de llegar a acuerdos. La vida depende de la comunicación. Sin comunicación no hay vida, y no hay orden. Desde los niveles atómicos hasta los sistemas de universos, requieren comunicarse para supervivir. La comunicación exige intención, atención e interés de ser causa, y emitir una partícula desde el punto causa hasta un punto efecto, a través de un espacio para que, en el punto efecto, se duplique la partícula, lo que exige del punto efecto la intención, atención e interés de ser efecto para duplicar y dar respuesta de haber recibido la partícula, convirtiéndose el efecto simultáneamente en causa.

En los puestos altos de la escala tonal un ser se comunica fácilmente consigo mismo, con el mundo físico y espiritual. Al tener mejor comunicación está viviendo mejor, está más consciente, está despierto, más sano de cuerpo y de alma. Es más causa. Su entorno es agradable y sano, otros seres se encuentran bien a su alrededor. En la medida en que va descendiendo en la escala tonal emocional su comunicación se va deteriorando, está menos despierto, menos consciente de sí mismo y de su entorno.

Así, al generar verdadera comunicación, que es estar en común, es imprescindible corroborar que mi interlocutor me ha entendido, así como también me aseguro que he entendido adecuadamente lo que ha emanado. El uso terapéutico de la relación paciente-medico-paciente así lo exige.

En la medida en que comuniquemos, la cercanía y confianza con mi paciente será mejor, y podremos construir imágenes en el alma que desfijen, desbloqueen la atención a ese cuadro del pasado doloroso y al manejarlo inicialmente los sentimientos y luego el intelecto restauraremos en una labor conjunta los mejores niveles emocionales e intelectuales y la ética de nuestro paciente.

Proporcione ayudas para disgustos menores si es necesario, o deje que el ser humano llore si eso parece ser suficiente. Haga que la persona recuerde la última vez que ocurrió o haga que le cuente de forma completa

lo que sucedió que le hizo infeliz. Después de manejarlo emocional e intelectualmente, pídale que busque un suceso similar y anterior en su pasado y repita el proceso. Enséñele a la persona a recordar haciendo que relate momentos pasados de placer. Utilice el recuerdo de momentos de placer u otras técnicas para sacar a las personas de los momentos de trastorno, llevándolas hasta el tiempo presente.

Líder viene de la palabra inglesa “Leader”, que según los diccionarios se traduce como “Dirigente”, como “Guía”, o persona que dirige o guía. Dirigir viene de la palabra latina “dirigere” : di que denota intención, y regere que significa conducir o guiar. Así que estar Líder, significa estar en una posición en relación con otras personas, donde se tiene la intención de conducir y de Guiar. La palabra “Guiar”, viene del germánico o antiguo alemán, “witan” que significa “Cuidar y proteger”, y “witan” viene del indoeuropeo, “weid” que significa ver, captar plenamente. Como vemos, “Líder” es la persona que ve y hace ver –los vuelve capaces– a quienes lidera, y así enseñando a cuidar, los cuida como seres humanos. Así que un líder es un dirigente que atiende las necesidades de otras personas, enseñándoles a aprender, enseñándoles a enseñar. La prioridad de un líder no son sus necesidades, es capacitar a otros que a su vez capacitarán a otros. La prioridad de un líder es protestar con sus acciones contra la esclavitud de la dependencia, contra la esclavitud de la ignorancia, un líder busca el bienestar, la libertad y la felicidad.

Un líder es capaz de ver dentro de sí. Enseña a otros a ver dentro de sí. De esta manera busca el mejoramiento continuo preguntándose permanentemente “¿Qué podemos mejorar?, ¿Qué habilidades debo mejorar? Un(a) líder es un(a) humanista, que comprende que sólo rescatando al ser humano puede ayudar a generar liderazgo. Cuando un hombre ha perdido contacto consigo mismo se ha convertido en una máquina. Ya no es un líder, será un jefe o un capataz, pero no un líder.

Estas últimas reflexiones son importantes para ayudar a nuestros pacientes en una fluida y positiva relación médico-paciente. Desde la antigüedad hasta nuestros días, se reconoce que la función del médico debe ser un médico para cuerpos y para almas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lain Entralgo, Pedro. Historia de la Medicina. 1982. Páginas 8-32. Salvat Editores. Barcelona, España.
2. Sigerist H. Historia y sociología de la Medicina. 1974. Páginas 3-26. Editorial Guadalupe, Bogotá, Colombia.
3. Mead M. Antropología, la ciencia y el hombre. 2000. Páginas 5-36. Elaleph Ed 2000 (www.elaleph.com).
4. Wasniak RH. Mente cuerpo: de René Descartes a William James. National Library of Medicine, Bethesda, MA. 1992. (www.serendip.brynmawr.edu/mind/table.html).
5. Descartes R. El discurso del método. Publicación anónima. 1637. Leiden, Holanda. Múltiples ediciones Bello Reguera E.; Ed. TECNOS, Madrid, 2003.
6. Malinowski B. Una teoría científica de la cultura. Páginas 186-224. Editorial Sarpe. España 1984.
7. Martínez EL, Martínez EH. Diccionario de Filosofía ilustrado. Páginas 22-54. 2ª edición. 1997.
8. Alper M. Dios está en el cerebro: una interpretación científica de la espiritualidad humana y de Dios. 2008. Páginas 16-42. Editorial Norma, Bogotá, Colombia.
9. Aristóteles. Acerca del Alma. Biblioteca Básica Gredos. Madrid, España, 2000.
10. Espinoza BO, Marulanda G, Rico RA, Quintero L. La dianética como coadyuvante en el manejo del dolor crónico. Resumen. Primer seminario-taller Iberoamericano de Investigación en Atención Primaria y Medicina Familiar. CIMF/WONCA-Universidad del Valle. Cali, Colombia.



Programa ditorial

Ciudad Universitaria, Meléndez
Cali, Colombia

Teléfonos: (+57) 2 321 2227
321 2100 ext. 7687

<http://programaeditorial.univalle.edu.co>
programa.editorial@correounivalle.edu.co