estrés

aspectos médicos

MINISTERIO
DE TRABAJO
Y ASUNTOS SOCIALES

INSTITUTO NACIONAL
DE SEGURIDAD E HIGIENE
EN EL TRABAJO

ESTRÉS
ASPECTOS MÉDICOS

2ª edición actualizada

TOMO I

Autor:
César Alfredo Martínez Plaza

Revisión lingüística:
María Asunción Cañizarez Garrido
Servicio de Divulgación. INSHT – Madrid

Dibujos:
Fernando García Asenjo Martín Delgado
Servicio de Ediciones y Publicaciones. INSHT – Madrid

Diseño de la cubierta:
José Miguel Cruz Gala
Servicio de Ediciones y Publicaciones. INSHT – Madrid

Coordinación Editorial:
Ángel Real Peredo
Servicio de Ediciones y Publicaciones. INSHT – Madrid

Edita:
Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo
C/ Torrelaguna, 73 – 28027 Madrid

Composición e impresión:
Grafoffset, S.L. Pol. Ind. Los Ángeles. C/ Herreros, 14. 28906 Getafe (Madrid)

ISBN: 84-7425-723-9

Dep. Legal: M-51.936-2006

NIPO: 211-06-059-7

PRESENTACIÓN

Es para mí (nosotros) una satisfacción dar cumplimiento, una vez más, a la misión de estudio, información y divulgación que esta Casa tiene en materia de seguridad y salud en el trabajo. Por este motivo, el Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo, publica la obra "Estrés: Aspectos Médicos" del Dr. Alfredo Martínez Plaza. Obra que, a nuestro criterio, reúne tres condiciones que avalan la necesidad de su publicación: su oportunidad, su idoneidad y su tratamiento "integral" en la consideración y dimensión global de la persona humana.

La oportunidad viene dada porque el "estrés laboral" se encuentra entre los riesgos emergentes derivados de las nuevas y cambiantes condiciones de trabajo en la sociedad actual. Más que nuevos podríamos decir que lo que se ha producido es un fuerte incremento y una mayor "visualización" de las situaciones de estrés laboral derivadas de una nueva organización del trabajo. Organización en constante y profunda transformación, donde factores tales como la complejidad, la globalización, el aumento de la movilidad, la distancia del domicilio al lugar de trabajo, la competitividad, la incertidumbre en la estabilidad, el fuerte incremento de las demandas sociales, personales y laborales y la dificultad creciente de conciliar los objetivos personales, familiares y del trabajo, han ido conformando o favoreciendo un incremento de situaciones de "alienación" o "ajenidad" del ser humano en su entorno laboral y social que, junto a una mayor exigencia y esfuerzo, pueden ser agentes concurrentes para causar este daño en su salud.

La idoneidad viene dada por la persona del autor, el Dr. Alfredo Martínez Plaza, con una dilatada experiencia como Médico y Jefe de los Servicios de Prevención de este Instituto. Médico de los hombres y mujeres de esta casa, a los que nos ha entregado, de modo intachable con afecto y dedicación plena, su valía personal y su vida laboral, con esa vocación de médico integral "sanador del alma y del cuerpo" de todos y cada uno de los que hemos necesitado su atención y asistencia ya sea el ministro o el trabajador más humilde, cumpliendo así aquella máxima de Kypling en la que nos dice que saber tratar de igual manera al Rey y al mendigo es una de las exigencias para ser un Hombre con mayúsculas. El Dr. Alfredo Martínez Plaza es un médico y un hombre con mayúsculas, condición idónea para tratar y analizar el sufrimiento y los daños en la salud del ser humano producidos por el estrés, también el laboral.

Por último, la oportunidad de este trabajo se completa en que este estudio lo aborda desde esa consideración global e íntegra de la persona humana y del concepto integral que tiene de la prevención de riesgos laborales. Contempla al ser humano de modo total, como persona en todas sus dimensiones y circunstancias a la vez que lo sitúa integrado en su actividad, formando un ***todo*** *con los factores que intervienen en las condiciones en las que se desarrolla su trabajo.*

El análisis de la prevención no puede hacerse desde una visión plana y unidireccional. En efecto, si profundizamos en esta realidad social pondremos al descubierto que la acción preventiva tiene más bien una "imagen poliédrica". Incluso centrándonos solamente en esta visión de conjunto, podemos percibir la complejidad que supone abordar el hecho de la prevención. Y, sin embargo, si nuestro planteamiento preventivo se detuviera en este punto, nuestra idea de la prevención quedaría peligrosamente amputada. Porque, incluso habiendo llevado a cabo perfectamente el estudio de todas las caras de este "poliedro", nuestra valoración del riesgo derivado del puesto de trabajo quedaría incompleta.

Según el anterior razonamiento podemos inferir que los caminos para conseguir la prevención de los riesgos laborales son múltiples y diversos según los ámbitos en los que se desarrolle la actividad. Pero hay algo que es común a todas las actividades y a todos los sectores: El estrés derivado o provocado por el "clima laboral" y los daños que puede causar en el ser humano.

Con este ánimo, el de ayudaros a abordar la prevención en toda su complejidad, ponemos en vuestras manos este nuevo instrumento de trabajo: "ESTRÉS. ASPECTOS MÉDICOS". Es nuevo porque, aunque pueda haber sido una obra de consulta durante cinco años, su reedición ha sido tan ampliada, elaborada y contrastada que realmente constituye una obra nueva. Sin duda que su consulta nos ayudará a entender y valorar uno de los factores que, actualmente, está incidiendo, de manera muy significativa, en las condiciones de salud y seguridad en el trabajo que es, al fin y al cabo, lo que estudia y trata de mejorar la acción preventiva.

La obra está planteada en dos grandes bloques y es fruto de una larga investigación y de un exhaustivo trabajo de síntesis a pesar de sus dimensiones. En ella se muestra una panorámica general del estrés desde una perspectiva médica, dirigida a analizar, fundamentalmente, las reacciones biológicas de estrés y las repercusiones sobre la salud ligadas a la percepción de estrés. Está pensada para que quienes no sean versados en medicina, puedan llegar a conocer el soporte fisiológico donde se procesan muchas de las reacciones, con frecuencia desconocidas y siempre sorprendentes para la mayoría de los estudiosos de la prevención; y, muy especialmente, para que los profesionales de la salud (médicos, psicólogos, DUE...), integrados en los Servicios de Prevención de Riesgos Laborales, puedan profundizar más en los complejos mecanismos fisiopatológicos implicados en la relación entre la mente humana y los trastornos somáticos y psíquicos. Es una obra con vocación de instrumento útil y de referencia en el conocimiento, análisis y posibles soluciones a todos los conflictos que, en el ámbito no tangible de la interrelación persona-entorno, se presentan todos los días y en todos los sectores de la actividad laboral.

Ángel Rubio Ruiz

Director del INSHT

ESTRESSS
"¿Para cuándo dice que lo quiere?"

Cuando vemos esta leyenda adornando muchos puestos de trabajo, todos esbozamos una sonrisa de complicidad. ¿Qué tendrá el elemento "tiempo" que siempre nos pone "de los nervios"?

Se dice que el estrés es la reacción de alerta ante una situación de peligro. Esta definición puede valer para un tipo muy específico de estrés. Pero el estrés del que todos hablamos, el que nos consume y el que, con sólo usar el término, es entendido por todos es esa superposición insoportable de tareas y que todas tienen que estar hechas para ayer. Es esa sensación de querer sacar la cabeza del agua y que cada vez que lo intentamos la ola nos tapa y nos lo impide. Usando un concepto de la Física la bombilla de alerta del estrés sería *el punto de saturación.*

El estrés es la sensación de estar sobrepasados. Podemos con todo y llega algo más: y lo incorporamos a nuestro ritmo, al poco tiempo se le suma "otro algo" y así sucesivamente. Las "olas" no dejan de llegar, ya no hay sitio para más pero sigue llegando más, no hay tiempo para ir haciendo frente a cada cosa pero hay que resolverlo todo y al mismo tiempo y, al final, nos rompemos por dentro.

¿"Para cuándo dice que lo quiere"? Los demás, las circunstancias, la profesión, pueden pedimos veinte cosas a la vez pero el equilibrio, los tiempos, la paz, lo ponemos nosotros.

Mª Ángeles Martín Val
Psicóloga

INTRODUCCIÓN

Hans Selye introdujo el término *stress* hace más de setenta años, y lo concibió como "la respuesta no específica del organismo a toda demanda que se le haga". Desde entonces, el estrés ha sido objeto de numerosas investigaciones y publicaciones que se han ido multiplicando a lo largo de los años, especialmente en el último sexenio. Como ejemplo del interés que ha ido generando basta con consultar alguna de las fuentes más importantes de artículos científicos publicados como MEDLINE (versión informática del *Index Medicus*) que cubre aproximadamente 3.600 revistas y que publica alrededor de 350.000 artículos anualmente. De esta forma, utilizando como palabra clave *psychological stress* comprobamos que así como en la década de los años setenta el total de artículos publicados fue de 7.803, en la década de los ochenta fue de 12.395, en la de los noventa de 18.289 y, finalmente, desde el año 2000 hasta el momento presente se llevan publicados 16.583 artículos.

El propósito de este libro es ofrecer una panorámica general del estrés vista desde una perspectiva médica. Son fundamentalmente los médicos del Trabajo y de Asistencia Primaria quienes se enfrentan a diario con personas que sufren molestias y problemas de salud que con cierta frecuencia se pueden relacionar con sucesos o situaciones de índole psicosocial laboral, familiar, etc. Lógicamente, al médico le interesan, fundamentalmente, las enfermedades de carácter orgánico y pone su empeño en prevenir enfermedades, en recuperar la salud de las personas o evitar que se deteriore más, a través del correspondiente estudio en que se incluyen los datos aportados por la historia y exploración clínicas, que siguen siendo imprescindibles, y la utilización de los medios técnicos de diagnóstico y terapéuticos actualmente en uso. Pero cuando nos situamos ante patologías, como son los trastornos psicofisiológicos, en las que el estrés juega un papel esencial, existen aspectos que el médico, sólo, no puede controlar sino que precisa de la intervención de otros profesionales de la salud, especialmente del psicólogo, figura esencial, también, en estas situaciones. Esta participación compartida del médico y el psicólogo en el tratamiento de los trastornos por estrés aparece muy bien reflejada por Francisco J. Labrador y María Crespo en su libro "Estrés. Trastornos psicofisiológicos" en que queda claramente definida la función del psicólogo y del médico: para el primero, una función que podríamos llamar preventiva, primaria y secundaria; es decir, tratar de impedir la aparición y recurrencia del trastorno. Para el médico quedaría reservado el papel de "restaurador" del daño ocasionado, si bien hay que añadir a esto que la intervención del médico también puede tener un carácter eminentemente preventivo en el ámbito estrictamente laboral. Parece, pues, evidente la necesidad de un trabajo conjunto y compartido de ambos profesionales, en especial en el ámbito laboral, donde la colaboración se muestra

como necesaria si partimos del hecho de que el estrés laboral sigue teniendo una gran incidencia, en especial, en los países industrializados.

Desde una perspectiva médica, podemos destacar dos características que confieren al estrés una identidad propia: la primera, que constituye un factor de riesgo de enfermedad psíquica y somática; es más, el estrés puede ser considerado como un "factor de riesgo" de otros factores de riesgo, valga la redundancia: su implicación en el desarrollo de la aterosclerosis, de la hipertensión, en el desarrollo o mantenimiento de conductas de riesgo cardiovascular, etc., así lo acreditan; la segunda, que el estrés resultante de los factores psicosociales en el trabajo, es el único factor de riesgo que puede afectar a todos los trabajadores, sin distinción de categoría profesional, pudiendo solaparse con otros factores de riesgo laboral (químicos, fisicos o biológicos).

El texto consta de cinco partes, con un total de 34 capítulos, que han sido revisados y completados con investigaciones realizadas en los últimos años. A este respecto, nos viene a la mente la célebre frase de D. Hilarión (personaje de la zarzuela "La verbena de la Paloma"): "hoy las ciencias adelantan que es una barbaridad". Esta expresión, que sigue siendo tan actual, induce a pensar, no sin cierto grado de exageración, que los avances científicos que hoy resultan novedosos parece que quedan prácticamente obsoletos al día siguiente. Pese a todo, no resulta fácil resistirse a la tentación de intentar recopilar los datos disponibles hasta el "momento presente" e integrarlos en un texto que pueda resultar de alguna utilidad fundamentalmente para los profesionales de la salud. En la primera parte (primer capítulo), se define el estrés y se analizan las situaciones de la vida ordinaria de carácter potencialmente estresante, especialmente las que sobrevienen en el mundo laboral, analizándose, asimismo, diversos cuadros con entidad propia en el contexto del estrés laboral, como son el *burnout* que afecta, de manera especial, a aquellas profesiones que implican una relación más directa con las personas, el *mobbing* o acoso psicológico en el trabajo y el karoshi, descrito inicialmente en Japón pero ya muy extendido al resto de los países desarrollados. La segunda parte consta de diez capítulos (2° al 11°) dedicados a lo que denominamos "Anatomía del estrés". Como se indica en el primer capítulo, en el estrés hay que considerar tres elementos fundamentales: el agente estresor, la persona sometida a dicho agente y las respuestas del organismo en respuesta al agente estresante. Es decir, visto de una manera simplificada, el agente estresor incide en la persona a través del sistema sensorial (órganos de la visión y de la audición, cutáneo, etc.); la persona realiza la evaluación del agente cstrcsante mediante sistemas apropiados del SNC, como el neocórtex y el sistema límbico, y, finalmente, se producen respuestas biológicas y psicológicas con la participación de estructuras del SNC y, especialmente, del eje hipotálamo-pituitario-adrenal (HPA) y sistema nervioso simpático (SNS). Teniendo en cuenta esto podríamos utilizar la expresión "anatomía del estrés" como el conjunto de estructuras

neurológicas y endocrinológicas que básicamente intervienen en el proceso de estrés. Aunque el estrés percibido procede, muchas veces, de la información transmitida por los órganos de los sentidos como, por ejemplo, los de la visión o de la audición, no incluiremos los mismos en este contexto. Por ello, consideramos que las estructuras básicas que intervienen en el proceso de estrés son las siguientes: 1) Neocórtex, que es fundamental para lo que se vive de forma consciente y para elegir las respuestas que resulten más apropiadas según las demandas del medio ambiente. 2) Sistema límbico, que influye en la regulación de la alerta y la atención, forma parte de las estructuras que determinan las emociones y motivaciones e interviene en la afectividad y la memoria, dando contenido afectivo a la información sensorial recibida, etc. 3) Formación reticular, que es fundamental para la activación del SNC. 4) Eje Hipófisopituitarioadrenal (HPA) y Sistema Nervioso Simpático (SNS), que son el origen de las respuestas neuroendocrina y simpatovegetativa. 5) Y, partiendo de los conocimientos actuales acerca de la interrelación bidireccional entre los sistemas nervioso e inmune, la "anatomía" del estrés quedaría incompleta si no incluyésemos los datos básicos sobre este último sistema. Además, si partimos de la base de que el sistema nervioso funciona a través de estímulos químicos, es necesario el conocimiento de los sistemas de neurotransmisión (neurotransmisores) y de los neurorreceptores específicos que intervienen en la comunicación de las estructuras nerviosas entre sí, con los sistemas endocrino e inmune y con los órganos periféricos, así como de las sustancias (citocinas) que participan en la comunicación entre los sistemas inmune y nervioso. La tercera parte consta de dos capítulos en los que se analizan las respuestas de estrés, fundamentalmente biológicas, y las relaciones entre el sistema nervioso y el sistema inmune. Esta información ayuda a entender muchos aspectos de la patología descrita en los capítulos contenidos en la cuarta parte (14° a 310), los cuales son los más importantes desde el punto de vista médico ya que se dedican al análisis de la patología relacionada con el estrés, tanto orgánica como psíquica. Finalmente, la quinta parte contiene los tres últimos capítulos que presentan orientaciones generales para la evaluación y el tratamiento del estrés, así como las posibles repercusiones que puede acarrear el mismo.

Un aspecto que hay que significar es que, pese a tratarse de un libro de carácter eminentemente clínico, se hacen continuas referencias a estudios experimentales con animales. Como sucede en otros campos de las Ciencias de la Salud, muchos de los conocimientos que hoy día tenemos acerca del proceso de estrés, tanto en sus aspectos fisiológicos como patológicos, hubiesen sido imposibles de obtener sin la correspondiente experimentación animal. Los estudios con humanos son, lógicamente, muy limitados y muchos de ellos han ido precedidos por la investigación con animales. De ahí que el médico práctico no deba permanecer ajeno al esfuerzo de tantos investigadores entregados a una labor que habitualmente parece quedar relegada a los avatares del laboratorio de experimentación.

ÍNDICE

TOMO I

PRIMERA PARTE

Pág.

CAPÍTULO 1. GENERALIDADES 3

Definición de estrés 4
Agentes estresores 7
Situaciones generadoras de estrés 8
A. Entorno personal 9
B. Entorno familiar 10
C. Entorno social 11
D. Entorno laboral 12
Clasificación de las formas de trabajo más estresantes 14
Modelos de estrés laboral 15
I. Modelo de estrés laboral de la NIOSH 15
II. Modelo de Karasek 16
Utilidad clínica del modelo de Karaseck 20
El estrés laboral según el modelo de demandas/control como factor de riesgo cardiovascular 20
Estrés laboral e IMC 24
Posibles mecanismos implicados en la relación entre estrés laboral y enfermedad cardiovascular 24
III. Modelo esfuerzo/recompensa de Siegrist 26
Estrés laboral y aterosclerosis carotídea 29
Perspectiva colectiva del estrés laboral 31
Fuentes de estrés laboral 32
A) Estresores de nivel individual 33
B) Estresores de nivel grupal 34
C) Estresores organizacionales 34
D) Estresores del ambiente físico 35
Situaciones causantes de estrés laboral. Datos de una encuesta con trabajadores de la función pública 35
Diferencias de sexo en el estrés laboral 38
Tipos de estrés laboral 40
Síndrome de Burnout (SBN) 40
Manifestaciones clínicas del burnout 41
Fases del SBN 41
Variables implicadas en el SBN 42
I. Factores personales 42
II. Factores propiamente laborales 42

Pág.

Desencadenantes del burnout ... 43
Características fisiológicas de los pacientes con burnout ... 44
Consecuencias del SBN ... 45
Burnout y riesgo de enfermedad cardiovascular ... 45
1. *Burnout* y síndrome metabólico ... 45
2. *Burnout* y desregulación del eje HPA ... 46
3. *Burnout* y trastornos del sueño ... 47
4. *Burnout* e inflamación ... 48
5. *Burnout* e inmunidad ... 49
6. *Burnout,* coagulación de la sangre y fibrinólisis ... 50
7. *Burnout* y conductas de riesgo ... 51
8. *Burnout* y otros trastornos ... 51
A. Diabetes mellitus tipo 2 ... 51
B. Función reproductora masculina ... 51
Mobbing ... 52
Barómetro Cisneros ... 53
Fases del mobbing ... 55
Consecuencias del mobbing sobre la salud ... 57
PTSD en las víctimas de acoso psicológico ... 60
Grados de mobbing desde el punto de vista legal ... 63
Karoshi ... 63
Conclusión final ... 64

SEGUNDA PARTE

CAPÍTULO 2. CORTEZA Y LÓBULOS CEREBRALES ... 69

I. CORTEZA CEREBRAL ... 69
Células nerviosas ... 69
Fibras ... 70
Neuroglia ... 71
Vasos sanguíneos ... 72
Capas de la corteza ... 73
Aferencias y eferencias de la corteza ... 74
Organización anatomo-funcional de la corteza cerebral ... 75
Tipos funcionales de corteza cerebral ... 75

II. LÓBULOS CEREBRALES ... 76
A. Lóbulo frontal ... 76
I) Lóbulo frontal propiamente dicho ... 76
A. Corteza motora ... 76
Conexiones del área motora ... 76
1. Eferencias ... 76
2. Aferencias ... 77
Tipos de neuronas de la corteza motora primaria ... 77
B. Corteza premotora (CPM) ... 79

Pág.

C. Área motora suplementaria 80
D. Otras áreas motoras 80
Área del lenguaje de Broca 80
Campo ocular frontal 81
Área de rotación de la cabeza 81
Área de las destrezas manuales 81
II) Lóbulo prefrontal 82
Regiones del lóbulo prefrontal 82
1. Dorsolateral 82
2. Orbitofrontal 83
3. Frontomedial 83
Funciones 84
Neurotransmisores del córtex prefrontal 84
III) Región orbitaria 85

B. Lóbulo parietal 86
1. Área somatosensorial I 86
Funciones de la corteza sensitiva I 87
2. Área somatosensorial II 87
Funciones de la corteza sensitiva II 87
3. Corteza parietal posterior 88
Conexiones 88
A. Aferencias y eferencias del área 5 88
B. Aferencias y eferencias del área 7 89
C. Eferencias comunes de las áreas 5 y 7 89
Funciones 89

C. Lóbulo temporal 90
Área auditiva primaria 90
Área auditiva secundaria 90

D. Lóbulo occipital 90
Corteza visual: divisiones 90
1. Corteza visual primaria 91
Aferencias 91
Eferencias 91
2. Corteza visual secundaria 91

E. Lóbulo de la ínsula 92
Áreas de asociación 92
Área de asociación parieto-occipito-temporal 92
Zonas funcionales 92

RESUMEN 93

CAPÍTULO 3. SISTEMA LÍMBICO 95

Estructuras del sistema límbico 95
1. Estructuras corticales 95

Pág.

2. Estructuras subcorticales ... 97
Conexiones límbicas intrínsecas. Circuito de Papez ... 97
Conexiones con otras estructuras ... 98
Alteraciones del sistema límbico: síntomas ... 100

A. AMÍGDALA ... 100
Núcleos de la amígdala ... 101
A. Grupo corticomedial ... 101
B. Grupo basomedial lateral ... 101
C. Grupo basolateral ... 102
Conexiones ... 102
Aferencias ... 102
Eferencias ... 102
D. Núcleo central ... 102
Proyecciones ... 104
1. Hipotalámicas ... 104
2. Al tronco cerebral ... 104
3. Al núcleo basal de Meynert ... 104
4. A las áreas de asociación cortical ... 104
Amígdala extendida ... 105
Histoquímica de la amígdala ... 107
Funciones de la amígdala ... 108
Amígdala y estrés ... 113
Datos experimentales ... 113

B. FORMACIÓN DEL HIPOCAMPO ... 119
Estructura ... 119
Hipocampo o cuerno de Ammón ... 119
Giro dentado ... 120
Subículo ... 120
Corteza entorrinal ... 120
Conexiones de la formación del hipocampo ... 122
Aferencias ... 122
A) Corticales ... 122
B) Subcorticales ... 122
Eferencias ... 122
A) Corticales ... 123
B) Subcorticales ... 123
Circuito trisináptico del hipocampo ... 123
Neurotransmisores de la formación del hipocampo ... 124
Funciones del hipocampo ... 124
Estrés e hipocampo ... 127
Estrés y memoria ... 129
Facilitación de la memoria por estrés ... 130
Estrés y plasticidad hipocampal ... 132
Potenciación a largo plazo ... 133
Estrés, amígdala y funcionamiento del hipocampo ... 133

Pág.

Mecanismos celulares del daño de la función sináptica por estrés 135
Moléculas de adhesión y plasticidad en el SNC 136
Moléculas de adhesión y estrés crónico 138
Estrés y neurogénesis en el giro dentado 139
Estrés y morfología dendrítica 141
Estrés, factores neurotróficos e hipocampo 141
Mediadores neuroquímicos de los efectos del estrés en el hipocampo 142
Estrés y sistema colinérgico del hipocampo 143
Estrés y sistemas de proyección noradrenérgica y serotoninérgica a hipocampo 144
Efectos del estrés postnatal temprano sobre la memoria 145
Efecto de los glucocorticoides sobre el hipocampo humano 145

C. ÁREA SEPTAL 146
Sistema límbico y adicción a drogas 147

CAPÍTULO 4. EJE HIPOTÁLAMO-PITUITARIO-ADRENAL (EJE HPA) 149

1. HIPOTÁLAMO 149
Conexiones 150
I) Con el SNC 150
A) Aferencias 150
B) Eferencias 151
II) Con la hipófisis 151
Hormonas, péptidos y neurotransmisores de localización hipotalámica 151
Núcleo Paraventricular (NPV) 152
Zonas funcionales 153
Aferencias del NPV 154
1) Aferencias del tronco cerebral 154
A) Catecolaminérgicas 154
B) Serotoninérgicas 155
C) Mesopontinas 155
2) Aferencias límbicas 155
3) Aferencias hipotalámicas 156
4) Aferencias circunventriculares 157
Núcleo dorsomedial hipotalámico y CRH 158
Funciones del hipotálamo 159
1) Función neuroendocrina 159
2) Control del sistema nervioso autónomo 160
3) Coordinación de determinadas conductas 161
4) Control de ritmos biológicos 162
5) Intervención en las emociones 162
6) Influencia en el sistema inmune 162
Hormonas hipotalámicas 163
I) CRH (CRF), Corticoliberina 163
Efectos centrales del CRH 164

Pág.

II) GHRH 164
III) TRH 165
IV) GnRH 166
V) Somatostatina (SRIF) 167
VI) Factor liberador de Prolactina (PRF) 167
VII) Factor inhibidor de Prolactina (PIF) 168
Hipotálamo y estrés 168

2. HIPÓFISIS 169
A. Adenohipófisis 169
Células de la adenohipófisis 169
Hormonas de la adenohipófisis 170
I) ACTH 170
II) TSH 171
III) GH (STH, somatotropina, hormona de crecimiento) 171
IV) Prolactina (PRL) 172
V) LH y FSH 172
Regulación de la secreción de las hormonas Adenohipofisarias 172
I) Regulación de ACTH 173
II) Regulación de TSH 174
III) Regulación de LH y FSH 174
A. En la mujer 174
B. En el hombre 175
IV) Regulación de la prolactina 176
B. Neurohipófisis 177
Vasopresina (Hormona antidiurética) 179
Regulación 179
1. Estímulos osmóticos 179
2. Estímulos hemodinámicos 179
3. Otros estímulos 180
Acciones 180
Oxitocina 181
Oxitocina y efectos conductuales 182

3. GLÁNDULAS SUPRARRENALES 183
A. Corteza 183
Síntesis de los esteroides suprarrenales 184
Metabolismo 185
Regulación de la síntesis y liberación de hormonas suprarrenales 185
1) Glucocorticoides 185
2) Mineralcorticoides (aldosterona) 187
A) Sistema renina-angiotensina 187
B) Potasio 187
C) ACTH 187
D) Otros factores 187
3) Andrógenos 188
Acciones fisiológicas de las hormonas suprarrenales 188

Pág.

A. Glucocorticoides ... 188
1) Sobre el metabolismo ... 188
A. Hidrocarbonado ... 188
B. Lipídico ... 189
C. Protéico ... 189
2) Acción antiinflamatoria ... 189
3) Sobre el sistema inmune ... 190
A. Sobre los linfocitos ... 190
B. Sobre el sistema mononuclear-fagocítico ... 190
4) Otras acciones ... 191
1. Sobre el aparato cardiovascular ... 191
2. Sobre el aparato digestivo ... 191
3. Sobre el sistema óseo ... 191
4. Sobre el metabolismo de agua ... 191
5. Sobre los electrolitos ... 191
6. En los tejidos ... 191
B. Mineralocorticoides ... 192
C. Andrógenos ... 192
B. Médula ... 192
Síntesis de catecolaminas ... 193
Receptores de catecolaminas ... 194
Receptores α_1 y α_2 ... 194
Receptores β_1 y β_2 ... 194
Acciones diferenciales entre ADR y NA ... 195
Significado funcional de la médula adrenal ... 195
Regulación del eje HPA ... 196

CAPÍTULO 5. TRONCO CEREBRAL ... 199

I) Mesencéfalo ... 199
A) Pedúnculos cerebrales ... 199
B) Tectum (techo) ... 200
II) Protuberancia o puente ... 201
A) Porción ventral ... 201
B) Porción tegmental ... 201
III) Bulbo raquídeo ... 202
Núcleo del tracto solitario ... 203
Formación reticular ... 203
Aferencias ... 204
Eferencias ... 204
Funciones de la formación reticular ... 205
1) Función activadora cortical ... 205
2) Control de los músculos esqueléticos ... 205
3) Control de sistema nervioso autónomo ... 206
4) Regulación nociceptiva ... 206
5) Control del sistema endocrino ... 207

Pág.

6) Papel en el ciclo vigilia-sueño 207
7) Otras funciones 207

CAPÍTULO 6. SISTEMA NERVIOSO AUTÓNOMO (SNA) 209

I. Sistema Nervioso Simpático 210
II. Sistema Nervioso Parasimpático 211
Control de las funciones autónomas 212
Características funcionales del sistema autónomo 213
Efectos del SNA sobre órganos y sistemas 215
Neurotransmisores del SNA 218
Factores que influyen en la liberación de noradrenalina 218
1. Factores conocidos que influyen alterando la respuesta noradrenérgica 218
2. Situaciones y hormonas que actúan originando cambios en los receptores adrenérgicos 219
Participación del SNA en la patogenia y síntomas de algunas patologías 219
Pruebas de función autonómica 220

CAPÍTULO 7. SISTEMAS DE NEUROTRANSMISIÓN 221

Características básicas de los neurotransmisores 221
Clasificación de los neurotransmisores 222
A) Neurotransmisores clásicos 222
B) Aminoácidos 222
C) Neuropéptidos 222
D) Otros neurotransmisores 223
Sistema Aminérgico 223
I) Noradrenérgico 223
I.1. Subsistema tegmental o vía noradrenérgica ventral 224
I.2. Subsistema cerúleo o vía noradrenérgica dorsal 225
II) Dopaminérgico 225
II.1. Sistema nigroestriatal o mesoestriatal 227
II.2. Sistema mesolímbicocortical 227
II.2.1. Subsistema mesolímbico 227
II.2.2. Subsistema mesocortical 227
II.3. Sistema tuberoinfundibular 228
II.4. Sistema diencefaloespinal 228
II.5. Mesodiencefálico y mesopontino 228
II.6. Periventricular 228
II.7. Incertohipotalámico 228
III) Adrenérgico 228
Sistema serotoninérgico 229
Vías del sistema serotoninérgico 229
A. Vías ascendentes 229
A.1. Vía serotoninérgica ventral 229
A.2. Vía serotoninérgica dorsal 230
B. Vías descendentes 231

Pág.

B.1. Vía descendente bulboespinal ... 231
B.2. Vía propio-bulbar ... 231
C. Vía serotoninérgica al cerebelo ... 232
Sistema colinérgico ... 232
Sistema histaminérgico ... 234
Funciones ... 234
Histamina y sistema hipotálamo-hipofisario ... 235
Aminoácidos ... 236
1. Aminoácidos excitatorios ... 236
Función del glutamato ... 237
2. Aminoácidos inhibitorios ... 239
GABA ... 239
Glicina ... 240
Taurina ... 241
D. Otros neurotransmisores ... 241
Óxido nítrico (NO) ... 241
NO y sistema nervioso ... 242
Sistema endocannabinoide ... 243
Efectos de los endocannabinoides ... 244
I. Efectos de las aciletanolamidas ... 244
II. Efectos del 2-araquidonilglicerol ... 245

CAPÍTULO 8. NEUROPÉPTIDOS ... 247

Características como neurotransmisores ... 247
Tipos de neuropéptidos ... 248
A) Hipotalámicos ... 248
B) Hipofisarios ... 248
C) Péptidos opioides ... 249
D) Polipéptidos gastrointestinales ... 249
E) Hormonas circulantes ... 250
F) Otros ... 250
Sustancia P (SP) ... 250
1. Sustancia P en el sistema nervioso ... 250
2. Efectos de la Sustancia P ... 251
a) En el SNC ... 251
b) A nivel periférico ... 252
Péptido vasoactivo intestinal (VIP) ... 253
Neuropéptido Y (NPY) ... 254
Colecistocinina (CCK) ... 255
Neurotensina ... 256
Somatostatina (SS) ... 257
Opioides endógenos ... 258
A) Encefalinas ... 259
B) Endorfinas ... 259
C) Dinorfinas ... 260

Pág.

Funciones de los péptidos opioides 261
1) Participación en la sensibilidad nociceptiva o dolorosa 261
2) Regulación del centro respiratorio 261
3) Conducta impulsiva 261
4) Regulación hormonal 262
5) Regulación de la ingesta 262
6) Modificación del estado de ánimo 262
7) Efectos viscerales 263
8) Termogénesis 263
9) Respuesta al estrés 263
10) Interacción con el sistema inmune 263
11) Acción sobre el sistema inmune 263

CAPÍTULO 9. NEURORRECEPTORES 265

Tipos de receptores 265
A. Receptores ionotrópicos 265
B. Receptores metabotrópicos 266
1) Receptor metabotrópico asociado directamente a un canal iónico 266
2) Receptor metabotrópico asociado a segundo mensajero que abre canales iónicos 267
Receptores específicos 268
I) Adrenérgicos 268
A. α-receptores 268
B. β-receptores 269
II) Dopaminérgicos 270
Receptores tipo D_1 270
Receptores tipo D_2 270
III) Serotoninérgicos 270
$5\text{-}HT_1$ 271
$5\text{-}HT_2$ 271
$5\text{-}HT_3$ 271
$5\text{-}HT_4$ 271
$5\text{-}HT_5$, $5\text{-}HT_6$ y $5\text{-}HT_7$ 272
IV) Histaminérgicos 272
H_1 272
H_2 272
H_3 272
V) Colinérgicos 272
A. Nicotínicos 272
B. Muscarínicos 273
M_1 273
M_2 273
M_3 273
M_4 273
VI) Receptores de aminoácidos 274
GABA 274

Pág.

$GABA_A$ ... 274
$GABA_B$ ... 276
Glicina ... 276
Ac. glutámico ... 276
NMDA ... 276
AMPA ... 277
KAINATO ... 277
L-AP4 ... 277
METABOTRÓPICOS ... 277
VII) Receptores de opioides ... 277
μ ... 278
δ ... 278
κ ... 278
σ ... 278

CAPITULO 10. SISTEMA INMUNE ... 279

Linfocitos ... 280
1. Linfocitos T ... 281
1.1. Linfocitos T CD4+8– ... 283
1.2. Linfocitos T CD4–8+ ... 286
2. Linfocitos B ... 286
3. Células NK ... 287
Células presentadoras de antígeno ... 288
Células mielomonocíticas ... 288
1. Granulocitos neutrófilos (polimorfonucleares) ... 289
2. Macrófagos ... 289
Otras células ... 290
Respuesta inmune ... 290

CAPITULO 11. CITOCINAS ... 293

Funciones de las citocinas ... 294
Propiedades generales de las citocinas ... 295
Receptores de citocinas ... 296
Transducción de señales ... 297
Regulación de las citocinas ... 298
Interleucinas ... 299
Interleucina 1 (IL-1) ... 299
1. Células productoras y agentes inductores de IL-1 ... 300
2. Acciones de la IL-1 ... 300
2.1. Acciones sobre tejidos hematopoyéticos y linfoides ... 300
2.2. Acciones sobre otros tejidos ... 300
Interleucina 2 (IL-2) ... 301
Interleucina 3 (IL-3) ... 301
Interleucina 4 (IL-4) ... 302
Interleucina 5 (IL-5) ... 302

Pág.

Interleucina 6 (IL-6) ... 302
Interleucina 7 (IL-7) ... 303
Interleucina 8 (IL-8) ... 303
Interleucina 9 (IL-9) ... 303
Interleucina 10 (IL-10) ... 303
Interleucina 11 (IL-11) ... 304
Interleucina 12 (IL-12) ... 304
Otras interleucinas ... 304
IL-15 ... 304
IL-16 ... 304
IL-17 ... 304
IL-18 ... 304
Factor de necrosis tumoral (TNF) ... 305
Efectos del TNF ... 305
Locales ... 305
Sistémicos ... 305
Interferones ... 306
1. Interferón tipo I ... 306
2. Interferón tipo II ... 306
Efectos biológicos ... 307
Quimiocinas ... 308
Regulación de la expresión de las quimiocinas ... 310
Receptores de quimiocinas ... 310
Quimiocinas CXCL (a) ... 311
IL-8 ... 312
GRO ... 312
ENA-78 ... 312
IP-10 ... 312
SDF-1 ... 312
Quimiocinas CC (β) ... 312
MCP-1 ... 312
RANTES ... 313
MIP-1α ... 313
Eotaxina ... 313
Quimiocinas C ... 314
Quimiocinas CXC3 ... 314
Participación de las quimiocinas en diversas enfermedades ... 314

TERCERA PARTE

CAPÍTULO 12. RESPUESTAS AL ESTRÉS ... 319

1. Respuesta psicológica al estrés ... 320
Estrategias de ajuste o *coping*. Concepto de *coping* ... 321
Componentes de la respuesta psicológica al estrés ... 321

Pág.

2. Respuesta biológica ... 322
Factores que pueden influir en la respuesta fisiológica al estrés ... 322
a) Sexo ... 322
b) Edad ... 326
c) La raza ... 326
d) Percepción del acontecimiento y grado de implicación en el mismo ... 326
e) Experiencia previa ... 326
f) Posibilidad de control de la situación ... 327
g) Cronicidad ... 327
h) Expresión emocional ... 327
i) Características psicológicas del sujeto ... 327
j) Características del agente estresor ... 327
Estrés y enfermedad ... 328
Factor de vulnerabilidad ... 328
Fisiología del estrés ... 328
A. Componente nervioso ... 329
1. Sistema catecolaminérgico central ... 331
2. Sistema catecolaminérgico periférico ... 332
3. Sistema dopaminérgico mesocortical ... 332
4. Sistema dopaminérgico mesolímbico ... 332
5. Complejo amígdala/hipocampo ... 332
6. Núcleo arqueado ... 332
B. Componente hormonal ... 333
1. Eje Hipotálamo-Pituitario-Adrenal ... 333
2. Papel del CRH en la respuesta al estrés ... 338
3. Regulación del eje HPA por centros nerviosos superiores. Papel en el estrés ... 342
4. Glucocorticoides y eje HPA ... 344
Estrés e hipocortisolismo ... 347
5. Estrés y hormona del crecimiento ... 347
6. Estrés y eje tiroideo ... 348
Inhibidores centrales del eje HPA distintos a los glucocorticoides ... 349
GABA ... 349
β-endorfina ... 349
Leptina ... 350
Sustancia P ... 350
Somatostatina ... 350
Oxitocina ... 351
Óxido nítrico ... 351
Lipocortina-1 ... 351
Endotelina-1 ... 352
ANP ... 352
Adrenomedulina ... 352
Respuesta molecular al estrés ... 355
Respuesta celular al estrés ... 356
Mecanismo molecular de la activación del eje HPA ... 358
Estrés, activación celular y genes ... 359

Pág.

Estrés y sistemas de neurotransmisión y neuromodulación 361
I) Estrés y sistema noradrenérgico*Locus cerúleus* y respuesta al estrés agudo y crónico 361
A. Respuesta al estrés agudo y locus cerúleus 363
B. Locus cerúleus y estrés crónico 364
II) Estrés y aminoácidos centrales 364
A. Aminoácidos inhibitorios: GABA 364
B. Aminoácidos excitatorios: Glutamato 364
III) Estrés y neuropéptidos 365
Vasopresina 365
Oxitocina 366
Péptidos opioides 366
a) Opioides, estrés y dolor 366
b) Opioides, estrés y gonadoliberina (LHRH) 367
c) Opioides como reguladores de neuropéptidos 367
Neurotensina 367
Somatostatina 367
Colecistocinina 368
Neuropéptido Y 368
Sustancia P 368
VIP 368
TRH 368
PrRP 368
Neuropéptido W 370
Péptidos tipo bombesina 370
Estrés y sistema mesocortical 370
Estrés y sistema serotoninérgico 372
Estrés y sistema colinérgico 373
Estrés, regulación del sistema de estrés y sexo 373
Neurobiología del desarrollo y respuesta al estrés 374
RESUMEN 375

CAPÍTULO 13. ESTRÉS, SISTEMA NERVIOSO Y SISTEMA INMUNE. PSICONEUROINMUNOLOGÍA 377

Relación entre los Sistemas Nervioso e Inmune 380
1. Relación sistema nervioso-sistema inmune 380
Efectos de hormonas, neuropéptidos y neuro-transmisores sobre el sistema inmune 382
A. El CRH 382
B. Las catecolaminas 384
C. La serotonina 385
D. La acetilcolina 385
E. Los neuropéptidos 385
F. GH y prolactina 385
G. Glucocorticoides 386
2. Relación sistema inmune-sistema nervioso 387

Pág.

Estrés y función inmune ... 389
Estudios que analizan los efectos del estrés sobre el sistema inmune ... 389
1. Estrés, afecciones víricas y sistema inmune ... 389
2. Factores psicosociales y sistema inmune ... 391
3. Afecciones psiquiátricas ... 394
Efecto dual del estrés sobre la función inmune. ... 396
A. El estrés como inmunosupresor ... 396
B. El estrés como inmunoactivador ... 396
Modelos de relación entre el estrés y el sistema inmune ... 400
Estrés y células NK ... 402
Efectos del estrés sobre las células NK del parénquima pulmonar ... 405
Estrés psicológico y apoptosis de las células inmunes ... 406
Apoptosis ... 406
Etapas de la apoptosis ... 407
Fase de activación ... 408
Fase de propagación ... 409
Fase de decisión y de ejecución ... 410
Estrés y apoptosis ... 410
Efectos del sistema inmune sobre el Sistema Nervioso Central ... 411
Efectos de las citocinas sobre el SNC ... 413
A. Efectos inmunológicos ... 413
B. Efectos neuroquímicos ... 413
C. Efectos neuroendocrinos ... 414
D. Efectos conductuales ... 414
Estrés, IL-1 y actividad del cerebro ... 416
Relación entre el estrés psicológico y el sistema inmune humano: estudio metaanalítico ... 417

CUARTA PARTE

INTRODUCCIÓN: ¿CÓMO PUEDE PRODUCIR ENFERMEDAD EL ESTRÉS? ... 423

Estrés y conductas de enfermedad ... 425
Alostasis y carga alostática ... 426
1. Alostasis ... 426
2. Carga alostática ... 427
¿Cómo puede el estrés inducir cambios celulares que constituyan la base de futuras enfermedades? ... 432
Factores de transcripción ... 432
Proceso de activación del NF-kappa B ... 434
Estrés psicológico, longitud del telómero y envejecimiento ... 436

Pág.

CAPÍTULO 14. ESTRÉS Y AFECCIONES CARDIOVASCULARES 443

A. RESPUESTA CARDIOVASCULAR AL ESTRÉS 443
Características de la respuesta cardiovascular al estrés 443
Factores que pueden influir en la respuesta cardiovascular al estrés 445
1. Antecedentes familiares 445
2. Modelo conductual de respuesta al desafío o amenaza 445
3. Personalidad y otros factores psicológicos 445
4. Edad y sexo 445
5. Etnia 446
6. Hormonas femeninas 447
7. Determinadas características bioquímicas 449
8. Dieta 451
9. Obesidad 451
10. Tabaco 452
11. Fenotipo de apo E 452
12. Deficiencia de magnesio 453
13. Características del estresor 453
14. Estrategias e afrontamiento 453
Estructuras del SNC implicadas en la respuesta cardiovascular al estrés 454
I. Papel del hipotálamo 454
II. Localización cortical de la respuesta cardiovascular inducida por estrés 455
III. Núcleo central de la amígdala 455
IV. Sistema nervioso autónomo 456
Variabilidad de lafrecuencia cardíaca 456
Respuesta cardiovascular a una tarea estresante: efecto del esfuerzo mental y del grado de control de la misma 459
Pruebas psicofisiológicas de laboratorio utilizadas en el estudio de la respuesta cardiovascular al estrés 460
Reactividad cardiovascular 460
Tarea de "hablar en público" 462
Tareas matemáticas 462
Test "*Stroop*" 462
Otros estresores 463
Otros métodos de análisis de la reactividad cardiovascular 463
Homeostasis cardiovascular en situaciones de estrés de la vida real 464

B. ESTRÉS Y ATEROSCLEROSIS 465
Fases de la aterosclerosis 466
a) Estría lipídica 466
b) Placa fibrosa 466
c) Lesiones complicadas 467
Elementos que intervienen en la aterosclerosis 467
I) Endotelio 467
1) Regulación de la adhesión celular 467

Pág.

a) de las células endoteliales entre sí 468
Adhesinas 468
PECAM-1 468
Integrinas 468
b) de las células endoteliales con la matriz extracelular 469
c) de las células endoteliales con los leucocitos 469
Selectinas 469
Moléculas de adhesión intercelular (ICAM-1, ICAM-2) y moléculas de adhesión a células vasculares (VCAM) 469
2) Participación en los procesos de coagulación y fibrinólisis 469
3) Regulación del tono vascular 470
II) Células musculares lisas 472
III) Monocitos 472
IV) Plaquetas 473
V) Lipoproteínas oxidadas 473
Desarrollo del proceso aterosclerótico 474
Factores de riesgo de la aterosclerosis 476
Estrés oxidativo y aterosclerosis 477
Inflamación y aterosclerosis 478
IL-1 478
IL-6 478
IL-12 479
IL-18 479
TNF-α 479
IFN-γ 479
Vulnerabilidad de la placa de aterosclerosis 481
Estrés y aterosclerosis 481
I) Estrés y endotelio 482
II) Estrés, factores hemodinámicos y aterosclerosis 486
III) Estrés, reactividad cardiovascular y aterosclerosis 486
IV) Estrés, lípidos y aterosclerosis 489
V) Estrés, proliferación de células musculares lisas y aterosclerosis 489
VI) Estrés, macrófagos y aterosclerosis 490
VII) Estrés, función plaquetaria y aterosclerosis 491
VIII) Estrés, homocisteína y aterosclerosis 493
Posible papel de las catecolaminas en el desarrollo de la aterosclerosis 495
Estrés, sexo y aterosclerosis 495
Otros factores psicológicos relacionados con la aterosclerosis 496
Efectos de la reducción de estrés en la aterosclerosis carotídea 497
RESUMEN 497

C. ESTRÉS Y CARDIOPATÍA ISQUÉMICA 499
Consideraciones anatomo-fisiológicas previas 499
Fisiología de la circulación coronaria 500
Factores reguladores del flujo coronario 500
1. Presión arterial 500

Pág.

2. Compresión extravascular 501
3. Factores metabólicos 501
4. Factores endoteliales 502
5. Factores nerviosos 503
6. Factores humorales 503
Insuficiencia coronaria 503
Causas 504
1. Aterosclerosis coronaria 504
2. Espasmo coronario 504
3. Trombosis coronaria 506
4. Disfunción endotelial 506
Sistema nervioso simpático y cardiopatía isquémica 506
Cardiopatía isquémica y estrés 507
Estrés e isquemia en pacientes coronariosEstudios de laboratorio 507
1. Estudios electrocardiográficos 508
2. Estudios de ventriculografía con radionúclidos 508
3. Estudios de perfusión miocárdica con radionúclidos 509
4. Estudios ecocardiográficos 509
5. Estudios mediante VEST nuclear 510
6. Estudios con PET 510
Isquemia miocárdica silente 511
Estrés y enfermedad coronaria 515
I. Estrés mental y enfermedad coronaria 515
1. Efecto de la aterosclerosis en la respuesta vasomotora de las arterias coronarias al estrés mental 516
2. Estrés, plaquetas y enfermedad coronaria 516
3. Estrés, hiperlipoproteinemia y actividad plaquetaria 518
4. Estrés psicológico y mental y perfusión miocárdica en pacientes con enfermedad arterial coronaria 518
5. Estrés mental y función diastólica ventricular izquierda en pacientes con enfermedad isquémica cardíaca 520
6. Estrés mental, rendimiento ventricular izquierdo y vascular periférico 520
Mecanismos involucrados en la relación entre estrés y enfermedad de la arteria coronaria 522
Sensibilidad emocional e isquemia miocárdica transitoria 527
Estrés como factor de riesgo independiente de coronariopatía 527
Correlación entre isquemia inducida en el laboratorio e isquemia en la vida ordinaria 528
Respuesta cortical cerebral al estrés mental en pacientes con enfermedad de la arteria coronaria (EAC) 530
Estrés y función cardiovascular en pacientes con bypass coronario 530
Manejo de estrés e isquemia miocárdica 531
II. Estrés e infarto de miocardio 532
Mecanismo cardioprotector ante la anoxia y la isquemia miocárdica y mecanismo facilitador de reperfusión 536

Pág.

Mecanismo implicado en el desencadenamiento del síndrome coronario agudo por estrés emocional ... 537
Patrón de conducta tipo A ... 538
Influencia de las intervenciones sobre la conducta de tipo A en el resultado del infarto de miocardio ... 542
Personalidad tipo D y coronariopatía ... 543
Otros factores psicológicos/psiquiátricos y coronariopatía ... 543
Posible influencia negativa del estrés en la eficacia del tratamiento médico de la cardiopatía isquémica ... 545
Significado clínico e importancia pronóstica de la isquemia inducida por estrés mental ... 545
Resumen y conclusiones ... 546

D. ARRITMIAS Y ESTRÉS ... 549
Datos fisiológicos básicos ... 549
1. Activación normal del corazón ... 549
2. Inervación del corazón ... 550
2.1. Sistema simpático ... 550
2.2. Sistema parasimpático ... 550
Centros Superiores de Integración del Sistema Nervioso Autónomo Cardiovascular 551
Medida de la actividad del sistema nervioso autónomo (SNA): variabilidad de la frecuencia cardíaca y sensibilidad barorrefleja ... 552
1. Variabilidad de la frecuencia cardíaca ... 552
Métodos de análisis de la VFC ... 553
2. Sensibilidad barorrefleja (SBR) ... 553
Arritmias. Clasificación y patogenia ... 554
Electrofisiología celular ... 554
Excitabilidad ... 555
Refractariedad ... 555
Conductividad ... 556
Automatismo ... 556
Sistema nervioso autónomo y arritmias ... 559
Efectos del estrés ... 559
Cardiopatía isquémica, estrés y arritmias ... 561
Factores que pueden modular la acción pro-arrítmica del estrés ... 562
Diferencias de género en los efectos electrofisiológicos del estrés mental ... 563
Alteraciones del ritmo en relación con el estrés ... 564
1. A nivel auricular ... 564
1.A. Fibrilación auricular ... 564
1.B. Flúter auricular ... 564
1.C. Taquicardias auriculares ... 565
2. A nivel de la unión A-V ... 565
3. A nivel ventricular ... 565
3.A. Taquicardias ventriculares ... 565
Síndrome de QT largo ... 566
3.B. Arritmias en procesos diversos ... 567

Pág.

3.C. Muerte súbita ... 567
Estrés psicológico y FV en personas con corazón normal ... 576
Estrés y alternancia de la onda T ... 576

E. ESTRÉS E HIPERTENSIÓN ARTERIAL ... 579
Preliminares fisiológicos ... 579
A) Gasto cardíaco ... 579
B) Resistencias periféricas ... 579
Regulación nerviosa de la presión arterial ... 579
I) Mecanismos mediados por reflejos ... 579
A) Barorreceptores arteriales ... 580
B) Receptores cardiopulmonares ... 580
C) Quimiorreceptores ... 581
II) Mecanismos mediados por el sistema nervioso ... 581
A. Inervación simpática de los vasos ... 581
B. Inervación simpática del corazón ... 582
C. Inervación parasimpática del corazón ... 582
Regulación central de la circulación ... 582
Centro vasomotor ... 582
Control superior del centro vasomotor ... 583
Hipotálamo ... 583
Corteza cerebral ... 583
Papel del sistema nervioso en el control cardiovascular ... 583
Regulación hormonal de la presión arterial ... 584
1. Hormonas presoras ... 584
2. Hormonas hipotensoras ... 585
Estrés e hipertensión ... 586
Sistema autónomo central en la hipertensión humana ... 587
Estrés mental e hipertensión ... 587
Mecanismos de hipertensión en el estrés ... 589
1. Sistema nervioso simpático ... 590
2. Glucocorticoides ... 592
3. Vasopresina ... 592
4. Otros mecanismos ... 592
A) Electrólitos ... 593
B) Neuropéptido Y ... 593
C) Catecolaminas cerebrales, sistema HPA e hipertensión arterial heredada ... 593
D) Sistema opioide endógeno ... 594
Estrés emocional e hipertensión: mecanismos implicados ... 595
Estrés, IL-6 e hipertensión ... 596
Citocinas e hipertensión arterial ... 596
Alteración de la relajación vascular por estrés e hipertensión ... 599
Alteraciones renales inducidas por estrés ... 601
Estrés, respiración e hipertensión ... 603
Estrés, conducta de enfermedad e hipertensión ... 604
Estrés, hipertensión y agregación plaquetaria ... 606

Pág.

Efectos a largo plazo de la reactividad de la presión arterial al estrés 607
Estrés, hipertensión y complicaciones cardiovasculares 608
Efectos del estrés en hipertensos tratados farmacológicamente 608
Reducción de estrés y control de la presión arterial 611

F. OTRAS AFECCIONES CARDIOVASCULARES 613
I. Insuficiencia cardíaca 613
Insuficiencia cardíaca y estrés 615
II. Miocardiopatías 617
Miocardiopatía por estrés agudo 617
Mecanismo molecular de la miocardiopatía inducida por estrés emocional 619
III. Afecciones vasculares periféricas 620
1. Enfermedad de Raynaud 620
Factores desencadenantes 622
2. Acrocianosis 623

G. SÍNTOMAS CARDIOCIRCULATORIOS 624
1. Palpitaciones 624
2. Dolor torácico 625
Dolor torácico de origen emocional 625
3. Síncope 626
A. Síncopes vaso-vagales 627
B. Síncope por hiperventilación 628

CAPÍTULO 15. ESTRÉS Y PATOLOGÍA DIGESTIVA 629

ESTRÉS Y PATOLOGÍA BUCAL 629
A. Patología dental 629
1. Enfermedad periodontal 629
Mecanismo de periodontitis por estrés 631
2. Gingivitis ulcerativa necrotizante aguda 636
3. Caries 636
4. Bruxismo 637
B. Patología de la mucosa 640
Estomatitis aftosa recurrente 640
C. Trastorno temporomandibular 641

ESTRÉS Y PATOLOGÍA GASTROINTESTINAL 644
Preliminares fisiológicos 644
Control de la función gastrointestinal 644
1. Sistema nervioso entérico 644
2. Sistema nervioso neurovegetativo 644
Motilidad y secreción gastrointestinales 645
A) Motilidad gastrointestinal 645
B) Secreción gastrointestinal 646
SNC y aparato digestivo. Relaciones neurodigestivas 647

Pág.

1. SNA 647
2. Órganos circunventriculares 648
3. Eje HPA 648
Estrés, mastocitos y permeabilidad intestinal 649
Influencia del estrés en la función digestiva 650
Estrés y función inmune digestiva 652
Trastornos digestivos relacionados con el estrés 653
Estrés y trastornos funcionales del aparato digestivo 654
A. Afecciones gastrointestinales 655
1. Trastornos esofágicos 655
1.1. Estrés y motilidad esofágica 656
1.2. Estrés y reflujo gastroesofágico 656
1.3. Estrés y dolor de pecho atípico 659
2. Trastornos gástricos 660
2.1. Dispepsia 660
Dispepsia funcional 660
Estrés, neuropéptidos intestinales y dispepsia 663
2. Úlcera gastroduodedal 664
Estrés y úlcera 666
A. Estudios experimentales 666
1. Factores lesivos y protectores 667
2. Relación sistema nervioso-úlcera gastroduodenal 668
A. Núcleo paraventricular del hipotálamo (NPV) 668
B. Septum lateral 668
C. Sistema nervioso parasimpático 669
D. Sistema nervioso simpático 669
B. Estudios en humanos 670
Impacto cuantitativo de los factores psicosociales en la úlcera gastroduodenal 672
Factores que pueden inducir a confusión en la relación estrés-úlcera 673
Helicobacter pylori y úlcera duodenal 674
1. Relación patogénica entre Helicobacter pylori y estrés en la úlcera duodenal 674
2. Recurrencia de úlcera péptica, estrés e infección por Hpylori 677
Otros factores psicológicos y ulcera péptica (UP) 677
Estrés y lesiones gastroduodenales sangrantes 678
Estrés y perforación de estómago 679
3. Trastornos intestinales 680
3.1. Estrés y función de barrera intestinal 680
Efectos del estrés en la mucosa del intestino delgado y del colon 680
Barrera intestinal y estrés 682
Efectos del estrésEstudios experimentales 682
I. Estrés agudo 682
II. Estrés crónico 683
Estrés y secreción intestinal de iones 683
Estrés y secreción de moco 683
Estrés y otros aspectos de la función barrera 684

Pág.

Efectos del estrés en la microflora gastrointestinal ... 685
Factores involucrados en la alteración de la barrera intestinal inducida por estrés ... 688
1. Acetilcolina ... 688
2. Células cebadas ... 688
3. CRH ... 689
4. Otros moduladores ... 689
Efectos de estrés postnatal en la función del colon ... 689
3.2. Estrés y alteraciones motoras del intestino ... 690
Estrés y función motora gástrica ... 691
Estrés y función motora del colon ... 691
3.3. Trastornos del colon ... 692
3.3.1. Consideraciones preliminares: Trastornos motores del colon ... 692
Datos experimentales ... 692
Estrés, y motilidad del colon en sujetos sanos ... 694
Estrés, células cebadas y motilidad del colon ... 694
3.3.2. Síndrome de intestino irritable (SII) ... 695
Estrés, CRH y SII ... 700
Estrés, intestino delgado y SII ... 701
Procesos inflamatorios intestinales previos, SII y estrés ... 702
SII y hormonas de estrés ... 703
Efectos de la hipnosis en el SII ... 703
3.3.3. Enfermedad inflamatoria intestinal (EII) ... 704
Estrés e inflamación intestinal. Datos procedentes de la experimentación animal ... 704
¿Puede el estrés inducir inflamación o activación inmune? ... 705
Reactivación de la inflamación inducida por estrés ... 705
Respuesta al estrés y susceptibilidad a la inflamación intestinal ... 707
Modulación de la inflamación por estrés: mecanismo periférico ... 707
EII y sistema inmune ... 708
EII y epitelio intestinal ... 709
Estrés y EII ... 711
Factores de riesgo psicológico y familiar de colitis ulcerosa ... 714
4. Estreñimiento crónico idiopático ... 715
5. Anismo ... 715
6. Trastornos funcionales de las vías biliares ... 716
7. Estrés y pancreatitis crónica ... 716
8. Estrés y enfermedad inflamatoria hepática ... 717
Estrés y enfermedad hepática ... 718
A. Eje HPA y enfermedad hepática inflamatoria ... 719
B. Sistema nervioso simpático (SNS) y enfermedad hepática inflamatoria ... 721
B. Síntomas gastrointestinales ... 722
Naúseas, arcadas y vómitos ... 723
Definiciones ... 723
Centro del vómito ... 723
Vómitos psicógenos ... 724
Síndrome de vómitos cíclicos ... 725

Pág.

CAPITULO 16. SISTEMA DE ESTRÉS E INFLAMACIÓN INMUNE. ENFERMEDADES AUTOINMUNESINFLAMACIÓN NEUROGÉNICA. ENFERMEDADES ATÓPICAS 727

Aspectos generales de la inflamación 727
Inflamación y CRH 728
Mastocitos 728
A. Subtipos de células cebadas 729
B. Mediadores de los mastocitos 729
a) Factores angiogénicos 730
b) Factores de diferenciación y crecimiento 730
c) Mediadores inflamatorios 731
d) Neuropéptidos 731
C. Activación de las células cebadas 731
Relación entre las células cebadas y el sistema nervioso 732
Células cebadas y enfermedades inflamatorias 733
Estrés psicológico y células cebadas. Participación del CRH 733
Enfermedades inflamatorias y estrés 734
Hipótesis de la inflamación neurogénica 736
Posibles repercusiones de la inflamación neurogénica 740
A) Inflamación neurogénica en las vías aéreas 740
B) Inflamación neurogénica en la piel 740
C) Inflamación nerogénica a nivel articular 741
Inflamación neurogénica y estrés 741
Enfermedades autoinmunes (EAI) 742
I. Factores endógenos 745
1. Moléculas del sistema MHC 745
Enfermedades relacionadas con el sistema HLA 745
A. Con marcadores de clase I 745
B. Con marcadores de clase II 745
2. Receptores de linfocitos T 746
3. Inmunoglobulina 746
4. Déficits hereditarios de algunos componentes del complemento 746
5. El sexo 746
II. Factores ambientales 746
1. Infecciones víricas 746
2. Determinados fármacos 746
3. Sustancias tóxicas 746
4. El estrés 746
Proteínas de estrés o del choque térmico 747
Manifestaciones clínicas y clasificación de las EAI 748
Eje HPA y autoinmunidad 749
Hormonas de estrés y autoinmunidad 750
Actividad del eje HPA y del SNS en la AR y en la EM 750
Actividad de las enfermedades autoinmunes, embarazo y postparto 753
Rasgos psicológicos y autoinmunidad 754

Pág.

Enfermedades atópicas y estrés 754
Impacto del estrés en el desarrollo y expresión de la atopia 755
Mecanismos implicados 756
A. Estrés psicológico y sistema endocrino 756
B. Estrés y función inmune 758
C. Estrés psicológico y estrés oxidativo 759
D. Estrés y resistencia a los glucocorticoides (GC) 760
E. Interacción nervio-célula cebada 760
F. Estrés y disbiosis 761
G. Genética 763

CAPÍTULO 17. ESTRÉS Y PATOLOGÍA RESPIRATORIA 765

Consideraciones fisiológicas 765
Regulación de la respiración 765
1. Sistema neurógeno 765
A) Centro respiratorio 765
B) Reflejos periféricos 766
2. Control de la respiración por CO_2 e hidrogeniones 767
3. Sistema quimiorreceptor periférico 768
4. Sistema de control de la fuerza de contracción de los músculos respiratorios 768
Respiración y CRH 769
Tono bronquialControl por el sistema nervioso autónomo 769
a) Sistema simpático 769
b) Sistema parasimpático 769
Receptores muscarínicos en el pulmón 769
c) Sistema NANC 770
Neurotransmisores $NANC_i$ 771
Óxido nítrico 771
Asma y óxido nítrico 772
Neurotransmisores $NANC_e$ 773
d) Otras sustancias activas sobre el músculo bronquial 774
Secreciones bronquiales 775
Trastornos respiratorios y estrés 775
1. Asma bronquial 776
Estrés y asma 779
1. Estrés, emoción y asma 781
Emoción y función pulmonar en el asma 782
Depresión y asma 785
Posibles mecanismos de broncoconstricción por estímulos emocionales 786
1. Hiperventilación 786
2. Receptores irritativos pulmonares 787
3. Influencias hipotalámicas 787
4. Tensión muscular facial 788
5. Inflamación neurogénica 788
6. Hiperreactividad e inflamación de la vía aérea 788

Pág.

Vía cognitiva-conductual en la relación entre estrés y asma 789
2. Estrés, sistema inmune y asma 789
3. Estrés, infecciones y asma 792
4. Estrés, asma y control autonómico de las vías aéreas 793
5. Asma y otros factores psicosociales 795
Estrés y expresión de genes que codifican los receptores de glucocorticoides (GCs) y los receptores β_2-adrenérgicos 797
Estrés prenatal y asma 798
Estrés oxidativo y asma 799
Estrés, asma y NGF 800
NGF y asma 801
Hipnosis y asma 802
Trastorno de pánico y asma 803
Tratamiento biopsicosocial del asma 804
2. Otras afecciones pulmonares relacionadas con el estrés: Sarcoidosis 805
Fisiopatología 807
Clínica 807
Influencia del estrés en el inicio de la sarcoidosis 808
3. Estrés y afecciones del tracto respiratorio superior 809
Rinitis 809
A. Rinitis alérgica 811
B. Rinitis vasomotora 812
4. Estrés e infecciones recurrentes del tracto respiratorio superior 812
5. Pacientes de EPOC y estrés 814
Síntomas respiratorios 814
1. Síndrome de hiperventilación 814
2. Tos repetitiva 815

CAPÍTULO 18. ESTRÉS Y AFECCIONES CUTÁNEAS 817

Estructura de la piel 817
I. Epidermis 818
II. Dermis 820
III. Hipodermis 821
IV. Formaciones anexas a la piel 821
Inervación de la piel 821
Efectos del estrés sobre la piel 822
Piel y neuropéptidos 822
Enzimas degradantes de neuropéptidos 823
Células cebadas y piel 825
Hipótesis acerca de los efectos del estrés sobre las células cebadas cutáneas 828
Estrés y función barrera de la piel 828
Efectos del estrés en las células dendríticas cutáneas 831
Pigmentación cutánea 832
Interrelación entre la piel y los sistemas nervioso e inmune 833
I. Afecciones dermatológicas 834

Pág.

1. Dermatitis alérgica de contacto 834
Mecanismo de producción de la dermatitis alérgica de contacto 835
2. Alopecia 837
Mecanismos moleculares de la respuesta del folículo piloso a los estresares 841
3. Urticaria crónicaAngioedema 845
4. Acné 849
Inflamación neurogénica y acné 851
Papel de la asociación de la célula cebada y de la SP en la inflamación acnéica 853
Resumen 854
5. Herpes 856
6. Dermatitis atópica 860
Alteraciones inmunes en la dermatitis atópica 861
Estrés y modulación inmune en la dermatitis atópica 863
Características de la piel del atópico 864
Estrés, eje HPA y dermatitis atópica 866
7. Psoriasis 867
Mediadores del prurito en la psoriasis vulgar 870
Psoriasis y estrés 870
Respuesta neuroendocrina al estrés en la psoriasis 873
Mecanismo del desencadenamiento/exacerbación de la psoriasispor el estrés 875
Psoriasis y factores psicológicos 876
Influencia del distrés psicológico en el tratamiento de la psoriasis por fotoquimioterapia 878
Intervenciones psicológicas en el tratamiento de la psoriasis 878
8. Dermatitis seborreica 879
9. Eccema numular 879
10. Eccema dishidrótico 880
11. Liquen plano 880
12. Neurodermitis 881
13. Vitíligo 881
14. Verrugas 883
15. Tumores cutáneos malignos 884
Carcinoma basocelular 886
Carcinoma epidermoide o de células escamosas 886
Estrés y cáncer cutáneo no melanoma 887
Melanoma 887
16. Enfermedades autoinmunes: esclerodermia sistémica (ES) y pénfigo 888
A. Esclerodermia 888
B. Pénfigo 890
17. Otras afecciones dérmicas 891
A. Pustulosis palmoplantar (PPP) 891
B. Enfermedad de Behçet 893
II. Manifestaciones funcionales 893
1. Prurito psicógeno 894
Mediadores químicos del prurito 896
2. Hiperhidrosis 897

Pág.

3. **Rubor o palidez** ... 897
4. **Piloerección** ... 897
5. **Otras alteraciones** ... 897

TOMO II

CAPÍTULO 19. ESTRÉS Y TRASTORNOS REUMÁTICOS ... 899

I. DOLOR EN LAS AFECCIONES REUMÁTICAS ... 899
1. Anatomía del dolor ... 901
2. Circuitos neuronales que regulan la percepción del dolor ... 904
A. Sistemas inhibidores descendentes mediados por los opioides endógenos ... 905
B. Otros elementos inhibidores descendentes ... 905
Integración de los diversos sistemas ... 906
Neuroquímica del dolor ... 908
I. Neuroquímica de las aferencias primarias ... 910
II. Procesamiento de la información en el SNC ... 910
A. Modulación de la información en el asta dorsal de la médula espinal y neurotransmisores implicados ... 911
B. Modulación supraespinal ... 912
Tipos de dolor en las afecciones reumáticas ... 912
Dolor inflamatorio ... 912
Dolor muscular ... 913
Dolor miofascial ... 913
Dolor en las afecciones reumáticas y trastornos del sueño ... 913
Inflamación neurogénica y artritis inflamatoria ... 914
Estudios experimentales ... 915
Neuropéptidos involucrados en la IN articular ... 917
Estrés y dolor ... 918

II. AFECCIONES REUMÁTICAS Y ESTRÉS ... 919
1. Afecciones musculoesqueléticas ... 919
Respuesta muscular al estrés ... 919
Consecuencias generales de la hipertonía muscular ... 921
Neurofisiología del tono muscular ... 922
Trastornos musculoesqueléticos y factores psicosociales: estrés ... 927
Factores psicosociales en el trabajo y dolor de espalda ... 930
Estrés, discopatía lumbar y ciática ... 934
Cuadros clínicos ... 935
A. Dorsalgia benigna ... 935
B. Lumbalgia crónica ... 936
Factores de riesgo asociados con el desarrollo del dolor lumbar ... 937
A. Factores individuales ... 937
B. Factores medioambientales ... 937
Factores de riesgo implicados en la disfunción lumbar ... 938

Pág.

Influencia de los factores psicosociales y ambientales en la cronicidad del dolor lumbar 939
Dolor lumbar crónico y trastornos del sueño ... 940
Hipótesis de la relación entre trastornos del sueño y lumbalgia crónica ... 942
Factores psicosociales y trastornos musculoesqueléticos de la extremidad superior ... 943
Papel de determinados factores psicológicos en los TMESes ... 945
1. Neuroticismo ... 946
2. Introversión ... 947
3. Psicoticismo ... 947
4. Comportamiento de tipo A ... 947
5. Coping ... 948
Cuadros clínicos ... 948
A. Cervicalgia Crónica Simple ... 948
B. Síndrome cervicocefálico ... 949
2. Enfermedades inflamatorias del tejido conjuntivo ... 950
2.1. Artritis reumatoide (AR) ... 950
A. Factores genéticos ... 951
B. Factores ambientales ... 952
C. Factores inmunológicos ... 952
D. Factores hormonales ... 953
Patogénesis ... 954
Autoantígenos relacionados con la artritis reumatoide ... 954
Papel de la IL-1 en la AR ... 955
Artritis reumatoide y estrés ... 958
A. Relación positiva estrés-artritis reumatoide ... 958
B. Relación negativa estrés-artritis reumatoide ... 960
Síntomas de AR y estrés ... 961
Parámetros inmunes en la AR y estrés ... 962
El estrés como factor permisivo o agravante de la AR ... 962
Eje HPA y artritis reumatoide ... 964
Consecuencias del estrés en sujetos con AR y ARJ asintomáticos y sintomáticos ... 966
Respuesta del eje HPA al estrés agudo en la AR ... 966
El sistema nervioso simpático en la AR y la ARJ en situaciones de estrés ... 967
Estrés y respuesta inmune en la AR y la ARJ ... 968
Inflamación neurogénica en la artritis reumatoide ... 970
Artritis reumatoide y técnicas de relajación ... 971
Otras formas de terapia psicológica de la artritis reumatoide ... 972
2.2. Artritis crónica infantil (ARJ) ... 972
2.3. Lupus eritematoso ... 974
Estrés y LED ... 975
Eje HPA en el LED ... 977
2.4. Espondilitis Anquilosante ... 979
3. Fibromialgia (FM) ... 980
Sintomatología de la FM ... 980
1. Componente musculoesquelético ... 980
2. Componente NeuroendocrinoPerturbaciones neurohormonales en la FM ... 982
A) Eje hipotálamo-hipofisario ... 982

Pág.

B) Neurotransmisores ... 983
B.1. Serotonina ... 983
B.2. Catecolaminas ... 983
B.3. Sustancia P ... 984
B.4. Opioides ... 984
C) Sueño ... 984
3. Componente psicológico ... 984
Estudios de neuroimagen funcional en la FM ... 986
A. Estudios con Resonancia Magética Funcional (RMf) ... 986
B. Estudios con PET (tomografía por emisión de positrones) y SPECT (tomografía por emisión de fotón único) ... 988
Posible papel del estrés en la etiología de la FM ... 989
A. El estrés como factor de predisposición ... 989
B. El estrés como factor de precipitación ... 990
C. El estrés como factor de perpetuación ... 990
Posibles mecanismos fisiopatológicos ... 991
1. Eje locus cerúleus-noradrenérgico (LC-NE) ... 991
2. Eje HPA ... 991
3. Mecanismo neural ... 992
4. Mecanismo neuroinmunológico ... 993
5. Sistema dopaminérgico ... 993
6. Hipocampo ... 993
7. Mecanismo inflamatorio ... 994
Alteración de las hormonas sexuales (andrógenos y estrógenos) en la fibromialgia ... 995
Modelo biopsicosocial de la FM ... 996
Vulnerabilidad al estrés de los pacientes con fibromialgia ... 997
FM y trastornos asociados ... 998
4. Síndrome de fatiga crónica (SFC) ... 999
5. Gota ... 1001
6. Otras afecciones ... 1003
6.1. Costocondralgia ... 1003
6.2. Xifodinia ... 1003
6.3. Artralgias ... 1004
Estrés, ansiedad y dolor ... 1004
Factores psicológicos y dolor crónico ... 1006

CAPÍTULO 20. TRASTORNOS NEUROLÓGICOS Y ESTRÉS ... 1007

Cefaleas ... 1007
1) Migraña ... 1007
Formas clínicas ... 1008
1. Migraña común ... 1008
2. Migraña clásica ... 1008
Estructuras del SNC involucradas en el proceso migrañoso ... 1009
Neurotransmisores, receptores y otras sustancias implicadas en la migraña ... 1009

Pág.

A. Neurotransmisores 1009
B. Receptores 1010
C. Aminoácidos 1010
Papel de las células cebadas en la fisiopatología de la migraña 1010
2) Cefalea de tensión 1011
Epidemiología 1012
Cefalea tensional y sensibilidad anormal miofascial pericraneal 1013
Cefalea de tensión y contractura muscular sostenida 1014
Cefalea de tensión, umbral de dolor a la presión y neurotransmisores 1014
Cefaleas y estrés 1015
I. Migraña 1017
A. Estrés y migraña 1017
B. Estrés, reactividad psicofisiológica y migraña 1020
C. Estrés, migraña y menstruación 1021
II. Cefalea de tensión 1021
Cefalea tensional, estrés y actividad EMG 1021
III. Algias faciales atípicas 1024
Epilepsia 1025
Consideraciones fisiopatológicas 1025
Neurotransmisores y epilepsia 1026
Epilepsia, daño cerebral y glucocorticoides 1027
Estrés y epilepsia 1028
Epilepsia experimental 1028
Epilepsia y respuesta hormonal de estrés 1029
Influencia del estrés como factor desencadenante 1030
Epilepsia y estrés emocional 1031
Neurosteroides, epilepsia y estrés 1032
Muerte súbita e inesperada en epilepsia y estrés 1034
Pseudoataques epilépticos y estrés 1034
Enfermedades neurodegenerativas 1036
Esclerosis múltiple 1036
Modelos animales de esclerosis múltiple 1039
A. Encefalomielitis autoinmune experimental (EAE) 1039
B. Encefalomielitis murina por infección con el virus de Theiler (TMEV) 1041
Estrés y esclerosis múltiple 1043
Células cebadas y Esclerosis Múltiple 1050
Estrés, células cebadas y EM 1051
Respuesta inmune en pacientes con EM 1052
Respuesta inmunológica al estrés psicológico agudo en pacientes con EM 1053
Sistema HPA y EM 1054
Efectos del estrés en la sintomatología de la EM 1055
Enfermedad cerebrovascular 1056
Estudios que apoyan el papel del estrés como desencadenante de ictus 1057
Estudios que cuestionan el papel del estrés como desencadenante de ictus 1060
Estrés psicológico como factor pronóstico en el ictus isquémico 1061
Ictus e hiperhomocisteína 1063

Pág.

Otros factores psicológicos relacionados con el ictus 1064
Personalidad de tipo A 1064
Ictus y estilo de coping 1064
Depresión e ictus 1065
Demencias 1065
1. Demencia vascular 1065
2. Enfermedad de Alzheimer (EA) 1066
Estrés, hipocampo y enfermedad de Alzheimer 1071
Estrés oxidativo y EA 1074
Óxido nítrico y EA 1076
Enfermedad de Parkinson (EP) 1077
Estrés oxidativo y enfermedad de Parkinson 1080
Factores psicológicos y síntomas parkinsonianos 1082
Amnesia Global Transitoria 1084
Miastenia gravis (MG) 1084
MG y estrés 1085
Esclerosis lateral amioatrófica (ELA) 1086
Disquinesias 1089
A. Distonias 1089
A.1. Distonia muscular facial 1089
A.2. Disfonía espástica 1089
B. Tics 1090
Síndrome de Tourette 1090
C. Corea. Coreoatetosis distónica paroxística (CDP) 1091
D. Temblor esencial benigno (TEB) 1091
Tartamudez 1092
Parálisis facial 1092
Enfermedad de *Creutzfeldt-Jacob* 1093
Manifestaciones sintomáticas 1095
1) Vértigo y/o sensación de mareo 1095
2) Temblores 1096
3) Alteraciones de la fonación, alteraciones visuales y acúfenos 1096
4) Parestesias 1096
Acroparestesias nocturnas 1096
Piernas inquietas 1096
Poliaminas y estrés 1097
Poliaminas cerebrales 1097
Poliaminas en la isquemia cerebral 1098
Poliaminas y Aparato Gastrointestinal 1099
Efectos del estrés sobre las poliaminas 1100

CAPÍTULO 21. ESTRÉS Y AFECCIONES. ENDOCRINO-METABÓLICAS 1103

1. Procesos endocrinológicos 1104
1.1. Hipertiroidismo: enfermedad de Graves-Bassedow 1104

Pág.

El estrés como factor desencadenante de la enfermedad de Graves 1105
Efectos del estrés en el curso de la enfermedad 1107
Relación de la enfermedad de Graves con trastornos psicológicos 1109
Posibles mecanismos implicados en el desencadenamiento de la enfermedad de Graves inducida por estrés 1111
Crisis tirotóxicas 1113
1.2. Hipotiroidismo 1113
1.3. Síndrome de Cushing 1115
1.4. Hiperprolactinemia 1116
A. Iatrogénica 1116
B. Refleja 1117
C. Idiopática o funcional 1117
D. Orgánica o tumoral 1117
2. Procesos metabólicos 1119
2.1. Dislipemias 1119
2.1.1. Colesterol 1120
2.1.2. Triglicéridos 1123
Factores implicados en las variaciones lipídicas por estrés 1124
A. Catecolaminas 1124
B. Cortisol 1125
C. ACTH y GH 1126
D. Hemoconcentración 1126
Manifestaciones clínicas de las dislipemias por estrés 1127
2.2. Trastornos del metabolismo hidrocarbonato 1127
2.2.1. Diabetes e intolerancia a la glucosa 1127
Regulación de la glucemia 1127
1. Catecolaminas 1128
2. Hormona tiroidea 1128
3. Glucocorticoides 1128
4. Hormona de crecimiento (GH) 1128
Manifestaciones clínicas de los trastornos hidrocarbonados por estrés 1128
Intolerancia a la glucosa 1128
B. Desencadenamiento de diabetes 1129
C. Desajustes en los niveles de glucemia 1129
D. Cetoacidosis diabética 1131
Estrés, soporte social y control de la glucemia 1131
Efectos del estrés en el tratamiento de la diabetes con antidiabéticos orales 1131
Diabetes mellitus tipo 2 1132
Diabetes insulindependiente 1134
Efectos del estrés en la absorción de insulina 1137
Estrés y diabetes tipo 1 inestable 1137
Estrés y retinopatía diabética 1138
Intervenciones psicológicas en el control de la diabetes tipo 2 1139
2.2.2. Hipoglucemia 1139
2.3. Síndrome metabólico 1139
Patogénesis del síndrome metabólico 1141

Pág.

Criterios diagnósticos del síndrome metabólico 1141
Síndrome metabólico y estrés 1148
IL-6 y síndrome metabólico 1149
Estrés laboral y síndrome metabólico 1150

CAPÍTULO 22. TRASTORNOS URINARIOS Y ESTRÉS 1151

Incontinencia urinaria 1152
Control del cierre de la vejiga 1152
Inervación vesical 1152
Tipos de incontinencia 1153
Enuresis nocturna 1154
Cistitis intersticial 1155
Estrés, células cebadas y CI 1156
Estudios con humanos 1157
Litiasis renal 1159
Urolitiasis y estrés 1160
Prostatitis 1161
Prostatitis crónica 1161
Prostatodinia 1162

CAPÍTULO 23. ESTRÉS E INFECCIONES 1163

Consideraciones preliminares 1163
1. Inmunidad específica 1163
2. Inmunidad inespecífica 1164
Enfermedades bacterianas 1166
A) Bacterias generadoras de toxinas 1166
B) Bacterias encapsuladas 1166
C) Bacterias intracelulares 1167
Enfermedades por virus 1167
Infecciones por hongos: micosis 1168
Candidiasis vulvo-vaginal 1168
Infestación por parásitos 1170
Influencia del estrés en los procesos infecciosos 1170
1. Tuberculosis 1171
2. Lepra 1173
3. Sida 1173
Etapas de la enfermedad 1173
a) Primoinfección 1173
b) Fase crónica asintomática 1174
c) Fase avanzada o sida 1174
Respuesta inmune y mecanismos de inmunodepresión 1175
1. Respuesta humoral 1175
2. Respuesta celular 1175
Curso natural de la infección VIH 1176
Sida y estrés 1177

Pág.

A) Estudios experimentales 1177
B) Estudios en humanosFactores psicosociales y progresiónde la infección por VIH 1177
Factores implicados en la relación estrés/infección VIH 1180
Sustancia P (SP) y VIH 1182
SP e infección HIV 1184
Depresión y VIH 1186
Trastornos mentales, sida y estrés 1188
Afecto positivo y VIH 1189
Distrés emocional e infección VIH 1190
Efectos de los factores psicosociales en la adhesión al tratamiento 1190
Sida y control de estrés 1191
Situaciones de estrés en los pacientes infectados con VIH 1192
4. Enfermedad de Lyme 1193
Estrés y respuesta inmune a vacunas antivíricas y antibacterianas 1194
¿Cómo puede influir el estrés en la producción de anticuerpos? 1194
A) Estrés y vacunación contra el virus de la influenza 1195
B) Estrés y vacunación anti-hepatitis B 1197
C) Estrés y vacunación contra la rubéola 1198
D) Estrés e inmunización a neumococos 1199
E) Estrés y vacunación contra la meningitis 1199

CAPÍTULO 24. ESTRÉS, TRASTORNOS GINECOLÓGICOS Y FUNCIÓN REPRODUCTORA FEMENINA 1201

I. Estrés y trastornos menstruales 1201
1. Amenorrea 1202
2. Trastornos por sangrado 1204
2.1. Hemorragia uterina disfuncional 1204
2.2. Metrorragia 1204
3. Alteración de la frecuencia de la menstruación 1205
4. Dismenorrea 1205
5. Síndrome premenstrual 1206
II. Disfunciones sexuales 1208
III. Estrés y función reproductora femenina 1209
Eje HPA y función reproductora 1209
Leptina y ejes HPA y gonadal 1211
CRH y sistema reproductor 1214
Infertilidad y estrés 1215
IV. Estrés y embarazo 1216
Estrés prenatal 1216
1. Estudios animales 1216
2. Estudios en humanos 1223
Consecuencias a largo plazo del estrés prenatal 1227
Alteración de la función sexual del SNC 1229
1. Diferencias morfológicas 1229

Pág.

2. Diferencias fisiológicas 1229
3. Diferencias de comportamiento 1229
Estrés prenatal y conducta sexual de la descendencia 1231
Mecanismo de transmisión del estrés maternal al feto 1234
Efectos del exceso de hormonas del eje HPA maternal en el desarrollo de la descendencia 1236
1. Sobre el sistema opioide 1237
2. Sobre el sistema GABA/BZD 1238
3. Sobre el sistema serotoninérgico 1238
4. Sobre el sistema noradrenérgico 1238
5. Sobre el sistema dopaminérgico 1239
6. Sobre el sistema colinérgico 1239
Estrés prenatal y conducta posterior del niño 1240
Estrés postnatal 1241
Estrés maternal y anomalías congénitas 1245
Estrés y aborto espontáneo 1248
Estrés y *sex ratio* 1249
V. Lactación en situaciones de estrés 1251
VI. Otras manifestaciones 1252
1. Leucorrea psicógena 1252
2. Prurito vulvar 1252
3. Menopausia 1253
4. Galactorrea 1255
5. Preeclampsia 1255
6. Dolor pélvico crónico 1256
7. Mastopatía cíclica 1256
8. Síndrome del ovario poliquístico (SOPQ) 1257
Fisiopatología del SOPQ 1258
Manifestaciones hormonales 1258
9. Vaginosis bacteriana (VB) 1261
10. Endometriosis 1263

CAPÍTULO 25. ESTRÉS Y TRASTORNOS SEXUALES EN EL VARÓN 1267

Disfunción sexual en el hombre 1267
Preliminares fisiológicos. Función sexual normal 1267
Deseo sexual 1267
Erección, eyaculación, orgasmo 1268
Espermatogénesis y esteroidogénesis 1270
Consecuencias del estrés en la esfera sexual masculina 1272
Insuficiencia sexual masculina 1273
Trastornos sexualesManifestaciones clínicas 1275
A) Impotencia 1275
B) Eyaculación precoz 1277
Estrés e infertilidad en el varón 1277
Estrés psicológico, estrés oxidativo y esterilidad 1281

Pág.

CAPÍTULO 26. REPERCUSIONES HEMATOLÓGICAS DEL ESTRÉS 1285

1. Serie roja 1285
Policitemia de estrés 1285
2. Serie blanca 1287
A. Leucocitosis y neutrofilia 1287
B. Eosinopenia 1288
C. Monocitosis 1288
3. Proteínas plasmáticas 1289
3.1. Proteínas totales y fracciones electroforéticas 1289
3.2. Inmunoglobulinas, complemento y proteínas de fase aguda 1289
A. Inmunoglobulinas 1289
B. Complemento 1292
C. Reactantes de fase aguda 1293
3.3. Factores de la coagulación 1295
Efectos del estrés en los factores de la coagulación 1297
I. Estrés agudo 1297
II. Estrés crónico 1299
Estudios que relacionan el estrés laboral con factores de la coagulación 1300
Mecanismo implicado en los efectos del estrés sobre la hemostasia 1304

CAPÍTULO 27. ESTRÉS Y CÁNCER 1307

Carcinogénesis 1307
A. Iniciación 1307
B. Promoción 1309
C. Progresión tumoral 1309
Proceso metastásico 1309
1. Pérdida de cohesión intercelular 1311
2. Síntesis de enzimas proteolíticas 1312
3. Migración y motilidad 1313
4. Células metastásicas circulantes 1313
5. Resistencia a la anoïkis 1314
6. Implantación en un órgano diana 1315
7. Crecimiento de la metástasis 1315
8. Papel del sistema inmunológico del huésped 1316
9. Ambiente o "ecosistema" metastásico 1316
Metástasis y neurotransmisores 1317
Inmunidad tumoral 1320
Mecanismos mediante los cuales el estrés puede influir en el inicio o progresión del cáncer 1320
1. Mecanismo inmune 1320
A. Sistemas antitumorales del organismo 1321
Linfocitos CD4+ 1321
Linfocitos CD8+ 1321

Pág.

Células NK 1322
Linfocitos LAK 1322
Monocitos y macrófagos 1322
IL-2 1323
Anticuerpos 1323
B. Estrés y desregulación del sistema inmune 1325
2. Mecanismo hormonal: hormonas y cáncer 1327
A. Cáncer de mama 1327
B. Cáncer de próstata 1329
3. Mecanismo conductual: Comportamientos de riesgo y cáncer 1330
4. Otros mecanismos 1331
I. Daño y reparación del ADN 1331
Estrés oxidativo y carcinogénesis 1334
Estrés psicológico y estrés oxidativo 1336
Estrés y reparación del ADN 1338
II. Apoptosis 1339
III. Estrés y factor de crecimiento del endotelio vascular 1340
IV. Acortamiento del telómero y telomerasa 1343
A. Amplificación génica 1345
B. Pérdida de heterocigosidad 1345
Acortamiento del telómero, envejecimiento celular y cáncer. Efectos del estrés 1347
V. Interleucina 6 (IL-6) y cáncer 1349
A. Cáncer ginecológico 1351
B. Cáncer de mama e IL-6 1352
C. Cáncer colorrectal e IL-6 1353
D. Otros tumores 1353
1) Cáncer de estómago 1353
2) Cáncer de próstata 1353
3) Cáncer de pulmón 1353
4) Sarcoma 1353
Factores psicosociales, cáncer e IL-6 1354
IL-6 y estrógenos 1355
Relación entre estrés, IL-6 y cáncer de mama 1357
Estudios en animales y humanos que relacionan estrés y cáncer 1358
1. Estudios experimentales 1358
2. Estudios con pacientes 1362
A. Algunos estudios que sugieren una relación estrés-cáncer 1363
B. Algunos estudios que cuestionan la asociación estrés-cáncer 1370
Estrés laboral y riesgo de cáncer 1372
A) Alteración de los ritmos circadianos 1374
B) Fatiga y alteración del sueño 1374
C) Alteraciones de la vida de relación familiar y social 1375
Melatonina y cáncer 1375
Melatonina y estrés 1379
Melatonina y trabajo a turnos/trabajo nocturno 1381
Estrés y lesiones precancerosas 1384

Pág.

Factores psicosociales y cáncer ... 1386
A. Personalidad y cáncer ... 1385
B. Estilo de *coping* y cáncer ... 1388
C. Respaldo social y cáncer ... 1390
El cáncer como agente estresor crónico ... 1391
Cáncer y Síndrome de Estrés Postraumático (PTSD) ... 1393
Influencia de las intervenciones psicológicas en la evolución del cáncer ... 1398

CAPÍTULO 28. OTROS TRASTORNOS RELACIONADOS CON EL ESTRÉS ... 1401

1. Edema cíclico idiopático ... 1401
2. Distrofia simpática refleja ... 1403
3. Vértigos ... 1404
3.1. Enfermedad de Ménière ... 1405
3.2. Vértigo paroxístico posicional benigno ... 1407
4. Pérdida súbita de la audición ... 1407
5. Afecciones oftalmológicas ... 1408
5.1. Uveítis ... 1408
5.2. Coriorretinopatía serosa central (CSC) ... 1409
5.3. Hipertensión intraocularGlaucoma ... 1410
5.4. Otras afecciones ... 1412
A. Pestañeo excesivo intermitente ... 1412
B. Alteraciones de la acomodación y de la función binocular ... 1412
C. Fibrilación ... 1412
D. Crisis oculógiras ... 1412
E. Percepción visual ... 1413
6. Estrés y cicatrización de heridas ... 1413
Efectos del estrés en la curación de las heridas ... 1417
Estudios experimentales ... 1417
Estudios en humanos ... 1419

CAPÍTULO 29. ESTRÉS Y ALTERACIONES DEL SUEÑO ... 1423

Preliminares fisiológicos ... 1423
Fases del sueño ... 1425
Funciones del sueño ... 1425
Efectos de la privación del sueño ... 1426
Sistemas neuronales implicados en el sueño ... 1430
Neuroquímica del sueño ... 1433
A. Neurotransmisores ... 1433
Acetilcolina ... 1434
Noradrenalina y serotonina ... 1434
Dopamina ... 1434
Histamina ... 1434

Pág.

Adenosina ... 1434
GABA ... 1434
B. Factores plasmáticos y neuropéptidos ... 1434
DSIP ... 1434
Factor S o péptido S ... 1435
Sustancia promotora de sueño ... 1435
C. Otros ... 1435
Hormona de crecimiento ... 1435
Neuropéptidos ... 1435
Aminoácidos ... 1435
IL-1, TNF y GnRH ... 1435
Hipocretinas ... 1435
Neuropéptido S ... 1437
Alteraciones del sueño en el estrés ... 1438
I. Disomnias ... 1440
A. Insomnio ... 1440
B. Hipersomnia ... 1442
Narcolepsia ... 1442
II. Parasomnias ... 1447
Pesadillas ... 1447
Sonambulismo y terrores nocturnos ... 1447
Síndrome de estrés postraumático (PTSD) y trastornos del sueño ... 1448
Estrés trastornos de sueño y CRH ... 1449
Estudios experimentales ... 1449

CAPÍTULO 30. ESTRÉS Y CONDUCTAS DE RIESGO DE ENFERMEDAD ... 1453

CONSIDERACIONES PREVIAS ... 1453
Refuerzo de la conducta ... 1454

A. ESTRÉS Y COMPORTAMIENTO ALIMENTARIO ... 1458
Estructuras implicadas en el hambre y la saciedad ... 1460
1. Estructuras troncoencefálicas ... 1460
2. Hipotálamo ... 1460
Regulación de la ingesta de comida ... 1463
I. Regulación a corto plazo ... 1463
II. Regulación del balance energético y de la ingesta a medio plazo. El péptido YY (PYY) ... 1463
III. Regulación del balance a largo plazo ... 1464
Regulación por neurotransmisores ... 1464
Regulación por neuropéptidos ... 1467
1. CRH ... 1467
2. NPY ... 1467
3. Leptina ... 1468

Pág.

Leptina, eje HPA y sistema inmune ... 1471
A. Eje HPA y leptina ... 1471
B. Sistema inmune y leptina ... 1473
La leptina en el estrés ... 1473
4. Grelina ... 1476
5. Péptido relacionado con agouti (AGRP) ... 1476
6. Hormona concentradora de melanina (HCM) ... 1476
7. Orexinas ... 1476
8. CCK ... 1477
9. Opioides ... 1477
10. Galanina ... 1477
11. Pro-opiomelanocortinasHormona melanocito estimulante (α-MSH) ... 1477
12. TRH ... 1478
13. Péptido regulador de la transcripción de anfetamina y cocaina (CART) ... 1478
14. Péptidos afines al glucagón (GLP) ... 1480
15. Otras sustancias anorexígenas ... 1480
Pulsiones alimentarias ... 1480
Pulsiones alimentarias a hidratos de carbono ... 1481
Estrés y conducta alimentaria ... 1481
Estrés, sexo y conducta alimentaria ... 1482
Relación entre exposición a eventos traumáticos en la infancia y obesidad en la etapa adulta ... 1484
Consecuencias patológicas de la obesidad ... 1485
Trastornos del comportamiento alimentario ... 1486
I. Anorexia nerviosa y bulimia ... 1486
II. Trastornos alimentarios no específicos ... 1487
A. Síndrome del comedor nocturno ... 1488
B. Trastorno por atracón ... 1489

B. ESTRÉS Y ALCOHOL ... 1490
Efectos del alcohol ... 1490
1. Efecto ansiolítico ... 1490
2. Efecto moderadamente euforizante ... 1491
Vulnerabilidad biológica a la dependencia alcohólica ... 1492
A. Sistema opioide endógeno y alcohol ... 1492
B. Serotonina y alcohol ... 1493
C. Alcohol y otros sistemas de neurotransmisión ... 1495
Aspectos genéticos del alcoholismo ... 1495
Alteraciones estructurales y funcionales en el alcoholismo ... 1496
Alcohol y volumen del hipocampo ... 1497
Alcoholismo y neuroadaptación ... 1497
1. Sistema gabaérgico ... 1498
2. Glutamato ... 1498
Modelos de neuroadaptación ... 1499
A. Hipótesis glutamatérgica ... 1499
B. Hipótesis serotoninérgica ... 1499

Pág.

C. Hipótesis opiácea 1500
D. Hipótesis dopaminérgica 1500
Interacción alcohol-estrés 1500
Estrés laboral y abuso de alcohol 1501
CRH, NPY y dependencia al alcohol 1505
ACRH 1505
BNPY 1506
Catecolaminas centrales y consumo de alcohol 1506
Alcoholismo crónico y respuesta al estrés 1509
Patología por alcohol 1509

C. ESTRÉS Y TABACO 1511
Patología por tabaco 1516
A. Afecciones cardiovasculares 1516
B. Afecciones respiratorias obstructivas 1518
C. Cáncer de pulmón 1519
D. Otras afecciones 1519

D. ESTRÉS Y DROGAS 1520
Consumo de droga 1520
I. Consumo agudo de droga 1520
II. Consumo crónico de droga 1521
Abstinencia de drogas 1522
I. Abstinencia aguda 1522
II. Abstinencia a largo plazo: la recaída 1523
Conexiones neurobiológicas entre estrés y adicción a drogas 1529
Acontecimientos vitales y adicción a sustancias 1530
Estrés y vulnerabilidad a la adición 1531

CAPÍTULO 31. TRASTORNOS PSÍQUICOS Y ESTRÉS 1535

I. MANIFESTACIONES PSÍQUICAS POR ESTRÉS 1535
Reacciones emocionales 1535
1. Reacciones emocionales inmediatas 1535
Crisis de angustia 1535
Reacción delirante aguda 1536
2. Reacciones emocionales diferidas 1536
Trastorno de estrés postraumático 1537
Criterios para el diagnóstico del trastorno de estrés postraumático según el DSM-IV (APA, 1994) 1537
Manifestaciones sintomáticas 1538
Alteraciones biológicas 1540
Alteraciones de neurotransmisores en el PTSD 1542
Estructuras cerebrales implicadas en el PTSD 1543
Reacciones psicofisiológicas de los pacientes con PTSD 1545

Pág.

Estudios de neuroimagen en los pacientes con PTSD 1545
Factores de vulnerabilidad de PTSD 1547
A. Factores pretraumáticos 1547
B. Factores peritraumáticos 1548
C. Factores postraumáticos 1548
PTSD y trastornos somáticos 1549
I. Aparato cardiovascular 1550
II. Aparato gastrointestinal 1550
III. Sistema musculoesquelético 1551
IV. Aparato reproductor femenino 1551
Función inmune en el PTSD 1552
Comorbididad del PTSD 1553
Trastorno por estrés agudo 1554
Criterios para el diagnóstico del Trastorno por estrés agudo (DMS-IV) 1554
Trastorno adaptativo (o de ajuste) 1555
Trastornos disociativos 1557
A. Amnesia disociativa 1557
B. Fuga disociativa 1557
C. Trastorno disociativo 1557
D. Despersonalización 1557
E. Trastorno de conversión 1557

II. ENFERMEDADES PSIQUIÁTRICAS Y ESTRÉS 1558
1. Trastorno depresivo 1559
Síntomas clínicos 1559
Áreas involucradas en los trastornos depresivos 1561
Patogenia 1562
1. Hipótesis que implican a neurotransmisores 1562
A. Deficiencia noradrenérgica 1562
B. Deficiencia serotoninérgica 1562
C. Disminución de la actividad dopaminérgica central 1562
D. Exceso de actividad colinérgica 1562
E. EGABA 1562
2. Hipótesis que implican a los receptores 1563
Receptores noradrenérgicos 1563
Receptores serotoninérgicos 1564
3. Hipótesis que implican a los neuropéptidos 1564
A. CRH 1564
B. Somatostatina 1565
C. Neuropéptido Y 1565
D. Opiáceos endógenos 1565
E. Otras alteraciones 1565
Alteraciones celulares y moleculares en la depresión 1565
Teoría molecular y celular de la depresión 1568
Modelo de plasticidad neuronal de la depresión 1568
Estudios de neuroimagen en la depresión 1569

Pág.

Sistemas neuroendocrinos alterados en la depresión 1571
I. Sistema CRH y eje HPA 1571
1. Cambios en el CRH hipotalámico 1571
2. Sistema CRH extrahipotalámico 1571
II. Eje hipotálamo-pituitario-tiroideo 1572
III. Hormona GH 1572
Depresión y sistema inmune 1572
Estrés y depresión 1576
Genética y depresión 1577
¿Qué efectos neurobiológicos produce un trauma estresante temprano? 1578
1. Eje HPA y el sistema CRH 1578
2. Hipocampo 1579
3. Sistema noradrenérgico 1579
Diferencias relacionadas con el sexo en la relación estrés/depresión 1584
Estrés, depresión, corteza prefrontal y estrógenos 1585
Glucocorticoides, depresión, y trastornos del humor. Remodelamiento estructural en el cerebro 1588
A) Neurogénesis en el girus dentado 1589
B) Remodelación de las dendritas 1590
C) Cambios inducidos en la corteza prefrontal y la amígdala por estrés 1591
Comorbilidad depresión-abuso de sustancias 1592
Depresión, afecciones cardiovasculares y tumorales 1594
A) Depresión y enfermedad cardiovascular 1594
B) Depresión y cáncer 1596
2. Trastornos bipolares 1598
Estrés y trastornos bipolares 1600
3. Trastornos por ansiedad 1601
Mecanismos biológicos de la ansiedad 1603
1. Sistema noradrenérgico. Datos experimentales 1603
2. Sistema serotoninérgico 1603
3. Sistema septo-hipocámpico 1604
4. Sistema GABAérgico 1604
5. Otras sustancias 1605
5.1. Hormonas del eje HPA 1605
5.2. Neurosteroides 1607
5.3. CCK, NPY, taquicininas (SP, neurocininas A y B), péptido natriurético, glutamato y óxido nítrico 1607
6. Receptores de BZD 1607
A. Los receptores periféricos de las BZ en el estrés agudo 1608
1. Estudios con animales 1608
2. Estudios en humanos 1609
B. Los receptores periféricos de las BZD en el estrés crónico 1609
1. Estudios en animales 1609
2. Estudios en humanos 1609
Circuito neural de la ansiedad 1611
Vulnerabilidad para el desarrollo de la ansiedad 1614

Pág.

Respuestas neuroendocrinas en la ansiedad 1614
A. Trastorno de pánico 1614
Estudio de las crisis de pánico por PET 1616
Sistema nervioso simpático y adrenomedular en el trastorno de pánico 1617
B. Fobias 1618
Agorafobia 1618
Fobias específicas 1618
Fobia social 1618
C. Trastorno de ansiedad generalizada 1619
Factores psicosociales y TAG 1620
D. Trastorno obsesivo-compulsivo 1621
Etiopatogenia 1622
Comorbididad ansiedad-depresión 1623
Trastorno de ansiedad y estrés 1624
4. Esquizofrenia 1625
Síntomas 1625
Diagnóstico 1626
Etiopatogenia de la enfermedad 1627
1. Alteración genéticaHerencia 1627
2. Alteraciones neuroquímicas 1628
A. Neurotransmisores 1629
A.1. Dopamina 1629
A.2. NOR, serotonina y GABA 1630
A.3. Neuropéptidos 1630
A.4. Glutamato 1630
A.5. CCK 1631
B. Citocinas 1632
3. Alteraciones estructurales cerebrales 1632
Esquizofrenia y estrés 1636
5. Trastornos somatoformes 1639
1. Trastorno por somatización 1639
2. Trastorno de conversión, trastorno por dolor e hipocondría 1640
Hipocondría 1640
Trastorno de conversión 1640
Trastorno por dolor 1641

QUINTA PARTE

CAPÍTULO 32. EVALUACIÓN DEL ESTRÉS 1645

I. Evaluación clínica 1645
II. Evaluación biológica 1647
A. Mediadores biológicos 1647
A.1. Catecolaminas 1647
Factores que pueden modificar la determinación de catecolaminas 1650

Pág.

A.2. Corticoides 1651
a) en suero 1652
b) en orina 1652
c) en saliva 1652
Influencias medioambientales en los efectos del estrés mental sobre los niveles de cortisol y catecolaminas 1653
A.3. Serotonina 1654
A.4. Péptidos opioides 1654
A.5. Otras hormonas 1654
Dehidroepiandrosterona (DHEA) 1655
DHEA y sistema inmune 1656
17-KS-S 1658
Prolactina y GH 1659
Otros marcadores 1659
Pteridinas 1659
Quinurenina 1660
Sintasa del óxido nítrico(NOs) 1662
B. Valoración inmunológica 1662
B.1. Cuantificación de linfocitos 1663
B.2. Estudio funcional 1663
Estimulación con mitógenos (blastogénesis) 1663
Actividad de las células NK 1664
Título de anticuerpos de herpesvirus latente 1664
Tasa plasmática de inmunoglobulinas 1664
Tasa de interleucina 2 1665
C. Otras alteraciones biológicas en el estrés 1665
En sangre 1665
Cromogranina A 1665
Enzimas: Dopamina-β-hidroxilasa (DBH) 1665
Receptores 1665
En orina 1665
PH 1665
5-hidroxi-indolacético (5-HIAA) 1665
En saliva 1665
pH y volumen salivar 1665
Proteínas 1665
Proporción K/Na 1666
IgA 1666
α-amilasa 1666
III. Evaluación electrofisiológica 1667
A) Actividad electrodérmica 1667
B) Actividad eléctrica muscularElectromiograma 1668
C) Registro de la temperatura 1669
D) Registro de la actividad eléctrica cardíaca 1669
IV. Evaluación funcional 1669
A) Respuesta cardiovascular 1669

Pág.

1. Presión arterial ... 1670
2. Frecuencia cardíaca ... 1671
3. Volumen del pulso periférico ... 1671
4. Otros sistemas ... 1672
Factores a tener en cuenta en el estudio de la respuesta cardiovascular al estrés ... 1672
B) Respuesta respiratoria ... 1673

CAPÍTULO 33. REPERCUSIONES GLOBALES DEL ESTRÉS ... 1675

I. Repercusiones a nivel individual ... 1676
II. Repercusiones a nivel familiar ... 1677
III. Repercusiones a nivel laboral ... 1677
IV. Repercusiones a nivel a nivel social ... 1678

CAPÍTULO 34. TERAPÉUTICA DEL ESTRÉS ... 1681

I. Tratamiento desde el punto de vista psicológico ... 1681
1. Terapia corporal ... 1681
A. Técnicas de relajación ... 1681
B. Biofeedback ... 1683
2. Terapia cognitiva ... 1684
A. Terapia de reestructuración cognitiva ... 1685
B. Terapia de habilidades de afrontamiento ... 1685
C. Terapia de solución de problemas ... 1686
3. Terapia de modificación del comportamiento ... 1687
II. Tratamiento médico ... 1687
A. Alimentación ... 1687
B. Ejercicio físico ... 1690
C. Tratamiento farmacológico ... 1692
1. Fármacos ansiolíticos ... 1692
1.1. Benzodiazepinas (BZD) ... 1693
Receptores de las BZD ... 1693
Efectos secundarios, tolerancia y dependencia a BZD ... 1694
Benzodiazepinas y Neuroendocrinología ... 1695
Benzodiacepinas e inmunidad ... 1696
1.2. Azaspirodecanodionas ... 1697
1.3. Otros fármacos con acción ansiolítica ... 1697
1.3.1. Betabloqueantes ... 1697
1.3.2. Antidepresivos ... 1698
1.3.3. Otros ... 1698
2. Fármacos antidepresivos ... 1698
2.1. Inhibidores de la monoaminooxidasa-IMAO ... 1699
2.2. Antidepresores tricíclicos ... 1701
2.3. Antidepresores de segunda generación: inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina ... 1702

Pág.

2.4. Inhibidores de la recaptación de NOR y serotonina 1703
2.5. Otros antidepresivos 1704
Efectos de los antidepresivos sobre el eje HPA 1704
2.6. Otros antidepresivos 1705
Tratamiento de las manifestaciones psíquicas relacionadas con el estrés 1707
1. Reacción de ansiedad 1707
2. Tratamiento de las reacciones patológicas psiquiátricas 1707
Trastornos y síntomas somáticos 1709

Bibliografía 1711

PRIMERA PARTE

CAPÍTULO 1

GENERALIDADES

Basta leer algunos de los numerosos trabajos publicados sobre estrés para comprobar las diversas formas de definir o entender su significado. Generalmente todo el mundo entiende, en mayor o menor medida, lo que se quiere expresar al utilizar esta palabra que tan hondamente ha calado en el sentir general. "Estoy estresado" se oye muy frecuentemente, sobre todo, en ambientes laborales. Preguntado un grupo de personas de ambos sexos, escogidos al azar, sobre lo que entendían por estrés, se pudo constatar que, para la mayoría, el término "estrés" tenía unas connotaciones emocionales: sensación de ansiedad, de angustia, de nerviosismo, de agobio, de inquietud, de tensión o agitación interna... Como ejemplo se transcriben, literalmente, algunas de las respuestas expresadas:

Respuesta 1: "El estrés es un estado de ***ansiedad*** *producido por agentes que te rodean: trabajo, familia, en general por las exigencias impuestas por la sociedad (trabajar, estudiar mucho para poder tener más cosas o adquirir una posición social más alta); todo ello produce en el individuo un desconcierto en su estado psíquico (no estando conforme consigo mismo) que en muchos casos desencadena graves dolencias físicas".*

Respuesta 2: "Es una situación de ***desasosiego****. Muchas cosas a la vez, sentirse sobrepasado por cosas pendientes, es una especie de atosigamiento. Es estar continuamente pensando que hay muchas cosas por hacer y no estar el tiempo preciso en el tiempo oportuno.* ***Impotencia****,* ***nerviosismo****, querer abarcar más de lo que parece posible.* ***Excitación*** *por no estar satisfecho".*

Respuesta 3: "Alteración con diversas manifestaciones (trastornos físicos o psíquicos) que se produce en las personas cuando no se puede (no se sabe) hacer frente a un problema o situación determinados (puede ser puntual o prolongada

por acumulación). Creo que parte de una ***anomalía psíquica*** *que después se somatiza en algo físico".*

Respuesta 4: Una acumulación de ***tensiones****. Producidas por: a) el no poder llegar* ***mentalmente a todo****, estar aquí, pensando que tienes que estar allí, haciendo otra cosa o varias a la vez; b) el estar con el cuerpo siempre* ***alerta****, quiero decir que frecuentemente surgen situaciones que te desbordan, lo que produce en el cuerpo unas alteraciones que no siempre se consiguen dominar: palpitaciones, sudores, miedo, etc."*

Respuesta 5: "Es un estado de ***inquietud*** *y* ***nerviosismo*** *que te produce tristeza. Producido por los acontecimientos que te rodean, en tu entorno familiar o trabajo".*

Respuesta 6: "Por estrés entiendo una situación psicológica de descentre entre el yo interno y externo que genera ***tensiones*** *y* ***obsesiones****, las cuales a su vez actúan sobre el físico generando un aumento del nerviosismo y de una serie de parámetros aunque aparentemente no se note nada desde el exterior. Bueno, es algo más complejo".*

Respuesta 7: "Exceso de ***agitación*** *por la cantidad de problemas que te sientes incapaz de resolver; exceso de* ***angustia*** *y* ***tristeza****, falta de estímulos, de* ***miedos*** *etc."*

Como vemos, en líneas generales, estas contestaciones contienen los elementos básicos que estructuran el proceso de estrés.

Definición de estrés

La definición del estrés varía, como decíamos más arriba, de acuerdo con el autor consultado. La definición contenida en el libro "*Measuring Stress*" de Cohen, S; Kessler, RC y Gordon, LU (*Oxford University Press*, 1995) destaca por su sencillez y por estar muy en consonancia con mi percepción personal de lo que es el estrés; según estos autores el estrés es "*un proceso en el que las demandas ambientales comprometen o superan la capacidad adaptativa de un organismo, dando lugar a cambios biológicos y psicológicos que pueden situar a las personas en riesgo de enfermedad".*

Esta definición de estrés contiene los tres componentes básicos que configuran el mismo:

a) Acontecimientos ambientales o demandas. Serían los considerados agentes estresantes.

b) Una persona objeto de aquellos con capacidad para evaluarlos como dañinos, molestos, perjudiciales, lesivos o que suponen un reto o desafío: es la percepción de estrés.
c) Respuestas de tipo afectivo, conductual o biológico, que constituyen las denominadas respuestas de estrés.

Es decir, la secuencia que se establecería sería la siguiente:

Acontecimientos ⟶ Percepción ⟶ Respuestas

El estrés no sólo es producto de situaciones negativas, peligrosas, perjudiciales o que exijan un gran esfuerzo por parte del sujeto, como se indicaba al principio, y con las que habitualmente identificamos el estrés, sino que circunstancias consideradas como positivas o, en otro orden, que implican, por ejemplo, una actividad o una capacidad de decisión reducida, rutinaria, suponen una sobrecarga de los mecanismos de ajuste.

En la medida en que la persona ponga en marcha o no mecanismos adecuados de ajuste ante las demandas ambientales, tendrá lugar, o no, la adaptación a las mismas (Figura 1.1).

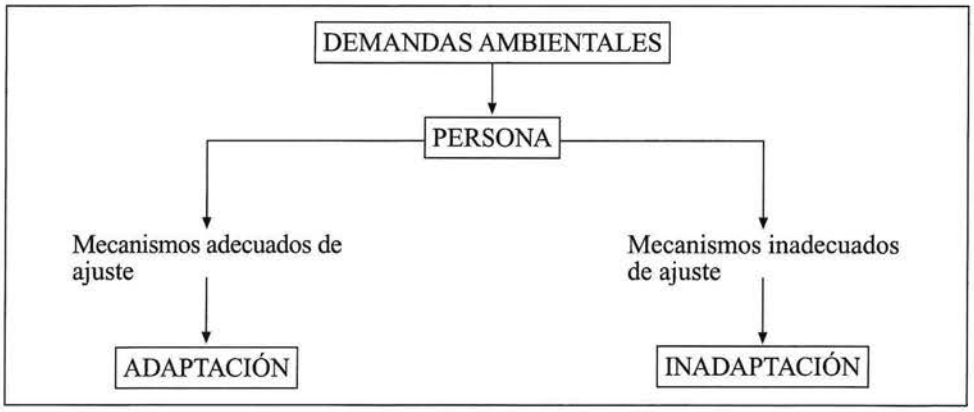


FIGURA 1.1

Como "**adaptación**" entendemos el conjunto de respuestas que tienen lugar en el organismo y que conllevan un repertorio de reacciones físicas y/o mentales en un intento de contrarrestar los efectos de los estresores.

Cuando se habla de estrés inevitablemente hay que citar los nombres de dos investigadores clásicos en este tema como son Cannon y Selye.

El primero establece que para superar situaciones generadoras de ansiedad el sujeto tiene dos alternativas: enfrentarse a la situación y luchar o huir de la misma. Cada una de estas situaciones se corresponde con reacciones fisiológicas del sistema nervioso neurovegetativo; así, la reacción de lucha se asocia a la actividad del sistema simpático, mientras que la de huída se asocia con el parasimpático.

Selye, que introduce el término *stress*, es el autor del clásico Síndrome General de Adaptación (SGA), consistente en un conjunto de procesos y de estados fisiológicos que sobrevienen como respuesta a diferentes estímulos o estresores. Según este autor, el SGA se caracteriza por tres fases sucesivas:

- *Fase de alarma*

Se caracteriza por una alerta general con modificaciones hemodinámicas. Los cambios fisiológicos que tienen lugar en el organismo son necesarios para satisfacer las demandas generadas por el agente estresor. En un primer momento existirían una serie de respuestas vegetativas como taquicardia, hipotonía muscular, disminución de la temperatura, hipotensión, anuria con hemoconcentración; seguida de un segundo momento que cursa con hipertensión, hiperglucemia, diuresis, hipertermia... Desde el punto de vista bioquímico se caracteriza por incremento de catecolaminas y cortisol. Si se supera esta fase se pasa a la segunda:

- *Fase de adaptación y resistencia*

El organismo se adapta al agente estresante habiendo movilizado sus recursos energéticos y habiéndose preparado para la acción, lo que permite luchar contra este agente estresante. Desaparecen los síntomas y las alteraciones bioquímicas. La secreción de corticosteroides está elevada pero se mantiene estable. Si el agente estresor se prolonga podemos entrar en la tercera fase:

- *Fase de agotamiento*

A esta fase se llega cuando el agente estresor es lo suficientemente severo y prolongado como para producir, por así decir, un vaciamiento de las defensas somáticas. La adenohipófisis y la corteza suprarrenal pierden su capacidad para segregar hormonas y el organismo no puede adaptarse ya al estrés. En esta fase, pues, la adaptación conseguida en la anterior desaparece, produciéndose alteraciones y síntomas similares a los de la primera fase, enfermedades e incluso puede evolucionar hasta la muerte si no cambia nada.

Algunos autores especialmente distinguidos por sus estudios sobre el estrés, como Lázarus, sostienen que si bien existe una respuesta fisiológica inespecífica a los estresores, la reacción emocional que se produce cuando se aprecia una situación como estresante es la que va a condicionar la respuesta de estrés.

Agentes estresores

Hace ya más de 60 años un médico, Adolf Meyer, fue, posiblemente, el primero en percibir, o al menos en dejar constancia por escrito, de que los acontecimientos de la vida podían repercutir sobre la salud, de tal forma que se llegó a proponer la inclusión, en la historia clínica, de un cuestionario que contemplase los aspectos de la vida ordinaria del paciente. Desde entonces son numerosos los estudios, en este sentido, que han tratado de poner de manifiesto las situaciones de la vida, de carácter ordinario (acontecimientos estresantes ordinarios – *hassler*) o extraordinario (acontecimientos vitales de Holmes y Rahe – *life events*), que pueden actuar como agentes estresantes. Existen numerosas escalas (como la citada de Holmes y Rahe) ampliamente utilizadas que determinan estos acontecimientos, la reactividad al estrés, etc.

De los agentes estresores probablemente el que más se ha estudiado es el laboral, por las implicaciones que conllevan los elementos o situaciones que afectan negativamente al individuo, o al grupo en su conjunto, y que no sólo pueden repercutir en la salud y bienestar de las personas, sino tener una influencia negativa sobre otras variables importantes desde el punto de vista de las organizaciones como son el absentismo laboral, el rendimiento, la productividad, etc., con los consiguientes costes económicos. Posiblemente sea dicha repercusión económica lo que motive, normalmente, el interés por estudiar, prevenir o tratar el estrés laboral.

Pero para el profesional de la salud lo que realmente debe ser motivo de interés y preocupación es la repercusión en la salud, orgánica y/o psíquica, de las personas. Para médicos y psicólogos, pues, la preocupación por el estudio del estrés debe tener como finalidad: 1) identificación y tratamiento de los posibles efectos nocivos del estrés sobre el organismo y 2) tratar de prevenir los efectos sobre la salud y el bienestar de las personas del mismo, bien por la aplicación de métodos dirigidos a las situaciones estresantes (como, por ejemplo, los que se pueden aplicar en el ámbito laboral), o mediante métodos de manejo de estrés y/o de relajación que son de aplicación a la persona de forma individual, puesto que tratar de "prevenir" muchas situaciones estresantes resulta una quimera ya que forman parte de la vida misma.

Situaciones generadoras de estrés

El estrés puede tener, en la vida ordinaria de las personas, un carácter agudo o crónico/sostenido. Dentro del primero consideramos los acontecimientos aislados, puntuales, que son de breve duración, como pueden ser los constitutivos de la escala de acontecimientos vitales de Holmes-Rahe; muchos de estos son origen del síndrome de estrés postraumático. Los de carácter crónico son situaciones muy continuadas que pueden durar incluso años.

Los factores de estrés podemos encuadrarlos en cuatro categorías, que se pueden aplicar a todas las personas ya que conforman el entorno normal de las mismas. Son: 1) familiar, 2) laboral, 3) social y 4) personal. En cada uno de estos grupos se pueden dar situaciones de estrés agudo o de estrés sostenido. Y es frecuente que en la misma persona se mezclen circunstancias pertenecientes a cada uno de estos grupos. En un estudio realizado en 1995 con **151** trabajadores de la función pública, de ambos sexos, se constató que **96** reconocían pasar por circunstancias de tensión, según un amplio abanico de situaciones (Tabla 1.I).

Estos datos no son sino una evidencia de la realidad: las personas muchas veces vivimos situaciones de tensión en varios aspectos de nuestra vida que se solapan entre sí, de tal forma que si atendemos únicamente un solo aspecto, por ejemplo el laboral, podemos llegar a conclusiones inexactas al dar por sentado que las manifestaciones psicológicas o somáticas experimentadas son exclusivamente debidas a los condicionantes laborales, cuando, en realidad, la tensión laboral se mezcla con otras tensiones del ámbito familiar, social, etc., siendo sus efectos la resultante final de un estrés por múltiples situaciones.

En definitiva, las personas constituimos un "todo"; es decir, somos individuos con unas determinadas peculiaridades de personalidad y maneras de ser que nos movemos, a grandes rasgos, dentro de una estructura familiar, social y laboral. Aunque desde el punto de vista de la investigación y de la prevención sea lógico tratar de delimitar aquellas situaciones concretas que puedan incidir en el malestar o sufrimiento de las personas (lo que resulta especialmente importante en el campo estrictamente laboral), el profesional de la salud que tiene como misión fundamental tratar de mantener el bienestar tanto físico como psíquico de las personas, debe tomar en consideración la interacción que puede darse entre los factores anteriormente apuntados.

De los resultados antes expuestos concluimos también que los dos factores de estrés que más frecuentemente podemos encontrar son el laboral y el familiar.

TABLA 1.I

A. Con un factor de estrés: 43 personas (44,7%)

FACTOR	Nº PERSONAS	% DEL TOTAL	% PARCIAL
Laboral	17	17,7	39,5
Familiar	13	13,5	30,2
Social	7	7,29	16,2
Personal	6	6,25	13,9

B. Con dos o más factores de estrés: 53 personas (65,3%)

FACTOR	Nº PERSONAS %	DEL TOTAL	% PARCIAL
LAB+PER	11	11,4	20,7
LAB+FAM	9	9,3	16,9
FAM+PER	8	8,3	15
PER+SOC	5	5,2	9,4
LAB+SOC	4	4,1	7,5
LAB+PER+SOC	4	4,1	7,5
LAB+FAM+PER	2	2	3,7
LAB+FAM+SOC	3	3,1	5,6
FAM+PER+SOC	3	3,1	5,6
LAB+FAM+PER+SOC	4	4,1	7,5

Dentro de cada uno de estos factores podemos distinguir diversas circunstancias generadoras de estrés. Las que se enumeran a continuación configuran un cuadro de situaciones captadas, en su mayor parte, a través de la experiencia clínica diaria, por lo que, de alguna forma, se podría decir que cada una de las mismas lleva "nombre y apellido".

A. Entorno personal

Dentro de este apartado hay que resaltar dos aspectos: rasgos de personalidad y situaciones que consideramos más propiamente personales. Respecto a los primeros son conocidos algunos rasgos que, por sí mismos, hacen a las personas más vulnerables al estrés, como son:

- inseguridad
- baja autoestima

- impaciencia
- fuerte tendencia a la competitividad
- personalidad hostil o agresiva
- hipocondría
- meticulosidad y perfeccionismo
- autoexigencia
- introversión
- pesimismo
- ansiedad

En cuanto a las situaciones o experiencias propiamente personales, podemos incluir:

- Problemas frecuentes de salud: molestias, enfermedades diversas, que afectan al estado general de la persona y que se constituyen, por sí mismos, como elementos estresantes; a esto se suma el estrés añadido que habitualmente acompaña a la enfermedad, a saber: consultas médicas diversas, realización de pruebas complementarias (análisis, radiografías, etc.); tratamientos médicos o quirúrgicos que implican, muchas veces, tiempos de espera, etc.
- Situación económica habitual difícil.
- Solteras/solteros, que añoran una relación de pareja de la que carecen.
- La menstruación.
- La menopausia.
- Necesidad de modificar de forma permanente determinados hábitos o formas de vida (consecuencia de una enfermedad u otra circunstancia como puede ser importantes pérdidas económicas).
- Frustraciones generadas por la imposibilidad de satisfacer necesidades, lograr anhelos o por la insatisfacción con lo ya obtenido.
- Tener que dedicarse a otros (hijos, pareja, padres...) sacrificando actividades de tipo profesional, de ocio...).

B. Entorno familiar

Es uno de los factores más significativos como agente causal de estrés, por la carga emocional que suelen implicar los problemas familiares. Comparativamente con los hombres, incide con mayor frecuencia en las mujeres que trabajan ya que, normalmente, están más implicadas en las tareas del hogar, en el cuidado y atención a los hijos, etc. teniendo que compaginarlo con las responsabilidades laborales. Es decir, el doble papel que asumen las mujeres aumenta de forma clara su vulnerabilidad al estrés.

Algunas situaciones frecuentes de estrés familiar son:

- Relación de pareja no satisfactoria por problemas sexuales y/o de convivencia
- Problemas de salud de la pareja; enfermedad física o psíquica.
- Hijos con trastornos de adaptación y/o conducta; enfermedades de los hijos. Hijos sin trabajo estable.
- Ambiente familiar alterado frecuentemente por ruido derivado de TV, radio, etc. Por una relación no adecuada de los hijos entre sí. Cónyuge que traslada regularmente a la familia sus problemas laborales o de otra índole.
- Problemas de otros familiares: tener que atender a un familiar cercano (padres, etc.) porque requiere cuidados especiales: inválido, demenciado, etc., en particular si a esta circunstancia se añade el hecho, no infrecuente, de que otros familiares cercanos eluden su responsabilidad en estas situaciones o bien se trata de hija/o única/o. (Esta circunstancia configura el denominado Síndrome del Cuidador aplicable asimismo a los profesionales de la salud dedicados al cuidado de enfermos crónicos). Familiar cercano que padece enfermedad incurable. Familiar cercano con serios problemas de tipo económico. Problemas de relación personal con algún familiar. Dolor y pena excesiva por la muerte de un familiar muy querido.

C. Entorno social

El tercer factor generador de estrés es el relativo a los aspectos que llamaremos sociales, en el que podemos englobar situaciones de diversa índole, algunas de ellas inherentes al estilo de vida de las grandes ciudades que presentan, por sí mismas, características muy específicas como factor de tensión:

- Vivir en una zona ruidosa y contaminada (tráfico, polígono industrial cercano, locales comerciales o de ocio situados en el edificio de la vivienda) o tener vecinos ruidosos que alteran con frecuencia la tranquilidad o el descanso nocturno.
- Vivir en un barrio con riesgo alto de actos delictivos, tráfico o consumo de drogas, atentados terroristas, de actos de gamberrismo; o estar próximo a zonas conflictivas
- Condiciones de la ciudad en que se vive: tráfico intenso con atascos frecuentes, especialmente en los desplazamientos al centro de trabajo. Dificultades habituales para encontrar aparcamiento. Deficiente funcionamiento de los medios de transporte público especialmente los utilizados para el desplazamiento al centro de trabajo.
- Funcionamiento inadecuado de las Administraciones Públicas en materia de Sanidad (listas de espera, repercusión económica por tener que resolver privadamente las deficiencias sanitarias, etc.).

- Haber sufrido uno mismo, o familiares cercanos, atracos o hechos delictivos, sobre todo si han sido repetitivos.
- Amigos con problemas de tipo económico, en paro, derivados del juego (ludopatía) o con adicción a drogas.
- Exceso de normas y/o imposiciones legales.
- Exceso de noticias malas, desagradables o preocupantes.
- Responsabilidades en organizaciones de tipo sindical, social, etc.
- Relacionarse con personas portadoras o enfermos de SIDA.
- Estar implicado en procesos judiciales

D. Entorno laboral

Evidentemente es el mejor y más estudiado; motivo de intensa preocupación tanto para trabajadores como para la propia organización por las repercusiones que tiene no sólo para la salud y el bienestar de las personas sino por motivos de productividad y rentabilidad económica y que afecta prácticamente a todas las categorías profesionales. En la Unión Europea, el estrés relacionado con el trabajo es el segundo problema de salud más común, después de los trastornos musculoesqueléticos. Se ha calculado que el estrés laboral en Europa supone un coste económico anual en torno a los 20.000 millones de euros, mientras que en Estados Unidos la repercusión económica del estrés, que incluye los costes del absentismo laboral, de la disminución de la productividad, de las indemnizaciones desembolsadas, de las primas de los seguros y del gasto médico, se ha cifrado en alrededor de 150.000 millones de dólares anuales.

En un estudio sobre las condiciones de trabajo realizado en 1991-92 por la Fundación Europea para la Mejora de las Condiciones de Vida y de Trabajo en los Estados miembros que por entonces formaban parte de la Unión Europea, se constató que un 30% de la población consideraba que el trabajo suponía un riesgo para la salud, que había 23 millones de personas que trabajaban de noche más del 25% del total de horas trabajadas, que una de cada tres consideraba que su trabajo era monótono y repetitivo, que uno de cada cinco varones y una de cada seis mujeres tenían un trabajo sometido a la presión de tiempo constante y que uno de cada cuatro tenía un trabajo que le exigía adoptar una postura forzada o dolorosa o bien soportaba una fuerte carga física durante más del 50% de la jornada laboral.

La Segunda Encuesta Europea, realizada por la Fundación Europea para la Mejora de las Condiciones de Vida y de Trabajo (1996), pone de manifiesto que uno de cada cuatro empleados se siente estresado en el trabajo, uno sobre cinco se siente fatigado de forma continua y uno de cada ocho sufre de dolor de cabeza. Las

encuestas europeas sobre condiciones de trabajo muestran que entre el 9 y el 12% de los varones, y entre el 9 y el 11% de las mujeres de los Estados miembros de la Unión Europea, están expuestos a un elevado estrés en el trabajo la mayor parte de su jornada laboral. Alemania, Grecia y Países Bajos son citados como países con altas puntuaciones de estrés laboral, mientras que Italia y Portugal serían los de menor puntuación. En la Tercera Encuesta Europea sobre condiciones de trabajo realizada en el año 2000 se informa que los niveles de estrés en el trabajo se mantienen (28%) respecto de la encuesta anterior y que está muy asociado con algunas características de la organización del trabajo, como son el trabajo repetitivo y un ritmo muy elevado de trabajo.

Diversas encuestas estadísticas sobre las condiciones de trabajo realizadas por la Fundación Europea para la Mejora de las Condiciones de Vida y de Trabajo, así como por diversos Estados miembros ponen de manifiesto que tanto la intensidad como la autonomía en el trabajo están aumentando en todos los Estados miembros: los trabajadores realizan su trabajo con mayor rapidez, teniendo que cumplir plazos más ajustados, sin que el incremento de autonomía pueda compensar la mayor intensidad del trabajo. Esto implica que un mayor número de trabajadores trabaja bajo una presión alta.

Según la V Encuesta Nacional de Condiciones de Trabajo (INSHT) desarrollada en el año 2003, un 5,3% de los trabajadores presentó síntomas compatibles con el estrés, porcentaje prácticamente similar al 5% consignado en la IV Encuesta Nacional del año 1999. Por sector de actividad, el mayor porcentaje de trabajadores con síntomas de estrés correspondió al sector Servicios (6,6%), seguido del sector Industria (4,5%) y de la Construcción (1,2%). Y respecto a la rama de actividad, las más afectadas fueron: Administración/Banca (6,5%), Servicios Sociales (6,5%) y Otros Servicios (7,8%). Del análisis de la relación entre síntomas compatibles con estrés y factores laborales hay que consignar una mayor proporción de trabajadores con síntomas de estrés bajo determinadas condiciones de trabajo: a) con un nivel de atención alto durante más de la mitad de la jornada laboral (6,7% vs 3,6% de no expuestos a estos niveles de atención; b) con un ritmo de trabajo elevado durante más de la mitad de la jornada laboral (8,3% vs 3,9% de no expuestos a ese mismo ritmo); c) con tareas muy repetitivas durante un período superior a la mitad de la jornada (7,5% vs 4,8% de las tareas sin dicha característica); d) con horario a turnos (7,3% vs 5,4 sin este tipo de horario). Respecto a otras variables extralaborales evaluadas, el estrés resultó ser más frecuente: en los trabajadores con edades comprendidas entre los 25-50 años; en el sexo femenino (7,4% vs 4,6% en los hombres); entre los que tenían a su cargo hijos menores de 18 años, si bien la diferencia respecto a los que no cumplían dicho requisito resultó discretamente superior (6,2% vs 5,2%); y en los que empleaban más tiempo para desplazarse al trabajo (8,7% vs 5,2% de los que tardaban menos).

La Organización Internacional del Trabajo (OIT) considera el estrés laboral como una enfermedad peligrosa para las economías de los países industrializados y en vías de desarrollo. Al afectar a la salud física y mental de los trabajadores, hace que se resienta la productividad. También sostiene que las empresas que llevan a cabo programas para hacer frente al estrés y reorganizar adecuadamente el ambiente de trabajo, en función de las aptitudes y aspiraciones humanas, pueden ser más competitivas.

Se ha dicho que los factores laborales no afectan a todos por igual, lo que sugiere un factor de vulnerabilidad. No obstante, parece que, cuando los factores psicosociales son intensos, este factor de vulnerabilidad resulta de menor importancia.

Clasificación de las formas de trabajo más estresantes

Aunque las causas de estrés laboral son amplias y diversas (como veremos más adelante) resulta interesante la clasificación que hace el Prof. Alonso-Fernández de las formas de trabajo más estresantes así como de las categorías profesionales más representativas de las mismas:

- **Estrés de la competitividad**: en empresarios y directivos.
- **Estrés de la creatividad**: propio de escritores, artistas e investigadores.
- **Estrés de la responsabilidad**: de médicos y controladores aéreos.
- **Estrés relacional**: que afecta a trabajadores que se ven obligados al contacto directo y continuado con las personas, como son profesores, funcionarios y vendedores; a este grupo podemos añadir sin duda alguna el grupo sanitario que representan los profesionales de la enfermería.
- **Estrés de la prisa**: propio de los periodistas.
- **Estrés de la expectativa**: en los servidores del orden.
- **Estrés del miedo**: que tiene lugar en los trabajos en minas, industrias químicas, centrales nucleares y prisiones, y en las fuerzas del orden.
- **Estrés del aburrimiento**: propio de trabajos parcelarios y monótonos

Sin embargo, parece evidente que, en algunas categorías profesionales, se pueden solapar estas formas de estrés como sucede, por ejemplo, con los profesionales de la salud (personal médico y de enfermería), en que además de la responsabilidad existe un factor relacional y, según qué circunstancia, el de las prisas (como ocurre con el personal de los servicios de Urgencias).

Modelos de estrés laboral

Han sido descritos diversos modelos de estrés que tratan de integrar factores individuales y ambientales en un esquema de trabajo y determinar cómo se genera el mismo. Los componentes básicos del estrés laboral (según el modelo de estrés laboral de French y Kahn, 1962, recogido por Peiró Silla, JM en "Desencadenantes del Estrés Laboral". Eudema. 1992) vienen marcados por:

1. Las características del contenido objetivo del trabajo (contexto físico y social).
2. La experiencia subjetiva del trabajador.
3. Las respuestas emocionales, de comportamiento y fisiológicas ante el estrés.
4. Los efectos a largo plazo sobre la salud del individuo.

La investigación moderna del estrés se basa en dos enfoques distintos:

- **El primero**, que predomina en la investigación americana, pone el énfasis en la reacción individual del trabajador al estrés y la forma como lo maneja. Se basa en la idea de que el individuo reacciona con el fin de restablecer el equilibrio tras un estrés externo. De esta manera, estrés y agentes estresantes son considerados como factores individuales, dependiendo de la sensibilidad o vulnerabilidad individual o de la capacidad o incapacidad de la persona para manejar el estrés. Los factores relacionados con la organización quedarían en un segundo plano.

- **El segundo** pone el acento en el contenido del trabajo, la ergonomía, el ritmo y el dominio del trabajo, y sobre todo en la interacción entre las exigencias del trabajo y la libertad individual otorgada al asalariado para decidir la forma de manejar estas exigencias.

I. Modelo de estrés laboral de la NIOSH

Según el modelo de estrés laboral adoptado por los investigadores del *National Institute for Occupational Safety and Health* (NIOSH), los factores psicosociales relacionados con el trabajo (estresores) interactuando con factores personales y factores contextuales (moderadores) originan reacciones de estrés que incluyen respuestas psicológicas (insatisfacción en el trabajo y depresión), de comportamiento (comer o beber en exceso, fumar, uso de drogas, accidentes) y físicas (aumento de la presión arterial y de la frecuencia cardíaca) que pueden influir negativamente en la salud y ser constitutivas de enfermedad (Figura 1.2).

Ya que las respuestas son normalmente agudas y transitorias, la salud puede ser restaurada haciendo pausas en el trabajo, descansando, durmiendo o con otros procedimientos adecuados. Pero cuando se está expuesto a un estresor intenso durante largos períodos de tiempo, la respuesta de estrés se incrementa lo que dificulta la recuperación de la salud. Esta situación se denomina "acumulación de fatiga" y, cuando persiste durante mucho tiempo, puede producir cambios irreversibles que pueden conducir al desarrollo de enfermedad vascular. En combinación con otros factores puede conducir a enfermedad coronaria o a un ictus.

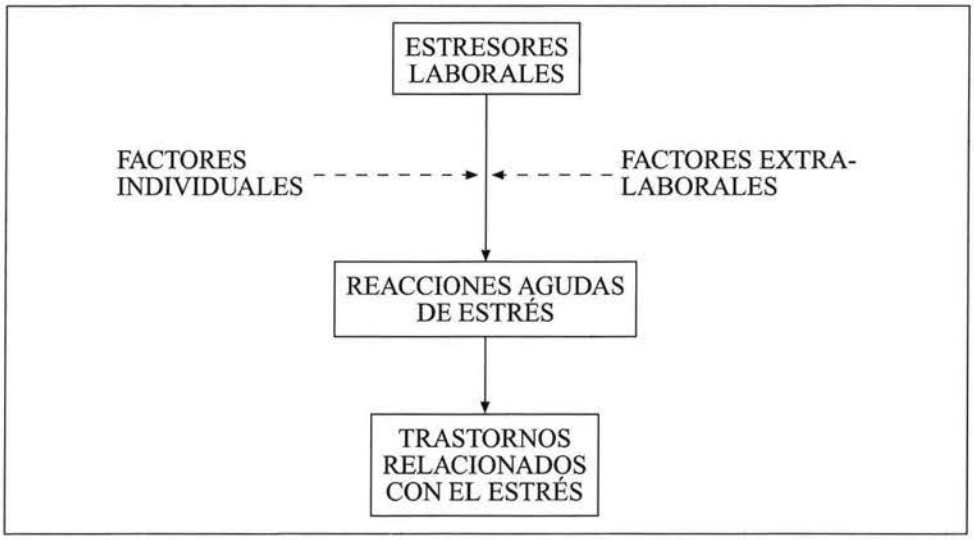


FIGURA 1.2. Variables que integran el modelo de estrés ocupacional del NIOSH.

De acuerdo con este modelo de estrés laboral, la secuencia conducente a enfermedad isquémica cardíaca sería la expuesta en la Figura 1.3.

II. Modelo de Karasek

El modelo dominante en la investigación sobre estrés laboral de los últimos años es el modelo de Robert Karasek de demandas/control, basado en las características psicosociales del trabajo; es decir, en las demandas psicológicas que plantea el trabajo y el nivel de control sobre éstas: a) las demandas psicológicas del trabajo hacen referencia principalmente al volumen de trabajo en relación con el tiempo disponible para su realización y a las interrupciones ocasionales que obligan a su suspensión y reanudación posterior (hay que tener en cuenta, asimismo, las exigencias emocionales y la exigencia psicológica de

esconder las propias emociones); b) el control sobre el trabajo incluye dos componentes: el primero hace referencia a las oportunidades para desarrollar capacidades propias, es decir, conseguir las aptitudes suficientes para efectuar las tareas laborales y realizar un trabajo que se adapte a nuestro saber hacer); el segundo, se refiere a la autonomía en el trabajo, es decir, a la posibilidad de decidir sobre la propia tarea y sobre las de la unidad o departamento, incluyendo el control sobre las pausas y el ritmo de trabajo. La ausencia del control en el trabajo implica un riesgo para la salud y, en este sentido, de las dos variables de este modelo de estrés es la más importante. Esta combinación se encuentra con mayor frecuencia en las posiciones laborales más bajas (por ejemplo, trabajos en cadena o de baja cualificación relacionados con clientes). Este modelo predice el riesgo de enfermedades relacionadas con el estrés y los correlatos de comportamiento activo/pasivo de los puestos de trabajo.

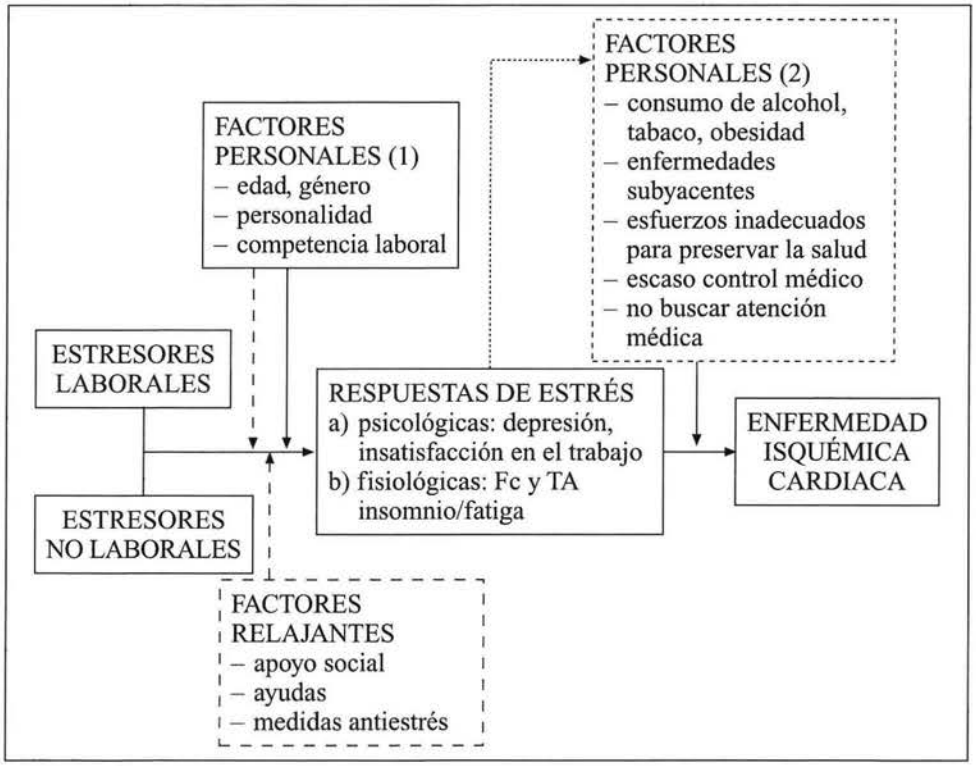


FIGURA 1.3. Esquema que muestra la relación entre factores de estrés (laborales y extralaborales), factores relajantes y enfermedad isquémica del corazón. Las flechas con trazo discontinuo indican factores relajantes, las flechas con trazo grueso señalan factores estresantes y la flecha con trazo punteado fino indica un factor parcialmente relacionado (Modificado de Wada, O, 2002, citado por Nishimura, S. JMAJ 47(5): 216-221, 2004).

El modelo de Karasek se concreta en cuatro combinaciones (Figura 1.4):

1. Puesto con **fuertes exigencias** y **gran dominio** son generalmente empleos estimulantes e interesantes; los empleados pueden utilizar, con toda tranquilidad, sus competencias y decidir personalmente las soluciones de los problemas. El estrés que soportan es alto pero a menudo es percibido como positivo. Tiene efectos sobre el aprendizaje y el crecimiento. Diversos estudios han puesto de manifiesto que los trabajadores con estas características son más activos en el ocio y en la actividad política.

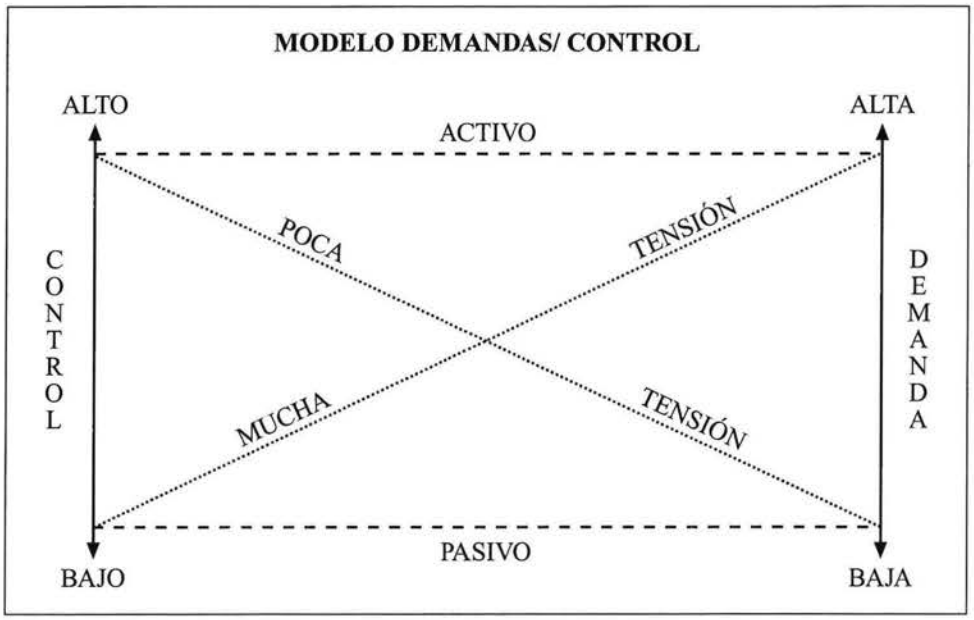


FIGURA 1.4

2. Puestos con **poca exigencia** y que precisan **poco control**; se caracterizan por ser de carácter monótono y repetitivo; las personas con este tipo de tarea corren un elevado riesgo de incapacidad "adquirida". Es decir, las situaciones de poca exigencia y escaso control provocan un entorno de trabajo muy poco motivador que conduce a un "aprendizaje negativo" o pérdida de capacidades adquiridas anteriormente. Según parece, las personas que trabajan en estas condiciones laborales se distancian de las actividades de ocio y de las actividades políticas. En definitiva son trabajos pasivos.
3. Puestos con **pocas exigencias** pero que permiten **mucha influencia o control**.
4. Puestos con **mucha exigencia** pero que permiten **poco control**. Son puestos que causan estrés negativo con riesgo de enfermedad.

Las ventajas de este modelo son que permite prever las condiciones de trabajo más penosas sobre el plano psicológico, por lo que resulta muy útil para prevenir el estrés; pero tiene en su contra que no permite establecer las causas de ese estrés.

Este modelo de demanda/control ha sido completado con una tercera dimensión que es el apoyo social en el trabajo, introducido por Johnson JV & Hall E (1998). Según esto, los puestos de trabajo con grandes exigencias, escaso control y muy poco apoyo social son los que mayor riesgo de enfermedad presentan. Por otra parte, el apoyo social modifica los efectos de la alta tensión en el trabajo de tal forma que situaciones de bajo apoyo social como sucede, por ejemplo, en trabajos en condiciones de aislamiento, incidirían incrementando los efectos de la alta tensión, y viceversa. Asimismo, un bajo nivel de apoyo social constituye un factor de riesgo independiente. (*El apoyo social hace referencia al clima social en el lugar de trabajo en relación tanto con los compañeros, como con los superiores. Tiene dos componentes: un componente cuantitativo, que hace referencia a las relaciones sociales que el trabajo implica en términos cuantitativos; y un componente instrumental, que hace referencia al grado de ayuda con que contamos por parte de los compañeros y jefes para poder sacar el trabajo adelante. El apoyo social puede influir de forma directa y positiva sobre la salud y el bienestar del trabajador en la medida en que contribuye a satisfacer determinadas necesidades humanas, como son la seguridad, el contacto social, la estima, el afecto, etc. También puede reducir de forma directa los niveles de estrés laboral y reducir el impacto del estrés laboral sobre la salud).*

En cualquier caso, aplicando el modelo de Karasek los trabajos han sido divididos en cuatro categorías, que se diferencian por el grado de control y la exigencia de la tarea:

1. Trabajos pasivos, que tienen las características fijadas en el epígrafe 2. Es decir, son trabajos de intensidad reducida con poca influencia en el ritmo y organización del trabajo. Corresponden fundamentalmente a trabajadores manuales no especializados [administrativos, contables, personal de servicios de bajo nivel (conserjes, bedeles, etc.), vigilantes, porteros].

2. Trabajos activos, con las características descritas en el epígrafe 1. Los trabajos con estas peculiaridades son los desarrollados por todos los directivos y mandos intermedios, así como por los profesionales científicos e intelectuales (abogados, jueces, ingenieros, directivos, periodistas, médicos).

3. Trabajos de poca tensión (epígrafe 3) que son más frecuentes en los trabajadores del área administrativa y de los servicios, en que existe un bajo nivel de exigencia y mucho control sobre el entorno de trabajo (empleados de

reparaciones e instalaciones, profesores de universidad, científicos, personas que trabajan con herramientas de precisión).

4. Trabajos de mucha tensión (epígrafe 4), que se caracterizan por mucha exigencia y escaso control. Los trabajos en los que se dan estas circunstancias son los de los trabajadores manuales especializados, trabajadores del sector de transporte, la restauración, la metalurgia y los trabajadores jóvenes (montadores, cortadores, manipuladores de cargas), camareros, cocineros, trabajadoras del textil, operadoras telefónicas, trabajos de oficina con tareas automatizadas, conductores de autobús urbano). Los trabajos que llevan aparejada mucha tensión provocan estrés.

Utilidad clínica del modelo de Karasek

El modelo de demandas/control se ha mostrado útil en relación con: 1) Enfermedad cardiovascular (ECV), si bien parece mejor factor de predicción de ECV en trabajadores manuales que en trabajadores no manuales. 2) Trastornos psicológicos aunque parece existir una cierta diferenciación según la dimensión del modelo que consideremos: así, las demandas psicológicas estarían más relacionadas con el agotamiento y el ritmo acelerado más propios de directivos y profesionales, mientras que las escasas posibilidades para la toma de decisiones estarían en mayor relación con la depresión y pérdida de autoestima. 3) Trastornos musculoesqueléticos, sobre todo de las extremidades superiores.

El estrés laboral según el modelo de demandas/control como factor de riesgo cardiovascular

Diversos estudios han evidenciado una asociación entre el estrés laboral, valorado según el modelo de demandas/control, y un mayor riesgo de enfermedad coronaria: A) Johnson, JV et al. (1988), en un estudio transversal con 13.779 trabajadores suecos de ambos sexos, informan de una mayor prevalencia de enfermedad coronaria en relación con un alto nivel de demandas, un bajo control y un bajo soporte social. B) Bosma, H et al. (1998), en un estudio prospectivo realizado en Inglaterra (estudio Whitehall II) con una cohorte de 10.308 funcionarios civiles de ambos sexos, pusieron de manifiesto una asociación entre un bajo nivel de control y nueva enfermedad coronaria. C) Kuper, H et al. (2003), en un estudio ampliado del Whitehall II, muestran que la combinación de altas demandas y bajo control se asociaron con un mayor riesgo de enfermedad coronaria. D) Uchiyama, S et al. (2005), en un estudio prospectivo con 1.615 participantes de ambos sexos, muestran que los trabajos activos y con elevado

estrés se asocian con un riesgo incrementado de enfermedad coronaria en trabajadores hipertensos tratados médicamente.

Otros estudios de revisión han mostrado una clara relación entre el modelo de estrés laboral de demandas/control y un mayor riesgo de enfermedad coronaria. Así, en una revisión efectuada por Schnall, PL et al. (1994) se informa que en siete de 12 estudios de cohorte la relación entre estrés laboral y enfermedad coronaria fue positiva; en los cuatro estudios caso-control considerados la asociación fue, asimismo, positiva; de cinco estudios transversales, sólo dos mostraron una relación positiva y, finalmente, en los cuatro estudios que analizaron la relación entre los síntomas de enfermedad coronaria y el modelo de Karasek la relación fue también positiva. Otra revisión de estudios efectuada por Hemingway, H & Marmot, M (1999) muestra una relación entre características psicosociales del trabajo y enfermedad coronaria en seis de diez estudios de cohorte con población sana y en uno de dos estudios los factores psicosociales en el trabajo constituyeron un factor pronóstico en los enfermos coronarios. Belkic, KL et al. (2004), en una revisión de 17 estudios longitudinales, 9 estudios caso-control y 8 estudios transversales, encuentran una relación significativamente positiva en ocho, seis y cuatro de los estudios, respectivamente; en tres de los estudios longitudinales la relación hallada fue positiva pero sin carácter significativo. Para los hombres la evidencia fue más fuerte que para las mujeres. Finalmente, Netterstrom, B & Kristensen, TS (2005) analizaron 35 estudios, dieciocho de cohorte y diecisiete caso-control, de los que diecinueve habían utilizado el modelo de estrés laboral de Karasek y seis, el de Siegrist. Del total de estudios, veintinueve fueron considerados de calidad satisfactoria y de ellos, diecinueve mostraron una asociación positiva entre los factores psicosociales en el trabajo y la enfermedad coronaria. Once de los 19 estudios que siguieron el modelo de Karasek mostraron una clara asociación entre estrés laboral y enfermedad coronaria, en tres la relación fue parcial y en cinco no se encontró ninguna relación. Curiosamente, los 11 estudios positivos fueron realizados en Inglaterra, Suecia, la República Checa y Dinamarca, en tanto que los cinco estudios negativos se realizaron en EE.UU. Los seis estudios que utilizaron el modelo de estrés de esfuerzo/recompensa mostraron una relación positiva con un mayor riesgo de enfermedad coronaria.

Si analizamos la relación entre estrés laboral e infarto de miocardio, algunos estudios muestran una relación positiva entre ambas variables. Hammar, N et al. (1998) investigaron la asociación entre estrés laboral, según el modelo de Karasek, en un estudio poblacional caso-control. La base del estudio abarcó a empleados de ambos sexos de cinco condados suecos durante los años 1976-84. Los resultados mostraron una incidencia creciente del infarto del miocardio para los hombres y las mujeres en las ocupaciones caracterizadas por baja capacidad de decisión. Para los

hombres este aumento observado fue como consecuencia de la combinación de las altas demandas psicológicas (alta tensión del trabajo) con un bajo apoyo social en el trabajo. Theorell, T et al. (1998), que investigaron el papel de la capacidad de decisión y de la tensión en el trabajo en la etiología del primer infarto de miocardio en trabajadores suecos del sexo masculino de edades comprendidas entre los 45 años y los 64 años, ponen de manifiesto que ambos factores son importantes indicadores de riesgo en los obreros con menos de 55 años de edad. Malinauskiene, V et al. (2005), en un estudio caso-control con 203 trabajadores lituanos del sexo masculino diagnosticados entre 2001-2002 del primer infarto del miocardio, encuentran que la baja demanda en el trabajo, más bien que la alta demanda laboral, demostró ser un factor de riesgo de infarto de miocardio para hombres entre los 25 años y los 64 años; incluso los empleados en trabajos pasivos (bajo control-baja demanda) fueron los que tenían el riesgo mayor. Estos resultados son claramente contradictorios con los obtenidos en los países occidentales. Moller, J et al. (2006) en un estudio transversal caso-control con 1.318 participantes, dentro del estudio SHEEP (*Stockholm Heart Epidemiology Program*), diseñado para evaluar si el estrés laboral implica mayor riesgo de infarto de miocardio y si este efecto es la consecuencia de estrés agudo o de la acumulación de estrés a lo largo de los meses, ponen de manifiesto los efectos desencadenantes de infarto de miocardio de situaciones súbitas, de aumento de la carga de trabajo a corto plazo o de competición en el trabajo. Estar sometidos a una fuerte presión en el trabajo con plazos fijos supuso un aumento de seis veces del riesgo de infarto de miocardio en las 24 horas siguientes. Sin embargo, no se encontró ninguna prueba que permitiera apoyar la hipótesis de un cúmulo de eventos estresantes a lo largo de un año como factor desencadenante de infarto de miocardio. La conclusión de este estudio es que eventos estresantes específicos relacionados con el trabajo parecen ser desencadenantes potenciales de infarto de miocardio.

Recientemente se han publicado los resultados del estudio JACE (Estudio de estrés laboral, absentismo y enfermedad coronaria en Europa), un estudio multicentro, prospectivo, con una cohorte de 21.111 participantes del sexo masculino y de mediana edad pertenecientes a cuatro países europeos (Bélgica, Francia, España y Suecia). Utilizando el modelo de demandas/control de Karasek, este estudio concluye que dicho modelo de estrés laboral constituye un factor de predicción independiente de eventos coronarios agudos y que las demandas psicológicas juegan un importante papel (Kornitzer, M et al., 2006).

Otro enfoque en el estudio de la relación estrés laboral/enfermedad cardiovascular ha consistido en la búsqueda de vínculos entre diversos factores de riesgo coronario y variables psicosociales en el trabajo. En este sentido, muchos han sido también los trabajos de investigación realizados que han mostrado, a su vez, resultados discordantes.

El estrés en el trabajo ha sido relacionado positivamente con: a) aumento de la presión arterial en hombres (Pieper, C et al., 1989; Kawakami, N et al., 1998; Niedhammer, I et al., 1998; Tsutsumi, A et al., 2001; Su, CT et al., 2001; Cesana, G et al., 2003; Bishop, GD et al., 2003) y en mujeres (Alfredsson, L et al., 2002); b) aumento de colesterol sérico total en hombres (Pieper, C et al., 1989; Niedhammer, I et al., 1998; Alfredsson, L et al., 2002; Tsutsumi, A et al., 2003) y en mujeres (Niedhammer, I et al., 1998); c) bajos niveles de HDL en hombres y mujeres (Alfredsson, L et al., 2002); d) aumento de triglicéridos en hombres (Su, CT et al., 2001); e) disminución de la actividad fibrinolítica por reducción de la actividad del activador del plasminógeno tisular (Ishizaki, M et al., 1996); f) cambios en la función hemostática por incremento de los factores VII y VIII, del fibrinógeno, del número de plaquetas, de la trombina y de la agregación plaquetaria inducida por ADP (Frimerman, A et al., 1997; Chang, SJ et al., 2002; Kittel, F et al., 2002); g) mayores niveles de homocisteína (Kang, MG et al., 2005); y h) aumento de riesgo de diabetes tipo II en mujeres, pero no en hombres (Norberg, M et al., 2006).

Por otra parte, el apoyo social aparece como un factor reductor de los efectos del estrés laboral sobre algunos factores de riesgo como la hipertensión arterial en mujeres (Karlin, WA et al., 2003) y el colesterol total en hombres (Niedhammer, I et al., 1998).

Sin embargo, otros estudios no han encontrado una clara asociación entre el estrés laboral y: a) aumento de la presión arterial en hombres (Alfredsson, L et al., 2002; Reed, DM et al., 1989; Netterstrom, B et al., 1991; Landsbergis, PA et al., 1994; Jonson, D et al., 1999) y en mujeres (Netterstrom, B et al., 1991; Niedhammer, I et al., 1998; Jonson, D et al., 1999; Tsutsumi, A et al., 2001; Cesana, G et al., 2003; Riese, H et al., 2004); b) aumento de colesterol total en hombres (Netterstrom, B et al., 1991; Landsbergis, PA et al., 1994; Kawakami, N et al., 1998; Jonson, D et al., 1999; Su, CT et al., 2001) y en mujeres (Netterstrom, B et al., 1991; Jonson, D et al., 1999; Su, CT et al., 2001; Tsutsumi, A et al., 2003; Riese, H et al., 2004); c) disminución de HDL en hombres (Netterstrom, B et al., 1991; Jonson, D et al., 1999; Su, CT et al., 2001; Alfredsson, L et al., 2002; Tsutsumi, A et al., 2003) y en mujeres (Netterstrom, B et al., 1991; Jonson, D et al., 1999; Su, CT et al., 2001; Tsutsumi, A et al., 2003; Riese, H et al., 2004); d) aumento de triglicéridos en hombres (Netterstrom, B et al., 1991; Jonson, D et al., 1999) y en mujeres (Netterstrom, B et al., 1991; Jonson, D et al., 1999; Riese, H et al., 2004).

Finalmente, el estrés laboral, evaluado según el modelo de Karasek, puede repercutir de forma negativa en la salud a través de sus efectos sobre: a) la actividad física; b) determinadas conductas alimentarias de riesgo; y c) otras variables relacionadas con el índice de masa corporal (IMC). Por ejemplo, en un estudio transversal llevado a cabo por Tsutsumi, A et al. (2003) con un total de 6.759

trabajadores rurales japoneses, la tensión laboral se asoció con un bajo consumo de verduras y un incremento de la ingesta de alcohol. Otro estudio transversal de Hellerstedt, WL & Jeffery, RW (1997) con 3.843 trabajadores de ambos sexos, seleccionados al azar, pone de manifiesto una relación positiva entre las demandas laborales y determinadas conductas de riesgo, como fumar y un mayor consumo de grasas, únicamente en los hombres, mientras que la capacidad de decisión se relacionó de forma positiva con la actividad física tanto en hombres como en mujeres. Más recientemente, datos procedentes del Estudio de Salud de Helsinki con un total de 6.243 participantes ponen de manifiesto en las mujeres una asociación positiva entre una dieta saludable y un trabajo mentalmente activo y con un alto grado de control (Lallukka, T et al., 2004).

Estrés laboral e índice de masa corporal (IMC)

Respecto al IMC hay que consignar diversos estudios que, utilizando los modelos de estrés de Karasek y de Siegrist, han investigado la asociación entre el estrés laboral y el IMC (entre otros factores de riesgo de enfermedad cardiovascular). Aunque los resultados obtenidos son divergentes, la mayor parte de los mismos muestran una relación positiva. Así, seis de los diez estudios que utilizaron el modelo de estrés laboral de Karasek (Netterstrom, B et al., 1991; Hellerstedt, WWL & Jeffery, RW., 1997; Niedhammer, I et al., 1998; Martikainen, PT & Marmot, MG., 1999; Kivimaki, M et al., 2002; Kouvonen, A et al., 2005) y los dos que aplicaron el modelo de Siegrist (Kivimaki, M et al., 2002; Kouvonen, A et al., 2005) muestran una relación positiva y estadísticamente significativa entre IMC y estrés laboral. Sin embargo, otros investigadores (Reed, DM et al., 1989; Wamala, SP et al., 1997; Jonson, D et al., 1999 y Brisson, C et al., 2000), no encuentran ninguna asociación entre IMC y estrés laboral según el modelo de Karasek. Estudios que han utilizado otras medidas de estrés laboral informan de una relación positiva y estadísticamente significativa con el IMC (Georges, E & Wear, M, 1992; Rosmond, R & Bjorntorp, P, 1999). Un estudio reciente de Ostry, AS et al. (2006) con 1.101 trabajadores australianos (562 hombres y 575 mujeres), en que evaluaron los efectos sobre el IMC del estrés laboral según los modelos de Karasek y Siegrist, sugiere que las condiciones psicosociales en el trabajo pueden impactar en el IMC, en particular en los hombres, y muestra una asociación positiva entre el IMC y un mayor número de horas trabajadas, asociación que es, independiente del estrés en el trabajo.

Posibles mecanismos implicados en la relación entre estrés laboral y enfermedad cardiovascular

Se ha sugerido que la relación entre riesgo de enfermedad cardiovascular y tensión en el trabajo (modelo de Karasek) puede estar mediada por una elevada

respuesta fisiológica al estrés. En un estudio con 162 maestros de escuela (60 hombres y 102 mujeres) que experimentaban alta y baja tensión en el trabajo, se evaluaron la presión arterial, la frecuencia cardíaca y la respuesta electrodérmica a una tarea controlable y a otra tarea no controlable. Los grupos con tensión laboral alta y baja no presentaban diferencias significativas en factores demográficos, índice de masa corporal y actividad cardíaca en reposo. La respuesta de la tensión arterial a una tarea no controlable fue mayor en el grupo con trabajo de alta tensión que en los de baja tensión. La respuesta a tareas controlables no fue significativamente diferente en los dos grupos. La presión arterial, tanto sistólica como diastólica, no difirió entre los dos grupos en un día de trabajo, pero disminuyó más por la tarde en los sujetos con baja tensión en el trabajo. Es decir, la tensión en el trabajo estaba asociada con una respuesta mayor a tareas no controlables, pero no a tareas controlables (Steptoe, A et al., 1999).

Otros factores, como determinados índices autonómicos (variabilidad de la frecuencia cardíaca) y parámetros bioquímicos que conforman el síndrome metabólico, han sido implicados en la relación estrés laboral/enfermedad cardiovascular. Kang, MG et al. (2004), en un estudio transversal con 169 trabajadores de la industria sometidos a un cuestionario estructurado de estrés laboral, según el modelo de demandas/control, con el registro de la variabilidad de la frecuencia cardíaca (VFC), el análisis espectral con registro de los componentes de baja frecuencia (LF) y de alta frecuencia (HF) y la determinación de los parámetros constitutivos del síndrome metabólico, ponen de manifiesto en el grupo de alto estrés: a) una disminución de la VFC con incremento de la proporción LF/HF en el dominio de la frecuencia, indicativo de sobreactividad simpática; y b) mayor prevalencia del síndrome metabólico (23,8% vs 13,2% en el grupo de bajo estrés). Los autores sugieren que la disminución de la VFC encontrada en el grupo de alto estrés puede inducir alteraciones cardiovasculares o trastornos funcionales que pueden inducir enfermedad cardíaca. Dos estudios analizan ambos factores por separado. Así, Collins, SM et al. (2005) estudiaron en 36 trabajadores de mediana edad los niveles de estrés laboral mediante el "Cuestionario de contenido del trabajo", junto con un registro electrocardiográfico Holter durante 48 horas para determinar los índices autonómicos cardiovasculares (VFC, componentes del análisis espectral y variabilidad del intervalo QT). Los resultados mostraron que el estrés laboral y una baja capacidad de decisión se asociaron con una reducción del control vagal del corazón que persistió al cabo de las 48 horas. El estrés laboral también se asoció con una elevación del control simpático durante las horas de trabajo. Los autores concluyen que una alteración del patrón regulador cardiovascular asociado al estrés laboral puede ayudar a explicar el riesgo incrementado de enfermedad cardiovascular vinculado con la exposición profesional. Por su parte, Chandola, T et al. (2006) investigaron la asociación entre estrés en el trabajo y el

síndrome metabólico como parte del estudio Whitehall II. Durante los 14 años de seguimiento de los 10.308 participantes se efectuaron determinaciones de los parámetros bioquímicos que integran el síndrome metabólico, de acuerdo con los criterios del *National Cholesterol Education Program* (NCEP). Durante el período de seguimiento se encontró una relación dosis-respuesta entre la exposición a los estresores laborales y el riesgo de síndrome metabólico de forma que los trabajadores con estrés laboral crónico tenían, respecto de los trabajadores no afectados por estrés laboral, un riesgo dos veces superior de presentar síndrome metabólico. Para los autores este estudio aporta una evidencia biológica de la relación entre estrés psicosocial de la vida ordinaria y enfermedad cardiovascular.

En resumen, estudios recientes aportan evidencias de una relación entre estrés laboral y enfermedad cardiovascular en efecto mediado por el sistema autonómico y por las alteraciones bioquímicas constitutivas del síndrome metabólico.

III. Modelo esfuerzo/recompensa de Siegrist

Otro modelo reciente de estrés laboral que ha sido objeto de estudios en relación con el riesgo incrementado de enfermedades cardiovasculares y que apoyan su influencia como factor predictivo de las mismas, se basa en el desequilibrio entre esfuerzo realizado/recompensa recibida, según el cual un alto esfuerzo y una baja recompensa o ganancia resultan particularmente estresantes. Tres dimensiones básicas componen el término "recompensa": a) el dinero, que hace referencia al salario; b) la estima, es decir la valoración de la propia actividad laboral y c) el grado de satisfacción en términos de perspectivas de promoción y seguridad en el mantenimiento del empleo. La investigación de los factores de recompensa de este modelo estrés laboral ha puesto de manifiesto que los que tienen especial solidez pronóstica son la inseguridad en el empleo y la ausencia de perspectivas de promoción.

Diversos estudios (Siegrist, R., 1997; Bosma, H., 1998; Peter, R et al., 1998; Meter, R., 1999; Kuper, H et al., 2002) han mostrado que la combinación de un esfuerzo alto con una recompensa baja, especialmente con poca seguridad en el empleo o baja perspectiva de promoción, presentan un riesgo hasta 3-4 veces mayor de enfermedad cardiovascular con una presión arterial más alta y niveles de lípidos y fibrinógeno, así mismo, superiores. Otro estudio prospectivo de Kivimaki, M et al. (2002) realizado en Finlandia con una cohorte de 812 empleados de la industria del metal (545 hombres y 267 mujeres) pone de manifiesto que el estrés laboral, medido según los modelos de Karasek y de Siegrist, implica un riesgo dos veces superior de mortalidad cardiovascular. Un

estudio reciente con noventa y dos trabajadores en que fueron investigados los efectos del estrés laboral, según el modelo de modelo Siegrist, en las respuestas cardiovascular e inflamatoria al estrés mental sugiere que la asociación entre estrés laboral y riesgo de enfermedad cardiovascular puede ser mediada, al menos en parte, por una respuesta inflamatoria aguda incrementada (Hamer, M et al., 2006).

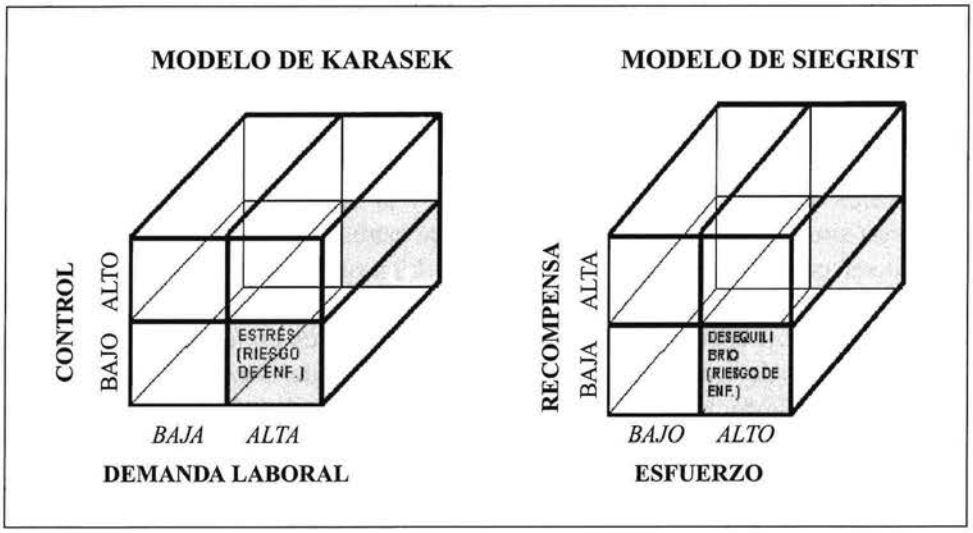


FIGURA 1.5. Esquema comparativo de los dos modelos más frecuentes de estrés laboral.

Para Godin, I et al. (2005) este modelo de estrés también constituye un factor de predicción del deterioro de la salud mental tanto en hombres como en mujeres si bien parece que existen diferencias en su desarrollo de acuerdo con las características del estrés: en hombres estaría relacionada con un estrés de inicio reciente y en mujeres con un estrés acumulativo. Los autores llevaron a cabo un estudio prospectivo con una muestra de 1.986 trabajadores de ambos sexos, pertenecientes a cuatro empresas belgas; efectuaron dos mediciones de estrés con un año de diferencia, elaboraron un índice de estrés acumulativo y analizaron su asociación con cinco indicadores de salud mental: depresión, ansiedad, somatización, fatiga crónica y consumo de psicotropos, y definieron cuatro categorías de estrés en el trabajo: a) ausencia de estrés en las dos mediciones; b) estrés en la primera medición; c) estrés reciente evidenciado en la segunda medición y d) evidencias de estrés en las dos mediciones. Los resultados evidenciaron que el estrés de inicio reciente mostró una fuerte asociación con el deterioro de la salud mental entre los hombres mientras que el estrés acumulativo repercutió en mayor grado en la salud mental de las mujeres.

De Jonge, J et al. (2000) llevaron a cabo un estudio transversal con una muestra representativa de 11.336 empleados holandeses de ambos sexos, empleando los modelos de estrés de demanda/control y de esfuerzo/recompensa. Los empleados que informaron de alta exigencia (tanto física como psicológica) y bajo control en el trabajo (que, como indicamos anteriormente, causa mucha tensión), mostraron un mayor riesgo de agotamiento emocional, de quejas físicas y psicosomáticas y de insatisfacción en el trabajo. También se encontraron diferencias significativas en este sentido respecto a los empleados que informaron de esfuerzo alto (físico o psíquico) y baja recompensa (como salario insuficiente, inseguridad y bajo apoyo en el trabajo). Otro hecho constatado fue que las personas muy comprometidas mostraban un mayor riesgo de peor bienestar que las personas menos comprometidas, debido al desequilibrio entre los niveles elevados de esfuerzo requerido y la baja recompensa. Cuando se ajustaron simultáneamente ambos modelos de estrés laboral, el esfuerzo elevado resultó ser un indicador más sólido de peor bienestar que el bajo control en el trabajo. No se encontraron diferencias significativas entre hombres y mujeres ni entre personas jóvenes y de mayor edad. Los autores concluyen que si bien ambos modelos de estrés muestran efectos independientes sobre el bienestar, este resulta particularmente afectado por el alto esfuerzo/baja recompensa y que existe un riesgo mayor de malestar en las personas más comprometidas que se encuentran sometidas a condiciones de trabajo que implican un alto coste personal y una baja recompensa.

Otros autores han analizado el estrés laboral como factor de riesgo de episodios depresivos. Wang, J (2005) investigó la asociación entre los niveles de estrés en el trabajo y episodios de depresión en una muestra de 6.663 trabajadores canadienses de edades comprendidas entre los 18 y los 64 años. Los participantes no habían tenido episodios de depresión mayor en el momento del comienzo del estudio, según los datos obtenidos del Estudio de Salud de la Población Nacional de Canadá (*Canadian National Population Health Survey* - NPHS) y fueron divididos en cuatro grupos de acuerdo con los niveles de estrés laboral. Al cabo de dos años, la proporción de episodios de depresión mayor de cada grupo se calculó usando los datos del NPHS. Los resultados mostraron que en los tres primeros cuartiles el riesgo de depresión fue similar, pero en los integrantes del cuartil 75 el riesgo de depresión era elevado. Los resultados no se vieron afectados al valorar otros factores como nivel de educación, existencia de enfermedades crónicas o eventos traumáticos en la niñez o en la edad adulta. El autor concluye, pues, que el estrés en el trabajo constituye un factor de riesgo independiente para el desarrollo de episodios de depresión mayor en la población trabajadora.

Estrés laboral y aterosclerosis carotídea

En el estudio de la relación entre factores laborales y cardiovasculares, uno de los aspectos más interesantes, que ha sido objeto de investigación por diversos grupos de autores, es la relación entre estrés laboral y aterosclerosis carotídea. (En los últimos años se ha reconocido la importancia de la aterosclerosis carotídea como marcador de la aterosclerosis generalizada, ya sea a nivel coronario, cerebral o periférico y se la ha asociado con la presencia de los diferentes factores de riesgo cardiovascular. Los indicadores de aterosclerosis generalmente evaluados son: 1. Engrosamiento entre la íntima y la media (EIM), definido como la distancia entre la interfase íntima-luz arterial y la interfase de la media-adventicia, medida en la pared posterior de la carótida común. 2. Placas de ateroma no estenosantes. 3. Estenosis carotídea hemodinámicamente significativa. 4. Índice de placa de ateroma que permite evaluar la extensión de la aterosclerosis en los sistemas carotídeos de acuerdo con lineamientos previamente descritos y validados).

• Everson, SA et al. (1997) llevaron a cabo un estudio poblacional en el que evaluaron la influencia combinada de las demandas en el trabajo y los cambios de presión arterial, inducidos por estrés, en la progresión de la aterosclerosis carotídea. A un total de 591 trabajadores del sexo masculino y edades comprendidas entre los 42-60 años se les determinó la reactividad de la presión arterial así como el espesor de la íntima-media y el espesor de la placa de ateroma en la carótida mediante ultrasonografía, al comienzo del estudio (condiciones basales) y cuatro años después. Los resultados mostraron que los sujetos con mayor reactividad de la presión arterial sistólica y mayores demandas en el trabajo tenían entre un 10% y un 40% mayor progresión del grosor de la íntima-media y de la altura de la placa que los trabajadores menos reactivos y con menores demandas laborales. Las alteraciones estructurales carotídeas fueron superiores en los sujetos que en el estudio basal mostraron un 20% de estenosis o placa no estenótica. Los autores concluyen que los trabajadores que mostraron mayor reactividad de la presión arterial inducida por estrés y que informaron de mayores exigencias en el trabajo son los que experimentaron mayor progresión de la aterosclerosis, mostrando, pues, una asociación entre ciertas características personales de riesgo y determinantes contextuales de enfermedad.

• En otro estudio poblacional con 940 finlandeses varones, Lynch, J et al. (1997) investigaron la asociación entre demandas laborales, recompensa económica y progresión de la aterosclerosis carotídea con un seguimiento de cuatro años, poniendo de manifiesto que los trabajos con alta exigencia y baja remuneración económica presentaban a los cuatro años un grosor significativamente mayor de la íntima-media y de la altura de la placa de ateroma que los trabajadores con altos ingresos económicos y bajas demandas laborales.

• Muntaner, C et al. (1998) analizaron dentro del ARIC (*Atherosclerosis Risk in Communities)* hasta qué punto la organización del trabajo (por ejemplo, estrés ocupacional) se asociaba con aterosclerosis carotídea subclínica. Los autores diseñaron un estudio transversal con una muestra total de 10. 801 participantes de edades comprendidas entre los 45-64 años. El espesor de la íntima-media de la carótida fue determinado por ultrasonografía en modo B. De los factores de estrés analizados (complejidad de la tarea, demandas físicas, inseguridad en el trabajo, capacidad de juicio, capacidad de decisión y ejercicio físico en el trabajo), dos factores se asociaron positivamente con el espesor de la íntima-media: las demandas físicas, en los trabajadores de color; y la inseguridad en el trabajo, en mujeres de raza blanca y varones de color. Teniendo en cuenta estos datos, los autores concluyen que la organización de trabajo, en tanto que elemento de estrés, juega un papel en la etiología de la aterosclerosis.

• Un estudio de Nordstrom, CK et al. (2001) con 467 miembros de una cohorte ocupacional, de ambos sexos y edades similares, en el que fueron evaluados el estrés laboral mediante un cuestionario y el grosor de la íntima-media de la carótida común así como las lesiones focales en la misma y en la bifurcación carotídea a los dieciocho meses, mostró una prevalencia del 36% de lesiones carotídeas en el quintil más alto de estrés, mientras que en el quintil más bajo de estrés la prevalencia de lesiones carotídeas fue del 20%. Sin embargo, estos resultados sólo se encontraron en los hombres, de forma que en las mujeres no mostraron una relación entre estrés y predominio de las lesiones o grosor de la íntima-media. Los autores sugieren que los hombres con mayor estrés relacionado con el trabajo tienen un riesgo creciente de enfermedad aterosclerótica, mientras que las mujeres parecen estar protegidas contra tales efectos o bien los cuestionarios aplicados no determinan con exactitud el estrés en la mujer.

• Gallo, LC et al. (2003) investigaron la aterosclerosis carotídea en 362 mujeres de edades comprendidas entre 42-50 años con trabajos de oficina, de "cuello azul", de "cuello blanco" y desempleadas. Los resultados pusieron de manifiesto que en las oficinistas el grosor de la íntima-media era mayor que el los otros grupos y que el grosor de la placa local era, asimismo, mayor que el de las trabajadoras de "cuello blanco". Algunas diferencias se encontraron entre las oficinistas y el resto de los grupos. Así, por ejemplo, las mujeres del referido grupo laboral practicaban menos ejercicio como actividad de ocio que las otras mujeres, incluyendo el grupo de "cuello azul". Por otra parte, el trabajo de oficina se asocia, por sí mismo, con niveles más bajos de actividad física en comparación con otros tipos de trabajo. Otro aspecto considerado deriva del hecho de que los trabajos de oficina implican menor control en el trabajo, es decir, son considerados trabajos pasivos y, por ello, son constitutivos de insatisfacción laboral. Sin embargo, para los autores los factores de riesgo cardiovascular y las características del puesto de trabajo no explicaron el mayor grado de aterosclerosis carotídea observada en las oficinistas.

Autores como Rosvall, M et al. (2002) han puesto en duda la acción sinérgica de la alta exigencia y el escaso control en los estadios iniciales (aterosclerosis subclínica) de la enfermedad cardiovascular. Esta opinión se basa en el estudio realizado por los citados autores con 2.658 trabajadores suecos de ambos sexos, profesionalmente activos y de edades comprendidas entre los 46-65 años, en el que analizaron el estrés laboral según el modelo Karasek y evaluaron la aterosclerosis de la carótida por ultrasonido en modo B. Los resultados mostraron que las mujeres con altas demandas/baja capacidad de decisión (estresadas) presentaban mayor prevalencia de placa y del grosor de la pared arterial en la bifurcación aórtica respecto de las que tenían demandas bajas/capacidad de decisión alta (poco estrés). En hombres no se encontró ninguna asociación a este respecto. Sin embargo, en las mujeres con demandas altas/alta capacidad de decisión también se encontró mayor prevalencia de placa y de grosor de la pared en la bifurcación carotídea respecto del grupo de poco estrés. En los varones solo se encontró relación entre el grosor de la pared arterial y los citados factores laborales. Para los autores estos resultados demuestran que la interacción entre la exigencia en el trabajo y la capacidad de decisión es más compleja de la inicialmente supuesta.

Perspectiva colectiva del estrés laboral

El mundo laboral ha ido experimentando a lo largo del tiempo diversas transformaciones como: la evolución de un trabajo de características predominantemente físicas a un trabajo con mayor actividad mental, de procesamiento de la información, de gestión del conocimiento, etc.; la evolución a un trabajo en equipo; el cambio en las características del empleo, con mayor rotación, diversificación, flexibilidad horaria, etc.; una mayor polivalencia en las cualificaciones y competencias y cambios en la configuración empresarial, tendiendo a pasar de un sistema burocrático a un sistema adhocrático y a adoptar un sistema de organización matricial. Como consecuencia de todo esto, diversos autores propugnan que el modelo clásico de estrés laboral, que hace un planteamiento centrado predominantemente en el individuo y en el que éste es considerado como sujeto del estrés, debe ser reconducido a un modelo de estrés como fenómeno colectivo que permita evaluar las vivencias compartidas de estrés, las estructuras que inciden sobre esas vivencias y las fuentes de estrés que inciden sobre un determinado colectivo. De esta manera el sujeto del estrés sería el grupo o la organización. Pasaríamos a hablar no solo de personas estresadas sino de grupos u organizaciones estresadas. Esto permitiría una visión más integral del estrés laboral y la adopción de medidas más eficaces. Siguiendo a José M. Peiró las diferencias entre uno y otro modelo quedan expresadas en la Figura 1.6.

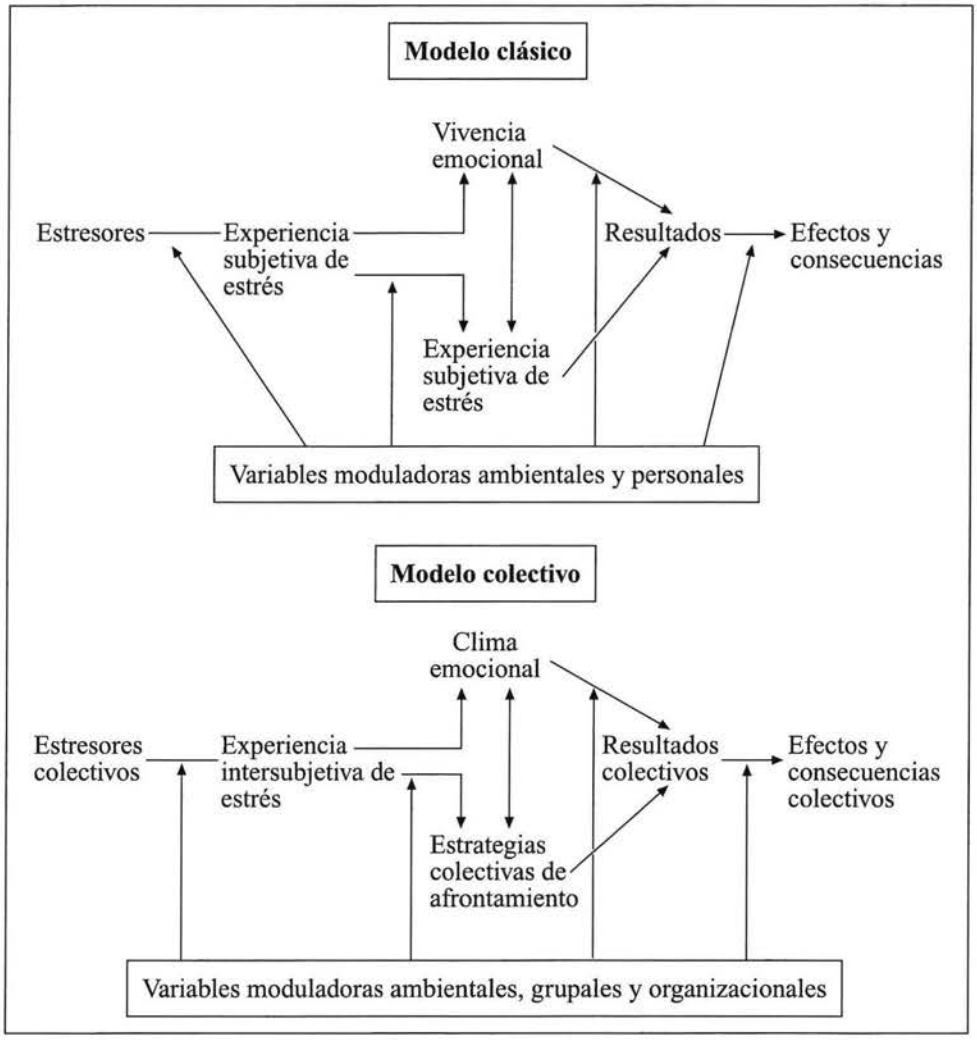


FIGURA 1.6. Esquema de los modelos individual y colectivo de estrés laboral (Peiró, JM. "Prevención, Trabajo y Salud, 13, 2001". INSHT).

Fuentes de estrés laboral

Al estudiar el estrés laboral hay que considerar los estresores intraorganizacionales y los extraorganizacionales. Estos últimos son los que tienen lugar fuera del ámbito de la empresa y que ya hemos considerado en el epígrafe de "Situaciones generadoras de estrés". Ya adelantábamos entonces que situaciones de estrés en el orden familiar u otros pueden repercutir en el ambiente laboral, si bien algunos

estudios han sugerido que es mayor la repercusión de los factores estresantes laborales en la vida familiar y conyugal, que viceversa.

Los estresores intraorganizacionales se agrupan, normalmente, en cuatro tipos: A) Estresores de nivel individual. B) Estresores de nivel grupal. C) Estresores organizacionales. D) Estresores del ambiente físico.

A) Estresores de nivel individual

Son considerados estresores de este tipo: 1. La sobrecarga de trabajo. 2. El conflicto de roles. 3. La ambigüedad de roles. 4. Las discrepancias con los objetivos de la carrera laboral.

1. Sobrecarga crónica en el trabajo. Puede ser cuantitativa o cualitativa, objetiva o subjetiva. Produce estrés por sobreestimulación. Las personas con sobrecarga laboral suelen fumar más, su presión arterial es más alta y su tasa de colesterol también es más elevada. También puede generar insatisfacción laboral con disminución de la motivación en el trabajo, disminución de la autoestima, disminución de la calidad de las decisiones, incremento de los accidentes laborales, aumento del absentismo y deterioro de las relaciones personales.

2. Conflicto de roles. Se origina cuando existen dos o más personas dando órdenes contradictorias: en este caso se tratará de un conflicto de rol de carácter objetivo. Si el conflicto surge cuando existe una contradicción entre las órdenes formales que recibe el individuo y los propios valores y metas del trabajador, en este caso hablamos de un conflicto de rol de carácter subjetivo.

3. Ambigüedad de rol. Tiene lugar cuando no existe la suficiente claridad sobre: a) el papel que se está desempeñando; b) los objetivos del trabajo individual o c) el alcance de las responsabilidades. Si esta situación se mantiene en el tiempo se produce insatisfacción y disminución de la autoestima y deseos de abandonar el puesto de trabajo.

4. Discrepancias con los objetivos de la carrera laboral. Se producen como consecuencia de la falta de seguridad laboral o dudas sobre los ascensos y ambiciones, por otro lado legítimas, que resultan frustradas. Es decir, existe una discrepancia entre aspiraciones y logros, lo que conduce a insatisfacción en el trabajo, ansiedad, frustración y depresión, resultando así mismo en un deficiente rendimiento laboral. También son frecuentes la adicción al alcohol, drogas, café, etc.

B) Estresores de nivel grupal

Este tipo de estresores hace referencia a situaciones que afectan al grupo como la falta de cohesión, los conflictos intra e intergrupales y la falta de apoyo, o un apoyo inadecuado, por parte del grupo o sus miembros. Puede generar un alto grado de inseguridad, ansiedad y absentismo.

C) Estresores organizacionales

Entre estos figuran: I) el clima en la organización, es decir, características del ambiente, por ejemplo si es tenso, relajado, etc. Cuando no es favorable puede producir estrés en los individuos, dependiente de la susceptibilidad o vulnerabilidad de los mismos; II) los estilos gerenciales, es decir, estilo que se imprime a las estructuras como, por ejemplo, el modelo que imposibilita la participación en las decisiones; III) la tecnología, en relación con la disponibilidad de recursos tecnológicos puestos a disposición de los empleados así como la capacitación de éstos para el uso de la correspondiente tecnología. La introducción de nuevas tecnologías en prácticamente todas las áreas laborales, tanto de carácter productivo como de carácter administrativo (trabajo en oficinas), introduce un nuevo factor de estrés: el *Tecnoestrés*, término que viene a significar el estrés ocasionado por las nuevas tecnologías que son fuente de mayores demandas de carácter mental que de tipo físico. En el proceso de tecnoestrés hay que distinguir tres factores: 1) Los cambios en las características del trabajo generados por las nuevas tecnologías en relación con: a) el control sobre el trabajo, b) las demandas que genera el mismo y c) la claridad ambiental, es decir, con las perspectivas, por un lado, de oportunidades de promoción y ascenso en la empresa, que pueden verse modificados por la aparición de nuevos puestos, la desaparición de otros y por los cambios en las capacidades necesarias para desempañar aquellos y, por otro lado, con el impacto que las nuevas tecnologías pueden tener en la percepción de los trabajadores sobre la inseguridad en el empleo. 2) Los aspectos organizacionales, que hacen referencia a las estrategias de introducción, gestión e implantación de las nuevas tecnologías. 3) Aspectos individuales, que incluyen tres variables: a) experiencia previa en el uso de nuevas tecnologías; b) actitudes hacia las mismas, es decir, el grado de aceptación de los nuevos sistemas; y c) las características de personalidad. Se consideran amortiguadores del estrés que generan los nuevos sistemas tecnológicos: personalidad de tipo A, el sentido de coherencia, carácter optimista, el locus de control interno, la autoeficacia y la denominada "personalidad resistente" caracterizada, a grandes rasgos, por la tendencia a implicarse en lo que se hace, tendencia a considerar que se puede influir en lo que uno hace y en considerar como una norma de vida el cambio más que la estabilidad. IV) El diseño y las características de los puestos de trabajo. V) La fijación de fechas inalcanzables.

D) Estresores del ambiente físico

Son, por ejemplo, las condiciones ambientales inadecuadas como poca luz o exceso de la misma, luces deslumbrantes, ruido excesivo o de carácter intermitente, vibraciones, temperaturas o grados de humedad excesivos o bajos, olores, poco espacio físico disponible o mobiliario no ergonómico.

Situaciones causantes de estrés laboral. Datos de una encuesta con trabajadores de la función pública

Desde un punto de vista práctico y según los resultados obtenidos de la encuesta con trabajadores de la Administración, a que se ha hecho alusión anteriormente, las situaciones que pueden originar estrés en el entorno laboral derivan fundamentalmente de:

1. *Insatisfacción en el trabajo:*
   - con el puesto de trabajo;
   - con la tarea que se desempeña: sentirse infrautilizado, tarea sin alicientes;
   - con el salario (inadecuado en relación con la tarea realizada o bien porque no es suficiente para afrontar los gastos familiares);
   - con las motivaciones del superior: a veces más preocupado por cuestiones accesorias, como puede ser el estricto cumplimiento horario.

2. *Organización:*
   - órdenes contradictorias;
   - incoordinación entre jefes;
   - realizar con frecuencia tareas urgentes e imprevistas;
   - sobrecarga de trabajo por baja laboral de un compañero;
   - tener que realizar más de una tarea al mismo tiempo;
   - turnos rotatorios;
   - turno de trabajo nocturno.

3. *Aspectos de la tarea:*
   - mucho trabajo;
   - poco trabajo;
   - tarea monótona y aburrida;
   - tarea laboral no bien definida;
   - tener responsabilidad sobre personas;
   - puesto de trabajo carente de contenido;
   - puesto de trabajo que exige la permanencia en el mismo de forma casi continuada;

- trabajo con ordenador como causante de molestias frecuentes;
- trabajo que requiere el trato directo con las personas. También se incluye la atención en "ventanilla", teléfono, etc.

4. *Relaciones interpersonales:*
   - no reconocimiento de la tarea por parte del jefe;
   - falta de respaldo por parte del jefe;
   - mala relación o enfrentamiento con jefes y/o compañeros;
   - el jefe o algún compañero se apuntan el éxito de nuestro trabajo;
   - ser partícipe de los problemas laborales o personales de compañeros.

5. *Formación - Promoción:*
   - no recibir la formación adecuada cuando se introducen cambios en la tarea;
   - dificultad para acceder a cursos y/o programas de formación;
   - dificultades muchas veces insalvables para promocionar profesionalmente.

6. *Factores medioambientales*:
   - condiciones ambientales no adecuadas (temperatura, espacio, mobiliario, ruido, etc);
   - persona no fumadora compartiendo lugar con fumador (esta circunstancia ha sido durante muchos años una causa frecuente de estrés en el medio laboral, pero la aplicación de la reciente Ley del Ministerio de Sanidad que prohíbe fumar en los centros de trabajo la ha dejado sin validez actual como factor de estrés).

7. *Desmotivación - Frustración*:
   - no ejercer la profesión en el puesto de trabajo;
   - compañeros que no valoran nuestra labor;
   - por algún tipo de discriminación.

8. *Inseguridad en el puesto de trabajo*: reajustes en la organización.

9. *Otras situaciones*:
   - sentirse afectada/o por una situación de agravios comparativos;
   - sentirse excesivamente controlado en el trabajo o tratado con exceso de autoritarismo;
   - tener que cumplir órdenes en contra del propio criterio;
   - tener compañeros poco responsables, desordenados, poco sensibles ante los problemas de los demás bien de salud, bien familiares, etc;
   - por la reincorporación al trabajo (especialmente los lunes o tras un período de vacaciones, especialmente cuando existe insatisfacción en el trabajo).

Datos procedentes de un estudio de población laboral sueca durante el decenio de 1980, recogidos por la Oficina Central de Estadística de Suecia, ponen de manifiesto los factores laborales estresantes más relevantes así como su incidencia en el total de los trabajadores: 1) Ruido ensordecedor: 11%. 2) Jornada de trabajo incómoda: 17%. 3) Trabajo de ritmo elevado y monótono: 17%. 4) Trabajo mentalmente pesado: 34%. 5) Sin influencia en algunos aspectos de la organización, como los tiempos de descanso: 40%. 6) Sin oportunidades para aprender cosas nuevas: 45%. 7) Que el trabajo únicamente supone un medio de ingresos económicos: 26%. 8) Con un tiempo bruto de dedicación al trabajo superior a 11 horas: 17%. 9) Con trabajos que implican manejo de productos que ensucian mucho como pinturas o aceites: 15%.

En el estudio llevado a cabo con personal de la Administración pública (N = 151), al que se hizo mención anteriormente, los factores laborales estresantes más significativos (según valoración de bastante/mucho y su distribución por sexos) se indican en la Tabla 1.II.

TABLA 1.II

	HOMBRES	**MUJERES**
1. Insatisfacción en el trabajo	31%	36%
2. Factores relativos a la Organización	32%	25%
3. Aspectos de la tarea	23%	30%
4. Relaciones personales	20%	18%
5. Formación/Promoción	22%	28%
6. Factores ambientales	12%	18%
7. Desmotivación/Frustración	13%	20%
8. Agravios comparativos	13%	23%
9. Sentirse muy controlado/Exceso de autoritarismo	10%	13%
10. Cumplir órdenes contra el propio criterio	14%	17%
11. Compañeros poco responsables/desordenados/ poco sensibles	7%	10%
12. Exigencia de cumplimiento horario	15%	33%
13. Reincorporación al trabajo los lunes o tras un período vacacional	7%	20%

Aunque pueda parecer excesivamente larga la lista de situaciones generales de la vida con carácter potencialmente estresante, su enumeración persigue el propósito de reafirmar la idea y la necesidad de que el profesional de la salud, cuando se encuentre con un sujeto con síntomas somáticos y/o psíquicos o que padece una determinada enfermedad con recaídas o descompensaciones frecuentes sería razonable que, en la medida de lo posible, "entre" en la biografía de esa persona, para determinar situaciones de tipo psicosocial que puedan ser causa o actúen como catalizadores de esa patología. El estrés en el trabajo es motivo de preocupación, o debiera serlo, para toda la Organización en su conjunto: Dirección, agentes sociales y trabajadores. Empresas que han llevado a cabo programas de reducción de estrés laboral se han beneficiado de una mejoría en el ambiente social y en la producción, incluso en la salud física y psíquica del conjunto de los trabajadores. Una cosa no conviene olvidar: que las personas pueden sufrir una situación estresante distinta a la laboral, por ejemplo de origen familiar, que puede repercutir, de alguna manera, en su quehacer laboral. Puede ocurrir que un individuo valore como estresantes situaciones laborales que anteriormente no percibía como tales, o al menos en el grado en que es percibido por la persona en dichas circunstancias de forma que atribuya todo el malestar experimentado al ambiente laboral. Sólo cuando se es capaz de valorar a la persona en su conjunto se puede tener una visión global de la situación que permita obtener datos más fiables y poder de esta manera ayudar más y mejor a esa persona y, por qué no, también a la Organización.

Un estudio con una muestra de 763 empleados de una compañía electrónica de Japón (Shigemi, J et al., 1997) que respondieron a una encuesta relativa al estado de salud mental, al estrés laboral y otros datos demográficos, ha puesto de manifiesto una significativa relación entre el estado de salud mental y el estrés subjetivo en el trabajo. En concreto "demasiados problemas en el trabajo", "demasiada responsabilidad", "no se permiten errores", "pobre relación con los superiores" y "no poder mantener el ritmo tecnológico" mostraron una significativa relación con la salud mental.

Diferencia de sexo en el estrés laboral

Finalmente, una cuestión interesante es la posible diferencia que puede existir entre hombres y mujeres en la presentación del estrés laboral. Una primera cuestión, ya señalada anteriormente, es que las mujeres que trabajan generalmente asumen también las tareas caseras, entendiendo como tales tener que ocuparse del mantenimiento del hogar, cocinar, atención a los hijos y al marido y, en muchas ocasiones, atender a otros familiares. Posiblemente pueda ser ésta la razón por la que la exigencia del cumplimiento horario laboral pueda ser un factor de mayor estrés en las mujeres que en los hombres (33% vs. 15%) y que, asimismo, sea más

estresante la incorporación al trabajo los lunes o tras un período vacacional (26% vs 7%). Por otro lado, en diversas publicaciones relativas al estudio del estrés ligado al trabajo, se ha puesto de manifiesto, de forma evidente, que los empleos caracterizados por falta de perspectiva, repetición y que se desarrollan en un marco severo, con menos niveles de autonomía y responsabilidad tienen efectos desfavorables sobre la salud de los trabajadores; precisamente son éstos los empleos ocupados generalmente por mujeres. Según los datos procedentes de un estudio realizado en Suecia por Lundberg, U & Frankenhaeuser, M. (1999), con un grupo de gerentes y especialistas profesionales de ambos sexos situados en puestos de alta categoría, también existen diferencias de sexo respecto al estrés laboral. Tanto las mujeres como los hombres experimentaron su trabajo como un desafío y estímulo si bien casi todos los datos indicaron una situación más favorable para los hombres que para las mujeres. Estas mostraron mayor estrés relacionado con la mayor carga de trabajo no retribuido y la mayor responsabilidad relacionada con sus obligaciones en la casa y la familia. Por otra parte, las mujeres presentaron mayores niveles de noradrenalina que los hombres tanto durante como después del trabajo, reflejo de su mayor carga de trabajo. Asimismo, los niveles de noradrenalina después del trabajo fueron significativamente mayores en las mujeres con hijos pequeños respecto del resto de participantes. Respecto al cortisol, Kunz-Ebrecht, SR et al. (2004) informan de mayores niveles de cortisol salival en mujeres que en hombres durante una jornada laboral, diferencia que no fue significativa durante el fin de semana.

Curiosamente, la encuesta europea de 1991 señalaba que el porcentaje de hombres que trabajaban en condiciones estresantes era superior al de mujeres; sin embargo, la encuesta de 1996 muestra una situación inversa.

Se ha señalado que las trabajadoras desarrollan con mayor frecuencia que los trabajadores determinados síntomas ligados al estrés, como: a) depresión, ansiedad, aburrimiento e insatisfacción en el trabajo; b) trastornos somáticos como hipertensión; y c) modificaciones del comportamiento como menor productividad en el trabajo, absentismo, aumento en el consumo de tabaco y abuso medicamentoso, malas relaciones sociales con la familia o los amigos.

También se ha indicado que las mujeres con estrés laboral perciben mayor deterioro de su salud física y realizan más consultas médicas que los hombres.

Es en el acoso laboral donde probablemente existan diferencias más significativas de género respecto del resto de formas de estrés laboral. En primer lugar, las mujeres sufren de acoso con mayor frecuencia. En segundo lugar, los efectos derivados del acoso suelen ser mayores en las mujeres. En este sentido, algunos

estudios muestran mayores niveles de ansiedad y trastornos psicosomáticos en las mujeres. Finalmente, las mujeres tienen mayor probabilidad de padecer PTSD.

Tipos de estrés laboral

Varios tipos de estrés pueden ser diferenciados en el ambiente laboral: 1. Estrés propiamente dicho, correspondiente a cualquier actividad laboral. 2. Síndrome de *burnout*, propio de profesiones u ocupaciones que implican un trato directo con las personas en misiones de ayuda y/o atención de la salud. 3. *Mobbing* o acoso psicológico en el trabajo. 4. Síndrome agudo de estrés y de estrés postraumático, que pueden incidir especialmente en policías, bomberos, equipos de rescate, agencias bancarias (robos a mano armada) y en trabajadores que sufren un accidente laboral grave o son testigos de un accidente de trabajo que pone en peligro la vida de un compañero/s o causa su muerte. 5. *Karoshi.* El primero ha sido descrito anteriormente y el síndrome agudo de estrés y de estrés postraumático será objeto de atención en el capítulo 31. Los restantes serán tratados a continuación.

Síndrome de Burnout (SBN)

En el campo laboral hay que incluir necesariamente un cuadro de estrés ocupacional denominado *burnout* (de los autores anglosajones) o síndrome de "estar quemado" o de agotamiento profesional. Es un síndrome clínico descrito en 1974 por el psiquiatra Freudenberger que, trabajando en una clínica de atención a toxicómanos, observó que los voluntarios, al cabo de un año de estar desarrollando su labor, experimentaban una progresiva pérdida de energía, hasta llegar al agotamiento, con síntomas de ansiedad y de depresión, así como desmotivación en su trabajo y agresividad con los pacientes. Así como la palabra "estrés" proviene de la física, el término *burnout* proviene de la industria aeroespacial, viniendo a designar el agotamiento del carburante de un cohete que tiene como consecuencia un sobrecalentamiento excesivo y la destrucción de la máquina.

Afecta de forma característica a diversas profesiones en especial a las que implican ayuda y/o atención de la salud (personal médico, de enfermería, docente, asistentes sociales, personal de organizaciones humanitarias, entre otros).

Aplicado al ambiente laboral consiste en un agotamiento emocional que se extiende al ámbito cognitivo y psicomotor e incluso al ámbito físico de la persona.

Estrés propiamente dicho y SB presentan claras diferencias. Entre las más significativas hay que destacar que así como en el primero existe hiperactividad

emocional, predomina el daño fisiológico y puede tener efectos positivos cuando es de carácter moderado, en el SB predomina el daño emocional, con efectos únicamente negativos, y existe embotamiento emocional con ausencia de implicación en los problemas.

Manifestaciones clínicas del SBN

Las manifestaciones clínicas del síndrome de *burnout* son las siguientes:

- alteración del estado anímico: apatía, adinamia y astenia;
- síntomas de tipo neurasteniforme: irritabilidad, agresividad, labilidad emocional, dificultad para la concentración con fallos de memoria y del pensamiento, vacilaciones y dudas;
- síntomas somáticos: anorexia o hiperfagia, trastorno del sueño (insomnio), hipersomnia diurna, alteraciones sexuales, digestivas o cardiovasculares;
- alteraciones biológicas: aumento de colesterol, glucosa y ácido úrico; déficit inmunológico: disminución de linfocitos T y de células NK. También se ha señalado que en los trabajadores con este síndrome el cortisol está más elevado durante las horas de trabajo (Melamed, S et al., 1999).

Tres factores configuran el síndrome de *burnout*:

1. Agotamiento emocional. Se manifiesta por pérdida de energía, fatigabilidad, agotamiento físico y psíquico, sentimiento de encontrarse al límite (suele expresarse como "no puedo más").
2. Despersonalización. Implica un cambio en sentido negativo en las actitudes hacia los demás, especialmente hacia las personas destinatarias de la acción profesional como, por ejemplo, los enfermos en el caso de los sanitarios, cursando con irritabilidad y rechazo hacia los mismos, así como con un cierto distanciamiento emocional.
3. Realización personal. Baja autoestima, sentimiento de inseguridad e incapacidad, disminución de la eficacia en el trabajo, ideas de fracaso.

Fases del SBN

El SBN es un proceso que se desarrolla en el transcurso del tiempo, pudiendo identificarse diversas fases:

1. Una primera fase caracterizada por una situación de estrés producida por unos requerimientos laborales que exceden los recursos materiales y humanos.

2. Una segunda fase en que tiene lugar una respuesta emocional que precisa de una adaptación psicológica, lo que exige de la persona un sobreesfuerzo que se manifestará por síntomas de fatiga y ansiedad.
3. Una tercera fase en la que se observan cambios en la actitud y conductas que se desarrollan como mecanismo de defensa de las tensiones experimentadas.
4. La última fase corresponde al *burnout* propiamente dicho y que representa la respuesta a una situación laboral que se ha hecho insoportable.

Variables implicadas en el SBN

Se han señalado dos tipos de variables que podrían estar implicadas en este síndrome. Unas incluyen factores personales y otras son factores laborales.

I. Factores personales

- Se ha indicado que existe una correlación directa entre edad y años de ejercicio profesional y *burnout*; es decir, a mayor tiempo de ejercicio de la profesión, mayor desgaste.
- El sexo es una variable que puede influir en el desarrollo del *burnout*. Concretamente los hombres parecen ser más vulnerables que las mujeres a las situaciones conflictivas laborales; sin embargo, la confluencia de situaciones estresantes laborales y de índole doméstica puede facilitar la presentación de este síndrome. Esta circunstancia suele darse más en las mujeres ya que normalmente son las que asumen las tareas caseras.
- Rasgos de personalidad. Partiendo de la base de que el *burnout* se caracteriza por un agotamiento físico y psicológico o emocional ante un estrés emocional crónico, las personas con una tipología emocional tendrán mayor predisposición a desarrollar un síndrome de *burnout* que las que tienen una personalidad de tipo racional.
- Nivel de formación profesional. Una inadecuada formación profesional se constituye en un factor muy estresante.
- Teniendo en cuenta que las profesiones más propicias a desarrollar *burnout* conllevan un alto grado de implicación emocional, el desconocimiento de técnicas de manejo de estrés y ansiedad y de autocontrol de la emoción puede potenciar los desajustes emocionales.

II. Factores propiamente laborales

Incluyen todas las variables potencialmente estresantes que concurren en el ambiente del trabajo. Las que más se han significado por su mayor influencia en el desgaste laboral son las que implican:

- Una relación directa con las personas;
- Las que integran el modelo de estrés laboral de Karasek (demanda/control);
- Las relacionadas con la promoción y el desarrollo personal.

Desencadenantes del burnout

Los factores desencadenantes de *burnout* pueden integrarse en tres grandes grupos en relación con la Organización, con el diseño del puesto de trabajo y con las relaciones interpersonales (Fuente: Fidalgo Vega, M. Notas Técnicas de Prevención 704-705. INSHT):

I. Factores relativos a la Organización: 1) organización muy jerarquizada y rígida; 2) ausencia de apoyo instrumental por parte de la organización; 3) excesiva burocracia; 4) ausencia de participación de los trabajadores; 5) ausencia de coordinación entre las diversas unidades; 6) ausencia de formación de los trabajadores en relación a las nuevas tecnologías; 7) ausencia de reconocimiento o recompensa; 8) ausencia de un adecuado desarrollo profesional; 9) relaciones conflictivas en la organización; 10) estilo de dirección inapropiado; 11) inadecuada gestión de los recursos humanos.

II. Factores relativos al diseño del puesto de trabajo: 1) sobrecarga de trabajo; 2) desequilibrio entre responsabilidad y autonomía; 3) escasez de tiempo necesario para atender adecuadamente al usuario (paciente, cliente, etc.); 4) exceso de carga emocional; 5) ausencia de control de los resultados de la tarea; 6) ausencia de apoyo social; 7) escasa autonomía en la capacidad de tomar decisiones; 8) estresores económicos; 9) insatisfacción en el trabajo.

III. Factores relativos a las relaciones interpersonales: 1) trato con usuarios difíciles o problemáticos; 2) relaciones conflictivas con los clientes; 3) dinámica de trabajo negativa; 4) relaciones conflictivas con compañeros; 5) ausencia de apoyo social; 6) ausencia de colaboración entre compañeros en tareas complementarias; 7) "contagio" social del *burnout*; 8) ausencia de reciprocidad en los intercambios sociales.

En síntesis, los factores más frecuentemente relacionados con el *burnout* son: 1) Sobrecarga de trabajo en una ocupación poco estimulante. 2) Escasa o nula participación en la toma de decisiones. 3) Ausencia o escasez de medios adecuados para poder llevar a cabo la tarea. 4) Sentimiento de pérdida de identificación con la tarea que se está realizando. 5) Percepción de que el trabajo bien hecho o no es debidamente valorado o no recibe el adecuado reconocimiento, o bien es objeto de reprobación cuando se ha eludido alguna tarea o no se ha realizado de forma correcta. 6) Excesiva burocracia.

Características fisiológicas de los pacientes con burnout

Algunos investigadores sugieren que el *burnout* se asocia con un aumento de la activación somática y fisiológica. Melamed, S et al. (1999) en un estudio con 111 trabajadores de "cuello azul" de los que 37 mostraban síntomas de *burnout* de una duración igual o superior a seis meses, 22 con síntomas de *burnout* de menor duración y 52 sujetos no afectados, muestran que los del primer grupo (*burnout* crónico) presentaban, respecto de los otros dos grupos, niveles más elevados de estrés laboral, de irritabilidad fuera del trabajo, de perturbaciones del sueño, de quejas, de sensación de agotamiento al despertar y de cortisol en saliva. De Vente, W et al. (2003) llevaron a cabo otro estudio caso-control con 22 pacientes de *burnout* y 23 sujetos sanos, diseñado para evaluar las diferencias entre los pacientes con *burnout* y los controles sanos respecto a la actividad de los ejes simpático-adreno-medular (SAM) y HPA, tanto en reposo como por el estrés provocado por aplicación de pruebas de laboratorio (aritmética mental y tarea de discurso). Los parámetros fisiológicos analizados fueron la frecuencia cardiaca (Fc), la presión arterial (eje SAM) y el cortisol en saliva (eje HPA). Los pacientes mostraron en reposo, y respecto de los otros grupos, niveles más elevados de Fc pero no de la presión arterial; tampoco difirieron en cuanto a las medidas de reactividad cardiovascular y de recuperación tras la sesión de estrés agudo. Tampoco se encontraron diferencias significativas en los niveles basales de cortisol y en la reactividad y recuperación del mismo tras las pruebas de laboratorio. Sin embargo, los pacientes afectos de *burnout* mostraron, respecto de los controles normales, un nivel de cortisol más elevado durante la hora siguiente al despertar. Los autores admiten las limitaciones del estudio (no valoración de la adrenalina, reducido tamaño de la muestra, pruebas de estrés que no inducen suficiente *distrés* para inducir una sustancial activación del eje HPA), pero sugieren que los niveles de Fc alta son indicativos de una desregulación del eje SAM y que los niveles elevados de cortisol por la mañana son indicativos de una desregulación del eje HPA. Estos resultados son, por otra parte, parecidos a los que se observan en personas que informan de alta tensión en el trabajo o con agotamiento vital. En conjunto, estas alteraciones serían indicativas de una activación sostenida.

Teniendo en cuenta la existencia de determinados síntomas asociados al síndrome de *burnout* como son alteraciones de la memoria, fatiga, sensación de incapacidad y humor deprimido, y los estudios que relacionan la neurogénesis con el conocimiento y la memoria, Eriksson, PS & Wallin, L (2004) han propuesto una teoría según la cual el *burnout* sería un exponente de la disminución de la neurogénesis, en efecto mediado por el estrés, que conduciría a una disminución de la capacidad de *coping* a través de la disminución de la función del hipocampo que involucra una alteración de la regulación del eje HPA.

Consecuencias del SBN

Las consecuencias del *burnout* que se pueden observar en el trabajo son: pérdida de eficacia, disminución de la productividad, errores, mayor riesgo de sufrir un accidente, absentismo, conducta alterada que se manifiesta por trastorno de relación que puede ir desde la retirada a una hipersocialización o de la condescendencia a una paranoia frente a los colegas, los pacientes o la administración, en el caso, por ejemplo, del personal sanitario.

Las repercusiones para la persona incluyen procesos digestivos, cardiovasculares, psíquicos e incluso abuso de alcohol y/o medicamentos. Desde el punto de vista clínico hay que diferenciar este cuadro de la neurosis y de la depresión. Una forma clara de ello es el efecto que tiene la separación del trabajo por un tiempo determinado sobre la evolución del síndrome de *burnout*: mejoría significativa de los síntomas; sólo este dato sirve para confirmar el diagnóstico y diferenciarlo de los dos cuadros anteriores.

Burnout y riesgo de enfermedad cardiovascular

En una reciente revisión relativa a las posibles consecuencias cardiovasculares del síndrome de *burnout* (Melamed, S et al., 2005) se constatan evidencias recientes de que el *burnout* puede poner en riesgo, además de la salud mental, la salud física, como han mostrado diversos autores (Leiter, MP & Maslach, C., 2001; Schaufeli, WB & Enzmann, D., 1998; Shirom, A., 2003). Diversos estudios prospectivos de cohorte muestran evidencias de que el *burnout* y el agotamiento vital son precursores de diferentes manifestaciones de ECV.

Diversos mecanismos pueden invocarse en la relación entre *burnout* y agotamiento vital (síntoma relacionado con el *burnout*) con la ECV, entre los que se pueden incluir: 1) Diversos componentes del síndrome metabólico. 2) Desregulación del eje HPA. 3) Trastornos del sueño. 4) Inflamación. 5) Inmunidad. 6) Coagulación de la sangre y fibrinólisis y 7) Conductas de riesgo (Melamed, S et al., 2006).

1. *Burnout* y síndrome metabólico. Como es sabido, el síndrome metabólico es considerado como un factor de riesgo cardiovascular (incluyendo el ictus). La mayoría de las personas con este síndrome tienen resistencia a la insulina, lo que aumenta el riesgo de diabetes tipo 2; cuando ésta se hace clínicamente aparente, el riesgo de ECV aumenta significativamente. Además del riesgo de ECV y de diabetes tipo 2, los pacientes con síndrome metabólico parecen ser más susceptibles a otras afecciones como el síndrome de ovario poliquístico, hígado graso, cálculos biliares de colesterol, asma, alteraciones del sueño y algunas

formas de cáncer. Un estudio de Melamed, S et al. (1992) con 104 sujetos sanos, del sexo masculino, empleados de una compañía de alta tecnología, muestra una asociación positiva entre *burnout* y niveles de glucosa en ayunas, colesterol total, triglicéridos, ácido úrico y, marginalmente, con alteraciones electrocardiográficas. Para Shirom, A (1997) el *burnout* es un factor de predicción de cambios en los niveles de colesterol al cabo de 2-3 años. Pero, contrariamente a lo esperado, salvo un estudio de De Vente, W et al. (2003), no se ha encontrado relación entre *burnout* e hipertensión arterial. Shen, BJ (2003) establece, según los datos de un estudio con 847 hombres, que, si bien la hipertensión es un elemento del síndrome metabólico, la fuerza de esta relación es más débil que los otros componentes (resistencia a la insulina, obesidad y dislipemia).

2. *Burnout* y desregulación del eje HPA. Diversos estudios han analizado la asociación entre *burnout* y niveles de cortisol mostrando resultados incoherentes. Pruessner, JC et al. (1999) estudiaron los efectos del estrés percibido y del *burnout* en la respuesta del cortisol después de despertar, durante tres días consecutivos en un grupo de maestros de una escuela pública de ambos sexos (42 mujeres y 24 hombres). Los niveles de cortisol fueron medidos al despertar y en los 15, 30 y 60 minutos posteriores. En la noche del tercer día se les sometió a un test de supresión con bajas dosis de dexametasona. De acuerdo con hallazgos previos, el estrés percibido correlacionó con niveles incrementados de cortisol durante la primera hora tras el despertar. Pero los maestros con alta puntuación en *burnout* presentaron una secreción más baja de cortisol en la primera hora tras el despertar y una supresión aumentada de los niveles de cortisol en el test de la dexametasona. En un subgrupo de maestros con niveles elevados de estrés percibido y de *burnout*, que por otra parte mostraron menor autoestima y mayor número de quejas somáticas, se observó una secreción total más baja de cortisol durante los dos primeros días y un incremento superior del cortisol durante la hora siguiente al despertar tras el test de la dexametasona. Estos resultados ponen de manifiesto que mientras el estrés percibido se asocia con hipercortisolismo, el *burnout* se asocia con hipocortisolismo. Los autores sugieren una desregulación del funcionamiento del eje HPA. Sin embargo, sendos estudios de Melamed, S et al. (1999) y de De Vente, W et al. (2003) muestran resultados opuestos, es decir, el *burnout* estaría relacionado, respectivamente, con niveles incrementados de cortisol a lo largo de todo el día o durante la primera hora que sigue al despertar. Grossi, SM et al. (2004) encuentran que pacientes que puntúan alto en *burnout* tenían, respecto de los que puntuaban bajo, niveles incrementados de cortisol tras despertar y a los 15 y 60 minutos con un incremento medio de cortisol más bajo. Estos resultados sugieren que el síndrome de *burnout* puede asociarse tanto con niveles bajos como con niveles altos de cortisol. Pero independientemente de los niveles basales de cortisol parece que las personas con *burnout* tienen una disminución de la sensibilidad del cortisol al estímulo del despertar.

Como se ha indicado más arriba, Eriksson, PS & Tallin, I (2004) proponen la hipótesis de que el fracaso de la neurogénesis del hipocampo en el adulto puede constituir la base biológica y celular de la alteración de la plasticidad del cerebro en síndromes relacionados con el estrés, como el *burnout*. Partiendo de los resultados de investigaciones con animales, los autores proponen que el *burnout* es un exponente de la disminución de la neurogénesis inducida por estrés que conduce a una disminución de las estrategias de *coping* a través de una reducción de la función del hipocampo que posiblemente involucraría una perturbación de la regulación hipocampal del eje HPA. El hipocortisolismo puede ser un factor involucrado en la patogénesis de distintos trastornos ya que la disminución del cortisol puede promover un aumento de la vulnerabilidad a trastornos autoinmunes, inflamatorios, de dolor crónico, de asma y alérgicos (Heim, C et al., 2000; Raison, CL & Millar, AH, 2003). Los efectos perjudiciales de la insuficiencia de glucocorticoides pueden estar relacionados en parte con el control de la activación del sistema inmune y otros componentes de la respuesta de estrés, incluyendo el SNS y el CRH (factor liberador de corticotrofina). De esta manera, un déficit permanente de los efectos protectores del cortisol en individuos traumatizados o crónicamente estresados puede promover la supresión de la función inmune, induciendo un incremento de vulnerabilidad a los agentes infecciosos y promoviendo el desarrollo de enfermedades autoinmunes, inflamatorias y otras. De esta manera, puede resultar creíble que la asociación informada entre *burnout* o agotamiento vital y riesgo incrementado de ECV puede ser el resultado, en parte, de diversas formas de desregulación del eje HPA observado en los individuos "quemados".

Así pues, el *burnout* puede suponer un riesgo aumentado de ECV y de diabetes tipo 2; incluso se ha asociado con la aterosclerosis, posibilidad que surge como resultado de un estudio llevado a cabo por Hurwitz Eller, N et al. (2001) con mujeres en el que ponen de manifiesto una relación entre el espesor de la íntima-media con una disminución de la respuesta del cortisol al despertar. Por otra parte, el cortisol puede inducir inflamación: de hecho el *burnout* se ha asociado con biomarcadores de la inflamación y se sabe actualmente que la inflamación forma parte del proceso aterosclerótico (Ross, R. 1999; Koenig, W. 2001; Libby, P et al., 2002). Finalmente, se ha sugerido que la desregulación del eje HPA puede jugar un papel causal en el insomnio (Buckley, TM & Schatzberg, AF (2005) que puede ser un mecanismo adicional que relacione *burnout* y ECV.

3. *Burnout* y trastornos del sueño. Diversos estudios han puesto de manifiesto una asociación entre *burnout* y trastornos del sueño: a) con perturbaciones del sueño y quejas al despertar (Melamed, S et al., 1999); b) con una mala calidad del sueño, con sensación de no haber descansado tras el sueño y momentos de somnolencia y/o fatiga durante el día (Grossa, G et al., 2003); c) con alta

frecuencia de activación (*arousal*) durante el sueño (Soderstrom, M et al., 2004). Los registros polisomnográficos en el laboratorio de sueño han mostrado una disminución del sueño profundo (Smith, AW & Baum, A. 2003). En conjunto, el insomnio y el sueño no reparador manifestado por los pacientes con *burnout* pueden explicar la fatiga física y mental crónicas que caracterizan a tales pacientes. Backhaus, J et al. (2004) han mostrado que las alteraciones del sueño correlacionan con la disminución del cortisol en saliva en el despertar matutino. Esto sugiere que el eslabón entre *burnout* y trastornos del sueño puede estar mediado por la alteración del eje HPA. De esta forma, tomando como referencia los resultados de diversos estudios que relacionan el insomnio crónico y el agotamiento al despertar con mayor riesgo de infarto de miocardio (Carney, R. 1999, que del análisis de un total de 70 pacientes con infarto de miocardio reciente, un 39% informaron de insomnio previo al evento cardiovascular; Schwartz, S et al., 1999 que, en una revisión de los artículos publicados entre 1976 y 1997 relativos a la relación entre trastornos de sueño y eventos coronarios, muestran para los trastornos del sueño un mayor índice de riesgo de enfermedad coronaria; Appels, A & Schoten, E., 1991, que muestran una relación entre eventos coronarios y sensación de agotamiento al despertar), las alteraciones del sueño pueden ser consideradas como otra senda que relacionaría el síndrome de *burnout* con ECV.

4. *Burnout* e inflamación. La inflamación se ha sumado recientemente a la lista de factores de riesgo de ECV. Estudios recientes proporcionan evidencias de un eslabón entre inflamación, aterosclerosis y ECV (Koenig, W, 2001; Lobby, P et al., 2002; Hanson, GK, 2005) y patogénesis de la diabetes tipo 2 (Pickup, JC, 2004). El estrés crónico o episodios repetidos de estrés psicológico agudo pueden inducir respuestas inflamatorias (Black, PH & Berman, AS, 1999). Uno de los mecanismos propuestos en la relación estrés psicológico/inflamación consiste en la inducción de una respuesta de fase aguda, que representa una respuesta inflamatoria inmune innata que tiene lugar cuando el organismo sufre un daño tisular o una infección. En esta reacción, varias proteínas, las proteínas de fase aguda, son producidas por el hígado. En la respuesta de fase aguda, algunas proteínas aumentan su concentración plasmática, como la PCR y el amiloide sérico a (ASa), mientras que otras disminuyen, como la transferrina. Determinadas citocinas producidas durante el proceso inflamatorio, en particular IL-6, IL-1β, TNF-α, IFN-α, factor β transformante del crecimiento y posiblemente la IL-8, son los principales estimulantes de la producción de proteínas de fase aguda. Corticoides y catecolaminas refuerzan la inducción de estas proteínas. Black, PH (2002, 2003) y Black, PH & Garbutt, LD (2002) han sugerido que el estrés puede inducir de forma periódica o mantener la respuesta de fase aguda y, como consecuencia, un proceso inflamatorio crónico que puede culminar eventualmente en aterosclerosis y ECV.

Estudios recientes han demostrado la existencia de una asociación entre *burnout* y aumento de proteínas de fase aguda, en especial de PCR (Kop, WJ, 2002; Tokers, S et al., 2005; Wirtz, PH, 2003) y de fibrinógeno (Kop, WJ, 2002; Tokers, S et al., 2005). La PCR es producida por los hepatocitos bajo el control de la IL-6; es un marcador de inflamación sistémica y un factor consistente de predicción de riesgo de enfermedad coronaria, ictus, enfermedad arterial periférica y muerte súbita cardíaca en sujetos sin historia de ECV, así como de recurrencia de eventos y muerte en pacientes con patología coronaria aguda o crónica. También parece implicar un mayor riesgo de desarrollar hipertensión, diabetes tipo 2. El fibrinógeno es una glicoproteína circulante relacionada con la coagulación de la sangre, cuyos niveles pueden incrementarse hasta 4 veces en respuesta a estímulos inflamatorios o infecciosos. Datos epidemiológicos apoyan una asociación independiente entre la concentración aumentada de fibrinógeno y la morbididad y mortalidad cardiovascular (Danesh, J., 1998; Faxon, DP et al., 2004) por estar involucrado en el proceso aterosclerótico.

Por otra parte, citocinas proinflamatorias como IL-1, IL-6 y TNF-α constituyen factores de predicción independientes de riesgo de ECV. Se piensa que dichas citocinas pueden jugar un importante papel en la aterogénesis y en el síndrome coronario agudo. Recientes estudios han evaluado la asociación entre *burnout* y concentración aumentada de citocinas: Grossi, G et al. (2003) en un estudio con mujeres con alta y baja puntuación en *burnout* ponen de manifiesto altos niveles de TNF-α en las mujeres del primer grupo. Appels, A et al. (2000) muestran un incremento de IL-6 en sujetos con agotamiento/depresión.

Un estudio de Lerman, Y et al. (1999) muestra una asociación entre *burnout* y adhesividad/agregación de los leucocitos (LAA), que constituye un sensible marcador de inflamación así como de su intensidad (Rotstein, R et al., 2002). Su relación con la inflamación proviene del hecho de que las células blancas de la sangre se activan y aumentan su capacidad de adhesividad. Los agregados de leucocitos suponen un incremento de la expresión de moléculas de adhesión celular así como de la aparición de proteínas plasmáticas de adhesión durante la respuesta de fase aguda (Rotstein, R et al., 2002). Evidencias adicionales indican una alta correlación entre LAA y agregación de hematíes, lo que sugiere un apoyo adicional en la relación entre *burnout* y riesgo ECV, en efecto mediado por un proceso inflamatorio de bajo grado.

5. *Burnout* y sistema inmune. El análisis de la relación entre *burnout* y sistema inmune (SI) y su posible relación con la enfermedad infecciosa y, subsecuentemente, con la aterosclerosis, ha sido objeto de atención solo muy recientemente. Diversos agentes infecciosos han sido implicados en la aterosclerosis y en la enfermedad coronaria como la *chlamydia pneumoniae*, el

helicobacter pylori y el *cytomegalovirus* (Ludewig, H et al., 1999). En un estudio efectuado por Nakamura, H et al. (1999) con oficinistas afectados de *burnout*, se pone de manifiesto que un mayor grado de despersonalización se asociaba con la disminución de la inmunidad celular por reducción de la actividad de las células NK y de la proporción CD57+CD16+ del total de leucocitos. Las células NK actúan tempranamente en la respuesta inmune e intervienen a través de la citotoxicidad directa contra los agentes infecciosos y las células infectadas por virus. Las células CD57+CD16+ constituyen un subconjunto de células NK (junto con las células CD57-CD16+ y las CD57+CD16-). Esta disminución de la inmunidad celular observada en los oficinistas era independiente de las conductas de riesgo (como beber, fumar) o de la obesidad y del estrés laboral. Este estudio resulta particularmente interesante dado que pone de manifiesto que el *burnout* puede tener repercusiones diferentes al estrés laboral, como han mostrado otros estudios. Los autores sugieren que las personas "quemadas" o agotadas pueden tener el riesgo de disminución de la inmunocompetencia y, consecuentemente, enfermedades infecciosas del tracto respiratorio superior (ITRS), por ejemplo, o diferentes procesos virales como se tratará más adelante (ver capítulo 23). En este sentido, un estudio de Kushnir, T & Melamed, S (1992) con 162 empleados civiles ya había evidenciado que, durante la guerra del Golfo, los que presentaban *burnout* antes de la guerra, durante la misma padecían ITRS, coincidiendo con un mayor impacto de la situación bélica, puesta de manifiesto por un mayor sentimiento de preocupación ante la misma. Es decir, la guerra incrementaba el agotamiento de los recursos de *coping*. Más recientemente, Mohren, DCL et al. (2003) analizaron la incidencia de infecciones comunes (resfriado común, afecciones gripales y gastrointestinales) entre 12.400 empleados, mostrando una relación entre estas afecciones, en particular la gastroenteritis y el *burnout*. En otros estudio, Van der Ven, A et al. (2003) encuentran en los sujetos con agotamiento vital seropositividad para el herpesvirus, incluyendo el varicela-zóster y *cytomegalovirus*, pero no para el virus herpes simple.

De cualquier forma, dado que otros autores (Black, PH., 2003; Calíbrese, F. 2003) cuestionan la participación de agentes infecciosos en el desarrollo de la aterosclerosis, son necesarios más estudios para aclarar, por un lado, el posible nexo agentes infecciosos/aterosclerosis y, por otro, la relación *burnout*/infección/ aterosclerosis.

6. *Burnout*, coagulación de la sangre y fibrinólisis. Sabemos por estudios epidemiológicos que tanto la coagulación como la fibrinólisis contribuyen al desarrollo de EVC, en particular al IAM. Varios estudios han mostrado una asociación entre el agotamiento vital (concepto relacionado con el *burnout*) y cambios en la coagulación de la sangre y de la fibrinólisis. Raikkonen, K et al. (1996) muestran una significativa asociación entre sensación de agotamiento y una

alterada capacidad fibrinolítica (aumento de la síntesis de PAI-1) en hombres sanos, resultados que son confirmados por Kop, WJ et al. (1998). Van Diese, R et al. (2002) demostraron que el agotamiento vital se asociaba con cambios no deseados en la coagulación de la sangre y en la fibrinólisis: aumento del fragmento 1+2 de la protrombina (este fragmento mide indirectamente el grado de formación de trombina) y de fibrinógeno, a lo largo del día y disminución de la capacidad fibrinolítica durante las primeras horas de la mañana. Para los autores, estos cambios de la hemostasia, que pueden promover la formación de trombos, podrían explicar la relación entre agotamiento vital, *burnout* e IAM.

7. *Burnout* y conductas de riesgo. Sabemos que las conductas de riesgo constituyen un eslabón entre el estrés psicosocial y la salud física. En este sentido, la relación entre agotamiento emocional, relacionado con el *burnout*, y conductas de riesgo ha sido cuestionado por algunos estudios y apoyados por otros. Schaufeli, WB & Enzmann, D (1998) informan de 4 estudios en los que la relación entre ambos parámetros era nula o muy pequeña. Sin embargo, Gorter, RC et al. (2000) y Winwood, PC et al. (2003) sí encuentran una correlación entre *burnout* y consumo de alcohol en odontólogos. Por su parte, Melamed, S et al. (1992), en un estudio con 104 empleados muestra que elevados niveles de *burnout* se asociaron con hábitos inadecuados para la salud como fumar y no participar en actividades físicas de ocio, resultados que son consistentes con los informados por Gorter.

8. *Burnout* y otros trastornos. A) Diabetes mellitus tipo 2. Se ha encontrado una relación entre *burnout* y diabetes tipo 2 en diversos estudios. Por ejemplo, Raikkonen, K et al. (1996) encuentran que un conjunto de síntomas como excesivo cansancio, falta de energía, irritabilidad, despersonalización y hostilidad relacionan con el desarrollo del síndrome de resistencia a la insulina, factor de riesgo de diabetes tipo 2; y Grossi, G et al. (2003) informan de una asociación entre *burnout* y niveles incrementados de HbA1c en mujeres. Un estudio reciente de Melamed, S et al. (2003) en el que se hizo el seguimiento durante un período de 3 a 5 años de 633 trabajadores y que permitió diagnosticar 17 nuevos casos de diabetes tipo 2 pone de manifiesto una relación directa entre *burnout* y diabetes tipo 2, lo que supone otro eslabón en la relación *burnout*/riesgo de ECV. B) Función reproductora masculina. Un estudio caso-control de Sheiner, E et al. (2002), diseñado para analizar la posibilidad de que el *burnout* tuviera un efecto negativo en la fertilidad masculina, muestra que los hombres con problemas de esterilidad (concentración de esperma, cantidad y calidad de la motilidad de los espermatozoides) tenían puntuaciones significativamente más altas de *burnout* que los controles normales.

Para la prevención del *burnout* se requiere que el profesional pueda desconectar de los problemas laborales en su ambiente familiar o social, organizándose el

tiempo de ocio con actividades gratificantes así como cortos períodos vacacionales intercalados independientemente de los períodos establecidos normalmente.

Mobbing

El *mobbing* o acoso psicológico en el trabajo puede ser considerado como una forma específica y peculiar de estrés laboral, si bien tiene unas connotaciones especiales derivadas del hecho de que el acoso psicológico posee un sustrato ético fundamental relativo a la falta de respeto y de consideración respecto del derecho a la dignidad del trabajador como un elemento relevante o sustancial de la relación laboral (Piñuel y Zabala, I y Oñate Cantero, A; 2002). En el *mobbing* el factor estresante principal son las relaciones interpersonales negativas con los demás miembros del grupo laboral, que son deliberadamente persecutorias (González de la Rivera, JL, 2002). El *mobbing* va más allá de elementos propiamente laborales ya que apunta directamente a la dignidad de la persona, a la libertad, a lo más íntimo del ser humano; es decir, el acoso psicológico es capaz de herir la sensibilidad psicológica y humana del individuo. El sujeto acosado termina dudando de su propia capacidad psicológica, se rebela antes contra sí mismo que contra sus acosadores llegando a la pérdida de la autoestima, a la autoexclusión, a las somatizaciones, a alteraciones del estado de ánimo y, lo que es más grave, incluso al suicidio (Flórez Lozano, JA, 2005).

El profesor Heinz Leymann, cita obligada en el estudio del *mobbing*, fue el primero en estudiar este fenómeno en Europa a principios de los años 80 del siglo pasado. Sus investigaciones iniciales fueron dirigidas a investigar las posibles causas del sufrimiento que experimentaban determinados trabajadores y que, en algún caso, habían conducido al suicidio del trabajador. La primera definición técnica, pues, se debe al citado autor según el cual "se trata de una situación en la que una persona o un grupo de personas ejercen una violencia psicológica extrema, de forma sistemática y recurrente –al menos una vez por semana– y durante un tiempo prolongado –más de seis meses– sobre otra persona o personas en el lugar de trabajo".

Consiste, en definitiva, en una técnica de intimidación silenciosa que va minando psicológicamente a la víctima, aislándola y creando en ella un sentimiento de inseguridad persistente y prolongado, hasta que finalmente el afectado decide abandonar la empresa. Es propio de organizaciones que no quieren o no pueden proceder al despido (la Administración pública tiene el mayor número de casos) por la cual el hostigador utiliza su cargo superior para ir arrinconando y aislando al trabajador elegido hasta acabar por inutilizarlo, después de un lento

proceso de desgaste del que, a diferencia del acoso sexual o la violencia física, no quedan huellas aparentes.

Asimismo, para este investigador las conductas constitutivas de *mobbing* son las que: 1) intentan impedir que la víctima se exprese; 2) tratan de aislar a la víctima; 3) persiguen el descrédito de la víctima frente a sus compañeros; 4) buscan desacreditar el trabajo de la víctima, y 6) comprometen la salud de la víctima.

Según la Agencia Europea para la Seguridad y la Salud en el Trabajo no hay una definición única de este fenómeno sobre la cual exista acuerdo internacional, y propone la siguiente definición: "El acoso psicológico en el lugar de trabajo es un comportamiento irracional repetido, con respecto a un empleado, o a un grupo de empleados, creando un riesgo para la salud y para la seguridad".

En España, el estudio del *mobbing* tiene un referente obligado en el Profesor Piñuel y Zabala, quien llevó a cabo la primera investigación monográfica en España con una amplia muestra realizada mediante el denominado "barómetro Cisneros", herramienta de medida utilizada para evaluar no solo el *mobbing* en el entorno laboral de las organizaciones sino también sus consecuencias. Para este autor, el *mobbing* es un *continuado y deliberado maltrato verbal y modal que recibe el trabajador por parte de otro, o de otros, que tienen un comportamiento cruel con él a fin de lograr su aniquilación o destrucción psicológica y conseguir su salida de la organización utilizando procedimientos ilegales, ilícitos o ajenos a un trato respetuoso o humanitario y que atenta contra la dignidad del trabajador*.

Barómetro Cisneros

El barómetro Cisneros es un cuestionario que consta de una escala, la escala Cisneros, específicamente diseñada para evaluar las conductas de acoso psicológico siguiendo las mismas pautas que el Inventario de Psicoterror de Leymann (*Leymann Inventory of Psicoterror*, LIPT). Además de esta escala, el barómetro Cisneros consta de una escala para valorar el estrés postraumático a partir de los criterios del DSM-IV y de una escala de Abandono profesional que mide la intención de la persona de cambiar de trabajo y/o de profesión.

Hasta la fecha, cinco han sido los estudios Cisneros con distintas poblaciones laborales: los barómetros I y II (años 2001 y 2002, respectivamente) fueron las investigaciones iniciales que buscaban establecer el perfil del *mobbing* en España con muestras de trabajadores de todos los sectores de la Comunidad de Madrid. Entre los resultados obtenidos hay que destacar que uno de cada tres trabajadores en activo manifestó haber sido víctima de maltrato psicológico (verbal o modal) a

lo largo de su vida laboral. El barómetro III se desarrolló en el año 2002 y fue dedicado al estudio del personal de enfermería poniendo de manifiesto que es un colectivo altamente afectado por comportamientos de *mobbing*: una de cada tres enfermeras manifestó ser víctima de *mobbing* y un 77% de las enfermeras entrevistadas manifestó haber presenciado en su entorno laboral comportamientos de *mobbing*. El barómetro IV (año 2003) se aplicó al personal docente de la Universidad de Alcalá de Henares poniendo de manifiesto que un 51% del profesorado de la citada universidad afirmó ser objeto de hostigamiento psicológico y/o moral en su trabajo de manera frecuente durante los últimos seis meses y que más de la mitad de los profesores víctimas de acoso refirieron una situación de hostigamiento por un período superior a cinco años, mientras que un tercio afirmó padecerlo durante más de diez años. Finalmente, el barómetro Cisneros V, realizado en el año 2004 con personal de la Administración Pública (Cuerpo Técnico del Ministerio de Economía y Hacienda: funcionarios de la Agencia Tributaria y de la Intervención General de la Administración del Estado), según el cual más de uno de cada cinco (21%) de los funcionarios encuestados presenta una situación técnica de *mobbing* concretada en los tres criterios diagnóstico más comúnmente aceptados por los investigadores europeos, a saber: 1. Existencia de una o más de las conductas de hostigamiento internacionalmente reconocidas por la investigación como tales. 2. Duración del hostigamiento como mínimo a lo largo de más de 6 meses. 3. Repetición de las conductas de hostigamiento o frecuencia de los comportamientos de hostigamiento por lo menos semanal (una vez o más a la semana).

La V Encuesta Nacional de Condiciones de Trabajo del INSHT, correspondiente al año 2003, muestra que 145 (2,76%) y 236 (4,5%) trabajadores del total de la muestra son objeto de conductas de acoso psicológico según se aplique un criterio restrictivo (diariamente o al menos una vez por semana) o menos restrictivo (diario, al menos una vez por semana o algunas veces al mes), respectivamente. El sector Servicios es el que presenta mayor número de trabajadores afectados por esta situación y, dentro de este sector, son los Servicios Sociales y la Administración/Banca con un 6,2% y un 5,8%, respectivamente, los de mayor incidencia. El sector de la Construcción es, por el contrario, el que refleja menor incidencia en comportamientos de acoso psicológico. En relación con el sexo se observa un predominio del sexo femenino sobre el masculino (5,8% *versus* 3,8%) y respecto de la edad, la mayor exposición a comportamientos de *mobbing* se presenta en los menores de 45 años.

Del análisis de estas encuestas se puede decir que el *mobbing* es una agresión psicotraumática de un grupo acosador integrado, de una parte, por el/los instigador/es y, de otra, por los adeptos y los testigos mudos, que persigue la anulación del individuo hasta conseguir su sometimiento o su exclusión del grupo

de trabajo. Según Leymann, el acoso psicológico se inicia a continuación de un conflicto, aunque sea trivial, y en su etiología existen tres factores principales:

1) Aspectos de la organización del trabajo: sobrecarga cuantitativa (mucha demanda y poco control) y déficit cualitativo (obligación de realizar un trabajo repetitivo, aburrido, a veces inútil o mal elaborado). Estas condiciones estresantes implican un potencial importante de conflictos. 2) Concepción de tareas: aspectos relacionados con la ambigüedad de rol (en actividades profesionales como la enfermería o la enseñanza) y el conflicto de rol. 3) Características de la Dirección: gestión autoritaria que sólo parece preocuparse por los resultados, obviando el factor humano.

Para que exista *mobbing*, además del acosador o acosadores y del acosado es precisa la existencia de conductas de acoso o ninguneo en el trabajo (Tabla 1.III), que deben ser reiteradas y percibidas como amenazantes o destructivas por parte de la víctima. Asimismo, tiene que existir una reacción defensiva desajustada, ineficaz o inadecuada y repercusiones sobre la salud psíquica y somática, por una parte, y deterioro del rendimiento laboral, de su porvenir laboral y en la esfera social, por otra. Por consiguiente, hay que diferenciar esta situación de otras que, aunque puedan constituir formas de opresión o abuso laboral, realmente no constituyen *mobbing* y que pueden ser origen de confusión. Así, no es *mobbing* el estrés laboral propiamente dicho tratado con anterioridad; ni las exigencias a veces exageradas, apresuradas o injustas de ciertos jefes o estilos de trabajo; ni el síndrome de *burnout*; ni las diferencias de criterio o las disconformidades existentes en las relaciones laborales y que generalmente suelen afectar a los más débiles; ni esos momentos o días de malhumor del jefe o compañero que normalmente se traducen por palabras o comportamientos inadecuados pero que suelen ser circunstanciales; ni el acoso sexual que en sí mismo tiene unas connotaciones específicas.

Fases del mobbing

En el curso del *mobbing* se distinguen cuatro fases evolutivas: fase de conflicto, fase de *mobbing* propiamente dicha, fase de intervención y fase de marginación. El proceso puede detenerse en cualquiera de las fases, de tal forma que la evolución de una fase a otra implica un fracaso en la resolución del problema en la fase previa:

1. La primera fase, denominada fase de conflicto, constituye el origen de la conducta de acoso psicológico. Es el momento en que se produce el primer conflicto que, si no se soluciona, puede llevar consigo un cambio en los comportamientos.

TABLA 1.III

1. Actitudes que intentan impedir que la víctima se exprese
El superior jerárquico no permite que se exprese la víctima
Se le interrumpe constantemente
Los compañeros no le dejan expresarse
Sus compañeros le gritan, le recriminan
Critican el trabajo de la víctima
Critican su vida privada
Aterrorizan a la víctima con llamadas telefónicas
Le amenazan verbalmente
Le amenazan por escrito
Evitan todo contacto visual...
Ignoran su presencia, dirigiéndose exclusivamente a otros
2. Aislamiento de la víctima
No hablarle
No dejarle que hable
Designarle un puesto de trabajo que le aleje y le aísle de sus compañeros
Prohibir a sus compañeros que le dirijan la palabra
Negar la presencia física de la víctima
3. Descrédito de la víctima frente a sus compañeros
Murmurar o calumniarle
Lanzar rumores sobre ella
Ridiculizar o reírse de ella
Intentar que parezca una enferma mental
Intentar que se someta a un examen psiquiátrico
Burlarse de sus dolencias o minusvalías
Imitar las maneras, la voz, los gestos de la víctima para ridiculizarle
Criticar sus convicciones políticas o sus creencias religiosas
Burlarse de su vida privada
Reírse de sus orígenes, de su nacionalidad
Darle trabajos humillantes
Comentar el trabajo de la víctima de manera malintencionada
Poner en cuestión y desautorizar las decisiones de la víctima
Injuriarle con términos obscenos o degradantes
Acosar sexualmente a la víctima (gestos o intenciones)
4. Desacreditar el trabajo de la víctima
No confiarle ninguna tarea
Privarle de toda ocupación y vigilar que no pueda encontrar ninguna
Exigirle tareas totalmente absurdas o inútiles
Darle tareas muy inferiores a sus competencias
Darle incesantemente tareas nuevas
Hacerle realizar trabajos humillantes
Darle tareas muy superiores a sus competencias, para poder demostrar su incompetencia
5. Comprometer la salud de la víctima
Exigirle trabajos peligrosos o perjudiciales para su salud
Amenazarle físicamente
Agredirle físicamente, pero sin gravedad, a modo de advertencia
Agredirle físicamente
Ocasionarle gastos a la víctima para perjudicarle
Ocasionarle desperfectos en su domicilio o en su puesto de trabajo
Agredir sexualmente a la víctima

2. La segunda fase o de estigmatización se caracteriza porque una de las partes del conflicto adopta uno de los comportamientos de hostigamiento tipificados por Leymann. Si la organización niega la existencia del conflicto o no interviene para su resolución porque considere que no es incumbencia suya, el conflicto se cronifica. Esta fase puede durar entre uno y dos años.

3. Fase de intervención desde la empresa. Es el momento en que la organización no puede negar su existencia; no obstante, esta intervención suele ir dirigida contra la propia víctima de forma que la solución adoptada busca desembarazarse de la misma.

4. Por último tiene lugar la fase de marginación o de exclusión de la vida laboral en que el trabajador con síntomas psicosomáticos presenta bajas laborales cada vez más prolongadas (según datos de Ibermutuamur, 10 meses de baja por caso, aproximadamente) que conducen a su exclusión definitiva del mundo laboral.

En este proceso, como señalábamos más arriba, participan los compañeros, adeptos o testigos mudos, que van a ser determinantes para marcar la magnitud o la evolución del proceso y la situación de amparo/desamparo del acosado.

Consecuencias del mobbing sobre la salud

Cualquier situación de estrés puede tener repercusiones negativas sobre la salud física y/o psíquica de las personas como veremos con detalle en capítulos posteriores. Esta característica es la que confiere al estrés la facultad de ser un factor de riesgo para la salud y la que justifica la preocupación por tratar de profundizar más en el conocimiento de sus posibles influencias en los distintos órganos y sistemas así como los medios para tratar de suprimir o aminorar sus efectos sobre la salud.

En el caso del *mobbing*, esta preocupación se incrementa por el hecho de que el acoso psicológico puede conducir a conductas autolíticas (suicidio). Algunos autores consideran que el mobbing constituye uno de los problemas más emergentes y devastadores en comparación con las demás formas de estrés laboral.

Más de la mitad de las personas acosadas psicológicamente presenta secuelas psicológicas y/o somáticas. La pérdida gradual de la confianza en uno mismo repercute en diferentes aspectos de la vida de la víctima de acoso, entrando poco a poco en una situación de estrés creciente que termina haciéndose crónico, originando afecciones somáticas crónicas que pueden culminar en bajas laborales más o menos continuadas e incluso en incapacidad temporal o permanente. Este

estrés crónico de la persona con *mobbing* es una consecuencia de sentirse continuamente amenazado por la pérdida del trabajo y de su carrera profesional, por la pérdida de salud y del sustento económico así como por el deterioro de la relación de pareja.

En líneas generales, las manifestaciones médicas del *mobbing* son similares a las que manifiestan las personas con estrés: síntomas psicosomáticos, ansiedad-depresión o descompensaciones de patologías orgánicas o psiquiátricas previas. Entre los síntomas y enfermedades ligadas más particularmente al *mobbing* figuran: los trastornos del sueño, estados de ansiedad, depresión, síntomas de *burnout* (agotamiento físico, emocional y mental), estrés postraumático, comportamiento obsesivo y, como consecuencia última, el suicidio.

Entre los diagnósticos realizados sobre casos de *mobbing*, Piñuel y Oñate señalan: a) estrés laboral; b) depresión; c) *burnout*; d) personalidad paranoide; e) trastorno maníaco-depresivo; f) desajustes de la personalidad; g) neurosis; h) trastorno de ansiedad generalizada; i) crisis de pánico; j) déficit en habilidades sociales. Estos mismos autores señalan, según los resultados de sus estudios y de la experiencia en el acompañamiento terapéutico, que los trastornos más frecuentemente encontrados en las víctimas de acoso son: 1. Trastorno de ansiedad generalizada. 2. Trastorno de pánico. 3. Depresión. 4. PTSD. 5. Trastornos de somatización. 6. Adicciones. 7. Cambios permanentes en la personalidad.

Según las encuestas Cisneros I y II, más de la mitad de las víctimas de *mobbing* (52%) refieren repercusiones sobre la salud del hostigamiento psicológico, con un amplio abanico de síntomas de carácter somático referidos al sistema musculoesquelético y a los aparatos digestivo y cardiovascular. Desde el punto de vista psicológico, un 7% de los trabajadores en activo manifiesta padecer algún problema psicológico derivado del acoso como alteraciones significativas en dos de las tres escalas de *burnout*, manifestaciones depresivas y de bajo estado de ánimo y manifestaciones sintomáticas de PTSD.

Para el Prof. González de Rivera, la clínica del *mobbing* se instaura de manera progresiva, distinguiendo una serie de estadios clínicos que se corresponden de alguna manera con las distintas fases del acoso, a las que se corresponde como una respuesta reactiva. Aunque la evolución es ciertamente variable, de forma que pueden darse casos en que los síntomas iniciales son los que corresponden al estadio final o bien los síntomas del primer estadio persisten a lo largo de todo el proceso, los síntomas en los distintos estadios son:

1. Estadio de autoafirmación. Constituye el primer periodo en el cual la persona objeto de acoso no lo percibe como tal y por ello se enfrenta a la situación. Los síntomas en esta fase (inquietud, ansiedad, actitud un tanto agresiva y trastornos del sueño) son poco significativos.

2. Estadio de desconcierto. En esta fase, existen las primeras evidencias de estigmatización que provocan en la víctima cierto grado de desconcierto al no entender lo que está pasando, tiende a achacar lo que sucede a la casualidad, a un malentendido o a un error. Se considera esta fase como crucial para la evolución posterior al implicar un retraso en la organización conceptual de la propia defensa. En esta fase los síntomas correspondientes a la fase anterior se incrementan y aparece una pérdida paulatina de seguridad y confianza en sí mismo. Sus esfuerzos por aclarar la situación se ven contrarrestados por la falta de disposición del jefe o de otros interlocutores. El sufrimiento de la persona afectada empieza a tener un significativo protagonismo.

3. Estadio depresivo. Corresponde a la fase avanzada de estigmatización. El acosado pierde la confianza en sí mismo y la autoestima, existen sentimientos de autoinculpación, ensaya nuevas estrategias de comportamiento que no solo no funcionan sino que originan una intensificación de los ataques hacia él. Los síntomas en este estadio son parecidos a los del *burnout* aunque con mayores dudas sobre la autoidentidad. Así pues, en este estadio pueden existir síntomas de *cansancio emocional* (agotamiento físico y psíquico, abatimiento, sentimiento de impotencia y desesperanza con actitudes negativas hacia el trabajo y la vida en general), *síntomas de evitación y aislamiento* (absentismo laboral, elusión de reuniones o de atender al público o de relacionarse con otros; adoptar una actitud fría o distante, como manifestaciones de un cambio de actitud emocional) y, finalmente, síntomas derivados de un *sentimiento de inadecuación personal y profesional* (deterioro de la capacidad laboral con pérdida del sentimiento de gratificación personal en el trabajo); estas manifestaciones pueden quedar encubiertas por una actitud de aparente entusiasmo y excesiva dedicación al trabajo (reacción maníaca). En esta fase el acosado puede volverse agresivo, aumentan las alteraciones del sueño y también existe el riesgo de empezar a ingerir alcohol.

4. Estadio traumático o de estrés-ansiedad. Coincide con la fase de intervención. Se presentan síntomas que recuerdan al estrés postraumático (intrusiones obsesivas y sueños repetitivos relacionados con la situación de acoso que vive, hiperactividad del SNS, síntomas psicosomáticos diversos –especialmente de carácter digestivo y cardiovascular–, irritabilidad y conductas de evitación. En esta fase también puede cobrar protagonismo la agresividad del acosado y la reacción de mayor dedicación al trabajo, así como producirse serios conflictos familiares.

5. Estadio crónico o de deterioro. Está caracterizado por una sintomatología de carácter mixto, es decir, síntomas depresivos, psicosomáticos y de estrés postraumático. Existen importantes repercusiones laborales, que se traducen en bajas laborales prolongadas y cambios bruscos de entorno, pudiendo producirse una incapacidad laboral total. Asimismo pueden existir importantes problemas familiares. Después de la fase de eliminación, la sintomatología puede atenuarse significativamente, especialmente si se produce un cambio positivo en la actividad laboral; en otros casos se puede cronificar a pesar de la pérdida de la relación laboral, resultando en una incapacidad más o menos definitiva. Los síntomas que pueden persistir son: a) los recuerdos obsesivos que pueden conducir al paciente a crisis de angustia, rabia y/o llanto relacionado, si bien no necesariamente, con alguna circunstancia del entorno que se las recuerde; b) presión focalizada del pensamiento, en que el paciente cuenta de manera reiterativa su experiencia traumática, c) temor al lugar del trabajo y a todo aquello que recuerde los acontecimientos estresantes.

Aunque la V Encuesta Nacional de Condiciones de Trabajo no entra en la estimación de patologías psicosomáticas o psíquicas concretas, sí valora la frecuencia de presentación de diversos síntomas tanto en trabajadores expuestos a conductas de acoso como en no expuestos, lo que permite establecer diferencias entre ambos grupos y concluir que las personas que están sometidas a comportamientos de *mobbing* presentan una sintomatología significativamente mayor que los que no lo sufren (Tabla 1.IV).

El suicidio es una complicación grave del *mobbing*. El riesgo parece ser particularmente severo en profesionales cualificados que derivan importante gratificación de su trabajo. Leyman señala que la elección del lugar de trabajo como escena del acto suicida se puede interpretar como un último intento de rebeldía o como una acusación póstuma. Según los datos del barómetro Cisneros II, un 5% de los que manifestaron ser víctimas de *mobbing* presentaron ideas suicidas.

PTSD en las víctimas de acoso psicológico

Diversos estudios muestran que las víctimas de acoso tienen una elevada probabilidad de padecer un PTSD (Leyman, H & Gustafsson, A., 1996,; Mikkelsen, SB & Einarsen, S., 2002 –estos autores informan que un 76% de las víctimas del acoso presentaba sintomatología postraumática y que un 29% cumplía criterios de PTSD; Tehrani, N., 2004– este autor encuentra PTSD en el 44% de una muestra de acosados; Moreno Jiménez, B & Rodríguez Muñoz, A., 2006).

TABLA 1.IV

SINTOMATOLOGÍA DE TRABAJADORES EXPUESTOS Y NO EXPUESTOS A CONDUCTAS DE ACOSO PSICOLÓGICO (DATOS DE LA V ENCUESTA NACIONAL DE CONDICIONES DE TRABAJO. INSHT)

Síntomas	**% de trabajadores no expuestos**	**% de trabajadores expuestos**
• Trastornos del sueño	13,7	29,7
• Sensación continua de cansancio	11,2	23,3
• Dolores de cabeza	11,9	23,3
• Mareos	2,7	8,9
• Dificultades para concentrarse y mantener la atención	2,8	11,0
• Trastornos de memoria	6,1	16,5
• Tensión, irritabilidad	7,4	25,4
• Alteraciones del apetito o digestivas	5,4	20,3
• Bajo estado de ánimo	5,2	25,8
• Otros síntomas	2,1	3,4
• Ninguno	60,8	15,3

Una primera diferencia entre el PTSD de las víctimas de acoso y de las personas que han sufrido un ataque a su integridad física o psíquica es que éstas experimentan un único suceso aislado que generalmente no se vuelve a repetir; sin embargo, en las víctimas de acoso el ataque es frecuente y repetido. Este cuadro de estrés postraumático puede aparecer al mismo tiempo que la situación de acoso pero puede aparecer más tardíamente, al cabo de meses o incluso de años.

Los síntomas nucleares del PTSD del *mobbing* son, según Piñuel y Oñate:

1. Vivencia continua de amenaza en los ámbitos laboral (pérdida de trabajo, quiebra de su carrera profesional), personal (pérdida de la propia salud o del sustento económico) y familiar (pérdida de la relación de pareja y de la propia familia).
2. Depresión reactiva, es decir, secundaria a las agresiones externas. Esta depresión conduce a la víctima a frecuentes pensamientos suicidas, a intentos de suicidio o incluso a consumar el mismo.

3. Inconsciencia o ingenuidad: la víctima no es consciente del problema hasta que resulta demasiado tarde y no admite con facilidad que el acosador actúa de forma malintencionada o que posee una moral o personalidad enfermiza.
4. Visualizaciones recurrentes de la violencia de que es objeto que traslada de forma continuada a los demás en forma de conversaciones, llamadas, etc.; es decir, visualiza las escenas una y otra vez.
5. Vivencia de temor, es decir, la víctima muestra miedo, temor, ansiedad crónica e incluso ataques de pánico relacionados con las condiciones del acoso (recibir cartas, convocatoria a reuniones, etc).
6. Dificultad e imposibilidad para emprender un trabajo relacionado con la actividad o tarea en que se centró el acoso.
7. Deterioro y embotamiento intelectual que se traduce por alteraciones de la memoria, especialmente de la memoria a corto plazo.
8. Pérdida de la capacidad de concentración.
9. Focalización de la víctima en el acoso psicológico padecido y obsesión por él.
10. Aislamiento social y profesional.
11. Dificultad o incapacidad para disfrutar con cosas o situaciones con las que anteriormente sí disfrutaba.
12. Insensibilidad o despersonalización, que se manifiesta por una afectividad atenuada hacia otras personas o una despersonalización en las relaciones.
13. Abandono profesional que abarca desde el puesto de trabajo hasta la misma carrera profesional, pudiendo incluso llegar a la solicitud de una jubilación anticipada.
14. Insomnio.
15. Irritabilidad y sensibilidad a las críticas.
16. Hipervigilancia que lleva a los afectados a estar pendientes de captar cualquier estímulo que pueda resultar nocivo o amenazador.

Se ha señalado que la gravedad de los síntomas en las víctimas de *mobbing* puede ser mayor que en víctimas de otros tipos de trauma.

Algunas circunstancias pueden hacer sospechar al médico que una persona puede estar siendo sometida a acoso psicológico: a) el trabajador, sin diagnóstico previo de trastorno de la personalidad, presenta síntomas psicosomáticos o físicos que hasta entonces no había presentado y que no pueden ser explicados por patologías orgánicas; b) la comunicación en el ambiente laboral está deteriorada. En esta fase también puede ayudar el conocimiento de alguna de las características de la víctima de acoso descritas por Iñaki Piñuel: edad comprendida entre los 30 y los 50 años; recién llegados a una empresa o con muchos años de trabajo; con contratos "basura" o fijos; el acoso interfiere de forma importante en su trabajo y en las relaciones con otros compañeros y le produce, asimismo, graves problemas

de índole psicológica; presenta miedo anticipatorio sólo de pensar en el trabajo. Por su parte, Olivares, C y Martínez, T (2001) han propuesto un protocolo de actuación médica que contempla una historia clínica completa, con evaluación de antecedentes personales; exploración física y valoración de síntomas con la realización de los correspondientes procedimientos diagnósticos complementarios indicados para descartar posibles patologías orgánicas; valoración del estado mental y tratamiento, si procede, de las alteraciones psicopatológicas.

TABLA 1.I

REPERCUSIONES PATOLÓGICAS DEL ACOSO PSICOLÓGICO

Trastornos psicofisiológicos	**Alteraciones cognitivas**
Hipertensión	pérdida de memoria
trastornos digestivos	alteración de la concentración
trastornos cardiovasculares	**Conductas de riesgo**
afecciones dermatológicas	alcohol
Trastornos psiquiátricos	tabaco
ansiedad	drogas
depresión	psicofármacos
trastornos paranoides	**Conductas autolesivas**
síntomas de *burnout*	ruptura familiar
síntomas de estrés postraumático	suicidio
Suicidio	

Determinadas situaciones como dudas diagnósticas, alteraciones psicopatológicas importantes (ideas suicidas que, como hemos indicado anteriormente, pueden presentarse en este síndrome), una respuesta inadecuada al tratamiento inicial con psicofármacos, enfermedades u otras situaciones clínicas asociadas, tener que hacer valoraciones complejas de situaciones de ILT y la necesidad de un tratamiento psicológico, pueden aconsejar remitir al paciente a Salud mental.

En cuanto al diagnóstico diferencial, los síntomas del *mobbing* pueden dar lugar a confusión con otros cuadros que pueden presentarse en el ambiente de trabajo como son la fatiga crónica, el estrés laboral propiamente dicho, el síndrome de *burnout* y otras formas de acoso como el sexista.

Grados de mobbing desde un punto de vista legal

Por último, desde un punto de vista médico-legal se pueden establecer 4 grados que relacionan el daño con el grado de impedimento laboral (Padial Ortiz, O y de la Iglesia Marí, M):

A. Grado 1. La víctima de acoso puede reincorporarse al trabajo, sin síntomas residuales o con síntomas mínimos que son compatibles con la integración plena y el mantenimiento de la eficacia en el trabajo. Calificación: *Sin secuelas.*

B. Grado 2. El acosado presenta síntomas que requieren control médico pero son compatibles con el trabajo si bien pueden existir ciertas limitaciones derivadas de la dificultad de mantener vínculos sociales en el entorno laboral. Calificación: *Incapacidad parcial.*

C. Grado 3. Se caracteriza por la imposibilidad que experimenta el acosado para reincorporarse al trabajo, debido al riesgo evidente de que se produzcan recidivas de la patología psicosomática que son origen de frecuentes bajas laborales. Calificación: *Incapacidad total.*

D. Grado 4. Viene caracterizado por la absoluta incapacidad del acosado de desempeñar cualquier actividad laboral ya que el hecho de tener que compartir responsabilidades profesionales con otros compañeros o depender de superiores pone en serio peligro su integridad física y/o psíquica, con agravamiento de su trastorno crónico. Calificación: *Incapacidad absoluta.*

Karoshi

El *karoshi* es un término acuñado en Japón hace más de veinticinco años para designar la muerte por exceso de trabajo en entornos laborales muy exigentes por razones de producción y productividad pero, al mismo tiempo, de poca o nula preocupación por la salud integral de los trabajadores. Esta forma de estrés afecta sobre todo a varones que trabajan horas extras en forma excesiva para cumplir con sus obligaciones las cuales incluyen no sólo las exigencias de la jornada laboral sino también el tiempo requerido en los, muchas veces, largos desplazamientos entre el hogar y los centros de trabajo. El empleado estaría sometido a unas duras condiciones de trabajo: jornada laboral muy larga con una actividad laboral que implica un estrés psicológico excesivo en un ambiente desagradable que conlleva una intensa y mantenida fatiga en el trabajador. La muerte de éste sería ocasionada por un accidente cerebrovascular (hemorragia cerebral o subaracnoidea, infarto cerebral) o enfermedad isquémica cardíaca (angina de pecho e infarto de miocardio). Existe controversia sobre el origen del *karoshi* ya que las empresas japonesas niegan que el trabajo excesivo sea la causa del mismo, en tanto que los trabajadores muestran su convencimiento al respecto.

Para Uehata, T (1991) los puestos de trabajo de los casos de *karoshi* se caracterizan por un alto grado de demanda laboral y un bajo grado de apoyo social con niveles variables en el grado del control del trabajo y señala que los trabajadores que desarrollan gran entusiasmo y dedicación al trabajo, proclives a olvidar la necesidad de descanso periódico e incluso la atención médica, podrían

constituir un grupo de riesgo para el *karoshi*. En este sentido, los directivos y técnicos con altas demandas y gran capacidad de decisión (grupo de trabajos activos según el modelo de estrés laboral de Karasek) que mostrando un gran entusiasmo en el trabajo pueden no controlar el tiempo de su jornada laboral, aumenta el riesgo de presentar *karoshi*.

Desde el punto de vista médico no se ha podido demostrar de manera fehaciente que el exceso de trabajo constituya una causa de muerte repentina. Por otra parte, se ha llamado la atención sobre el hecho de que es prácticamente imposible separar la fatiga y el estrés asociados con el trabajo del estrés de la vida familiar. Asimismo, el hecho de que puedan existir problemas de salud subyacentes puede contribuir a sembrar dudas acerca de la relación entre las patologías señaladas y un trabajo excesivo (Okudaira, M, 2004).

Recientemente se aplica el término karojisatsu para hacer referencia a los suicidios que resultan del exceso de trabajo (En 1997 un tribunal japonés dictó una sentencia en favor de las familias afectadas por el karoshi decretando que las empresas deben también asumir su responsabilidad debiendo proceder a las correspondientes indemnizaciones. Esta batalla judicial fue abanderada por los padres de un trabajador de 24 años que se suicidó al no poder soportar una jornada laboral de 19 horas diarias sin vacaciones ni días libres).

CONCLUSIÓN FINAL

El estrés es una experiencia habitual en la vida de todas las personas que, ante un estímulo ambiental, responden con una reacción normal de adaptación. Esta respuesta adaptativa es un proceso dinámico que incluye la percepción de un evento, su procesamiento y evaluación, la atribución de un cierto tono emocional, la activación de sistemas neuroendocrinos y la planificación e implementación de una respuesta rápida y eficaz, ya sea para sostener la "lucha" o emprender la "fuga", como parte de una posible estrategia de afrontamiento. Hay que señalar que no siempre es necesaria la presencia de un evento externo, sino que la simple evocación de un recuerdo asociado a una determinada situación de estrés, es suficiente para generar una respuesta similar a la obtenida en presencia del mismo.

Según hemos podido ver, son numerosas las situaciones que pueden generar estrés, pertenecientes, generalmente, a los ámbitos laboral y familiar. Pero no suele ser rara la confluencia de situaciones que, además de las anteriormente indicadas, abarquen la esfera personal o social del individuo. La expresión "ha sido la gota que ha colmado el vaso" la escuchamos con cierta frecuencia, siendo utilizada cuando vienen a sumarse, en una persona que atraviesa determinadas dificultades,

situaciones imprevistas, a veces de carácter poco significativo, que, si se presentan de forma aislada, no tienen especiales repercusiones pero que, cuando se presentan en el contexto indicado, pueden ser suficientes para provocar el desequilibrio de la persona. También es importante tener presente que, muchas veces, los efectos de una situación estresante repercuten en un ámbito distinto del origen de aquélla; así, situaciones extralaborales pueden repercutir negativamente en el desarrollo de las tareas profesionales, y viceversa. Esto hace precisa la colaboración entre los profesionales de la salud que, en el ámbito de la Atención Primaria (médicos de familia, médicos del trabajo, especialistas, psicólogos, etc.), atienden a diario a personas que muestran síntomas o afecciones, a menudo relacionadas con el estrés. Es conocida la colaboración existente entre clínicos y psicólogos en el tratamiento y seguimiento de pacientes oncológicos en los que el control del estrés parece aportar resultados positivos, no sólo en el bienestar del enfermo sino en la evolución de la enfermedad.

SEGUNDA PARTE

CAPÍTULO 2

CORTEZA Y LÓBULOS CEREBRALES

I. CORTEZA CEREBRAL

Como sabemos, la corteza cerebral representa la parte más grande y superficial del cerebro. Constituida por sustancia gris, con una disposición anatómica en forma de pliegues separados entre sí por cisuras, tiene un espesor variable no superior a los 5 mm, que correspondería al grosor de las crestas, siendo el menor grosor en las cisuras (alrededor de 1,5 mm). La superficie total calculada es de unos 0.25 metros cuadrados. Según un criterio estructural histológico, la corteza cerebral se encuentra dividida en unas 50 áreas, que reciben la denominación de áreas de Brodmann. La cisura central constituye el límite natural de las áreas sensitivas, posteriores, y de las motoras, rostrales.

Está constituida por cuatro elementos:

- células nerviosas
- fibras
- células de neuroglia
- vasos sanguíneos

Células nerviosas

Existen cinco tipos de células nerviosas propiamente dichas:

- células piramidales
- células granulares o estrelladas
- células fusiformes
- células horizontales
- células de Martinotti

Las **células piramidales** son las de mayor tamaño; en zonas determinadas (corteza motora de la circunvolución precentral del lóbulo central) suelen tener, al menos en la capa piramidal interna, gran tamaño (células de Betz). Sus dendritas se extienden lateralmente y hacia arriba; sus axones, que nacen de la base del cuerpo celular, constituyen las fibras de proyección (que, al ser largas y grandes, llegan hasta la médula espinal), de asociación (comunicando partes importantes del encéfalo) o comisurales (a regiones corticales del hemisferio contralateral).

Las **células estrelladas** o **granulosas** son de pequeño tamaño y poseen numerosas dendritas ramificadas y un axón relativamente corto que termina en una neurona próxima, por lo que se pueden considerar como interneuronas intracorticales; pueden ser excitatorias (liberando glutamato) o inhibidoras (liberando GABA). Son células especialmente abundantes en áreas sensitivas y de asociación sensitivo-motoras.

Las **células fusiformes** con su eje longitudinal, dispuesto verticalmente respecto a la superficie, también dan lugar a fibras de proyección, asociación o comisurales; de hecho, los axones de estas células, junto a los de las células piramidales, constituyen el origen de la mayoría de las proyecciones aferentes corticales; sus dendritas o bien quedan en la misma capa celular o bien se proyectan hacia arriba para ramificarse en capas más superficiales.

Las **células horizontales de Cajal** son fusiformes, muy pequeñas, con el eje longitudinal dispuesto de forma horizontal, situadas fundamentalmente en las capas más superficiales de la corteza. Su axón hace sinapsis con las dendritas de células piramidales.

Las **células de Martinotti** son pequeñas células que se pueden localizar en todas las capas y cuyo axón se dirige a la capa más externa o superficial.

Fibras

Las fibras de la corteza adoptan dos disposiciones: radial y tangencial. Las radiales están constituidas por los axones de las células piramidales, fusiformes y granulares que dan origen a las fibras de proyección, asociación o comisurales extracorticales o intracorticales.

Las *tangenciales*, que son paralelas a la superficie de la corteza, están constituidas sobre todo por fibras aferentes y axones de células granulosas y horizontales, así como ramas colaterales horizontales de las células piramidales y fusiformes. Estas fibras se concentran especialmente en las capas IV y V, donde constituyen la denominada banda de Baillerger.

Neuroglia

Son células no excitables, cuya principal misión es servir de sostén a las neuronas mediante sus fibras, aunque también pueden tener un papel similar a las células de Schwann de los nervios periféricos.

Otra característica diferencial entre estas células y las neuronas consiste en que las células de neuroglia son más numerosas, más pequeñas y carecen de axones.

Con el término neuroglia englobamos, realmente, cuatro tipos de células diferentes, morfológica y funcionalmente:

- astrocitos y oligodendrocitos que componen las denominadas células de macroglia
- microglia
- células del epéndimo.

Los **astrocitos** se localizan tanto en la sustancia blanca (astrocitos fibrosos) como en la sustancia gris (astrocitos protoplasmáticos) reconociéndoseles funciones muy variadas:

- elementos de sostén;
- aislantes sinápticos (cubriendo las zonas de contacto sináptico entre neuronas);
- reguladores de neurotransmisores liberados en las sinapsis, captando el GABA y glutamato; de esta forma limitarían la influencia de estos neurotransmisores;
- captación de K^+ del intersticio extracelular;
- depósito de glucógeno que, bajo la acción de la noradrenalina (NA), puede ser convertido en glucosa (neoglucogénesis) de la misma forma que ocurre en otros órganos, como el hígado;
- fagocitosis;
- producción de sustancias tróficas.
- mantenimiento de altas concentraciones intracelulares de ciertos antioxidantes que hacen resistentes a oligodendrocitos y neuronas. Los astrocitos toman vitamina C oxidada (ácido dehidroascórbico) del plasma a través de trasportadores de membrana, la reducen a ascorbato y lo liberan al líquido extracelular, donde contribuye a la defensa antioxidante de las neuronas.

Los **oligodendrocitos** son pequeñas células que representan en el SNC lo que las células de Schwann en el sistema nervioso periférico; es decir, son células de sostén que mediante la formación de vainas de mielina van a envolver las fibras nerviosas; a diferencia de las célula de Schwann cada prolongación de los oligodendrocitos puede formar varios segmentos internodales de mielina no sólo en un solo axón, sino incluso con varios axones distintos.

Las **células de microglia** son las células más pequeñas de las células de neuroglia y tienen una acción eminentemente fagocítica, similar a la de los macrófagos del tejido conectivo; de hecho representan las células del sistema fagocítico en el SNC. En condiciones normales están en reposo, pero, cuando existe algún foco lesional de la clase que sea, se activan, migran hacia el mismo, donde proliferan y ejercen una acción fagocítica. También tienen acción como célula presentadora de antígeno.

Finalmente, las **células del epéndimo** forman una capa única que recubre las cavidades del encéfalo y el conducto espinal; tienen forma cúbica o columnar y presentan en el polo celular intracavitario microvellosidades y cilios móviles. Según su localización, reciben distinto nombre y desempeñan distinta función:

- En los ventrículos cerebrales y del conducto central de la médula se denominan ependimocitos; están en contacto con el L.C.R. y contribuyen, mediante sus cilios, al movimiento del mismo.
- En el 3º ventrículo, por encima de la eminencia media, se denominan tanicitos y disponen de unas prolongaciones que por la eminencia media llegan hasta los capilares; de esta forma pueden servir como elemento de transporte de sustancias desde el L.C.R, pudiendo así controlar la producción hormonal de la adenohipófisis.
- En los plexos coroides se denominan células epiteliales coroideas, donde producen y secretan L.C.R.

Vasos sanguíneos

Como ya es sabido, el aporte de sangre al cerebro tiene lugar a través de las arterias carótidas internas, que configuran la circulación anterior (sistema carotídeo), y las dos arterias vertebrales que con la arteria basilar, resultado de la unión de ambas, constituyen la circulación posterior (sistema vértebro-basilar). El polígono de Willis resulta de la unión de la anastomosis entre las arterias carótidas internas, la arteria basilar y sus ramas.

La sustancia gris presenta un índice metabólico global superior al de la sustancia blanca, resultando en un número de capilares y un índice de flujo sanguíneo claramente superiores.

La presión arterial es el factor más importante que fuerza la sangre a través del encéfalo. Una característica del flujo sanguíneo cerebral es su capacidad de autorregulación, de forma que modificaciones de la presión arterial no repercutirán de forma importante en el flujo sanguíneo cerebral, al menos para unos límites de

presión arterial de entre 60 y 140 mm Hg. En los hipertensos el intervalo superior puede ser de hasta 180 a 200 mm Hg.

Los vasos sanguíneos cerebrales (arterias superficiales grandes y las arterias penetrantes) están inervados por el sistema nervioso simpático, si bien éste no parece ejercer una influencia significativa en la resistencia cerebrovascular. Por el contrario, el incremento de la concentración de dióxido de carbono o de hidrogeniones, y la disminución en la concentración de oxígeno producen vasodilatación.

Capas de la corteza

La corteza cerebral, salvo excepciones, está estructurada en seis capas:

- **Capa molecular**: la más superficial. Consta esencialmente de fibras tangenciales originadas en las células de la propia corteza y extracorticales (talámicas). Es, pues, una zona rica en sinapsis interneuronales.
- **Capa granulosa externa**: formada básicamente por células piramidales pequeñas y células granulosas.
- **Capa piramidal externa**: constituida por células piramidales.
- **Capa granulosa interna**: formada por células granulares, muy agrupadas, y fibras tangenciales que conforman la denominada banda externa de Baillarger.
- **Capa ganglionar** o **piramidal interna**: formada por células piramidales de mediano y gran tamaño (células de Betz), células granulosas y de Martinotti y numerosas fibras tangenciales que conforman la banda interna de Baillarger.
- **Capa multiforme**: con abundantes células fusiformes y piramidales transformadas, y células de Martinotti.

Aunque este es el prototipo de estructura de corteza cerebral hay zonas en que no existe esta disposición: en la circunvolución precentral, circunvolución temporal superficial y en zonas de la circunvolución del hipocampo en relación, todas ellas, con aferencias talámicas, son prácticamente inexistentes las capas III y V, por lo que se dispone de las capas I, VI y una capa intermedia de células granulosas. Por otra parte en las áreas de función motora – circunvolución precentral y otras del lóbulo frontal –, que proyectan fibras motoras, las capas II y IV están ausentes, por lo que desaparecen prácticamente las células granulares, siendo pues predominantes las células piramidales.

Aferencias y eferencias de la corteza

No todas las capas de la corteza cerebral presentan las mismas aferencias o eferencias de otras estructuras. Así:

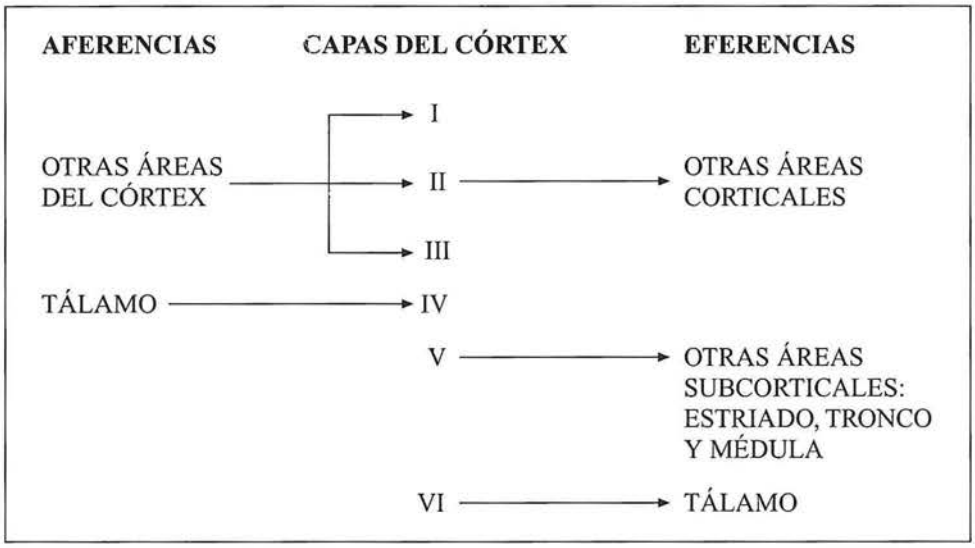
a) Las capas I, II y III son las específicas para llevar a cabo funciones de asociación intracortical.

b) La capa IV es el punto de relevo final de las proyecciones sensitivas aferentes.

c) Las fibras eferentes descendentes a tallo y médula proceden de la capa V.

d) En la capa VI es donde se originan las fibras con destino al tálamo.

ESQUEMA DE LAS AFERENCIAS Y EFERENCIAS DEL NEOCÓRTEX



Hoy día se piensa que la corteza cerebral está organizada, desde el punto de vista anatomofuncional, en unidades verticales – disposición columnar – perpendiculares a la superficie que se agruparían para constituir módulos funcionales de tal forma que responderían al mismo estímulo. Constituirían de esta manera unidades funcionales básicas que aparecerían, de alguna forma, alineadas según sus funciones. El hecho de que podamos distinguir diferente modalidad de estímulos en una zona determinada del cuerpo, por ejemplo tacto, presión, frío, calor (todos ellos englobados en el concepto más general de sensibilidad) ha dado lugar a que se considere que dentro de cada módulo funcional existirían subunidades de áreas. Así, para el ejemplo anterior, existiría una subunidad para el frío, otra para el tacto, etc.

Un dato que interesa destacar de manera muy especial es que existen módulos de columnas corticales que se activan específicamente en razón de la motivación del individuo y que, aunque se encuentren situados en un área de recepción de estímulos específicos, no responden a éstos, aunque sí resulten estimuladas las columnas restantes. Así, por ejemplo, se ha demostrado en monos que en la corteza del área de asociación parietal hay columnas que sólo se activan cuando se alcanza el objeto deseado.

Finalmente, la corteza cerebral conecta con otras estructuras nerviosas aunque adquiere un especial significado la conexión que tiene lugar con el tálamo, que es bidireccional y que hace que ambos conformen una unidad funcional de primera magnitud: si se desconecta en una determinada zona la relación anatómica tálamo-corteza, la función cortical correspondiente quedaría anulada completamente. Hay que significar que en el tálamo también se ha descrito una disposición columnar semejante a la descrita para la corteza cerebral.

Organización anatomofuncional de la corteza cerebral

Desde el punto de vista anatómico y funcional, es clásica la división del cerebro en los siguientes lóbulos: frontal, parietal, temporal, occipital, límbico y de la ínsula.

El lóbulo frontal tiene, básicamente, tres funciones: motora, intelectual y emocional; el lóbulo parietal es un lóbulo sensitivo (sensibilidad somestésica); el temporal guarda relación con la percepción auditiva, visual y olfativa; el occipital es el lóbulo de la percepción visual; el límbico se relaciona con la emoción, el afecto, el aprendizaje y la memoria; y, por último, el lóbulo de la ínsula está en relación con el gusto y las funciones digestivas.

Tipos funcionales de corteza cerebral

Desde una perspectiva funcional se distinguen los siguientes tipos de corteza cerebral:

1. Corteza sensorial: de primero y segundo orden.
2. Corteza motora: de primero y de segundo orden.
3. Corteza de asociación: a) parieto-témporo-occipital, en relación con el lenguaje y el procesado de la información sensorial de tipo polimodal; b) frontal, en relación con la conducta cognitiva y la planificación motora y c) límbica, en relación con la función motivacional y afectiva (porción órbito-frontal) y fijación de la memoria (porción temporal).

II. LÓBULOS CEREBRALES

A. Lóbulo frontal

El lóbulo frontal se divide en tres regiones: lóbulo frontal propiamente dicho, lóbulo prefrontal y región orbitaria medio-basal o fronto-orbitaria.

I) Lóbulo frontal propiamente dicho

En esta región hay que distinguir tres zonas: corteza motora primaria, corteza de alto orden o secundaria (corteza premotora) y área motora suplementaria.

A. Corteza motora

La corteza motora, localizada en la circunvolución de Rolando, corresponde al área 4 de Brodmann. El córtex motor primario (área 4 de Brodmann) se caracteriza por la ausencia casi total de células granulares y el predominio de células piramidales (las capas III y V están fundidas); en esta zona se localizan las grandes células piramidales de Betz. Es la zona de origen de la mayoría de las fibras corticoespinales y corticobulbares. Se relaciona con el movimiento tanto fino como grosero, estando más de la mitad de esta corteza en relación con el control de manos y cara, en concreto con los músculos del habla.

Desde el punto de vista funcional el córtex motor primario incluye porciones del área 6 y regiones somatosensoriales (áreas 1, 2, y 3 de Brodmann); áreas que muestran una importante interconexión.

Conexiones del área motora

1. Eferencias:

- A médula: el impulso motor originado en la corteza es trasmitido directamente a la médula por el tracto corticoespinal. Por medio de colaterales cortas, axones de las células de Betz retornan de nuevo a la corteza con una función inhibidora de regiones corticales adyacentes.
- A núcleo caudado y putamen.
- A tronco cerebral: formación reticular, núcleos vestibulares y núcleos rojos, desde los que proyectan fibras a la médula (a través de los tractos vestibuloespinales, reticuloespinales y rubroespinales) y a cerebelo (tractos reticulocerebelosos y vestibulocerebelosos).

• A protuberancia: núcleos protuberanciales origen de fibras que van a los hemisferios cerebelosos (fibras pontocerebelosas).
• Finalmente, fibras a los núcleos olivares inferiores que, a su vez, van al cerebelo.

En definitiva, un impulso que se transmite a médula ampliará su influencia a ganglios basales, cerebelo y tronco cerebral.

2. Aferencias

Las fibras más significativas que llegan a la corteza motora son:

• Fibras subcorticales de regiones próximas de la corteza, especialmente de:

– áreas sensitivas de la corteza parietal
– áreas frontales
– corteza visual
– corteza auditiva

• Fibras subcorticales del hemisferio opuesto, que sirven para conectar áreas de la corteza motora de ambos lados del cerebro.

• Fibras somatosensitivas procedentes del núcleo ventrobasal del tálamo, transmisoras de señales táctiles cutáneas, articulares y musculares.

• Fibras provenientes de los núcleos ventrolateral y ventroanterior del tálamo, en conexión con cerebelo y ganglios basales. Su función es la de coordinar las funciones de la corteza motora, ganglios basales y cerebelo.

• Fibras que proceden de los núcleos intralaminares del tálamo, cuya función parece ser la de controlar el nivel general de excitabilidad de la corteza motora.

Tipos de neuronas de la corteza motora primaria

Diversos estudios en animales han permitido identificar tres poblaciones de neuronas en la corteza motora primaria:

• Neuronas estáticas: en relación con la fuerza ejercida en un determinado momento. En tanto dura la fuerza ejercida dichas neuronas mantendrían la frecuencia de descarga.
• Neuronas dinámicas: relacionadas con la fase inicial de aplicación de una fuerza; la frecuencia de descarga de las mismas volvería a los niveles basales aun cuando se siga manteniendo la fuerza.
• Neuronas mixtas: tendrían las características de las dos anteriores.

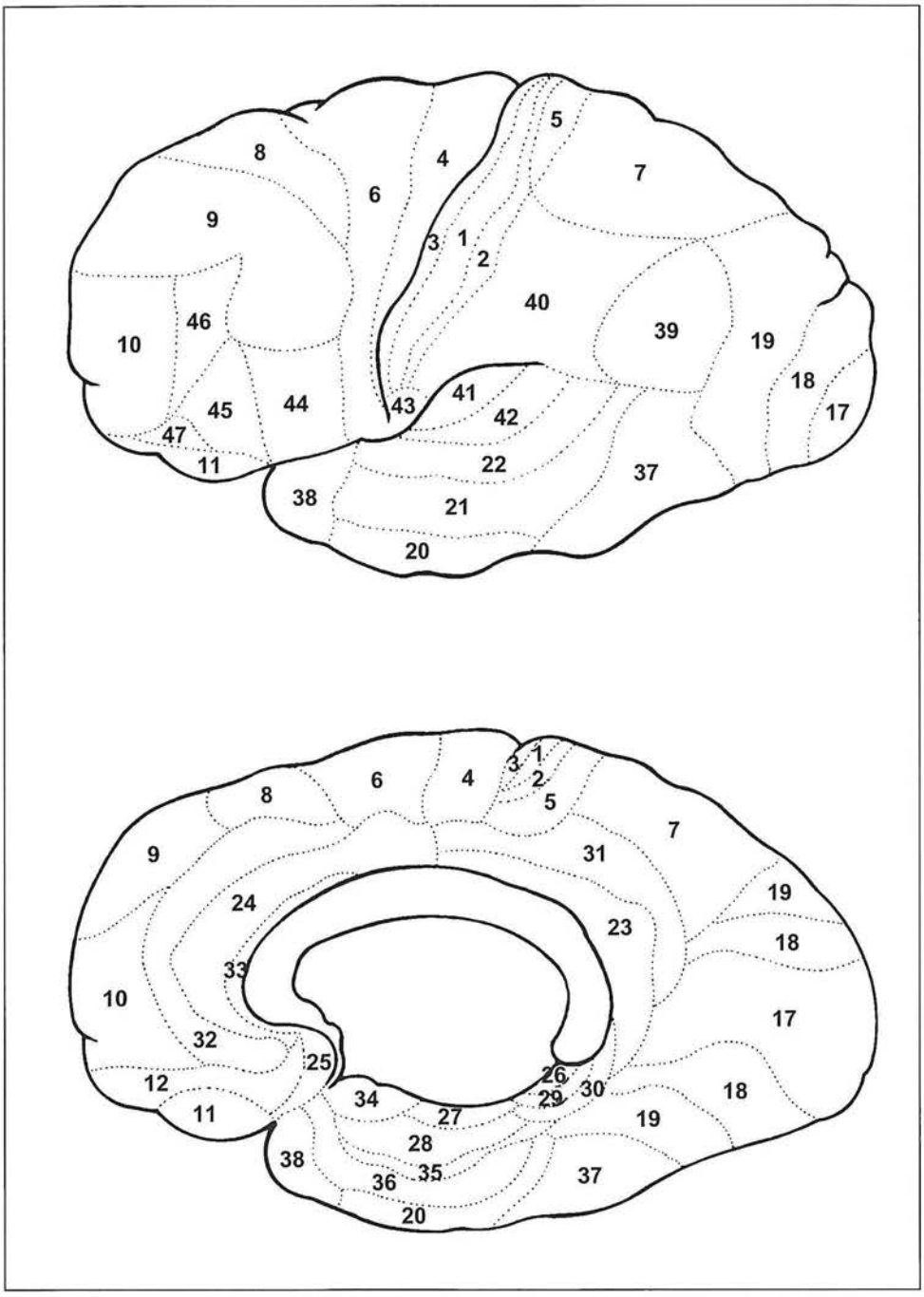


FIGURA 2.1. Representación gráfica de las áreas cerebrales de Brodmann.

Es de sobra conocida la proyección topográfica de las distintas zonas del cuerpo sobre la corteza motora que muestra una imagen corporal invertida de forma que de abajo arriba encontramos: cabeza, cuello, mano, brazo, tronco, pierna y pie. No todas las partes del cuerpo tienen la misma representación en la corteza ya que esto no depende de la masa muscular que interviene en la ejecución del movimiento, sino de la habilidad necesaria para la ejecución del mismo; de esta forma la representación cortical del dedo pulgar es mayor que la del brazo, por ejemplo. De igual forma para cara y músculos de la fonación.

B. Corteza premotora (CPM)

Situada inmediatamente por delante y encima del área 4 comprende la corteza premotora propiamente dicha (correspondiente a la zona lateral del área 6) y la corteza motora suplementaria (zona medial del área 6). Es más ancha en la parte superior y se estrecha hacia abajo; carece de células piramidales de Betz.

Desde el punto de vista citoarquitectónico y de conexión se distinguen en la corteza premotora dos zonas:

a) Área 6 dorsal (rostral y caudal): conectada con el área motora suplementaria, con la corteza prefrontal (áreas 8, 9 y 46) y con el área 4.

b) Área 6 ventral (inferior y superior) que mantiene amplias conexiones con la corteza prefrontal, motora, gustatoria, insular y somatosensorial.

El tálamo y los ganglios basales establecen, asimismo, conexión con la corteza premotora.

Este tipo de corteza se ha involucrado en la preparación y el control del acto motor. Almacena programas de actividad motora, en relación con experiencias pasadas y actuaría programando la actividad del área motora. Muy especialmente controlaría movimientos posturales groseros que tendrían como cometido permitir que otros grupos musculares pudieran realizar una misión más fina. Por ejemplo, para que las manos puedan ejecutar una determinada tarea, los brazos y los hombros tienen que adoptar una postura adecuada. Para esto es probable que se establezca un circuito que integre tálamo y ganglios basales de tal forma que el impulso originado en el área premotora primaria pasara primero por ganglios basales, luego por tálamo y finalmente llegara a corteza primaria, que sería la ejecutora del movimiento. En definitiva se puede decir que el córtex premotor modula y controla los impulsos motores. Finalmente, esta área se ha implicado en el aprendizaje de nuevos programas motores.

Se considera que existen en la corteza premotora subpoblaciones neuronales sensibles a estímulos sensoriales específicos, de forma que se activarían ante la llegada de un estímulo sensorial de una determinada variedad lo que implicaría una respuesta motora.

La organización topográfica de los músculos del cuerpo en esta área es similar a la de la corteza motora primaria: la representación cortical depende de la complejidad del movimiento.

C. Área motora suplementaria

La situamos por delante y arriba de la premotora.

Recibe aferencias indirectas del *globus pállidus* a través del tálamo (núcleo ventral lateral) así como de las áreas 6 y 24. Las eferencias se dirigen al tálamo (mismo núcleo), estriado, núcleo rojo y área 4.

Para que su activación origine algún movimiento, hay que aplicar un estímulo mucho mayor que el que es necesario aplicar en las otras áreas motoras. Su estimulación eléctrica da lugar a patrones de movimientos complejos, frecuentemente bilaterales, como la orientación del cuerpo o la apertura o cierre de manos: los primeros dependerían de aferencias subcorticales; los segundos de aferencias cortico-corticales al área 4.

Es posible que esta área funcione de manera coordinada con el área premotora para producir actitudes, fijación de determinados segmentos del cuerpo, de posición de cabeza y ojos, que sirvan para una mejor realización de los movimientos más finos y sutiles de manos y pies por parte de las cortezas primaria y secundaria.

D. Otras áreas motoras

- *Área del lenguaje de Broca* (áreas 44 y 45 de Broca) situada por delante de la corteza motora primaria y por encima de la cisura de Silvio. Conecta principalmente con el área de Wernicke. Es una zona esencial para el lenguaje: las lesiones en el hemisferio dominante dan lugar a una incapacidad para decir palabras completas. Se puede no obstante decir palabras como "si" o "no" y otros movimientos idénticos como silbar. Mediante esta área se produce la activación adecuada de los elementos necesarios para un adecuado lenguaje como son: músculos de la laringe, boca, lengua, paladar blando y músculos respiratorios.

• *Campo ocular frontal* (corresponde a parte de las áreas 6, 8 y 9), conectada con el área visual de la corteza occipital y que a través de los núcleos de los músculos extraoculares (vía campo ocular-tubérculo cuadrigémino superior nervio motor extraocular) permite que los ojos se muevan de forma voluntaria hacia objetos diferentes; es también un área de control del parpadeo.

• Por último cabe citar otras dos áreas como son la de *rotación de la cabeza*, que está íntimamente asociada con el campo ocular frontal e interviene en los movimientos de la cabeza que van dirigidos a objetos diferentes; y el área para las *destrezas manuales*, localizada inmediatamente por delante de la corteza motora primaria y que es exclusiva de manos y dedos; su función es la coordinación de los movimientos de ambos; una lesión en dicha zona da lugar a un trastorno denominado "apraxia motora".

En la Figura 2.2, y a título de resumen, podemos ver las conexiones del área motora que explicarían la relación existente entre los componentes volitivo, sensorial y emocional previos a la realización de un acto motor voluntario.

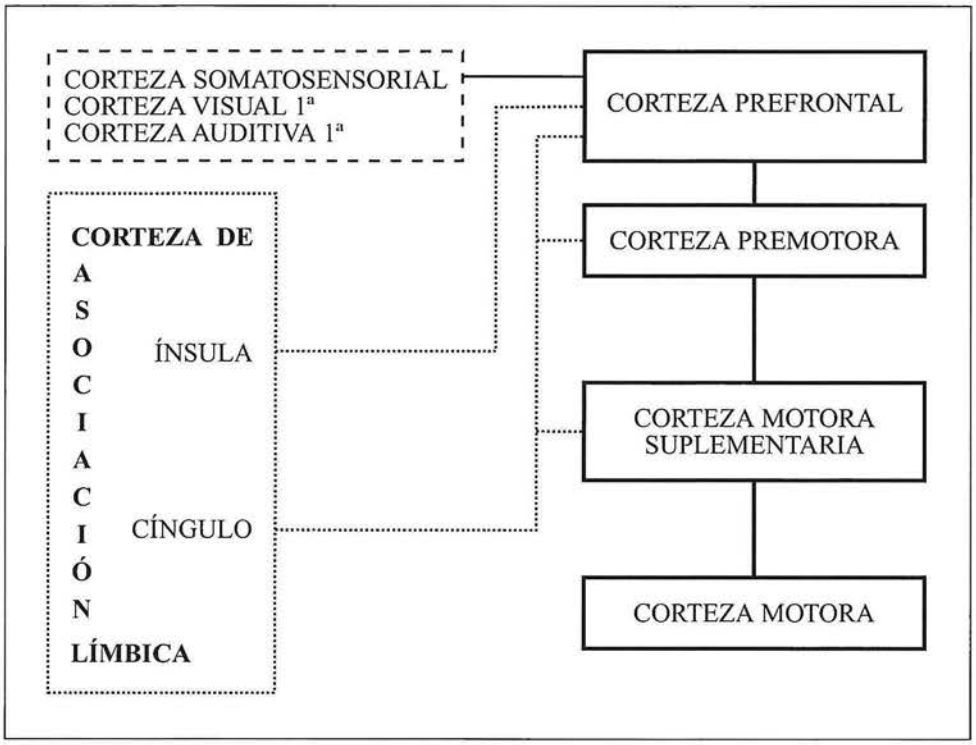


FIGURA 2.2. Esquema de las conexiones del área motora.

II) Lóbulo prefrontal

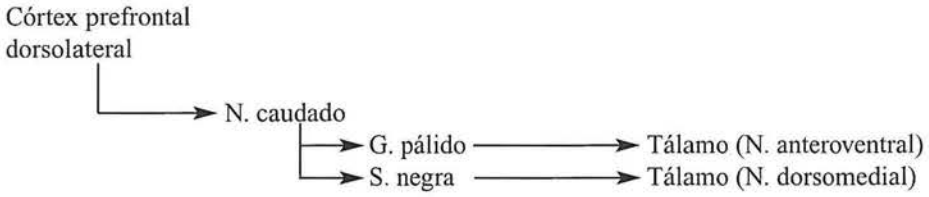
Corresponde a la corteza polar del lóbulo frontal y comprende, desde el punto de vista morfológico, un conjunto de áreas situadas por toda la superficie prefrontal. Considerado inicialmente como una zona de procesamiento intelectual y donde se asentaba la personalidad del individuo, se ha visto posteriormente, también, su importancia desde el punto de vista emocional instintivo-afectivo. Las funciones básicas de este lóbulo son pues de tipo cognitivo, afectivo y emocional. La corteza prefrontal es posiblemente la zona cerebral diferencialmente más desarrollada en humanos respecto a especies inferiores, incluidos los primates no humanos. Viene definida principalmente por las zonas del lóbulo frontal que reciben proyecciones del núcleo dorsomedial del tálamo, si bien recibe también proyecciones de otros núcleos del tálamo, como el núcleo ventral anterior y el pulvinar medial. Carece de conexiones especiales con las áreas motoras y sensoriales primarias y tampoco envía proyecciones a la médula espinal. Desde el punto de vista citoarquitectónico está constituida por las seis capas comunes a casi todas las áreas de la corteza, aunque tiene como característica propia el hecho de que la capa IV (granular) está más desarrollada.

Regiones del lóbulo prefrontal

En la corteza prefrontal se pueden distinguir tres regiones: dorsolateral, orbitofrontal y frontomedial:

1. *Dorsolateral.* Comprende las áreas 9, 10 y 46, junto a porciones de otras áreas. Esta región tiene conexiones con: 1) los núcleos anteriores y dorsales del tálamo, especialmente con el dorsomedial, en su porción parvocelular; 2) el hipocampo; 3) los ganglios basales, fundamentalmente con el núcleo caudado; 4) el tronco del encéfalo: sustancia negra, núcleos pontinos y formación reticular; 5) áreas corticales: prefrontales de los dos hemisferios, promotoras y áreas asociativas parietales (fascículo longitudinal superior), temporales (fascículo uncinado) y occipitales (fascículo occípito-frontal superior e inferior), relacionados con la sensibilidad somestésica, visual y auditiva.

La conexión con el caudado configura un circuito que, en esquema, sería el siguiente:



Cuando este circuito se altera se produce un trastorno en la memoria de trabajo de tipo espacial.

Esta región está implicada en diversas funciones como el razonamiento y la formación de conceptos, la generación de acciones voluntarias o el proceso de la memoria de trabajo. El área 10, por sí misma, es necesaria para determinados procesos cognitivos de razonamiento y planificación, como los implicados en el manejo mental de objetivos mientras exploramos y procesamos objetivos secundarios. Las lesiones prefrontales dorsolaterales (síndrome frontal dorsolateral) se manifiestan principalmente por un trastorno cognitivo con alteración de las funciones ejecutivas, especialmente en las que implican planificación, seguimiento o mantenimiento de objetivos y flexibilidad.

2. *Orbitofrontal* o *ventral* que incluye las porciones inferiores de las áreas 11, 12, 13, 14 y 47. Es una región polimodal que recibe aferencias de todas las áreas sensoriales, además de la amígdala, corteza entorrinal y circunvolución del cíngulo. A su vez envía proyecciones a la corteza temporal inferior, corteza entorrinal, circunvolución del cíngulo, amígdala, hipotálamo lateral, área tegmental ventral, núcleo caudado y corteza motora. La corteza orbitofrontal se encuentra involucrada en la respuesta emocional, en particular cuando ésta implica contingencias aprendidas de refuerzo; así, esta región inhibe a otras áreas cerebrales cuando un estímulo deja de predecir el refuerzo. De esta forma, la conducta puede cambiar en función del significado emocional de los estímulos. (La participación de la corteza orbitofrontal en los procesos adictivos ha sido avalada por diversos estudios conductuales y de imagen). Las conexiones de la corteza orbitofrontal con las estructuras mediales del lóbulo temporal y del tálamo, responsables del procesamiento y consolidación de la memoria hacen de la corteza orbitofrontal una región crítica para la formación de memoria. Por otra parte, sus conexiones con diversas zonas corticales (motora, asociativa uni y polimodal, límbica y otras estructuras subcorticales) hacen que la corteza orbitofrontal quede integrada en la red neuronal responsable de seleccionar, unir y analizar, en base a la memoria, hechos pasados y actuales, que permiten organizar y decidir la conducta más adecuada. Las lesiones de esta región vienen caracterizadas principalmente por un predominio de los trastornos de la personalidad: desinhibición-impulsividad ("sociopatía adquirida"), conducta antisocial y sexualmente inapropiada.

3. *Frontomedial.* La principal estructura de esta región es el cingulado anterior (áreas 24, 32 y 33). Esta región recibe proyecciones de las mismas regiones que la orbitofrontal aunque con algunas diferencias significativas; así, mientras que la región orbitofrontal recibe mayor cantidad de proyecciones de la amígdala, la región frontomedial recibe más aferencias hipocámpicas y más proyecciones sensoriales auditivas. En general, se considera que esta región está relacionada con

la experiencia y la expresión emocional y resulta crítica para el procesamiento de emociones asociadas con situaciones sociales y personales complejas. También parece contribuir a la memoria declarativa. El córtex prefrontal medial parece ser un lugar señalado de *feedback* negativo de los efectos de los glucocorticoides en la actividad del eje HPA inducida por estrés, siendo independiente de la naturaleza del estrés. Las lesiones de esta región se traducen por una pérdida de espontaneidad e iniciativa.

Funciones

En conjunto, el córtex prefrontal:

1) Interviene en los aspectos lingüísticos de la conceptualización, razonamiento abstracto y lógico gramatical y en el pensamiento hipotético-deductivo.
2) Elabora intenciones, programas de acciones (actuar lleva consigo tres procesos: decisión de la voluntad, programación motora y orden de realización. La primera es responsabilidad de la corteza prefrontal; la segunda, de la corteza premotora; y la tercera, de la corteza motora).
3) Es el sustrato de las normas sociales y éticas y de la autoconsciencia.
4) Tiene un papel predominante en la atención focalizada o selectiva: ésta consiste en una disposición que capta y analiza únicamente aquella información que nos interesa, inhibiéndose de las demás. Dicho con otras palabras: es la capacidad de dirigir los sentidos, de forma voluntaria, hacia alguna cosa o hecho para analizarlo, valorarlo y seleccionar lo primordial por exclusión de todo lo accesorio.
5) Posee un importante protagonismo en la vida afectiva y emocional, pero propiciando un equilibrio entre lo instintivo y lo racional.
6) Forma parte del circuito de la memoria a corto plazo al servicio de la acción motora y de la percepción.

Neurotransmisores del córtex prefrontal

Dadas las importantes funciones que desarrolla el córtex prefrontal resulta de interés el conocimiento, aunque sea de forma somera, de los neurotransmisores que están relacionados de forma especial con dicha área cerebral:

a) Sistema noradrenérgico. Distribuido difusamente por toda la corteza con terminación en las capas IV y V.
b) Sistema dopaminérgico. El CPF recibe importantes proyecciones dopaminérgicas provenientes del mesencéfalo a través del sistema mesocortical,

lo que implica a la CPF en el refuerzo de la conducta. Sabemos que la corteza prefrontal tiene diversas funciones como son: idear estrategias, planificar, evaluar los progresos respecto de un objetivo marcado, juzgar si es pertinente u oportuna la conducta de uno mismo. Posiblemente la corteza prefrontal active los mecanismos del refuerzo cuando resuelva si la conducta de un organismo le aproxima hacia sus objetivos.

c) Sistema colinérgico. Es conocido el importante papel de la acetilcolina en los procesos de atención y de memoria. Por ejemplo, se ha detectado en la enfermedad de Alzheimer un déficit marcado de acetilcolina en el córtex prefrontal.

d) Neuropéptidos. Algunos como somatostatina, sustancia P y neuropéptido Y se han encontrado en el córtex prefrontal pero se desconocen sus funciones específicas.

e) Aminoácidos:

- Excitatorios: ácido glutámico. Receptores NMDA se encuentran en la corteza prefrontal, con destacado papel en el aprendizaje y la memoria (existen numerosas evidencias de la existencia de una interacción funcional directa entre los sistemas de neurotransmisión dopaminérgico y glutamatérgico en el CPF).
- Inhibidores: GABA, muy abundante a nivel de la corteza prefrontal.

En resumen, desde el punto de vista funcional, el lóbulo frontal participa en los movimientos voluntarios, en el lenguaje expresivo o habla y la prosodia motora (*la prosodia hace referencia a la entonación y al ritmo que se aplica al lenguaje*), en los procesos cognitivos precisos para el cálculo, la atención y la memoria, en el comportamiento, la motivación y la intuición (*inclinación inconsciente que puede guiar la conducta*), en la función ejecutiva (*habilidad para iniciar, modular o inhibir la atención y la actividad mental, habilidad para interactuar productivamente con otros en discusiones y conversaciones y habilidad para planificar y controlar la conducta dirigida al resultado*). Por otra parte, la región orbitofrontal está más ligada a funciones relacionadas con la información interior del organismo, es decir, memoria a largo plazo, afectos, sentimientos, recompensas, etc., mientras que la región dorsolateral estaría más ligada a la información que proviene del exterior, es decir, con la sensorialidad y la motricidad. La asociación de la información exterior con la interior es importante para tomar decisiones, inhibiendo todos aquellos estímulos irrelevantes que puedan perturbarla.

III) Región orbitaria

Forma parte del sistema límbico por lo que remitimos al lector al capítulo que trata del mismo (Capítulo 3).

B. Lóbulo parietal

Situado por detrás del lóbulo frontal, es la zona cortical vinculada a la función sensorial.

Está configurado por las áreas 1, 2, 3, 5 y 7 de Brodmann.

Desde el punto de vista funcional, hay que distinguir las siguientes áreas somatosensoriales: la primaria o SI, la secundaria o SII y la corteza parietal posterior, relacionada con el procesado sensorial y motor.

1. Área somatosensorial I

Comprende las áreas 1, 2 y 3 (3a y 3b). Los estímulos que llegan a esta área son contralaterales. La principal aferencia la constituyen fibras procedentes del tálamo que se distribuyen por las cuatro áreas consignadas aunque la destinataria de la mayoría de las mismas es la subárea 3b. Desde aquí se proyecta a las otras tres áreas. También recibe aferencias de otras zonas de la corteza, que terminan en las capas I, II y III.

Las distintas regiones del cuerpo están distribuidas en esta zona cortical, según un orden similar al descrito para la corteza motora, de forma que la sensibilidad de la cabeza se ubica en la parte inferior y de aquí hasta llegar a la parte más superior donde están representados los pies. También el tamaño de algunas regiones es proporcionalmente mayor que otras, como ocurre con la representación cortical de labios, lengua y dedo pulgar, lo que se explica porque estas zonas corporales son las que mayor capacidad de discriminación sensorial poseen.

Dentro de la organización columnar de la corteza somatosensorial, cada neurona de una columna es estimulada por la misma submodalidad sensorial, de tal forma que las columnas que responden a la excitación de un determinado receptor se encuentran junto a otras que responden a receptores distintos ubicados en la misma parte del cuerpo.

Ya señalamos anteriormente que el área somatosensorial primaria estaba constituida por cuatro zonas: 1, 2, 3a y 3b. Actualmente se sabe que el cuerpo tiene una representación total en cada zona de forma que las cuatro incluyen todas las modalidades sensoriales aunque predomine una submodalidad sensorial en cada una:

- Área 1. Recibe impulsos procedentes de mecanorreceptores de adaptación rápidas: corpúsculos de Meissner y Pacini.
- Área 2. Recibe estímulos procedentes de receptores de presión y posición articular.
- Área 3a. Recibe estímulos de receptores musculares de estiramiento.
- Área 3b. Los estímulos que llegan a esta área proceden de mecanorreceptores de adaptación lenta: disco de Merkel y corpúsculos de Ruffini.

Se puede considerar la existencia de dos tipos de neuronas: a) la mayoría, que responderían a estímulos estáticos de la superficie, b) neuronas que responden según la dirección y la trayectoria del estímulo (neuronas complejas); lógicamente el papel de estas neuronas es trascendental en el reconocimiento del movimiento y de la forma (estas neuronas también se localizan en la corteza visual primaria, donde participan en el análisis del movimiento).

Funciones de la corteza sensitiva I

Por los efectos obtenidos mediante la lesión de las diferentes áreas podemos deducir algunas de las funciones de esta zona:

1) localizar, de forma específica, las diferentes sensaciones originadas en las diversas partes del cuerpo;
2) discriminar grados de presión;
3) determinar el peso de los objetos;
4) poder juzgar figuras y formas de los objetos;
5) determinar con mucha precisión la textura de los diversos materiales;
6) precisar la calidad y cantidad de sensaciones como el dolor y la temperatura.

2. Área somatosensorial II

El área sensitiva II es más pequeña y se sitúa por debajo y detrás del área I con una representación más pobre de las diferentes partes del cuerpo comparativamente con el área primaria.

Funciones de la corteza sensitiva II

Existe aún gran desconocimiento acerca de esta área. En ella proyectan estímulos sensoriales de ambas partes del cuerpo, del área I y de otras partes sensitivas del encéfalo (visuales y auditivas). Es posible que esté en relación con la discriminación de las diferentes formas de los objetos. La corteza somatosensorial

procesa los estímulos originados en la superficie corporal o en estructuras profundas del tipo siguiente:

- táctiles
- térmicos
- nociceptivos
- propioceptivos

La sensibilidad táctil y propioceptiva es conducida por el sistema lemniscal; la sensibilidad dolorosa, térmica y táctil es transmitida por los haces espinotalámicos (sistema anterolateral). Esta información es recogida por receptores específicos: Nociceptores constituidos por terminaciones libres, de fibras del tipo A delta (dolor rápido) o C (dolor lento) y de los que hay que distinguir: a) nociceptores mecánicos, de calor y polimodales (es decir: que se activan por estímulos dolorosos, mecánicos y térmicos); b) termorreceptores, que también son fibras libres (A y C para el frío; C para el calor) y responden al frío y al calor; c) mecanorreceptores, que responden a los estímulos táctiles y que como dijimos anteriormente son de adaptación lenta y rápida. El estímulo propioceptivo se origina de mecanorreceptores situados en el músculo (huso muscular), superficie de la piel y en la cápsula articular, que informan de la posición y movimiento de los miembros.

3. Corteza parietal posterior

Corresponde a las áreas 5 y 7 de Brodmann. Están ubicadas por detrás del área I y encima del área II. Constituye un área de asociación somática.

La extirpación unilateral de esta zona se traduce por los siguientes fenómenos:

a) Pérdida de la capacidad de reconocer, por palpación, los objetos y formas complejas.
b) Pérdida del sentido de la forma del propio cuerpo.
c) Pérdida de noción de la existencia de la otra parte del cuerpo.
d) Pérdida de la capacidad motora del lado contralateral.
e) Cuando se manipula un objeto no se tiene consciencia de la existencia de uno de los dos lados de un objeto.

Conexiones

A. Aferencias y eferencias del área 5

El área 5 recibe aferencias:

- del córtex somestésico primario;
- del tálamo: núcleos lateral posterior y pulvinar.

Sus eferencias son:

- córtex motor (área 4),
- córtex premotor.

B. Aferencias y eferencias del área 7

El **área 7** recibe aferencias de:

- córtex periestriado (temporal superior medial),
- giro temporal superior,
- córtex prefrontal,
- córtex cingular,
- tálamo: núcleo pulvinar.

Sus eferencias son a:

- giro parahipocámpico,
- córtex temporal.

C. Eferencias comunes de las áreas 5 y 7

Ambas áreas tienen, aparte de las eferencias específicas, otras comunes como son:

- córtex premotor
- córtex prefrontal
- córtex cingular
- córtex insular
- ganglios basales (putamen y caudado)
- subtálamo

Funciones

El área 5 estaría en relación con el procesamiento de la información sensorial (somestésica, visual, etc.) necesaria para producir un movimiento.

El área 7 estaría en relación con el procesamiento de la información, principalmente visual para participar en la producción de movimientos específicos.

C. Lóbulo temporal

Situado por detrás y por debajo de la cisura de Silvio, presenta áreas relacionadas con la percepción auditiva, olfativa, visual y hasta cinestésica.

Área auditiva primaria

La recepción auditiva tiene lugar en las áreas auditivas primarias – giro de Heschl (áreas 41 y 42 de Brodmann) –; se detectan aquí tonos específicos, intensidad y otras características del sonido.

Área auditiva secundaria

El área auditiva secundaria, localizada en el giro temporal superior, corresponde a la 22 de Brodmann. Es esencial para la comprensión del lenguaje, es decir, se interpretan los significados de las palabras habladas y también, en parte, para el reconocimiento de la música. En la corteza anteroinferior de este lóbulo –giro temporal inferior– están ubicadas las áreas 21, 20 y 37 que son de representación visual. El área 22 recibe aferencias de las áreas 41 y 42 (que son de tipo auditivo) y del córtex periestriado (de tipo visual). Estas aferencias tienen como función la percepción visual de palabras y signos. A su vez proyecta a: lóbulo parietal, frontal y giro angular. Las lesiones de esta zona dan lugar a la denominada afasia receptiva o "sordera verbal pura": el enfermo habla, lee y escribe correctamente y discrimina ruidos (es capaz de distinguir, por ejemplo, el ruido de un chorro de agua), pero es incapaz de entender el lenguaje hablado; oye pero no entiende; existe la imposibilidad de traducir del código con que opera el sistema auditivo al código con que trabaja el sistema lingüístico simbólico.

D. Lóbulo occipital

Situado en la parte posterior es esencialmente visual.

Corteza visual: divisiones

La corteza visual está dividida en:

1. Corteza visual primaria, localizada en la zona de la cisura calcarina (área 17 de Brodmann); se extiende hasta el polo occipital sobre la cara interna de cada

corteza occipital. Se denomina también área visual I o VI o corteza estriada (si nos atenemos a su aspecto estriado, originado por el amplio desarrollo de la capa IV).
2. Corteza visual secundaria, situada por encima, delante y debajo de la primaria, que es la zona del giro occipital. Corresponde al área 18 periestriada de Brodmann; la zona cortical más próxima a la primaria se denomina área visual II o V2; las otras áreas más distantes reciben la denominación V3, V3a, V4 y V5 (zona del giro occipital y surco temporal).

1. Corteza visual primaria

Constituye el punto final de la mayor parte de las señales visuales directas provenientes de los ojos. Las que provienen de la mácula de la retina terminan cerca del polo occipital; las del resto de la retina lo hacen en círculos concéntricos por delante del polo y alrededor de la cisura calcarina. Comparativamente la mácula tiene una representación cortical muy grande. Esta región es también el área de proyección de la fóvea, que representa el grado más alto de agudeza visual.

Aferencias

La corteza visual primaria recibe aferencias de:

- cuerpo geniculado lateral (con finalización en capa IV);
- otras zonas de la corteza (capas I y II);
- proyecciones difusas de tipo noradrenérgico, serotoninérgico, dopaminérgico y colinérgico, todas ellas independientes del tálamo.

Eferencias

Van destinadas a las siguientes localizaciones:

- otras zonas corticales (especialmente a la capa V),
- tubérculos cuadrigéminos superiores,
- cuerpo geniculado lateral.

2. Corteza visual secundaria

Es el área hacia la que van destinadas todas las señales que provienen de la corteza visual primaria.

Las señales que representan forma, posición tridimensional y movimientos son transmitidas hacia arriba (parte superior del occipital y posterior del parietal); las

señales para el detalle visual y el color son transmitidas a la porción anteroventral del lóbulo occipital y a la porción ventral del lóbulo temporal posterior.

E. Lóbulo de la ínsula

No visible desde la superficie cerebral, se sitúa en la profundidad de la cisura central. Corresponde a una zona plana cubierta por sobresalientes de los lóbulos frontal, parietal y temporal. Posiblemente forme parte del sistema límbico, para ayudar a controlar la conducta. También se relaciona con el sentido del gusto y con funciones de tipo visceral.

Áreas de asociación

Para finalizar este repaso de la corteza cerebral y áreas corticales consideraremos las denominadas áreas de asociación, que se encargan de analizar las señales procedentes de numerosas regiones, tanto corticales como subcorticales.

Las más importantes son:

- área de asociación parieto-occípito-temporal
- área de asociación prefrontal
- área de asociación límbica

La segunda ya ha sido tratada y la tercera se considerará en el capítulo dedicado al sistema límbico.

Área de asociación parieto-occípito-temporal

El Área de asociación parieto-occípito-temporal se encuentra situada en el área de unión de los tres lóbulos, presentando por delante la corteza sensitiva somática, la corteza visual por detrás y por fuera la corteza auditiva. Recibe las señales provenientes de todas las áreas sensitivas vecinas.

Zonas funcionales

Hay que distinguir varias zonas funcionales:

A) Zona que comprende corteza parietal posterior y occipital superior. Recibe dos tipos de *inputs*: visuales, que provienen de la corteza occipital posterior, y

somato-sensoriales, provenientes de la corteza parietal anterior. Mediante esta información, sabemos en todo momento cuál es la situación de cada parte del cuerpo y la de todos los elementos que nos rodean, datos básicos para el control de los movimientos.

B) Área de Wernicke: también conocida como área gnóstica, se encuentra situada en el hemisferio dominante, en la parte posterior-superior del lóbulo temporal, en la confluencia de las áreas de asociación auditiva, visual y somatosensorial. Está conectada con el área de Broca a través del fascículo arqueado. Recibe aferencias de:

- Corteza visual
- Corteza auditiva

Esta área permite la comprensión del lenguaje hablado y de la escritura, de forma que al leer una frase podemos comprender lo que dice y expresarla en voz alta. Cuando se lesiona esta área, pues, se pierden funciones de tipo intelectual como capacidad para interpretar lo que se lee y para realizar operaciones matemáticas e incluso se produce incapacidad para pensar de forma lógica.

C) Por detrás de esta área se ubica la circunvolución angular que queda situada por delante de las áreas visuales. Las lesiones aisladas de esta área provocan el bloqueo de las experiencias visuales que se dirigen al área de Wernicke, de forma que la persona, ante un escrito, puede ver y saber que se trata de palabras pero no puede interpretar su significado (es el trastorno conocido como dislexia).

D) Finalmente, área para nombrar objetos, situada en la zona más externa del lóbulo occipital anterior y temporal posterior.

RESUMEN

En resumen, la corteza cerebral puede ser dividida en tres grandes zonas:

1. Zona prerrolándica que comprende una zona motora y otra más extensa con características funcionales de nivel superior.

2. Zona retrorrolándica que comprende áreas de carácter sensitivo y sensorial en relación con el lenguaje, los gestos, el reconocimiento del significado específico de las percepciones y otras funciones más elevadas.

3. Y, finalmente, una zona límbica en relación con la esfera emocional así como con el paso de la información a memoria.

CAPÍTULO 3

SISTEMA LÍMBICO

Entendemos como sistema límbico un conjunto de estructuras nerviosas, corticales y subcorticales, mal definido en sus límites anatómicos pero estrechamente relacionado desde el punto de vista estructural y funcional, con una misión común: coordinar e integrar los diversos procesos cerebrales, aportando afectividad y equilibrio a las funciones mentales. Sus relaciones con diversos centros como el tálamo (que procesa la información), el hipotálamo (centro de la emoción), la formación reticular (centro de la atención), el lóbulo frontal (donde se ubica el raciocinio), el lóbulo temporal (donde se gestiona la memoria), etc. hacen del sistema límbico una fuente de equilibrio psíquico y de conducta armónica.

Estructura del sistema límbico

Se puede considerar formado por estructuras corticales y subcorticales que a continuación se detallan:

1. Estructuras corticales

Las áreas corticales del sistema límbico, que en conjunto configuran la corteza de asociación límbica, se localizan en un conjunto de circunvoluciones en las superficies medial y orbital de los hemisferios e incluyen la circunvolución del cíngulo, la circunvolución parahipocampal y la corteza basal o fronto-ínsulo-temporal, integrada por áreas orbitarias prefrontales, corteza del polo temporal y corteza insular. Las dos primeras constituyen un anillo de corteza que rodea el cuerpo calloso, el diencéfalo y, parcialmente, el mesencéfalo.

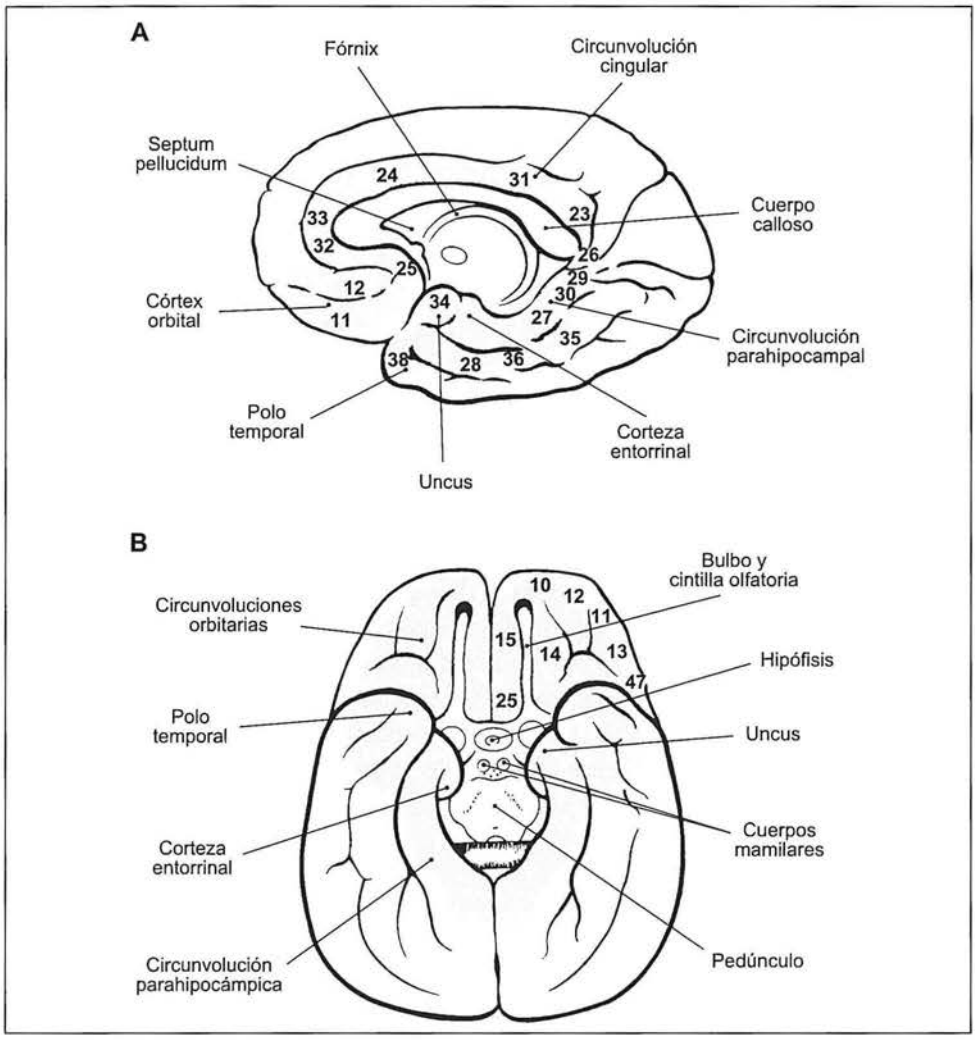


FIGURA 3.1. Representación de las áreas de la corteza de asociación límbica. A. Cara medial. B. Superficie inferior.

La corteza de asociación límbica recibe información de áreas sensoriales de orden superior y de otras áreas de asociación cortical (parieto-occípito-temporal y prefrontal). Transmite la información recibida tanto a la amígdala como al hipocampo. A la amígdala llegan estímulos sensoriales, lo que permite asociar estímulos concretos con determinadas emociones. A la formación del hipocampo llega información integrada de múltiples modalidades sensoriales, lo que permite aprender el complejo entorno ambiental en el que se produce un estímulo, por

ejemplo, de carácter amenazante que, a través de la amígdala, es seguido de una respuesta emocional y conductual. La corteza límbica es considerada, desde el punto de vista funcional, como un área de asociación para el control del comportamiento.

2. Estructuras subcorticales

Las estructuras subcorticales integrantes del sistema límbico incluyen: a) estructuras telencefálicas, como el complejo amigdalar extendido (*shell* del núcleo *accumbens,* núcleos de la amígdala) y el núcleo del lecho de la estría terminal; b) estructuras diencefálicas, como el epitálamo (habénula), la zona lateral hipotalámica y la denominada *zona incerta*; y c) estructuras mesencefálicas que incluyen varios núcleos localizados a lo largo del plano medial, entre los que destacan el área tegmental ventral, la sustancia gris central, el núcleo interpeduncular y los núcleos del rafe dorsal.

Todas estas estructuras se encuentran íntimamente interrelacionadas entre sí y con otras zonas, tanto desde el punto de vista morfológico como funcional.

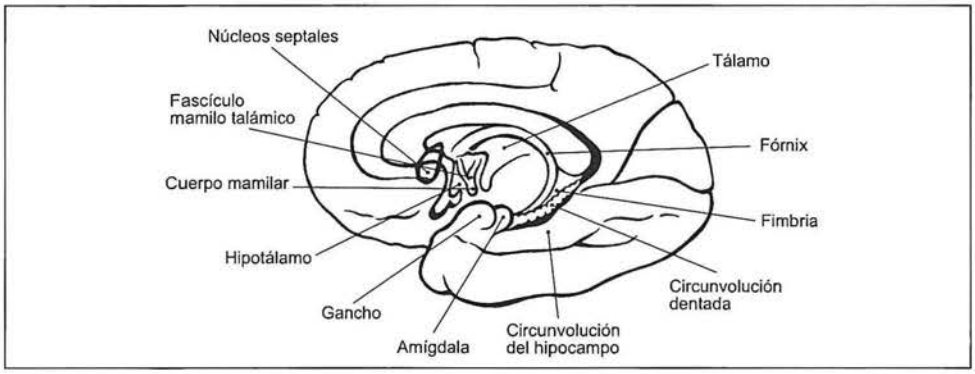


FIGURA 3.2. Representación de las principales estructuras subcorticales telencefálicas y diencefálicas del sistema límbico.

Conexiones límbicas intrínsecas: Circuito de Papez

Las estructuras subcorticales del sistema límbico conectan entre sí:

a) el hipocampo, a través del fórnix, con hipotálamo (cuerpos mamilares) y con el septum; b) el hipotálamo (cuerpos mamilares), a través del fascículo

mamilotalámico, con el tálamo (núcleo anterior); c) el tálamo con la corteza cingular (región anterior); d) la corteza cingular, a través del cíngulo, con la circunvolución del hipocampo; e) la circunvolución del hipocampo, a través del subículum, con el hipocampo; f) la amígdala, a través de la cintilla semicircular, con el hipotálamo (región preóptica, infundibular y lateral). De esta forma queda delimitado el circuito límbico (Figura 3.3).

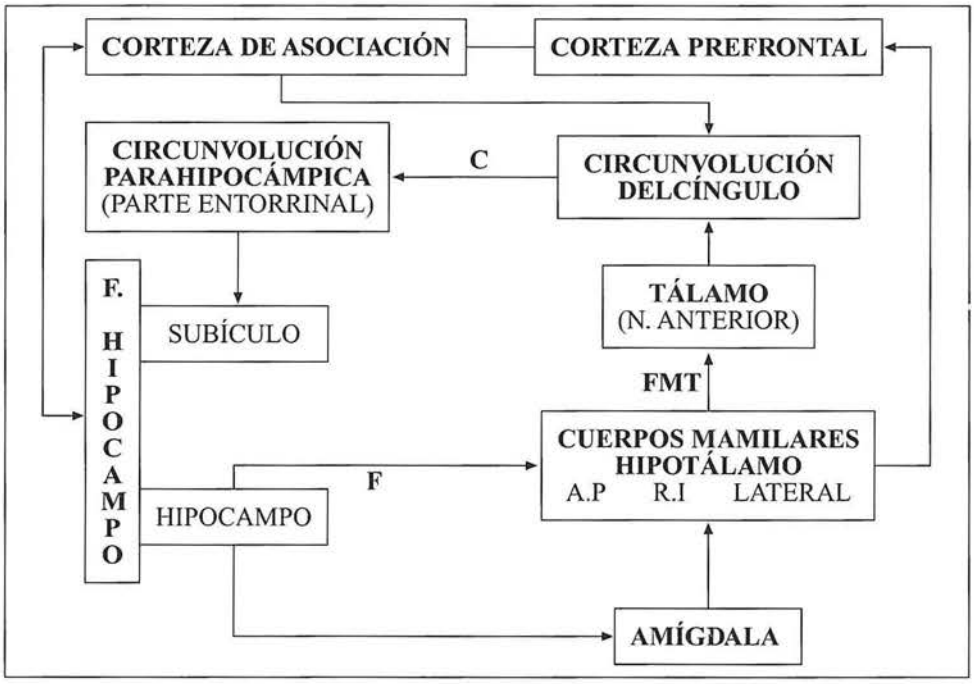


FIGURA 3.3. Conexiones del sistema límbico. El circuito original de Papez implica vías de conexión entre la formación del hipocampo, los cuerpos mamilares, el tálamo y la circunvolución del cíngulo que, a través de su conexión con la formación del hipocampo, cierra el circuito. El resto de las conexiones han sido descritas más recientemente e integra otras estructuras dentro del circuito neural de control de la emoción. (F = fórnix; FMT = fascículo mamilotalámico; C = cíngulo; A.P = área preóptica; R.I = región infundibular).

Conexiones con otras estructuras

a) Con la corteza cerebral, fundamentalmente con áreas de asociación. b) con numerosos núcleos del tronco cerebral, directa o indirectamente a través del hipotálamo y del septum. Este último conecta con el núcleo interpeduncular, vía

ganglio de la habénula que, a su vez, presenta importantes conexiones mesencefálicas de índole vegetativo; c) con la formación reticular; d) con núcleos extrapiramidales (a través del complejo amigdalino-hipocámpico y de la corteza cingular); e) con el sistema endocrino.

En líneas generales, pues, el sistema límbico mantiene relaciones con: a) la corteza cerebral, lo que explica que las emociones además de expresarse por medio de gestos pueden influir en la voluntad y el pensamiento, funciones del neocórtex; b) el sistema nervioso neurovegetativo, que justifica las manifestaciones viscerales de las emociones; c) el sistema endocrino, en relación con las alteraciones o variaciones hormonales que pueden producir las emociones; y, finalmente, d) el sistema somatomotor, que se traduce en determinadas conductas como son la lucha o la huida (Figura 3.4).

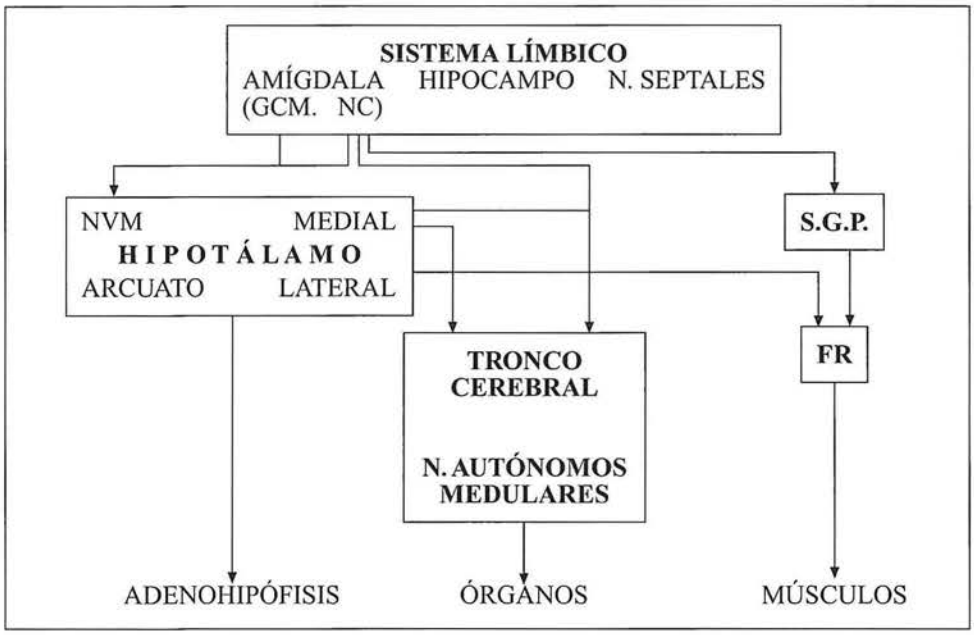


FIGURA 3.4. Vías a través de las cuales el sistema límbico (amígdala, hipocampo, núcleos septales e hipotálamo) influyen en los sistemas efectores que intervienen en la expresión conductual de la emoción. (GCM = grupo corticomedial; NC = núcleo central; NVM = núcleo ventromedial; FR = formación reticular; S.G.P = sustancia gris periacueductal).

Todo este engranaje de relaciones anatomofuncionales hacen del sistema límbico un elemento clave en diversos procesos tales como: 1) La percepción. 2) La conducta. 3) El afecto (el sistema límbico es el principal intregrador de la

vida instintivo-afectiva). 4) La emoción. 5) Los procesos cognitivos. 6) La atención y el estado de alerta. 7) El aprendizaje y la memoria. 8) La regulación autonómica.

Alteraciones del sistema límbico: síntomas

Desde el punto de vista clínico, las alteraciones del sistema límbico y sus manifestaciones sintomáticas se pueden esquematizar de la siguiente manera:

A) Alteraciones emocionales, del afecto y de los impulsos. Su origen estribaría en las perturbaciones del circuito hipotálamo, amígdala, núcleo accumbens y córtex orbitofrontal. Los síntomas clínicos de esta alteración consistirían, fundamentalmente en: miedo, terror (huída), tristeza, ánimo deprimido. Desde el punto de vista bioquímico estarían implicados en estas manifestaciones neurotransmisores peptidérgicos, noradrenalina, serotonina y glutamato.
B) Alteraciones de la percepción, por disfunción del conjunto amígdala-corteza entorrinal y formación del hipocampo, con manifestaciones clínicas de tipo alucinatorio.
C) Alteraciones de la memoria (fenómeno del "ya visto" o "nunca visto"), pudiéndose presentar también en este contexto alteraciones de la personalidad (desdoblamiento). Serían consecuencia de la disfunción del hipocampo.
D) Alteraciones motoras, por disfunción de amígdala, hipocampo, corteza entorrinal y sus correspondientes eferencias al núcleo accumbens. Las manifestaciones clínicas consistirían en giros, saltos, movimientos estereotipados, automatismos y otros.
E) Alteraciones en la expresión verbal, por disfunción en la conexión entre áreas prefrontales, parahipocámpicas y del cíngulo con las áreas específicas del lenguaje. Se podría manifestar por disartria o disfasia.
F) Por último en lesiones amigdalares-corteza entorrinal pueden presentarse trastornos sensoriales del tipo de parestesias, disestesias, molestias dolorosas, etc.

Repasaremos brevemente los componentes más significativos del sistema límbico.

A. AMÍGDALA

Es una estructura localizada en la porción rostromedial de los lóbulos temporales, por delante y, en parte, por debajo del asta inferior del ventrículo lateral. Se halla fusionada con la punta de la cola del núcleo caudado. En la parte posterior nos encontramos la estría terminal.

La amígdala es la parte del sistema límbico más directamente relacionada con la emoción.

Núcleos de la amígdala

La amígdala esta formada, básicamente, por cuatro núcleos:

A. Grupo corticomedial

B. Grupo basomedial lateral

C. Grupo basolateral

D. Núcleo central

Los núcleos básicos de entrada y salida de la información son los basolaterales y el central.

A) Grupo corticomedial

Presenta aferencias desde el bulbo olfatorio principal y accesorio. Recibe, pues, información sensorial de la presencia de feromonas, enviando la información al área preóptica media del hipotálamo (n. ventromedial). Este núcleo hipotalámico está en relación con la ingesta alimentaria. De esta forma la zona corticomedial, transmitiendo información sobre el olor de los alimentos, interviene en la regulación de la ingesta, de tal modo que si aquel es agradable, se estimula el apetito. Por otro lado, en las neuronas de este grupo existen receptores para las hormonas corticoadrenales y gonadotróficas.

B) Grupo basomedial lateral

Recibe otros tipos de información sensorial, proyectándose a idénticas regiones que el grupo corticomedial.

C) Grupo basolateral

Los núcleos del grupo basolateral reciben gran cantidad de aferencias de todos los tipos de modalidades sensoriales. Tiene un papel fundamental en la asignación de la importancia emocional de un estímulo.

Conexiones

Las principales conexiones de este núcleo son:

Aferencias:

a) De áreas corticales de asociación: 1) visual (giro temporal inferior), zona de percepción visual de la forma y el color; 2) acústica (giro temporal superior); 3) de la corteza de asociación frontal y parietal. b) De la corteza sensorial primaria y del tálamo.

Eferencias:

a) A corteza de asociación límbica, corteza prefrontal y allocórtex de la formación del hipocampo. b) A tálamo, concretamente al núcleo dorsomedial que es el núcleo de relevo para las áreas de asociación del lóbulo frontal. c) Al núcleo basal de Meynert, que tiene también proyecciones corticales importantes. d) Al núcleo central de la amígdala

Desde el punto de vista anatómico, el núcleo basolateral de la amígdala (NBA) es una estructura con cierta semejanza con la corteza en que interneuronas inhibidoras GABAérgicas controlan la actividad de neuronas excitatorias eferentes de tipo glutamatérgico. Las neuronas glutamatérgicas presentan una morfología de tipo piramidal y constituyen las principales células del NBA. Las interneuronas GABAérgicas que no son de tipo piramidal y presentan muy pocas espinas dendríticas son relativamente poco numerosas en el seno del NBA y se pueden diferenciar porque expresan diferentes marcadores como proteínas capaces de ligar el calcio (paraalbúmina y calbindina) o neuropéptidos (somatostatina, CCK, VIP y NPY).

D) Núcleo central

Es seguramente el más importante de los núcleos amigdalares, ya que recibe, a través del grupo basolateral, todas las modalidades de información sensorial desde la corteza sensorial primaria, corteza de asociación (frontal, temporal y parietal) y tálamo. Además, recibe información viscerosensorial especialmente del núcleo del tracto solitario (NTS) y del núcleo parabraquial. El núcleo central de la amígdala es decisivo para mediar respuestas conductuales a estímulos emocionales. Se pueden distinguir tres subdivisiones en este núcleo: la parte capsular, la parte lateral y la parte medial. Es interesante resaltar que la arquitectura de las diferentes subdivisiones de este núcleo, en términos de conexiones y de marcadores

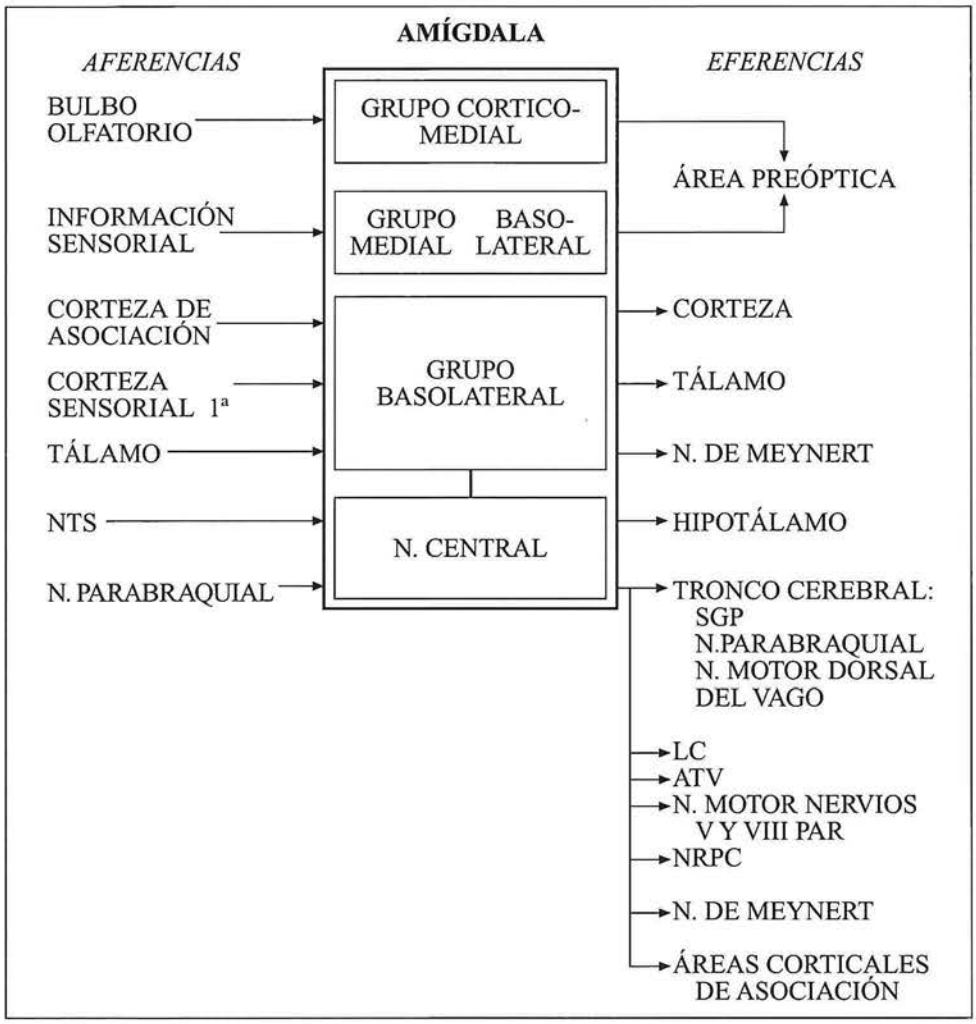


FIGURA 3.5. Aferencias y eferencias de los distintos grupos celulares de la amígdala. SGP = sustancia gris periacueductal; LC = *locus cerúleus*; ATV = área tegmental ventral; NTDL = núcleo tegmental dorsolateral; NRPC = núcleo *reticularis pontis caudalis*. NTS = núcleo del tracto solitario.

bioquímicos, parece ser similar a la organización del bucle estriado-pálido ventral, de forma que la parte capsular se parece a la parte *shell* del núcleo accumbens, la parte lateral a la parte *core* del accumbens y la parte medial al pálido ventral. Las neuronas GABAérgicas de la parte capsular y lateral que contienen igualmente neurotensina y/o encefalinas proyectan a la parte medial. Además, al igual que para el complejo estriatal, las aferencias grutamatérgicas que provienen de la corteza (y

probablemente del núcleo basolateral) contactan de manera asimétrica las neuronas GABAérgicas del núcleo central principalmente a nivel de las espinas dendríticas. En lo referente a la inervación dopaminérgica de las estructuras de la amígdala extendida (AE), las características ultraestructurales son similares a las del estriado, puesto que las terminaciones dopaminérgicas forman sinopsis simétricas sobre las dendritas y las espinas dendríticas de las neuronas GABAérgicas.

Proyecciones

Las proyecciones de este núcleo son fundamentalmente hacia aquellas zonas del hipotálamo, mesencéfalo, protuberancia y bulbo que tienen que ver con la expresión de las respuestas emocionales.

Dichas eferencias son las siguientes:

1) Hipotalámicas: a) A hipotálamo lateral. Su efecto sobre el mismo tiene como consecuencia la activación del sistema simpático con resultados como aumento de la frecuencia cardíaca, de la tensión arterial, etc. b) A hipotálamo medial anterior (núcleo paraventricular, directamente o indirectamente a través del núcleo del lecho de la estría terminal) con su efecto estimulador, entre otras, sobre la ACTH y que media las respuestas neuroendocrinas a los estímulos estresantes y de miedo.

2) Al tronco cerebral: a) Sustancia gris periacueductal, responsable de la inactividad conductual - paralización. b) Núcleo parabraquial que produce aumento de la respiración. c) Núcleo motor dorsal del vago que induce activación parasimpático (Con estas tres estructuras se establece comunicación mediante neurotransmisores y neuromoduladores como el CRH, la colecistocinina, la somatostatina, encefalinas, etc.). d) *Locus cerúleus*, núcleo noradrenérgico que incrementa la vigilancia. e) Área tegmental ventral que, por medio de dopamina, produce activación conductual. f) Núcleo tegmental dorsolateral, asimismo activador conductual con la acetilcolina como neurotransmisor. g) Núcleos motores del V y VII par craneal, que intervienen en la expresión facial del miedo (boca abierta, temblor de mandíbula...). h) Núcleo *reticularis pontis caudalis*, que aumenta los reflejos e induce la respuesta de sobresalto.

3) Al núcleo basal de Meynert: El núcleo basal de Meynert es un núcleo colinérgico de activación cortical.

4) A las áreas de asociación cortical: Especialmente al córtex orbitofrontal y circunvolución del cíngulo, de gran importancia para la percepción consciente de la emoción.

Amígdala extendida

Como amígdala extendida (AE) entendemos un conjunto de estructuras límbicas subcorticales del cerebro anterior que están fuertemente interconectadas y que incluyen algunos núcleos de la amígdala y del núcleo del lecho de la estría terminal (BNST). Se considera la existencia de dos divisiones en la AE: una división central y una división medial. La división central de la amígdala extendida está constituida por el núcleo central de la amígdala (NCA) y la parte lateral del BNST, mientras que la división medial de la AE está constituida por el núcleo mediano de la amígdala (perteneciente al grupo corticomedial) y la parte medial del BNST. El núcleo accumbens, y en particular la parte *shell*, muestra una estrecha relación con estas estructuras, lo que ha sugerido que esta región límbica podría representar una extensión anterior de la división central de la AE. La actividad de las estructuras de la AE está modulada por proyecciones ascendentes de tipo dopaminérgico y noradrenérgico provenientes del área tegmento ventral (VTA) y del núcleo del tracto solitario (NTS).

Las principales conexiones aferentes a las estructuras de la AE son de tipo glutamatérgico y de origen cortical. Las respuestas del NCA son igualmente controladas por neuronas aferentes glutamatérgicas del núcleo basolateral de la amígdala. Las proyecciones extrínsecas de la AE conectan con diferentes zonas efectoras como el hipotálamo, la sustancia gris periacueductal (PGA, estructura moduladora del dolor) y núcleos autónomos del tronco cerebral y de la médula espinal. El NCA se proyecta, igualmente, a neuronas monoaminérgicas del VTA, la sustancia negra, el *locus cerúleus* (LC) y núcleos del rafe. La arquitectura intrínseca de la división central de la AE es muy particular. La parte lateral del NCA y la parte anterolateral del BNTS que contienen una mayoría de neuronas de tipo GABAérgico poseen una morfología similar que se parece a los núcleos espinosos de tamaño medio del estriado y que coexpresan diversos neuropéptidos como la met-encefalina o el CRH. Los núcleos GABAérgicos de las partes laterales del NCA y del BNTS proyectan principalmente sobre núcleos de tipo glutamatérgico situados en la parte medial del NCA y en la parte posterolateral del BNTS. Estos núcleos GABAérgicos eferentes glutamatérgicos representan las principales vías de salida de la división central de la AE.

No se puede decir que el núcleo basolateral de la amígdala (NBA) forme parte en sentido estricto de la AE. Desde el punto de vista estructural muestra diferencias significativas con la AE ya que su estructura casi cortical contrasta con la del NCA y del BNTS cuya organización anatómica se aproxima a la del estriado, como hemos indicado anteriormente. Sin embargo, el NBA está directamente relacionado, si bien de forma unidireccional con el NCA y el núcleo accumbens a través de proyecciones eferentes glutamatérgicas.

La amígdala, pues, no es una estructura homogénea ni anatómica ni funcionalmente por lo que parece necesario integrar esas diferencias en el estudio de la implicación de los diferentes núcleos de la amígdala en la regulación de diversas funciones fisiológicas y/o psicobiológicas.

TABLA 3.I. EXPRESIONES SOMÁTICAS Y PSÍQUICAS DE LAS EFERENCIAS DE LA AMÍGDALA

Estímulo de miedo condicionado	**AMÍGDALA**	*Estímulo de miedo incondicionado*
Hipotálamo lateral	Activación simpática	Taquicardia, respuesta galvánica de la piel, palidez, dilatación pupilar, aumento de la presión arterial
N. motor dorsal del vago y n. ambiguo	Activación parasimpático	Bradicardia, defecación, micción, úlceras
N. parabraquial	Respiración aumentada	Palpitaciones, disnea
ATV, Núcleo tegmental dorsolateral, LC	Activación de D, NA, ACh	Aumento de la atención aumento de la vigilancia
N. reticular pontino caudal	Aumento de los reflejos	↑ del estado de alarma
Sustancia gris central	Detención de la conducta	Paralización, interacción social, REC (respuesta emocional condicionada) interacción social, hipo-algesia
Nervios facial y trigémino	Boca abierta, temblor de mandíbula	Expresión facial de miedo
NPV del hipotálamo	Liberación de ACTH	Respuesta de estrés (liberación de corticosteroides)
Diana anatómica	**fecto de la estimulación Amigdalar**	**Prueba comportamental o expresión de miedo o ansiedad**

La AE, situada entre regiones cerebrales límbicas y motoras, podría intervenir en numerosas funciones tales como las emociones, la motivación y el aprendizaje asociativo que intervienen en procesos que conducen a la adición. (*Entendemos como aprendizaje asociativo la modificación más o menos permanente y potencialmente adaptativa de los patrones de conducta en función de los sucesos*

ambientales. Se produce cuando en el organismo se establecen, eliminan o modifican asociaciones entre tales sucesos y la conducta. El aprendizaje asociativo incluye tanto el condicionamiento clásico, que implica el aprendizaje de una relación entre dos estímulos, como el condicionamiento operante, que implica un estímulo y la conducta de un organismo. El aprendizaje asociativo podría estar relacionado con la naturaleza compulsiva a las drogas y con la persistencia de la tendencia a la recaída).

Estudios que han utilizado marcadores de actividad neuronal como el c-fos, han puesto en evidencia que las estructuras de la AE y de las regiones cerebrales asociadas a la misma son reclutadas en diversas situaciones condicionadas e incondicionadas que implican procesos emocionales y motivacionales, ya sean adversos o apetitivos.

Un estudio reciente de Vyas, A et al. (2003), diseñado para comprobar los efectos de un estrés crónico de inmovilización en la morfología neural del núcleo central de la amígdala (NCA) y del BNST de la amígdala extendida, pone de manifiesto que, contrariamente al efecto observado en el hipocampo donde el estrés crónico origina atrofia dendrítica, en el NCA y en el BNST no se produce atrofia dendrítica; es más, así como en el NCA no se ven afectadas las dendritas, en el BNST aumentan las arborizaciones, lo que sugiere un papel para el remodelamiento de las dendríticas de las neuronas del BNST en la facilitación de la ansiedad inducida por estrés. Asimismo, Matys, T et al. (2004) señalan que el activador del plasminógeno tisular (tPA) promueve en la amígdala plasticidad sináptica inducida por estrés y conducta tipo-ansiedad. La actividad del tPA en la amígdala es regulada al alza por el CRH. En ratones deficientes en tPA, la administración de CRH produce una respuesta atenuada de c-fos (indicador de activación neuronal) en la amígdala central y media, pero no en el NPV. Esto se tradujo por una respuesta de ansiedad reducida, manteniéndose en cambio la respuesta de la corticosterona. Estos datos sugieren un importante papel para el tPA en las respuestas celular, conductual y hormonal al CRH.

Histoquímica de la amígdala

Desde el punto de vista citoquímico, en la amígdala son evidenciables diversos neurotransmisores y péptidos. Entre los neurotransmisores destacan la noradrenalina (NA), dopamina (D), acetilcolina (ACh), serotonina (5-HT), el GABA, el ácido glutámico y el N-metil-D-aspartato (NMDA). Los aferentes noradrenérgicos provenientes del *locus cerúleus* y los dopaminérgicos del área ventral de la calota y la sustancia negra del mesencéfalo, proyectan a la amígdala a través de la estría terminal y por las vías ventrales, siendo el núcleo central el que presenta mayor densidad de

terminaciones conteniendo estos neurotransmisores. Las fibras colinérgicas y las serotoninérgicas se distribuyen fundamentalmente en el grupo basolateral. Respecto al GABA existen conexiones inhibidoras entre la amígdala y la corteza prefrontal y el tálamo dorsal, y excitadoras entre la amígdala y el tálamo ventral, el hipocampo (área CA2) y el giro dentado. Las conexiones glutamatérgicas entre la amígdala y el hipocampo y el hipotálamo son excitadoras. Entre los péptidos hay que citar la somatostatina, encefalina, SP, colecistocinina, neurotensina y VIP. Los niveles de somatostatina de la amígdala se encuentran entre los mayores del encéfalo y parecen tener un origen intrínseco. Encefalina, SP y neurotensina tienen un origen intrínseco y se localizan principalmente en el núcleo central y el grupo corticomedial. Colecistocinina y VIP predominan en el grupo basolateral.

Funciones de la amígdala

La amígdala se encuentra implicada en múltiples funciones, lo que resulta lógico dadas las amplias relaciones que mantiene con otras estructuras del SNC, según hemos podido ver, habiendo sido decisivos en su conocimiento los estudios tanto de estimulación como de lesión de la misma. Las funciones básicas de la amígdala podemos resumirlas en los siguientes puntos:

1) Función motora: la mayoría de las respuestas conductuales motoras, como por ejemplo la respuesta de lucha o huída, son mediadas por las acciones del sistema límbico sobre los sistemas motores somáticos, lo que puede tener lugar de tres formas: A) A través de las conexiones de hipocampo, amígdala y núcleos septales con el hipotálamo lateral y de este con el sistema retículoespinal (conexiones importantes para conductas estereotipadas de defensa). B) Directamente, a través de las conexiones del núcleo central de la amígdala con la sustancia gris periacueductal e, indirectamente, a través de las conexiones de ésta con el hipotálamo lateral. La sustancia gris periacueductal puede mediar respuestas motoras típicas de especies concretas como se ha demostrado experimentalmente en animales. C) Finalmente, el sistema límbico puede influir en los sistemas motores a través del circuito límbico de los ganglios basales, constituido por el estriado ventral (n. accumbens, bulbo olfatorio, caudado ventromedial y putamen), pálido ventral y n. dorsomedial del tálamo. Las aferencias corticales de este circuito provienen de la formación del hipocampo y áreas límbicas de asociación (lóbulo temporal) y las eferencias van dirigidas hacia las áreas límbicas de asociación del lóbulo frontal.
2) Función endocrina a través de sus conexiones con los núcleos PVN, arqueado y periventricular del hipotálamo, los cuales actúan en la hipófisis a través de hormonas liberadoras que en respuesta segrega, a su vez, hormonas a la circulación general.

3) Función neurovegetativa: hace referencia a la repercusión visceral de las emociones. Ya hemos señalado anteriormente que el núcleo central de la amígdala proyecta directamente a núcleos del tronco del encéfalo y centros autónomos espinales influyendo de esta manera en la función autónoma; sus proyecciones a hipotálamo inciden, asimismo, indirectamente sobre la misma.

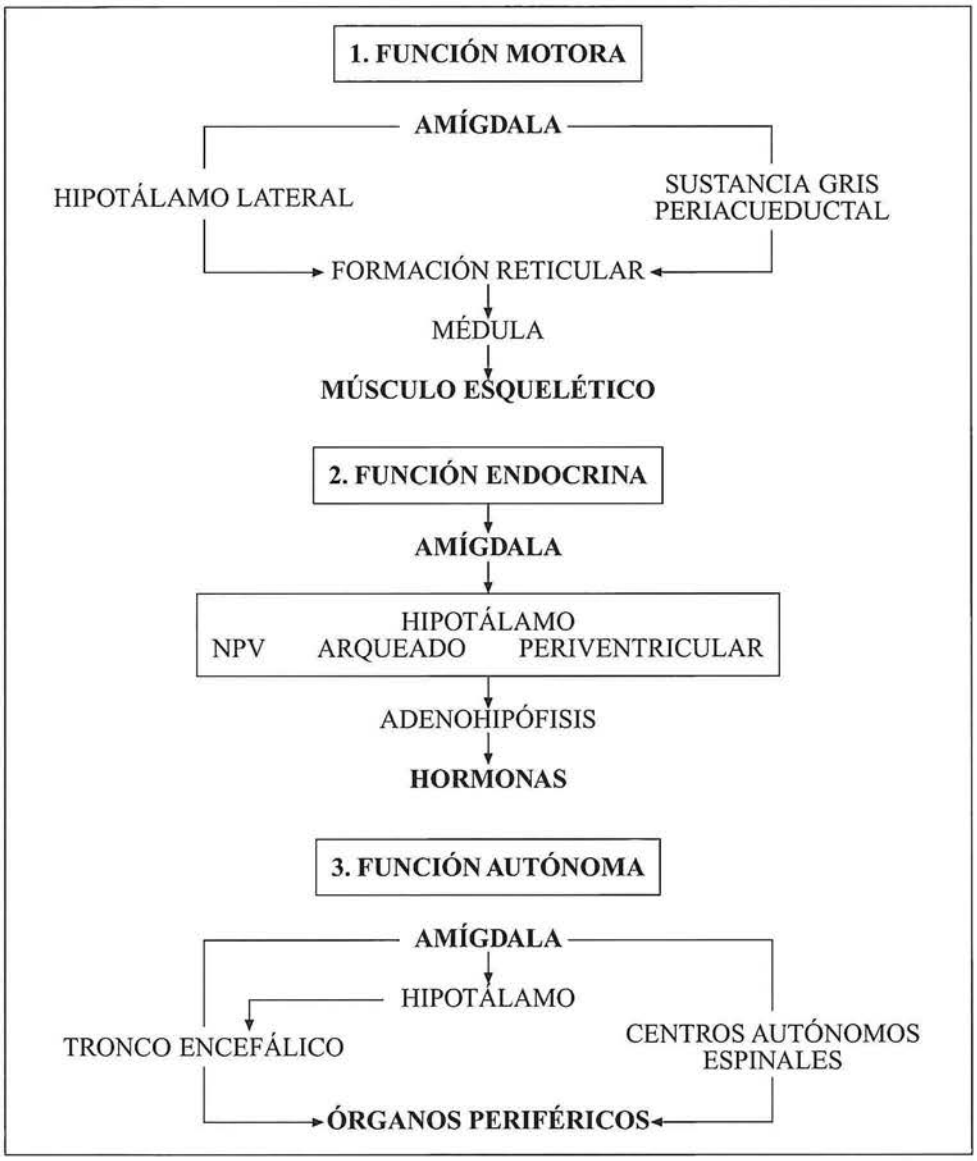


FIGURA 3.6. Funciones básicas de la amígdala.

Las funciones motora o conductual, endocrina y hormonal son los componentes de la respuesta emocional. El componente motor consiste en movimientos musculares adecuados ante la situación que los produce. El componente autónomo facilita las conductas al producir una rápida movilización de energía necesaria para llevar a cabo movimientos vigorosos. Finalmente, el componente hormonal refuerza la respuesta autonómica. En la organización de un patrón de respuestas emocionales provocadas por estímulos adversos, aprendidos o no, juega un papel significativo el núcleo central de la amígdala. Este núcleo amigdalar constituye, pues, la región más importante del encéfalo para la expresión de respuestas emocionales provocadas por estímulos adversos. En emociones como el miedo, la proyección talámico-amigdalar es muy importante; la información sensorial procedente del tálamo alcanza a la amígdala con mayor rapidez que la procedente de la corteza. De esta forma se obtienen respuestas emocionales primitivas, de latencia corta, y prepara a la amígdala para recibir información más precisa y elaborada de tipo cognitivo sobre las emociones, que facilita la corteza prefrontal ventromedial. Es, por lo tanto, una vía muy importante en situaciones concretas de peligro (Figura 3.7).

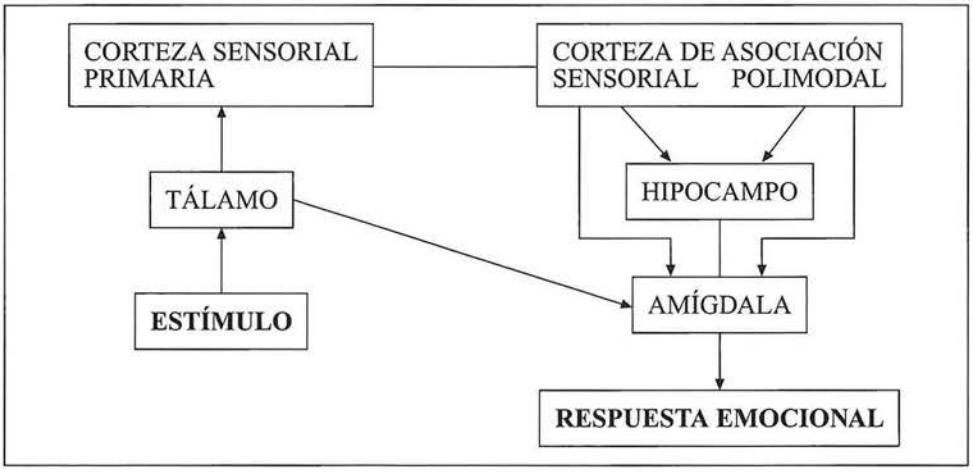


FIGURA 3.7.

Existen dos rutas de información visual: 1) La vía ventral, que proyecta desde V1 (área visual primaria) al polo temporal y ha sido definida como la vía de la percepción; y 2) La vía dorsal, que proyecta desde V1 al lóbulo parietal y ha sido definida como la vía de la acción. Mientras la vía ventral se implica preferentemente en la discriminación de objetos, analizando características como el color y la forma, la vía dorsal se activa en respuesta a estímulos visuales que implican una acción motora, lo que se ve favorecido por el hecho de que las áreas premotoras encargadas de seleccionar, preparar y ejecutar movimientos reciben

importantes y directas aferencias desde la corteza parietal posterior, perteneciente a la vía posterior. La vía dorsal origina una respuesta rápida, siendo considerada como un subsistema que puede iniciar de forma rápida y cuando sea necesario la preparación para la acción motora. Teniendo en cuenta lo dicho, los estímulos aversivos parecen afectar, fundamentalmente, a la vía dorsal, relacionada con un rápido análisis de la información encaminada a facilitar respuestas motoras rápidas; los estímulos apetitivos que suelen llevar a conductas de aproximación, activan preferentemente la vía ventral, implicada en un procesamiento más preciso de la estimulación visual (Carretié, L et al., 2001).

La aplicación de técnicas de neuroimagen en voluntarios sanos ha permitido corroborar la relación de la amígdala con las emociones. Así, se ha podido constatar que la amígdala se activa ante la visión de expresiones faciales o vocales que expresan miedo o cuando los sujetos son expuestos a la visión de imágenes capaces de generar emociones desagradables; los estados de tristeza o alegría también modulan la actividad de la amígdala si bien el grado de activación de la misma depende de la emoción expresada: caras que expresan miedo aumentan significativamente la actividad amigdalar mientras que la visión de caras de felicidad la disminuyen (Whalen, PJ et al., 1998).

En definitiva, las conexiones de la amígdala con el hipotálamo, con el núcleo septal, con el área prefrontal y el núcleo mediodorsal del tálamo permiten a la amígdala desarrollar una importante función en la mediación y control de las actividades afectivas más importantes como son la amistad, el amor, el afecto y en la expresión de los estados de ánimo, miedo, ira y agresión. También, al ser el centro de la identificación del peligro, es fundamental para la autopreservación.

4) La amígdala juega un papel decisivo en la memoria emocional. La experiencia cotidiana sugiere que los sucesos altamente emocionales son los que más frecuentemente recordamos. Experimentos con animales y humanos han demostrado que el complejo amigdalar juega un papel crucial en la mencionada memoria emocional, es decir, la memoria de sucesos que conllevan emociones fuertes. Mori, E et al. (1999) llevaron a cabo un estudio con 36 pacientes con probable enfermedad de Alzheimer que sufrieron la experiencia del terremoto de Kobe (Japón), en 1995. Se analizaron los recuerdos de las circunstancias que rodearon el terremoto como un índice de memoria emocional, a través de una entrevista semiestructurada, y se determinó el volumen del hipocampo y de la amígdala por RMN. Se encontró que, independientemente de la atrofia cortical cerebral generalizada y del deterioro cognitivo, la memoria emocional mostró mayor correlación con el volumen amigdalar normalizado (promedio de ambos lados) que con el volumen del hipocampo; el conocimiento general del terremoto no correlacionó con el volumen de ambas estructuras. Estos

resultados indican que el deterioro de la memoria relativa a los sucesos emocionales de los pacientes con enfermedad de Alzheimer está relacionado con la intensidad del daño amigdalar y proporciona evidencia de que en humanos la amígdala está involucrada en la memoria emocional.

Los sistemas neurológicos involucrados en la memoria emocional no sólo implican a la amígdala sino también a las estructuras con las que ésta establece conexiones. Estudios del metabolismo cerebral de la glucosa con PET apoyan el punto de vista de que el complejo amigdalar está selectivamente involucrado en el refuerzo de la memoria a largo plazo de sucesos emocionalmente estresantes, con la implicación, asimismo, del sistema adrenérgico. En cualquier caso, la amígdala no es el lugar de almacenamiento de la memoria explícita o implícita a largo plazo sino que influye en el almacenamiento de memoria en otras regiones como el hipocampo. (*Como más adelante veremos, "memoria explícita" es la que utilizamos para el aprendizaje de los conocimientos relativos a personas, lugares y acontecimientos a los que se puede acceder con la consciencia; "memoria implícita" es la que utilizamos cuando adquirimos habilidades de tipo motor o perceptivo a los que no se puede acceder con la consciencia).*

Así pues, la amígdala interviene en dos procesos distintos pero relacionados: la memoria emocional y la evaluación de estímulos estresantes.

5) Intervención en otras respuestas conductuales de tipo alimentario (hiperfagia) y sexual (actividad aumentada) y de tipo emocional (miedo, rabia). Por otro lado se considera la amígdala como pieza básica en la conducta agresiva, que se ejercería a través de la modulación del hipotálamo el cual, en definitiva, es el responsable más importante de dicha conducta.

6) La amígdala parece que interviene en el proceso de lo nuevo o novedoso, impidiendo que un nuevo acontecimiento desequilibre el organismo, favoreciendo una modificación estable de la conducta.

7) Desempeña un papel central en el desarrollo y expresión del miedo condicionado (un estímulo emocionalmente neutro cuando se asocia temporalmente a otro de carácter aversivo puede, a su vez, dar origen a reacciones emocionales). Ya indicamos la conexión con la vía eferente del reflejo acústico del sobresalto; las lesiones a cualquier nivel de las estructuras que controlan este reflejo bloquean el sobresalto producido por el miedo. El núcleo central de la amígdala, a través de su conexión con el grupo basolateral, puede ser considerado como la principal ruta a través de la cual se expresan las respuestas condicionadas de miedo. Desde el punto de vista funcional la amígdala se ha dividido en dos subsistemas: uno constituido por el núcleo

central y otro, por el resto de los núcleos amigdalares que integran el complejo basolateral. En lo relativo al miedo condicionado, el primer subsistema se relaciona con la expresión de las respuestas de miedo, de forma que la lesión de dicho núcleo impide la expresión de las respuestas condicionadas de miedo mediadas a través de las conexiones del núcleo central con el hipotálamo y el tronco cerebral. El segundo subsistema está relacionado con el aprendizaje clásico del condicionamiento del miedo de forma que la lesión del complejo basolateral interfiere con el aprendizaje del miedo condicionado. Tanto el aprendizaje como la memoria del miedo condicionado parece estar mediado por un proceso de potenciación a largo plazo (la administración de antagonistas de los receptores NMDA bloquea la inducción de potenciación a largo plazo). Datos actuales sugieren que la amígdala en realidad no es el lugar de almacenamiento de la respuesta emocional sino que tendría un papel modulador de este tipo de memoria afectiva, siendo el núcleo basolateral de la amígdala, a través de la estría terminal, el núcleo amigdalar que parece estar relacionado con la modulación de la memoria; es decir, la amígdala participa en la consolidación de la memoria influyendo sobre su almacenamiento en otras regiones del SNC, en particular modulando el almacenamiento de memoria dependiente del hipocampo y núcleo caudado; esta función moduladora de la amígdala no es incompatible con su función de almacenamiento de memorias emocionales (Torras, M et al., 2001).8) Intervención en la potenciación sináptica a largo plazo (LTP) en el hipocampo, en efecto mediado por receptores NMDA. Así la infusión de antagonistas NMDA en el núcleo basolateral de la amígdala, deteriora la potenciación sináptica en el giro dentado. Sin embargo, la estimulación a alta frecuencia de ese mismo núcleo produce una potenciación de las sinapsis en el giro dentado. Más específicamente, la estimulación de la amígdala tiene un efecto bifásico dependiente del tiempo (inmediatamente excitatorio y uno inhibitorio más duradero) sobre la potenciación de sinapsis a largo plazo (LTP) del hipocampo.

En definitiva, se piensa que la amígdala interviene para formar el patrón de comportamiento de cada persona de forma que sea el adecuado para cada ocasión.

Amígdala y estrés

Datos experimentales

Son numerosas las investigaciones realizadas con animales, especialmente ratas, acerca de las implicaciones de la amígdala en el estrés. La mayoría de los estudios han dirigido su atención hacia el núcleo central de la amígdala que, como ya se ha dejado constancia anteriormente, es la estructura del complejo amigdalar más

importante desde el punto de vista funcional. Examinemos algunos datos obtenidos de las investigaciones citadas:

1. Diversos estudios han sugerido que en la amígdala el CRH endógeno juega un papel en la expresión de la conducta inducida por estrés. La estimulación de la amígdala produce cambios fisiológicos similares a los que se observan tras la inyección central de CRH. El núcleo central de la amígdala contiene numerosas neuronas de CRH que, según estudios neuroanatómicos, se proyectan a amplias regiones del cerebro anterior basal y tronco encefálico como son el núcleo del lecho de la estría terminal, el hipotálamo lateral, el núcleo gris central del cerebro medio, los núcleos del rafe, la región parabraquial y el núcleo del tracto solitario (NTS). Al parecer existe una retroproyección de estas regiones a las neuronas CRH amigdalares. Estas neuronas pueden proyectarse directamente a las neuronas dopaminérgicas, noradrenérgicas y serotoninérgicas que, como sabemos, poseen extensas conexiones por todo el neuroeje. Por lo tanto la amígdala forma parte de una red de núcleos cerebrales interconectados entre sí por vías CRH. Se ha sugerido que el sistema CRH amigdalar regula los cambios del sistema autónomo ejerciendo su influencia únicamente sobre la rama parasimpática, a la que inhibiría. Estudios experimentales con ratas Wistar así lo han puesto de manifiesto: al infundir CRH en el núcleo central de la amígdala de ratas macho bajo condiciones libres de estrés, se observó únicamente un incremento duradero del ritmo cardíaco sin repercusión sobre las catecolaminas plasmáticas (como sabemos indicadores de actividad simpática). La taquicardia se bloqueó mediante la previa administración de un inhibidor del CRH (α-CRH-helical). Estos resultados sugieren, pues, que en la amígdala, el CRH regula los cambios del sistema autónomo influyendo únicamente en la rama parasimpática (Wiersma, A et al., 1993). Inyecciones directas de CRH en la amígdala producen respuestas conductuales similares a la ansiedad. Adyacentes a las neuronas que expresan CRH y en neuronas amigdalares con probable participación en el circuito central autónomo y neuroendocrino, existen receptores de glucocorticoides y de esteroides gonadales. Existen pruebas que sugieren que los esteroides gonadales y adrenales tienen un efecto modulador de la respuesta conductual, autonómica y neuroendocrina de la amígdala, existiendo también diferencias en la influencia de los esteroides sobre la amígdala de animales machos y hembras.

Otros trabajos experimentales llevados a cabo con ratas (Makino, S et al., 1999) ponen de manifiesto que, en respuesta a un estresor psicológico, el sistema CRH amigdalar es mucho más sensible que el sistema CRH del NPV y que en el núcleo central de la amígdala (NCA) el CRH puede contribuir a conductas relacionadas con el miedo inducido por estrés psicológico, como la hipervigilancia. Otros estudios muestran que el NCA es fuente de CRH que puede impactar en el locus cerúleus a través de proyecciones terminales en las dendritas de las células de la

región rostrolateral; es decir, existe una modulación CRH-amigdalar de la actividad noradrenérgica del cerebro que puede servir como un mecanismo para la integración de respuestas emocionales y cognitivas al estrés. Finalmente, la conducta de paralización inducida en ratas por estrés se atenuó con la administración de antagonistas de CRH (Swiergiel, AH et al., 1993). Dayas, CV et al., 1999 informan que en el desencadenamiento de respuestas hipotálamo-neuroendocrinas ante un estímulo emocional juega un papel decisivo el núcleo medial de la amígdala, función que hasta ahora se pensaba que correspondía al NCA.

2. La amígdala regula la respuesta de ACTH al estrés, dependiendo de la naturaleza del mismo (Marcilhac, C et al., 1996):

- En ratas macho de control, la inmovilización o la inyección de LPS indujo aumento de la secreción de ACTH.
- En ratas con la amígdala lesionada la respuesta depende de la parte lesionada:
  - la lesión de la parte lateral del núcleo central no produjo ningún efecto sobre la liberación de ACTH inducido por estrés;
  - la lesión del núcleo medial originó una significativa reducción de la respuesta de ACTH a la inmovilizacion y potenciación de la respuesta de ACTH por inyección de LPS. Así pues, el núcleo medial ejerce influencias complejas sobre la respuesta corticotropa al estrés, siendo tanto inhibidor como estimulador según la naturaleza del estresor.

3. El núcleo central de la amígdala está implicado de forma particular en la organización de los procesos de *coping* pasivo (es decir, en la organización y/o expresión del componente pasivo de la conducta que se manifiesta como inmovilidad) y del influjo parasimpático durante el estrés (Roozendaal, B et al., 1997).

4. Un estímulo estresante moderado activa el metabolismo de la dopamina, de la serotonina y de la noradrenalina en la corteza prefrontal anteromedial (PFCm). Estudios experimentales en ratas aportan evidencia de que la amígdala controla la activación metabólica, inducida por estrés, de los sistemas monoaminérgicos en PFC, y coordina los componentes conductuales y neuroendocrinos de la respuesta de estrés (Goldstein, LE et al., 1996).

5. Estudios experimentales con ratas en que se analizaron mediante microdiálisis los niveles de dopamina liberada en respuesta al estrés en cuatro regiones inervadas por fibras dopaminérgicas como el córtex prefrontal medial, el núcleo accumbens, el núcleo caudado y la amígdala, han puesto de manifiesto que durante la aplicación de un estrés moderado se produce un aumento de dopamina

significativamente mayor en el núcleo basolateral de la amígdala que en las otras tres regiones indicadas. Sin embargo, al cesar el estímulo estresante disminuyó la dopamina en la amígdala que, por el contrario, se incrementó especialmente en el núcleo accumbens, alcanzando valores máximos después de cesar el estrés. Estos resultados se han interpretado en el sentido de que la inervación dopaminérgica de la amígdala puede ser más sensible al estrés que otras regiones del sistema límbico inervadas por fibras dopaminérgicas (Inglis, FM et al., 1999).

6. Lesiones en la amígdala centro-medial inducen una conducta exploratoria rápida; lesiones en la amígdala baso-lateral, en cambio, conllevan conducta exploratoria lenta. Es decir, las regiones central y lateral de la amígdala desempeñan papeles complementarios en las conductas motivadas por aversión y en patrones de respuestas relacionadas con el estrés (Grijalva, VC et al 1990).

7. El núcleo central de la amígdala se constituiría en el punto de interacción de los sistemas noradrenérgico, encefalinérgico y dopaminérgico para el mantenimiento de la integridad de la mucosa gástrica durante el estrés de inmovilización (Ray, A et al., 1990).

8. Lesiones bilaterales del núcleo central de la amígdala bloquean el incremento de la actividad *in vitro* de la enzima triptófano-hidroxilasa en corteza o en cerebro medio ante estímulos estresantes de carácter sonoro (Sing, VB et al., 1990).

9. La respuesta de la corticosterona y de la renina al estrés, en ratas, difiere según la naturaleza del agente estresor y de la zona de la amígdala lesionada:

a) Corticosterona: la destrucción de neuronas del núcleo central de la amígdala, dejando intactas las fibras de paso, inhibe los incrementos de corticosterona ante estímulos estresantes de inmovilización o condicionados. La lesión de la amígdala lateral no influye en esta respuesta.
b) Renina: la lesión de la amígdala central atenúa la respuesta de la renina al estrés condicionado pero no al de inmovilización. La lesión de la amígdala lateral potencia la respuesta de la renina a la inmovilización pero no al estrés condicionado.

Según estos datos: el núcleo central de la amígdala es necesario para el incremento de corticosterona ante el estrés de inmovilización y para la secreción de renina y el aumento de corticosterona ante un estrés condicionado (Van de Karr, LD et al., 1991).

10. La arginina-vasopresina (AVP) y la oxitocina (OXT) parecen tener un papel modulador del funcionamiento del núcleo central de la amígdala. Así, la infusión

de pequeñas dosis de AVP causaron disminución del ritmo cardíaco sin afectación de la conducta; en cambio dosis elevadas de AVP y OXT indujeron taquicardia transitoria con incremento de la actividad conductual, efectos que resultaron bloqueados con un antagonista del receptor selectivo de OXT, de lo que se deduce que las dosis elevadas de AVP son efectivas a través de la acción agonista sobre los receptores OXT en el núcleo central de la amígdala. En definitiva la influencia vasopeptidérgica sobre la función del núcleo central amigdalar implica dos mecanismos receptores, posiblemente relacionados con sistemas diferenciales de salida (Roozendaal, B et al., 1993).

11. La lesión del núcleo central de la amígdala de ratas con predisposición genética a la hipertensión, conduce a una menor respuesta de la presión arterial inducida por estrés (Sanders, BJ et al., 1994).

12. Los receptores periféricos renales de BZD (PBR) son regulados por el sistema nervioso central y, más concretamente, por el núcleo central de la amígdala en situaciones de estrés, según investigaciones que ponen de manifiesto una disminución de la densidad de los referidos receptores en riñones de ratas. La lesión del núcleo central de la amígdala induce mayor disminución, mientras que no hay respuesta si la lesión se origina en amígdala lateral y basolateral. El bloqueo colinérgico en la amígdala, pero no el adrenérgico, produjo el mismo efecto. Por otro lado, la denervación renal tampoco produjo ninguna modificación. En definitiva: el SNC puede estar implicado, como decíamos más arriba, en la regulación de los receptores periféricos de las BZD a través de factores, posiblemente, hormonales. Esto sugiere, asimismo, la implicación del SNC en la modulación de los PBR para las adaptaciones fisiológicas al estrés (Holmes, PV et al., 1993).

13. La ansiedad que genera en ratas una hora de refrenamiento queda contrarrestada con la administración intraamigdalar de NPY. Así pues, la expresión endógena de NPY amigdalar queda suprimida por la aplicación de una sola sesión de estrés de refrenamiento. Pero la exposición repetida al estresor (1h/día/9-10 días) no tuvo efecto ansiógeno ni originó respuesta de los glucocorticoides. Es decir, tuvo lugar una adaptación conductual y neuroendocrina que se acompañó de un aumento en la expresión de NPY en la amígdala pero no en otras estructuras como el hipotálamo o la corteza cerebral, efecto opuesto a lo que ocurre con una sola sesión de refrenamiento. Estos datos sugieren que el aumento de la expresión de NPY en la amígdala puede constituir un mecanismo de adaptación ante un estresor repetido (Thorsell, A et al., 1999).

Resumiendo, la amígdala, además de desempeñar un papel esencial en el aprendizaje emocional, resulta fundamental para la manifestación de los efectos

relacionados con el estrés tanto a nivel conductual como en el funcionamiento del hipocampo. La lesión o la supresión farmacológica de la amígdala previene la erosión gástrica, la analgesia, o la conducta ansiosa inducidos por el estrés, bloquea el efecto modulador de drogas sobre la memoria dependiente del hipocampo y deteriora *in vivo* la potenciación de sinapsis a largo plazo (LTP). Las lesiones de la amígdala también previenen el incremento de la eliminación de catecolaminas inducido por estrés, que parece ser el mecanismo subyacente en el deterioro de la memoria de trabajo en la corteza prefrontal. Además, para la expresión completa de los efectos del estrés en el hipocampo se precisa de la coactivación de la amígdala y el hipocampo, junto con la acción directa de los neuromoduladores (corticosterona, 5-HT, opioides...) sobre el hipocampo.

La activación de la amígdala permite el procesamiento y análisis emocional de cualquier estresor y el aumento de las respuestas fisiológicas y conductuales relacionadas con el estrés, contribuyendo asimismo a que el organismo elija la respuesta más apropiada al estresor. Por otro lado, como señalábamos al tratar de las funciones de la amígdala, esta estructura juega un papel fundamental en la generación de memorias emocionales y, por lo tanto, está firmemente implicada en la persistencia y recurrencia de recuerdos relacionados con eventos traumáticos, como el trastorno de estrés postraumático (PTSD) en que existe hiperactividad amigdalar. La amígdala también contribuye a regular las expresiones conductuales del estrés a través de sus eferencias a la SGP del mesencéfalo. A través de los núcleos medial y central, la amígdala interviene en la activación del eje HPA mediante la liberación de CRH en el NPV del hipotálamo. El núcleo central de la amígdala también envía proyecciones GABAérgicas al núcleo parabraquial (NPB) y al núcleo del lecho de la estría terminal con las que contribuye a la regulación autonómica de la respuesta al estrés y a la inhibición de la actividad inhibidora sobre el NPVH, respectivamente. La amígdala ejerce también sus efectos sobre las respuestas del organismo al estrés a través de las proyecciones del núcleo central a la sustancia gris periacueductal del mesencéfalo (SGP), de ahí al asta ventral de la médula espinal para determinar la respuesta conductual del estrés y al núcleo lateral hipotalámico, desde donde salen fibras que hacen relevo en los núcleos autónomos del bulbo que regulan en última instancia la actividad de las neuronas preganglionares del sistema nervioso simpático en la médula. Finalmente, la amígdala modula la función del hipocampo durante el estrés de forma directa, a través de las proyecciones de la región basolateral al área CA1, e indirecta, a través de la corteza entorrinal.

B. FORMACIÓN DEL HIPOCAMPO

Estructura

La formación del hipocampo está integrada por seis estructuras distinguibles citoarquitectónicamente conectadas de forma unidireccional: a) el hipocampo propiamente dicho o cuerno de Ammón, que en el ser humano es la estructura de mayor tamaño; b) el giro dentado; c) el complejo subicular, formado por el *presubiculum*, el *subiculum* y el *parasubiculum*; y d) la corteza entorrinal (Figura 3.8).

El **hipocampo o cuerno de Ammón** es una formación prominente de sustancia gris, curvada, que va a lo largo del piso del asta inferior del ventrículo lateral. La superficie ventricular está cubierta por epéndimo, encontrándose por debajo fibras originadas en el mismo que se conocen con el nombre de álveo y que al converger originan la fimbria que, a su vez, se continúa con el pilar posterior del fórnix. Está dividido en tres áreas: CA1, CA2 y CA3. La zona más distal, designada CA1, se caracteriza por estar formada por células piramidales pequeñas, mientras que la zona más proximal, formada por la CA2 y CA3, es rica en células piramidales de mayor tamaño. Las distintas áreas están estratificadas. Así, en la capa más interna encontramos un estrato rico en fibras el *alveus* o sustancia blanca. Luego, encontramos una capa estrecha, el *stratum oriens*, formada esencialmente por las dendritas basales de las células piramidales las cuales conforman el *stratum piramidale*, de naturaleza glutamatérgica. A continuación, encontramos el *stratum radiatum*, formado por las dendritas apicales de las neuronas piramidales. En la parte más exterior (cercana a la fisura hipocampal) encontramos el *stratum lacunosum moleculare*, que contiene las ramificaciones más dístales de las dendritas apicales de las neuronas piramidales. Únicamente en el área CA3, entre los *stratums piramidale* y *radiatum*, es posible encontrar un estrecho estrato acelular formado por las dendritas apicales de las piramidales de CA3 y en el cual se establecen conexiones con las fibras musgosas procedentes del giro dentado, el *stratum lucidum*.

Las regiones CA1 y CA3 se diferencian por la distinta conexión que tienen las células piramidales correspondientes a cada una de ellas. Las células piramidales de la región CA3 presentan una clara ramificación dendrítica que se dirigen al centro del hipocampo hacia el giro dentado. En estas dendritas se encuentran numerosas espinas dendríticas que reciben inervación de terminales excitadoras. Esas espinas son de mayor tamaño y son inervadas por fibras *mossy*. Los axones de estas células piramidales emiten colaterales, denominadas colaterales de Schaffer, que van a inervar a las células piramidales de CA1.

El **giro dentado** es una delgada banda de sustancia gris situada entre la fimbria y el giro parahipocámpico; por delante se continúa con el *uncus* y por detrás acompaña a la fimbria hasta el rodete del cuerpo calloso. Está formado por una capa de pequeñas neuronas granulares densamente empaquetadas en columnas, *stratum granulare*. Estas neuronas son de naturaleza glutamatérgica y poseen axones basales designados fibras musgosas. En la capa más cercana a la fisura hipocampal, el *stratum moleculare*, se localizan las prolongaciones dendríticas apicales de las neuronas granulares, algunas interneuronas y células gliales. La capa más profunda del giro dentado, designada *hilus*, se caracteriza por su naturaleza polimórfica, compuesta por una gran variedad de tipos celulares, entre las cuales las células musgosas son mayoritarias.

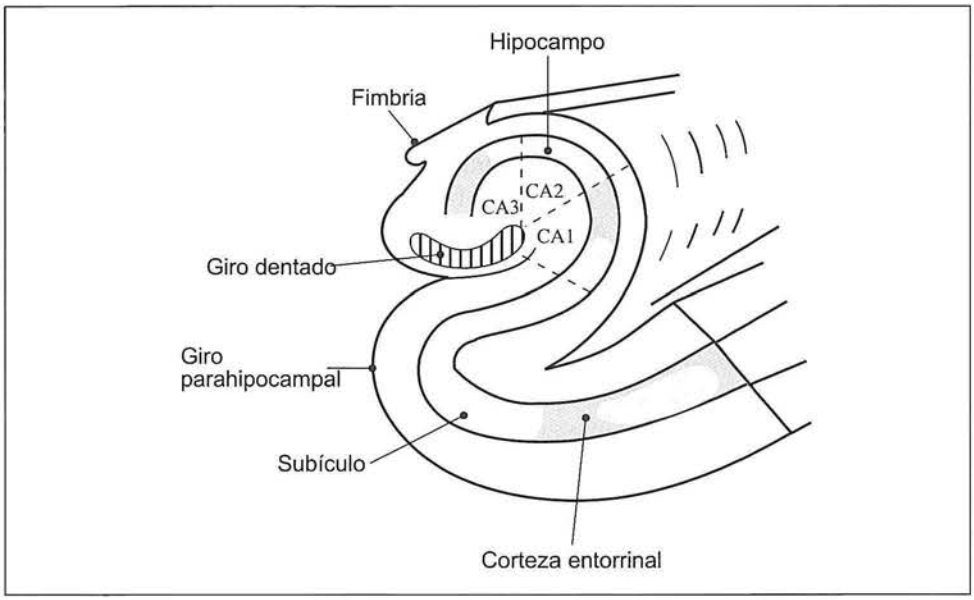


FIGURA 3.8. Visión esquemática de la formación del hipocampo.

Entre el *stratum granulare* y el *hilus* se puede distinguir una fina capa, la capa subgranular, compuesta por precursores neurales que poseen actividad proliferativa durante la vida adulta.

El **subículo** es una zona cortical medial al giro dentado. Se encuentra en la base del hipocampo y se continua con la corteza entorrinal, que es parte del giro parahipocampal.

La **corteza entorrinal** se encuentra dividida en seis capas corticales bien definidas. Las capas II y III están densamente pobladas por pequeñas células que

envían sus axones a otras áreas hipocampales. Las capas V y VI están formadas por neuronas grandes que envían sus axones hacia fuera de la formación hipocámpica. Las capas I y IV son acelulares.

Además de las neuronas piramidales y granulares, existen numerosas interneuronas que interactúan con ellas. En el hipocampo y en el giro dentado, la mayoría de las células interneuronas son GABAérgicas y se presentan en distintas variedades: a) células piramidales en canasto, ubicadas en el giro dentado y que inervan los somas de las células granulares; b) células musgosas que están ubicadas en la capa de células polimórficas y se consideran como neuronas de proyección.

AFERENCIAS		**EFERENCIAS**
CORTICALES	**H I P O T Á L A M O**	*CORTICALES*
CORTEZA ENTORRINAL CORTEZA CINGULADA CORTEZA DE ASOCIACIÓN		CORTEZA CINGULADA CORTEZA DE ASOCIACIÓN CORTEZA DE ASOCIACIÓN
SUBCORTICALES		*SUBCORTICALES*
ÁREA TEGMENTO VENTRAL *LOCUS CERÚLEUS* N. DEL RAFE SEPTUM AMÍGDALA HIPOTÁLAMO		TÁLAMO CUERPOS MAMILARES HIPOTÁLAMO SEPTUM S. G. PERIACUEDUCTAL N. DEL PUENTE

FIGURA 3.9. Conexiones corticales y subcorticales del hipocampo.

Desde el punto de vista estructural tanto el hipocampo como el subículo tienen sólo tres capas que contrastan con las seis capas del resto de la corteza. En el hipocampo existe una capa superficial – molecular superficial – formada por neuronas de pequeño tamaño y por fibras; una capa media – capa piramidal – constituida por numerosas neuronas piramidales grandes y, finalmente, la capa polimorfa interna, similar a la polimorfa de otros zonas (con células fusiformes, piramidales modificadas, células de Martinotti y fibras). La circunvolución dentada presenta como característica que las neuronas piramidales de la capa piramidal han sido sustituidas por células granulares, de aspecto redondeado u oval cuyos axones,

denominados fibras musgosas, se dirigen al *hilus* hasta alcazar la región CA3 donde sinaptan con las dendritas de las células piramidales en el fórnix.

Conexiones de la formación del Hipocampo

Aferencias

A) Corticales

Axones procedentes de la corteza entorrinal (parte de la corteza límbica de asociación), a través de la vía perforante, llegan a las células granulares de la circunvolución dentada que, a su vez, mediante sus axones (que reciben el nombre de fibras musgosas) contactan con las dendritas de las células piramidales del campo CA3. Desde aquí se proyecta a dos puntos: a) a través de colaterales a las células piramidales del campo CA1 y b) al septum y a cuerpos mamilares, a través del fórnix. Las células del campo CA1 reciben también información del hipocampo contralateral (sistema comisural de Schaffer). Los axones de estas células se dirigen al subículo, el cual conecta con la corteza entorrinal. Y así se cierra el circuito. La proyección entorrinal es una de las más importantes, desde el punto de vista cuantitativo, que recibe el hipocampo.

También recibe aferencias, directas, de la corteza cingulada y de la corteza de asociación o, indirectas, a través de dos regiones adyacentes de la corteza límbica (córtex parahipocámpico y córtex perirrinal. Esta última adyacente a la formación parahipocampal).

B) Subcorticales

Son de tipo modulador y, por lo tanto, no conducen información específica. Provienen: a) del área tegmental ventral (dopaminérgica); b) del *locus cerúleus* (noradrenérgico); c) de los núcleos del rafe (serotoninérgicos); d) del septum medial (colinérgico); e) de la amígdala (a través de la corteza entorrinal); y f) del hipotálamo.

Eferencias

Las eferencias son de alguna manera recíprocas a las aferencias. Las fibras procedentes, en su mayor parte, de las células piramidales se unen en el fórnix, que constituye la gran vía de salida del hipocampo.

A) Corticales

Se originan en el subículo y a través de la corteza parahipocámpica, entorrinal y perirrinal, proyectan a la corteza cingulada y a todas las regiones de la corteza de asociación (de lóbulos frontal, temporal y parietal).

B) Subcorticales

A través de la región subicular proyecta a: a) tálamo anterolateral; b) cuerpos mamilares; c) hipotálamo (ventromedial y anterior); d) septum lateral y e) sustancia gris periacueductal y núcleos pontinos.

Circuito trisináptico del hipocampo

El hipocampo está constituido por circuitos planares, cada uno de los cuales está formado, a su vez, por un circuito trisináptico excitador que se inicia en la vía perforante de la corteza entorrinal cuyas proyecciones contactan con las células granulares del giro dentado. Estas envían sus axones (fibras musgosas) hacia las neuronas piramidales de la CA3, las cuales, estas a su vez, envían sus axones hacia las neuronas piramidales de la CA1 mediante los colaterales de Schaffer.

La principal conexión externa de la formación hipocámpica se establece con el septum. Las células granulares del giro dentado no proyectan hacia fuera de la formación hipocámpica, sin embargo reciben axones provenientes del hipotálamo. Las neuronas de la CA3 envían sus axones fuera de la formación hipocampal únicamente a la región septal. Por el contrario, las neuronas de la CA1 poseen

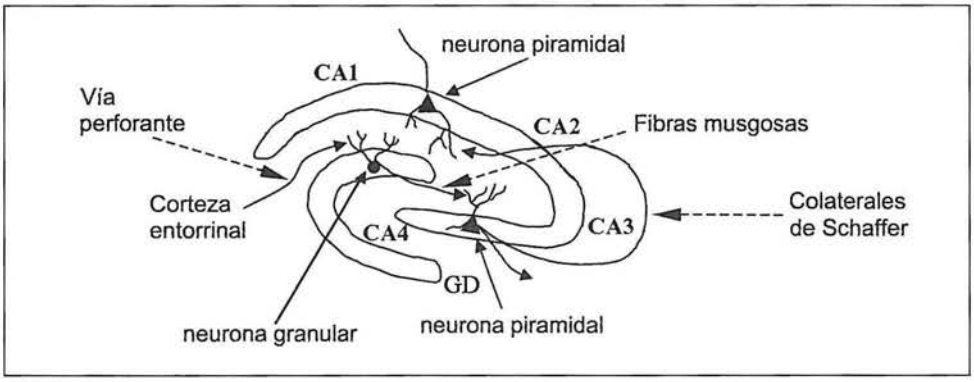


FIGURA 3.10. Circuito trisináptico de la formación del hipocampo. GD = giro dentado. Asta de Ammon (CA1, CA2, CA3, CA4) (Modificado de McEwen, BS. 1999).

proyecciones mayoritariamente hacia la región septal, pero también hacia la corteza frontal, retrosplenial y perirrinal, así como hacia el bulbo olfativo, la amígdala y el hipotálamo (Figura 3.10).

Hay que destacar también la existencia de bucles, entre los que destaca el que implica a las neuronas del área CA1 cuyos axones van a subículo y córtex entorrinal; las neuronas del subículo proyectan a córtex entorrinal, quedando cerrado el bucle por las fibras procedentes del córtex entorrinal. Al parecer, este bucle permite el flujo unidireccional de información.

Neurotransmisores de la formación hipocámpica

Según las conexiones que establece la formación del hipocampo, los neurotransmisores presentes en la misma son: A) Noradrenalina, procedente del LC. B) Dopamina, procedente de las áreas A8 a A10. C) Serotonina, procedente de los núcleos del rafe. D) Glutamato, neurotransmisor excitatorio por excelencia que se encuentra en el área CA3, en concreto en las terminaciones procedentes del giro dentado y del *cortex* entorrinal y en las conexiones entre CA3 y CA1. E) GABA, neurotransmisor inhibidor que se localiza en las sinapsis de las interneuronas. F) Acetilcolina, procedente de las terminaciones septohipocámpicas. Otros neurotransmisores son encefalinas, endorfinas, VIP, CRH, somatostatina, histamina, adenosina, etc.

Funciones del hipocampo

Las funciones básicas atribuidas al hipocampo son:

1) Responsabilidad en el proceso de habituación. La actividad eléctrica de las neuronas del campo CA3 se incrementa ante un estímulo novedoso, pero a medida que se repite desaparece esa activación. La destrucción del hipocampo impide la habituación ante estímulos repetitivos.
2) Participación como elemento básico en el fenómeno de inhibición conductual cuya existencia es sostenida por algunos autores (Gray), y que intervendría ante estímulos novedosos o ante los que van asociados a castigo o falta de premio.
3) Participación en la respuesta de orientación.
4) Intervención en el aprendizaje y la memoria a largo plazo. El hipocampo es necesario para la formación de la memoria declarativa (explícita) estable en los seres humanos. La consolidación de los recuerdos, bien sean de carácter verbal o simbólico, no puede llevarse a cabo sin la intervención del hipocampo. Las

lesiones del hipocampo dan lugar a alteraciones que están relacionadas con el lado del hipocampo lesionado: la lesión del hipocampo izquierdo origina dificultades para recordar información verbal, pero no para recordar dibujos y lugares; la lesión del hipocampo derecho produce alteraciones contrarias (Scharter, 1996; citado en "Psicología". David G. Myers. Ed. Médica Panamericana, 1999. Madrid). (*El proceso de la formación de la memoria incluye al menos dos etapas sucesivas: la memoria a corto y a largo plazo. La "memoria a corto plazo" es un sistema para almacenar una limitada cantidad de información durante un corto período de tiempo; es decir, es una memoria inmediata para aquellos estímulos que acabamos de percibir. Es una memoria frágil y transitoria que se desvanece enseguida y que es muy vulnerable a todo tipo de interferencias. Este tipo de memoria se debe a cambios efímeros, eléctricos o moleculares, en las redes neuronales de procesamiento de la información. Si un mismo estímulo se repite varias veces los cambios neuronales de la memoria a corto plazo persisten, pudiendo activarse otros mecanismos de plasticidad cerebral que dan lugar a cambios estructurales en las sinapsis. Se pasa así a la segunda etapa de memoria a largo plazo. La "memoria a largo plazo" es un sistema cerebral destinado a almacenar gran cantidad de información durante un período de tiempo indefinido. Es una memoria duradera, estable y muy poco vulnerable a interferencias. Por otra parte, en el proceso del aprendizaje utilizamos al menos dos tipos de estrategias cognitivas que dan lugar a dos tipos de memoria: la implícita y la explícita. La "memoria implícita o procedimental" es un tipo de memoria inconsciente y rígida y de hábitos, que radica en las misma regiones cerebrales responsables del procesamiento de la información sensorial y motora, especialmente la neocorteza y los ganglios basales. Es una memoria fiel, duradera que se adquiere de forma gradual y que se perfecciona con la práctica. Su expresión es en gran medida automática y difícil de ser verbalizada. La habituación, el condicionamiento clásico, el condicionamiento instrumental, el aprendizaje perceptivo y el aprendizaje motor implican la memoria implícita. En definitiva, la memoria implícita se refiere a las sensaciones, capacidades y habilidades que se recuerdan de forma inconsciente, estando, pues, relacionada con la forma de hacer las cosas que solemos llevar a cabo. La "memoria explícita o declarativa" es una memoria consciente y flexible relacionada con los hechos, personas, lugares o cosas que se recuerdan mediante un esfuerzo consciente y deliberado. Es una memoria que se puede expresar en situaciones y contextos variados, diferentes a los del aprendizaje original. Es la memoria dependiente del hipocampo y basada en información almacenada en la corteza cerebral y otras regiones cerebrales. Una forma particular de memoria explícita es la memoria de trabajo, memoria a corto plazo necesaria para el razonamiento y otros procesos cognitivos. La usamos cuando tratamos de retener información relativa a cosas que nos acaban de decir o que acaban de pasar o de pensamientos que tenemos, para utilizarlos inmediatamente en el propio*

razonamiento, en la resolución de problemas o en la adopción de decisiones. Este tipo de memoria depende de la corteza prefrontal. Morgado Bernal, I. 2005).

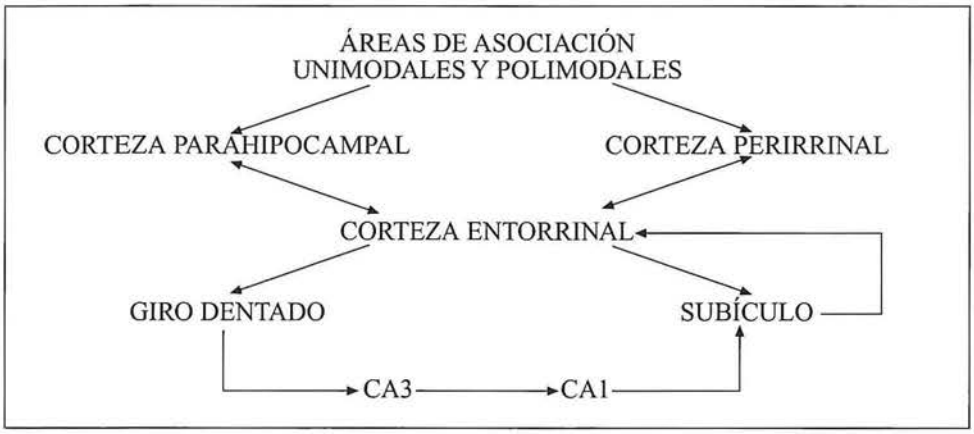


FIGURA 3.11. Principales vías implicadas en el procesamiento de la información. Estas funciones se producen con la participación conjunta de una o más de las cortezas polimodales de asociación (prefrontal, límbica y parietooccipitotemporal) que integran la información de las diferentes modalidades sensoriales. De allí, la información se lleva en serie a las cortezas parahipocampal y perirrinal, luego a la corteza entorrinal, al giro dentado (GD) por la vía perforante, al hipocampo (CA3) por la vía de las fibras musgosas que se comunican con CA1 por las colaterales de Schaffer, al subículo, y, finalmente, de regreso por el mismo camino.

5) El hecho de que el hipocampo esté situado entre dos sistemas de procesamiento de información (neocorteza, por un lado, que procesa la información procedente del medioambiente, y estructuras subcorticales, por otro, que proporcionan información acerca del estado del medio interno) hace que el hipocampo sea una estructura adecuada para cumplir una función de comparación entre los datos que le llegan de ambas procedencias, estableciendo una relación entre los mismos. También algunos consideran que tendría por misión comparar estímulos reales con estímulos esperados, interviniendo sólo en caso de estímulo aversivo.

6) Ante estímulos irrelevantes actuaría de alguna forma como una especie de filtro sensorial; es decir, determina la importancia de las señales, de tal forma que sólo aquellas que son consideradas importantes podrán, en su caso, convertirse en recuerdo.

7) Se ha postulado también que el hipocampo estaría relacionado con la formación de mapas espaciales del medio ambiente, de forma que el animal podría localizar objetos y situar su cuerpo en el medio ambiente.

8) El hipocampo también participa en la respuesta de estrés. La hiperactividad del hipocampo durante el estrés podría originar un retrocontrol negativo de la secreción de la glándula adrenal gracias al abundante número de receptores esteroides en las neuronas del hipocampo.

Estrés e hipocampo

De acuerdo con lo expuesto anteriormente, el hipocampo es una estructura cerebral que juega un papel crucial tanto en la memoria como en la regulación neuroendocrina de las hormonas de estrés. Es, asimismo, una estructura diana de la hormona de estrés, presentando una de las concentraciones más altas de receptores de corticosteroides del cerebro. El hipocampo participa en la función neuroendocrina finalizando la respuesta de estrés por medio de una retroalimentación negativa que inhibe el eje HPA (Figura 3.12).

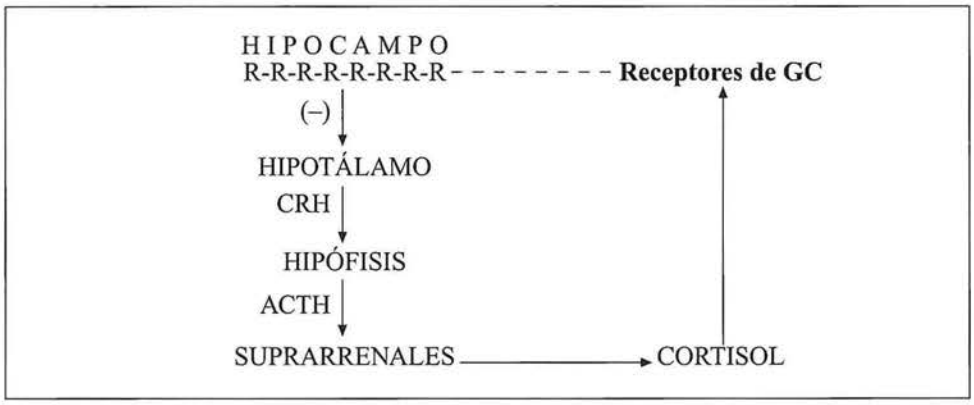


FIGURA 3.12

El hipocampo es muy sensible a los efectos del estrés, siendo esta sensibilidad muy acusada para los glucocorticoides (GC), los cuales alteran la capacidad de aquél para contener el flujo pernicioso de iones Ca^{2+} y aminoácidos excitatorios. El estrés ejerce efectos deletéreos sobre la morfología y la supervivencia celular del hipocampo, efecto que es mediado por aminoácidos excitatorios, como se ha podido evidenciar con estudios de microdiálisis *in vivo*.

Estudios experimentales han puesto de manifiesto que la adrenalectomía previa al estrés tiene como resultado una marcada atenuación del incremento de grutamato inducido por estrés, no siendo modificados los niveles de taurina en dichas circunstancias. Por lo tanto, parece que el estrés, a través del aumento de GC, tiene

efectos deletéreos sobre las neuronas del hipocampo. A esto contribuye, sin duda, el hecho de que el hipocampo contiene altos niveles de receptores esteroides adrenales. Este efecto lo ejercen los GC a través del aumento en la concentración de glutamato extracelular. El mecanismo molecular por el que el aumento de glutamato conduce a la muerte neuronal no se conoce con exactitud, aunque la activación de los receptores ionotrópicos de glutamato conduce a un aumento de Ca^{2+} intracelular que se une a la calmodulina y produce la activación de diversas enzimas como la óxido nítrico sintasa (NOs) la cual aumenta la formación de NO que, al activar la guanilato ciclasa soluble, incrementa los niveles intracelulares de GMPc, neurotóxico a nivel intracelular. (*En diversas enfermedades neurodegenerativas como la esclerosis lateral amioatrófica, la enfermedad de Huntintong y de Parkinson, así como en el daño neuronal que tiene lugar en la isquemia cerebral, se encuentra implicado un mecanismo de neurotoxicidad mediada por la excesiva activación de los receptores de glutamato*).

Otros estudios efectuados con roedores y musarañas del árbol han puesto de manifiesto que diversos tipos de estrés (de inmovilización o múltiple crónico: sacudida, inmovilización y natación) inducen atrofia en las neuronas piramidales CA3 del hipocampo. En ambos casos la atrofia se observó hacia la tercera semana pero no a las dos semanas, siendo el efecto de atrofia similar para ambos tipos de estrés. Y otras investigaciones han evidenciado que la atrofia es bloqueada: a) por inhibición en la formación de esteroides adrenales; b) por bloqueo de la liberación y acción de los aminoácidos excitatorios con dilantin; c) con inhibidores del receptor NMDA; o d) con la administración de glucocorticoides. Fuchs, E et al. (2001), estudiando los efectos del estrés psicosocial en las musarañas de árbol, observaron atrofia dendrítica de las neuronas piramidales del hipocampo y deterioro de la neurogénesis en el giro dentado, pero no encontraron pérdida neuronal en el hipocampo inducida por estrés.

Por microscopía electrónica se ha comprobado que el estrés origina deplección de vesículas sinápticas en las fibras musgosas terminales de las neuronas CA3, lo que parece ser responsable de la atrofia neuronal y estudios de RMN han puesto de manifiesto una atrofia del hipocampo en el síndrome de estrés postraumático, aunque en otros cuadros, como el síndrome de Cushing, la enfermedad depresiva recurrente, el envejecimiento normal que precede a la demencia y en la enfermedad de Alzheimer también se constata este hecho. La reducción del tamaño del hipocampo se acompaña de déficit en la ejecución de memoria contextual, espacial, episódica y declarativa, constituyendo el substrato de cambios en la función cognitiva.

Otras investigaciones realizadas con ratas indican que los glucocorticoides pueden incrementar la vulnerabilidad de las neuronas del hipocampo, dada su capacidad de alterar la capacidad defensiva de las neuronas al daño oxidativo

(McIntohs, LJ. et al., 1998). (El estrés oxidativo puede activar mecanismos que producen inflamación mediada por neutrófilos que puede causar daño secundario). Para analizar los efectos a largo plazo de los GC sobre la actividad basal de diversas enzimas antioxidantes (cobre/zinc superóxidodismutasa – Cu/Zn SOD; manganeso superóxido dismutasa – Mn SOD; catalasa y glutatión peroxidasa – GSPx), los citados autores procedieron a administrar a ratas un suplemento de GC y se hicieron estudios de cinética enzimática usando tejidos procedentes del hipocampo, corteza, cerebelo y del hígado como órgano de control periférico. Las enzimas Cu/Zn SOD y GSPx aparecían significativamente disminuidas en el cerebro. Otro estudio complementario del anterior en que se administró ácido kaínico, que genera especies reactivas de oxígeno (ROS) en el cerebro, con la correspondiente inducción de enzimas antioxidantes, puso de manifiesto que la administración concomitante de GC no producía efectos significativos en la corteza, mientras que en el hipocampo existía ausencia de actividad de la catalasa y la de la GSPx se mantenía baja. Estos estudios experimentales indican un deterioro de las defensas antioxidantes en determinadas zonas del cerebro, muy particularmente en el hipocampo por acción de los GC. Otros estudios experimentales con ratas ponen de manifiesto que el estrés psicofisiológico induce la expresión de RNAm de la proteína 70 de choque térmico en la región CA3 del hipocampo, probablemente como elemento de citoprotección (Fukudo S et al., 1999).

En líneas generales, el estrés puede afectar a la memoria, a la plasticidad sináptica, a la morfología de las dendritas e inhibir la neurogénesis en el cerebro adulto.

Estrés y memoria

En el hipocampo existen dos tipos de receptores para corticosteroides: MR y GR. Los receptores GR, de menor afinidad para los GC que los receptores MR, son ocupados de manera masiva por los GC en las respuestas al estrés y son los principales mediadores de los efectos adversos del estrés en el hipocampo (afectan negativamente al metabolismo neural, a la supervivencia celular, a las funciones fisiológicas y la morfología neuronal del hipocampo). Numerosos estudios apoyan la idea de que el estrés deteriora las formas de memoria dependientes del hipocampo, tanto en los animales como en humanos.

Los efectos del estrés sobre el aprendizaje y la memoria dependen de la magnitud del mismo (Figura 3.13). Bajos niveles de estrés podrían afectar al aprendizaje, en efecto mediado por determinados sistemas neuroquímicos (catecolaminas, opiáceos y GC), en tanto que niveles altos de estrés pueden inducir cambios transitorios o permanentes en el hipocampo que incluyen modificaciones

de la plasticidad sináptica, cambios morfológicos, supresión de la neurogénesis en el adulto y daño neuronal. De esta forma, los cambios en el cerebro asociados al estrés pueden influir potencialmente en el proceso de la memoria y el aprendizaje. Sin embargo, el estrés ejerce efectos complejos en el procesamiento de la memoria dependiente del hipocampo, de forma que refuerza el aprendizaje y la memoria dependiente del hipocampo relacionado con el miedo y daña el proceso de información espacial que se adquiere fuera del contexto del miedo condicionado. Un metaanálisis de 28 estudios con un total de 1.642 participantes efectuados para evaluar los efectos del estrés en el rendimiento de la memoria muestra un asociación entre estrés, incremento de los glucocorticoides y disminución de la memoria declarativa, si bien factores como tipo de estrés, género y otras diferencias individuales influyen en dicha asociación (de Sauro, MD et al., 2003).

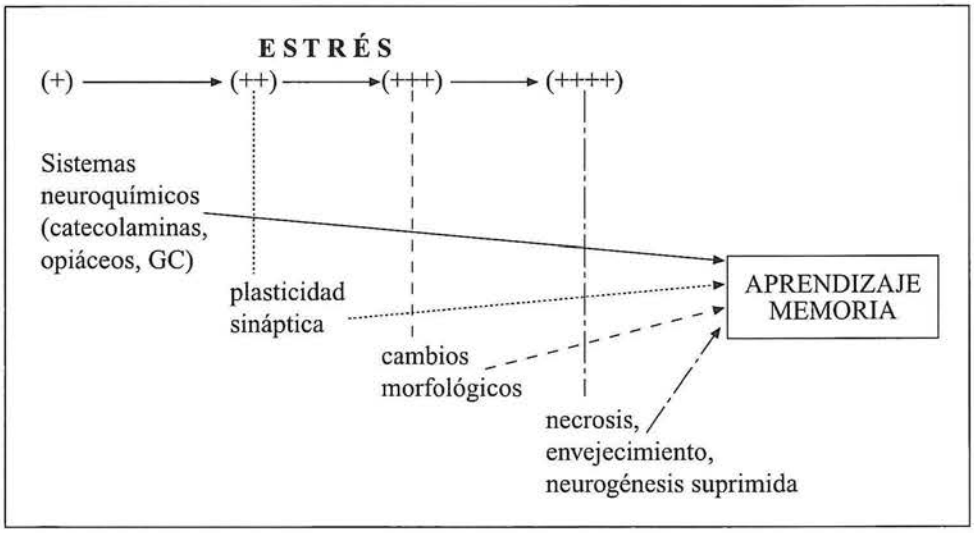


FIGURA 3.13.

Facilitación de la memoria por estrés

Como se ha indicado anteriormente, el estrés puede facilitar la memoria en lugar de alterarla de forma negativa. Como señalábamos con anterioridad, existen varios tipos de memoria: la explícita, relacionada con los hechos y eventos, y la implícita, que cubre procesos no declarativos que incluyen el condicionamiento clásico de Pavlov, la memoria procedimental relacionada con hechos no conscientes y hábitos y respuestas reflejas. Éste es el campo del miedo condicionado. Un ejemplo de la naturaleza no consciente y autonómica de esta memoria es la taquicardia que se produce en una escena similar a la de un trauma precedente incluso antes de que

conscientemente establezcamos la correspondiente relación. El estrés es efectivo para reforzar la memoria implícita relacionada con el condicionamiento autonómico, con los reflejos implícitos y con el miedo. Por ejemplo, en ratas, diversos estresores refuerzan el parpadeo y la respuesta de frío relacionados con el condicionamiento clásico de Pavlov.

La amígdala tiene un papel fundamental en el miedo condicionado y en su potenciación por el estrés. El estrés prolongado daña la cognición que es mediada por el hipocampo mientras que facilita la dependiente de la amígdala. Estudios de Vyas, A et al. (2002) ponen de manifiesto que ciertas formas de estrés crónico tiene efectos opuestos en la remodelación dendrítica en hipocampo y amígdala: un estrés de inmovilización crónico indujo atrofia y pérdida de ramificaciones dendríticas en las neuronas piramidales de la región CA3 del hipocampo mientras que en la amígdala indujo un incremento de la arborización dendrítica en el núcleo basolateral. Por otra parte, la memoria *flashbulb* relacionada con el estrés depende de la activación de la amígala de forma que en el hipocampo se pueden formar memorias *flashbulb* en situaciones de estrés pero solo bajo la activación de la amígdala. *(La memoria "flashbulb" consiste en el recuerdo de sucesos vividos intensamente durante un período determinado. Estos sucesos son inesperados y se viven con una emoción extrema. A menudo contienen detalles de tipo personal e inmediato de lo que estaba pasando durante ese suceso. Los recuerdos son continuamente evocados*).

Los efectos del estrés sobre el aprendizaje y la memoria quedarían expresados gráficamente mediante una U invertida, relación recientemente demostrada por Andreano, JM & Cahill, L (2006) en un estudio experimental con personas de ambos sexos (Figura 3.14): la ausencia de estrés origina un mal aprendizaje. Pero

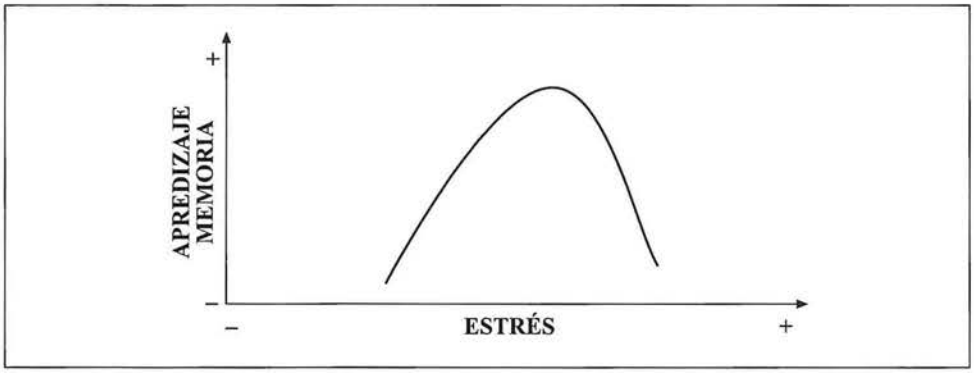


FIGURA 3.14. Modelo en U invertida de los efectos del estrés en el aprendizaje y la memoria.

un cierto nivel de estrés lo mejora; incluso niveles altos de estrés (pero siempre dentro de un rango fisiológico que generan un estado de alerta, con aumento del nivel de atención y del rendimiento), facilitarían una máxima formación de memoria. Sin embargo, un estrés que superase los niveles tolerables, con un exceso de hormonas de estrés, dificultaría la formación de la memoria.

Estrés y plasticidad hipocampal

El término "plasticidad" que inicialmente fue introducido para describir la susceptibilidad de modificación del comportamiento humano ha sido posteriormente aplicado al sistema nervioso, con la denominación de plasticidad neural (neuronal y glial), que hace referencia a la capacidad del sistema nervioso para sufrir modificaciones, anatómicas y funcionales a lo largo de la existencia del ser vivo, siendo responsable de la gran flexibilidad adaptativa del mismo. Los estímulos que inducen plasticidad neural son toda clase de presiones ambientales (experiencias, modificaciones del medio interno o lesiones). Es decir, la plasticidad neural conlleva cambios en el número, tipo y función de las conexiones entre las neuronas, en la morfología y función de la glia y en las interacciones entre neuronaglia.

En el estudio de los efectos del estrés sobre la plasticidad neural hay que tener en cuenta tres fenómenos: 1. La ptenciación de larga duración o a largo plazo (LTP, *long term potentiation*). 2. La potenciación a largo plazo de bajo umbral (PBP, *primed burst potentiation*) y 3. La depresión de larga duración (LTD, *long term depression*).

1. LTP. Consiste en un fortalecimiento sostenido de la eficacia sináptica que se produce tras una estimulación tetánica breve de las fibras aferentes excitatorias; es decir, un conjunto agrupado de estímulos (tren) que activa brevemente los axones aferentes a una frecuencia alta.

2. PBP. Forma de LTP con un umbral más bajo y con mayor sensibilidad a la modulación por el envejecimiento, las drogas, las hormonas y la neuromodulación y al impacto sobre el hipocampo de variables comportamentales de carácter relevante.

3. LTD. Es un fenómeno electrofisiológico equivalente pero opuesto a la LTP, producida por estrés y corticosterona en las sinapsis del área CA1 del hipocampo. Es inducida por estimulación prolongada (3-15 minutos) a bajas frecuencias (1 a 2 Hz.) que es capaz de revertir la potenciación en sinapsis sometidas a LTP. El mecanismo de inducción de la LTD es similar al LTP pues implica una elevación en el nivel de calcio intracelular. Sin embargo, este aumento en la concentración es mucho menor que tras la estimulación tetanizante. En la LTD en lugar de activarse cinasas, se activa la calcineurina, una fosfatasa con alta afinidad para el calcio.

Potenciación a largo plazo (LTP)

La LTP es inducida mediante la activación simultánea de una población de sinapsis a frecuencias entre 20-200 Hz. La fuerte despolarización de la neurona postsináptica tiene lugar en un momento en el que aún queda en la sinapsis la suficiente concentración del neurotransmisor liberado para actuar sobre los receptores postsinápticos. En el hipocampo (donde las sinapsis capaces de potenciación son excitatorias y glutamatérgicas), el glutamato liberado presinápticamente actúa sobre dos tipos de receptores que coexisten en las espinas de ndríticas: receptores AMPA y NMDA. Cuando un tren de estímulos despolariza la membrana postsináptica, el Mg^{2+} del receptor NMDA se disocia y deja paso a iones Ca^{2+} y Na^{+}. La despolarización y el aumento de los niveles de Ca^{2+} intracelular postsináptico son imprescindibles para reforzar la transmisión sináptica. Pero para asegurar la durabilidad de la potenciación son esenciales la regulación adicional de los niveles de Ca^{2+} intracelular por activación de los receptores metabotrópicos y la activación de reguladores de transcripción y síntesis de proteínas. La activación de receptores metabotrópicos inicia una secuencia enzimática intracelular mediada por mensajeros secundarios (Ca^{2+}, AMPc, GMPc y fosfatoinositol y ácido araquidónico). Una de las actividades enzimáticas es la fosforilación de proteínas y subsecuente activación de factores de transcripción: la elevación del Ca^{2+} intracelular produce la activación de proteíncinasas, siendo la proteíncinasa A dependiente de AMPc la que media la fosforilación de CREB, factor de transcripción crítico para la consolidación de la memoria de larga duración.

Estudios *in vitro* e *in vivo* han permitido comprobar que el estrés y las hormonas de estrés interfieren con la inducción de la LTP en el hipocampo, resultando dañada, asimismo, la PBP. El hecho de que el estrés dañe la LTP pero potencie la LTD indica que el estrés puede alterar el rango fisiológico de plasticidad de forma que se favorecerá el desarrollo de la depresión sobre la potenciación. Estos efectos no son permanentes, sino que la modulación del funcionamiento del hipocampo por el estrés implicaría un proceso dinámico continuo bajo la influencia permanente de la percepción que se tiene del entorno.

Estrés, amígdala y funcionamiento del hipocampo

La amígdala desempeña un papel primordial para el aprendizaje emocional y para las manifestaciones de los efectos relacionados con el estrés tanto a nivel conductual como en el funcionamiento hipocámpico. La lesión amigdalar o la supresión farmacológica de la misma origina, entre otros efectos, un bloqueo del efecto modulador de las drogas sobre la memoria dependiente del hipocampo y deteriora la LPT *in vivo*. Los receptores NMDA de la amígdala parecen estar

implicados en la LPT del hipocampo pues la infusión de antagonistas NMDA en el núcleo basolateral amigdalar deteriora la LPT en el giro dentado. La estimulación de la amígdala tiene un efecto bifásico sobre la LPT dependiente del tiempo: inmediatamente excitatorio pero inhibitorio más duradero.

Kim, JJ & Diamond, DM (2002) han propuesto un modelo hipotético de cómo la interacción neuromodulador-amígdala media los efectos del estrés en la plasticidad del hipocampo (Figura 3.15).

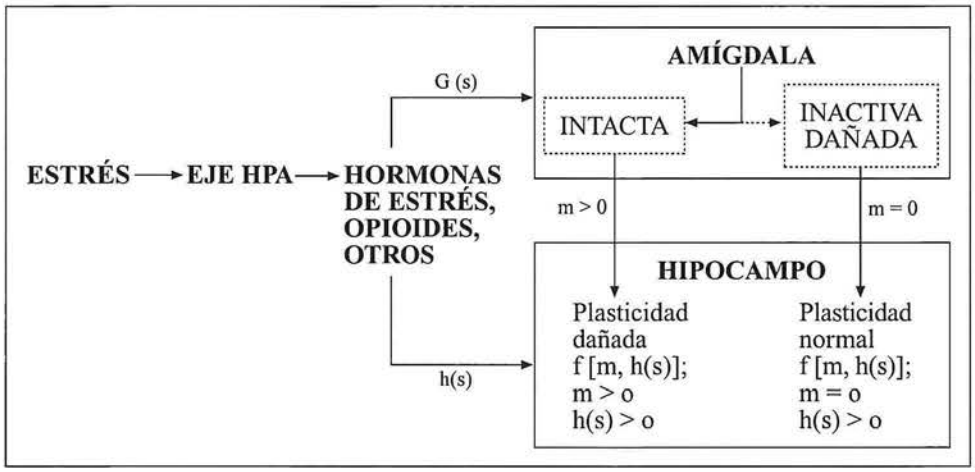


FIGURA 3.15. Modelo de interacción estrés/plasticidad del hipocampo.

Este modelo parte de las siguientes premisas: a) las hormonas de estrés pueden afectar directamente al hipocampo e influir directa o indirectamente en la amígdala; b) las proyecciones de la amígdala al hipocampo pueden modificar el funcionamiento de éste; c) el área CA1 del hipocampo puede funcionar normalmente sin la amígdala bajo condiciones no estresantes; y d) para que se produzcan alteraciones en la plasticidad sináptica del hipocampo se requiere del efecto conjunto de las proyecciones amigdalares y de las hormonas de estrés. El estrés activa el eje HPA que produce aumento de GC, catecolaminas, encefalinas y otros neuromoduladores que afectan al hipocampo y la amígdala. La influencia que los neuromoduladores de estrés ejercen en el hipocampo depende de sus efectos directos sobre el mismo [señalado por h(s)] y los efectos de estos neuromoduladores en la amígdala [indicado por g(s)]. La aferencia de la amígdala (variable m) es un componente esencial de la modulación de la plasticidad hipocampal inducida por estrés. La interacción entre m y h(s) se indica por f [m, h(s)]. El modelo muestra que, cuando se induce una reducción experimental de la aferencia de la amígdala al hipocampo (como resulta del daño o inactivación de la

amígdala, es decir, m = 0), la plasticidad en el hipocampo queda intacta bajo condiciones de estrés. Pero cuando la aferencia de la amígdala al hipocampo es normal en condiciones de estrés (m>o), se altera la plasticidad en el hipocampo (por ejemplo, daño de la LPT y realce de la LTD). Para alterar la plasticidad en el hipocampo se requiere la conjunción de entradas m y h(s). Asimismo, este modelo predice que los efectos del estrés sobre el hipocampo pueden prevenirse reduciendo las aferencias amigdalares al hipocampo y, recíprocamente, que los efectos del estrés pueden ser exacerbados por el incremento de aferencias de la amígdala al hipocampo.

En resumen, para la expresión completa de los efectos del estrés en el hipocampo se precisa la coactivación de la amígdala y del hipocampo junto a la acción directa de neuromoduladores en el hipocampo, como corticosterona, serotonina, opiáceos y CRH.

Mecanismos celulares del daño de la función sináptica por estrés

Los GC parecen mediar el mecanismo por el que el estrés podría dañar las propiedades de transmisión sináptica requeridas por la LPT y el aprendizaje de tareas en el área CA1 del hipocampo. Ya hemos dejado constancia de que las lesiones del hipocampo se asocian con niveles incrementados de corticosteroides en respuesta al estrés. También hemos señalado anteriormente que el hipocampo es rico en receptores de corticosteroides y que está involucrado en la influencia inhibidora de los GC en la actividad adrenal. Además, sabemos que uno de los efectos del aumento prolongado de GC es la alteración de la función del hipocampo con atrofia selectiva de las dendritas apicales de las neuronas piramidales de la capa CA3.

Estudios de Jöels, M & Kloet, ER (1989) ponen de manifiesto que los GC producen una disminución de la excitabilidad del hipocampo, lo que apoya, al menos en parte, la idea de que el deterioro de la inducción de la LPT en el hipocampo por estrés está relacionado con la depresión de la excitabilidad. Otros estudios han apoyado los efectos directos de los GC en la LPT del hipocampo ya que la administración aguda y crónica de GC origina la disminución de la expresión de LPT en el hipocampo. Estudios conductuales utilizando una tarea dependiente del hipocampo también apoyan de manera convincente los efectos negativos de los corticosteroides en el aprendizaje espacial.

Cambios en la homeostasis del Ca^{2+} parecen contribuir potencialmente al daño inducido por los GC en la función sináptica del hipocampo. La inducción de plasticidad sináptica involucra un aumento de la concentración intracelular de Ca^{2+}.

A nivel de las sinapsis de las regiones CA3-CA1, el Ca^{2+} entra en la célula postsináptica a través de dos canales: uno, asociado al receptor NMDA y, otro, que es el canal de Ca^{2+} dependiente del voltaje (CCDV). El potencial de reposo o la estimulación de baja frecuencia de las colaterales de Schaffer se caracterizan porque el canal del receptor NMDA es bloqueado por iones Mg^{2+} (presentes extracelularmente). Pero durante la estimulación de alta frecuencia el bloqueo de Mg^{2+} es reducido por despolarización, lo que permite la entrada al Ca^{2+}. La activación de los canales de CCDV es seguido por la hiperpolarización mediada por K^+ que participa en la post-hiperpolarización. Se sabe que los GC aumentan el Ca^{2+} dependiente de la post-hiperpolarización en las neuronas del hipocampo. Además, una post-hiperpolarización tiene efectos profundos en los eventos dependientes del voltaje que son requeridos para la inducción de la LPT. Así, pues, el estrés puede bloquear la inducción de la LPT alterando la regulación del Ca^{2+}. Más específicamente, la activación previa de los receptores de GC del hipocampo por estrés puede alterar la capacidad de las sinapsis hipocampales para sufrir cambios plásticos en respuesta a estímulos posteriores. Este fenómeno ha sido denominado **metaplasticidad**. De acuerdo con la teoría original, la actividad presináptica asociada a bajos niveles de actividad post-sináptica tiene como resultado la depresión a largo plazo (LTD), mientras que la actividad presináptica asociada a altos niveles de actividad post-sináptica resulta en LTP. El estrés puede inducir aumento de actividad de los CCDV que a su vez puede originar un cambio en los umbrales modificando las sinapsis con un umbral disminuido para la LTD y un umbral aumentado para la inducción de LTP. Esta hipótesis explica por qué la inducción de LTD es facilitada por eventos estresantes mientras que la inducción de LTP resulta dañada. El efecto metaplástico del estrés ha sido revisado por Kim, JJ y Yoon, KS (1998): estos autores postulan que la metaplasticidad inducida por estrés puede alterar la homeostasis del Ca^{2+} y poner en peligro las neuronas del hipocampo.

En resumen, estudios electrofisiológicos demuestran que la LTP del hipocampo y la formación de la memoria espacial pueden compartir determinados mecanismos celulares que son dañados por el estrés. Específicamente, tras una situación estresante, la magnitud y la dirección de los cambios en la función sináptica del hipocampo requerida para la LTP y el aprendizaje espacial pueden ser influidos por la amplitud de los efectos inducidos en la regulación del Ca^{2+}.

Moléculas de adhesión y plasticidad en el SNC

La formación de la memoria a nivel celular se basa en la facilitación o atenuación de la transmisión en sinapsis específicas. Las fases iniciales de la formación de la memoria dependen de modificaciones de moléculas sinápticas preexistentes (receptores, canales, enzimas) que alteran de forma instantánea la

eficiencia de la transmisión sináptica. La memoria a largo plazo, por otra parte, depende de la síntesis de *novo* de proteínas y de modificaciones estructurales a nivel sináptico. El desarrollo de técnicas moleculares y la introducción de modelos de vertebrados simples e invertebrados en el estudio del proceso del aprendizaje han llevado al descubrimiento de un gran número de moléculas que participan en la formación de la memoria. Sin embargo, estas moléculas no están específicamente involucradas en la formación de la memoria sino que juegan importantes papeles en muchas formas de plasticidad neuronal como la formación de las sinapsis durante la etapa del desarrollo. En este proceso del desarrollo están involucradas las moléculas de adhesión celular.

Recientes evidencias sugieren que las moléculas de adhesión celular pueden participar también en los cambios sinápticos subyacentes a la formación de la memoria en los individuos adultos. Datos experimentales apoyan el papel de dos miembros pertenecientes a la superfamilia de las inmunoglobulinas integradas en las moléculas de adhesión celular: la L1 (antígeno L1) y la NCAM (molécula de adhesión celular neural) en la formación de la memoria. Otras evidencias sugieren también que otras moléculas de adhesión como integrinas y cadherinas contribuyen a la modificación permanente de la conexión sináptica (*La L1 es una glicoproteína con un peso molecular de 200kDA que se expresa en las neuronas en desarrollo y en el sistema nervioso del adulto. Consta de 6 inmunoglobulinas y 5 dominios tipo fibronectina III. La NCAM se encuentra en 3 isoformas de distinto peso molecular: NCAM 120, NCM140 y NCAM 180. La parte extracelular de estas NCAM consta de 5 inmunoglobulinas y dos dominios tipo fibronectina III. La NCAM 120 se une a la membrana a través de un fosfolípido (glicosilfosfatidil inositol): las otras dos isoformas y la L1 están ancladas a la membrana celular y tienen un dominio específico intracelular*).

Los niveles de expresión de NCAM no solo son importantes para la regulación y mantenimiento de cambios estructurales como migración, crecimiento axonal y fasciculación, sino también para la plasticidad inducida por la actividad. La adición de ácido polisiálico (PSA) a las moléculas de adhesión celular neural reduce los procesos de adhesión de dichas moléculas jugando un papel crítico en los procesos de interacción celular y en la sinaptogénesis. Su presencia se constata en áreas del cerebro adulto involucrado en la función cognitiva. Estudios experimentales con ratas macho han puesto de manifiesto que la expresión de PSA-NCAM está implicada en el aprendizaje emocional. Cuando las ratas fueron sometidas a dos tareas de condicionamieno de miedo, una dependiente del hipocampo y otra de la amígdala, con dos intensidades, una moderada y otra traumática, sólo esta última prueba originó una marcada regulación al alza de los niveles de PSA-NCAM en el hipocampo y amígdala en función del tipo de condicionamiento.

La PSA-NCAM puede contribuir específicamente a una forma de plasticidad presináptica denominada potenciación a largo plazo en las sinapsis de las fibras musgosas del hipocampo. Ratones deficientes en NCAM tienen dificultades en el aprendizaje espacial y en la conducta exploratoria. El eje HPA ejerce un importante papel en el control de la expresión de PSA-NCAM en la formación del hipocampo. En particular, la corticosterona inhibe la expresión de PSA-NCAM (Cremer, H et al., 2000).

Moléculas de adhesión y estrés crónico

Estudios experimentales con ratas Wistar han evidenciado que la aplicación de un estrés crónico de inmovilización disminuye la expresión de NCAM e incrementa la de PSA-NCAM y L1 en el hipocampo, aunque otras regiones del cerebro resultan también afectadas, como el estriado, en que disminuye la expresión de NCAM, y la corteza prefrontal, en que disminuye la PSA-NCM. Otro estudio de Venero, C et al. (2002) muestra que en ratas estresadas durante 21 días disminuye la expresión de mRNA-NCAM en todas las regiones del cerebro, en especial en las subregiones del hipocampo (CA1, CA3 y giro dentado); en cambio el mRNA-L1 aumenta en las áreas CA3 y giro dentado del hipocampo. Un segundo experimento llevado a cabo para evaluar las posibles alteraciones cognitivas asociadas con estas alteraciones estructurales evidenció un déficit transitorio en la fase inicial del aprendizaje de una tarea de entrenamiento en el laberinto de agua. Estos hallazgos sugieren que el estrés crónico interfiere con los mecanismos involucrados en la síntesis de moléculas de adhesión celular de la familia de las superinmunoglobulinas y que este mecanismo podría estar involucrado en las alteraciones estructurales y funcionales en el SNC, en particular en el hipocampo, inducidos por estrés. De las tres isoformas de moléculas NCAM, la regulación a la baja de la NCAM 140 parece ser la que más consistentemente está implicada en las alteraciones estructurales inducidas en el hipocampo por el estrés crónico (Touyaror, K y Sandi, C, 2002). Nacher, J et al. (2004) informan de que otra estructura cerebral en la que el estrés crónico induce un incremento de células inmunorreactivas a PSA-NCAM es la corteza piriforme. La corticosterona, por el contrario, la disminuye. Éste constituye un mecanismo potencial por el cual el estrés y la corticosterona modulan alguna de las funciones de la región límbica como su participación en la memoria olfativa. Y, finalmente, estudios recientes de Cordero, MI et al. (2005) muestran que el estrés crónico disminuye la expresión de PSA-NCAM en los núcleos central medial y medial de la amígdala.

En resumen, el estrés tiene efectos profundos en las estructuras y función del cerebro, habiendo sido implicadas las moléculas de adhesión celular de la superfamilia de las inmunoglobulinas (NCAM y L1) como mediadoras importantes

en estos efectos. Roedores sometidos a estrés crónico muestran atrofia del hipocampo y daño del aprendizaje espacial y un patrón de cambio en la expresión de las moléculas de adhesión que encaja con el protagonismo de estas moléculas en los daños neuronales inducidos por estrés y en los mecanismos de neuroprotección.

Estrés y neurogénesis en el giro dentado

El giro dentado de la formación del hipocampo se desarrolla durante un período que se inicia durante la gestación y continúa en el período postnatal. Durante la madurez, el giro dentado sufre una remodelación estructural incesante y aunque en ratas las células granulosas se generan, fundamentalmente, durante el período postnatal, la producción de nuevas neuronas granulosas en el adulto ha sido documentada en varias especies animales, desde roedores hasta primates. (*Recordemos que el hipocampo tiene tres capas: molecular superficial, con neuronas dispersas y fibras nerviosas; capa piramidal, con numerosas neuronas piramidales grandes; y capa polimorfa interna, de estructura similar a la capa multiforme de la*

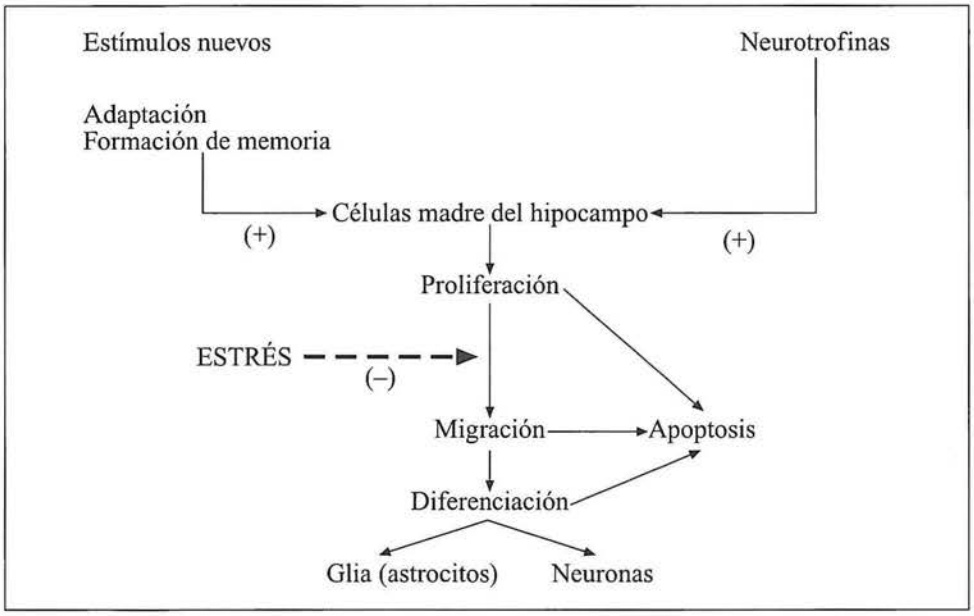


FIGURA 3.16. Posibles eventos implicados en la neurogénesis. Factores estimulantes (+), como las neurotrofinas, o inhibidores (–), como el estrés, pueden influir en la proliferación, migración o diferenciación de las células madre del hipocampo e incluso inducir su muerte por apoptosis desde cualquier paso del proceso, según el balance de dichos factores en un momento determinado.

corteza cerebral. En la circunvolución dentada, que también consta de tres capas, en lugar de capa piramidal existe una capa granulosa, constituida por neuronas redondeadas u ovales, con una disposición muy densa, cuyos axones establecen sinapsis con las dendritas de las células piramidales del hipocampo; algunos axones se unen a la fimbria integrándose en el fórnix). El lento desarrollo del giro dentado hace que esta región sea una zona especialmente sensible al medio ambiente y a cambios estructurales relacionados con las experiencias.

Las células granulosas del giro dentado son generadas en ratas durante el período postnatal, fundamentalmente. Estudios experimentales previos han puesto de manifiesto que niveles incrementados de glucocorticoides (GC) suprimen la proliferación de precursores de células granulosas durante la primera semana de vida, período de máxima neurogénesis del giro dentado. Un estudio experimental llevado a cabo por Tanapat, P et al. (1998) muestra que una sola exposición de cachorros de ratas al olor de ratas macho adultas produce un aumento inmediato de corticosterona y una disminución de células marcadas con H-timidina pasadas 24 horas. Los autores sugieren, pues, que las experiencias estresantes suprimen la producción de neuronas granulosas en el giro dentado en vías de desarrollo. Pero los GC también suprimen la proliferación de células en el giro dentado en el período de madurez. La acción supresora de los GC no es directa sino que ocurre a través de la vía excitatoria dependiente del receptor NMDA. Como sabemos, el estrés incrementa los niveles circulantes de GC que estimulan la liberación de glutamato en el hipocampo e inhiben la proliferación de precursores de células granulosas.

El estrés crónico conduce a una inhibición persistente de la producción de células granulosas y a cambios estructurales del giro dentado, lo que sugiere la posibilidad de que éste sea el mecanismo a través del cual el estrés altera la función del hipocampo. Sin embargo, estudios de Sousa, N et al. (2000) muestran que los déficit cognitivos inducidos por estrés no correlacionan con la pérdida neuronal en el hipocampo, sino que los efectos del estrés crónico son más sutiles y se manifiestan por: a) atrofia de las dendritas en la región CA3 del hipocampo y de las células granulosas y piramidales de la región CA1; b) cambios morfológicos en las fibras musgosas terminales; y c) pérdidas significativas de sinapsis. Estos cambios se acompañan de un deterioro en el aprendizaje espacial y de la memoria. Los autores concluyen señalando la íntima relación entre los niveles de corticosteroides, la estructura dendrítica del hipocampo y el aprendizaje y la memoria dependientes del hipocampo. Shors, TJ et al. (2001) estudiaron la densidad de las espinas dendríticas en animales hembras y machos tanto en condiciones de estrés como de no estrés mostrando que las hembras tienen mayor densidad de espinas que los machos en el área CA1 del hipocampo; incluso esta densidad en las hembras depende de la fase del ciclo, de forma que mayores niveles de estrógenos relacionan con mayor densidad de espinas dendríticas. Pero en

situaciones de estrés agudo se refuerza la densidad de las espinas en el hipocampo del macho y disminuye en el hipocampo de la hembra, especialmente en las dendritas apicales y, en menor grado, en las dendritas basales de las células piramidales de la región CA1.

Si bien los estudios realizados hasta el momento con arpías de árbol sometidas a estrés crónico han puesto de manifiesto alteraciones del conocimiento y de la memoria, así como de la proliferación celular en el giro dentado, datos procedentes de una investigación reciente, realizada con dichos animales, ponen de manifiesto un reforzamiento del aprendizaje en las tareas dependientes del hipocampo, sin que resulten afectadas las tareas no dependientes del mismo, y una disminución de la proliferación celular en el giro dentado; es decir, que pese al incremento de corticosterona por estrés crónico, no sólo permanece intacta la memoria específica sino que incluso es facilitada a pesar de la supresión de la proliferación celular (Bartolomucci, A et al., 2002).

Estrés y morfología dendrítica

Estudios de McEwen, BS et al. (2000) han mostrado que el estrés o la administración de corticosterona durante tres semanas puede originar atrofia de las espinas dendríticas en diversas áreas del hipocampo (CA3, CA1 y giro dentado), atrofia que puede resultar bloqueada: a) reduciendo la transmisión de aminoácidos excitatorios (aspartato y glutamato) con fenitoína; b) reduciendo los niveles extracelulares de serotonina con tianeptino; o c) finalmente, reduciendo la excitabilidad general por estimulación GABAérgica con benzodiacepinas. Estos datos indican que en la inducción de la atrofia dendrítica en el hipocampo están implicados numerosos neurotransmisores y sistemas hormonales. La activación del receptor NMDA, cuya participación en la plasticidad sináptica y la memoria resulta crucial, parece ser un elemento central en la manifestación de los efectos adversos a corto y medio plazo en la morfología del hipocampo.

Estrés, factores neurotróficos e hipocampo

Mecanismos adicionales por los cuales el estrés o los GC pueden dañar el hipocampo son considerados en el contexto de estudios recientes relativos a los efectos reguladores del estrés en la expresión de factores neurotróficos en el cerebro. Los factores neurotróficos son moléculas que promueven el crecimiento neuronal y sus prolongaciones, dirigiendo el crecimiento de la neurita y la orientación hacia sus dianas de forma precisa, promueven y mantienen la diferenciación neuronal de acuerdo con su naturaleza y función específicas y sustentan la vida neuronal. Estos

factores actúan sobre receptores específicos. Una misma neurona puede ser activada por diversos factores neurotróficos: se ha señalado que, por ejemplo, un factor que induce la diferenciación neuronal dejaría de ser activo una vez lograda la misma, pasando a depender el mantenimiento neuronal de otro factor distinto; de la misma manera, un sólo factor puede activar diversas neuronas. Se distinguen seis familias de factores neurotróficos: 1) Neurotrofinas. 2) Factores neuropoyéticos. 3) Factores transformantes del crecimiento. 4) Factores de crecimiento fibroblástico. 5) Factores de crecimiento del tipo insulina. 6) Factores de crecimiento derivados de plaquetas. Células del sistema inmune pueden sintetizar el factor de crecimiento nervioso (NGF), y las células cebadas y los linfocitos, normalmente presentes en los tejidos inflamatorios, expresan receptores de NGF. Estudios de Aloe, L et al. (1994) han puesto de manifiesto elevaciones de los niveles de NGF y un aumento de los receptores de NGF en las células mononucleares sanguíneas periféricas inducidos por el estrés emocional que supone la realización de los primeros saltos en paracaídas. El aumento de NGF precedió al aumento de ACTH y cortisol en plasma. Las citocinas IL-1β y TNF inducen la secreción de NGF). Entre estos factores hay que destacar, desde la perspectiva que estamos considerando, a las neutrofinas. Esta familia está integrada por el factor de crecimiento nervioso (NGF), el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) y las neurotrofinas 3, 4 y 5 (NT-3, NT-4 y NT-5) y actúan sobre neuronas tanto del sistema nervioso central como del periférico. Existen pruebas de que el cerebro contiene NGF, RNAm y receptores de NGF así como neuronas que responden al NGF. Este factor parece actuar en el SNC regulando la diferenciación y la supervivencia de las neuronas colinérgicas del núcleo basal de Meynert y de las motoneuronas del asta anterior de la médula.

El estrés disminuye el RNAm BDNF en el hipocampo, lo que puede contribuir al daño inducido por estrés en ésta y otras áreas del cerebro. Por el contrario, el estrés y los glucocorticoides aumentan el NGF [por ejemplo, Hadjiconstatinou, M et al. (2001) señalan que un estrés agudo, como es el que representa un salto en paracaídas o un estrés crónico, como es el que presentan los cuidadores de cónyuges con trastornos cognitivos, incrementa los niveles de NGF] y la neurotrofina 3 como respuesta compensatoria al daño inducido por estrés, por lo que cabe la posibilidad de que puedan ser eficaces previniendo o invirtiendo los daños en el hipocampo inducidos por estrés.

Mediadores neuroquímicos de los efectos del estrés en el hipocampo

Se sabe que uno de los neuromoduladores principales de la LTP y de la memoria es la corticosterona. Pero sus efectos en la plasticidad sináptica del hipocampo son complejas ya que tanto niveles bajos como elevados de la misma se asocian con el deterioro de la LPT, en tanto que los niveles máximos de potenciación ocurren con

niveles intermedios de corticosterona. La explicación de este hecho implica a los receptores de corticoides, MR y GR. Los primeros, que se activan a niveles bajos o intermedios de corticosterona, aumentan la magnitud de la LPT, mientras que los receptores GR, que se activan a niveles altos de corticosterona, no sólo atenúan la LPT sino que estimulan la depresión sináptica (LTD). Por ello, en situaciones de estrés se inhibiría la plasticidad sináptica. Sin embargo, hay que tener en cuenta que el aumento de corticoides *per se* no es suficiente para que se altere la LPT en el hipocampo, pues se ha comprobado que situaciones de estrés tras adrenalectomía, lesiones de la amígdala, o la administración de corticosterona exógena en situaciones no estresantes, inhiben la LPT. Es decir, la ausencia de estrés y una amígdala alterada hacen que el aumento de corticosterona sea insuficiente para producir déficit del procesamiento en el hipocampo. Otros neuromoduladores como los péptidos opioides, sistema serotoninérgico y el receptor NMDA parecen jugar una papel relevante en la mediación de los efectos del estrés en la plasticidad sináptica.

En resumen: el estrés y las hormonas de estrés pueden alterar no sólo la plasticidad sináptica sino también la morfología de las dendritas e inhibir la neurogénesis en el cerebro adulto, con su potencial efecto sobre la memoria. Respecto a la acción del estrés sobre las dendritas se ha constatado la atrofia de las espinas dendríticas en las áreas CA3 y CA1 y giro dentado del hipocampo. En este efecto están involucrados los aminoácidos excitatorios (aspartato y glutamato), serotonina y GABA. Dicha atrofia resulta bloqueada por la administración de drogas que reduzcan tanto la transmisión de aminoácidos excitatorios como los niveles extracelulares de serotonina y la excitabilidad general a través de la estimulación GABAérgica. Respecto a la neurogénesis, se ha documentado ampliamente la producción de células granulosas en el giro dentado en el hipocampo adulto, habiéndose relacionado con el aprendizaje y la memoria de forma que el aprendizaje dependiente del hipocampo aumenta el número total y la longevidad de las células granulosas de nueva formación. La neurogénesis resulta inhibida por el estrés agudo y crónico y por las hormonas de estrés. El mecanismo de esta inhibición no se conoce si bien se piensa que tiene lugar por un aumento de la transmisión glutamatérgica. Teniendo en cuenta que el estrés afecta al aprendizaje dependiente del hipocampo y la LTP por medio de la liberación de glutamato y la activación del receptor NMDA, se puede decir que el receptor NMDA tiene efectos constructivos (aprendizaje y memoria) y destructivos (inhibición de la proliferación celular).

Estrés y sistema colinérgico del hipocampo

Estudios experimentales basados en la inyección intrahipocámpica bilateral de la escopolamina, antagonista muscarínico, han puesto de manifiesto un incremento

de la respuesta de ACTH y corticosterona a estímulos estresantes, como la inmovilización. Esto sugiere que el sistema colinérgico hipocámpico regula la actividad HPA inducida por el estrés y puede servir para coordinar respuestas conductuales y neuroendocrinas al mismo (Bhatnagar, S et al., 1997).

Estrés y sistemas de proyección noradrenérgica y serotoninérgica a hipocampo

Los efectos del estrés sobre las proyecciones serotoninérgicas y noradrenérgicas al hipocampo han sido estudiadas en ratas: el estrés facilita la transmisión de ambos sistemas sobre el hipocampo sin incidir en los metabolitos de ambos neurotransmisores; al parecer la activación de ambas proyecciones se lleva a cabo por vías separadas. La proyección serotoninérgica ha sido más estudiada que la noradrenérgica.

El sistema rafe-hipocampo es regulado por los glucocorticoides a través de los receptores MR y GR. En condiciones fisiológicas, los efectos mediados por los receptores MR son de supresión de la actividad del sistema rafe-hipocámpico, de forma que se reduce la regulación de los receptores 5-HT_{1A} quedando atenuada la correspondiente respuesta celular mediada por ellos. En situaciones de estrés, con el subsiguiente incremento de glucocorticoides, se produce la ocupación combinada de los receptores MR y GR que permite el aumento de la actividad del sistema rafe-hipocámpico. La acción estimuladora de los glucocorticoides, que implica ocupación de los receptores GR, incluye: a) aumento de la responsividad de la neurona hipocámpica, por estímulo mediado por el receptor 5-HT_{1A}; b) autoinhibición atenuada de serotonina; y c) efecto facilitador sobre el incremento de la liberación de serotonina inducido por estrés. Sin embargo, la elevación crónica de corticosteroides se sigue de un deterioro de la neurotransmisión serotoninérgica, como sucede en la depresión en que existe una combinación de hipercorticismo y una aparente hipoactividad de transmisión serotoninérgica.

La deficiente función de los receptores GR del cerebro puede estar determinada genéticamente o adquirida por estrés. Se ha propuesto que el equilibrio de la activación MR/GR puede ser alterado por cambios crónicos – relacionados con el estrés – de las concentraciones de corticosteroides, en combinación con una resistencia a la retroalimentación de glucocorticoides. Dicho desequilibrio conduciría a una relativa dominancia de los efectos supresores mediados por los receptores MR sobre la actividad del sistema rafe-hipocámpico, lo que puede ser un aspecto biológicamente relevante de la depresión.

Efectos del estrés postnatal temprano sobre la memoria

El estrés temprano en la vida postnatal puede producir déficit de memoria a largo plazo y pérdida selectiva de neuronas del hipocampo. Investigaciones con ratas llevadas a cabo por Brunson, KL et al. (2001) ponen de manifiesto que la administración intracerebral de CRH a ratas inmaduras, que reproduce las consecuencias del estrés en los momentos iniciales de la vida, reduce la función de la memoria a largo plazo. Esta reducción se asoció a una pérdida progresiva de neuronas de la región CA3 del hipocampo y a un incremento de la expresión de CRH en el mismo. Este efecto no precisó de los glucocorticoides inducidos por el mismo estrés. En opinión de los autores, estos hallazgos indican un papel crítico para el CRH en los mecanismos involucrados en los efectos a largo plazo del estrés temprano de la vida sobre la integridad estructural y funcional del hipocampo.

Resumiendo, el estrés y la administración crónica de corticosterona producen atrofia dendrítica en neuronas del hipocampo y la exposición a un exceso de glucocorticoides altera la morfología dendrítica en las neuronas piramidales del hipocampo adulto. Sin embargo, la corteza prefrontal es también blanco de la acción de los glucocorticoides involucrados en la respuesta de estrés, como ha puesto de manifiesto Wellman, CL (2001), el cual administró a ratas macho corticosterona subcutánea a diario durante tres semanas, poniendo de manifiesto una reorganización de la ramificación apical de las dendritas de las neuronas piramidales de las capas II-III de la corteza prefrontal medial que reflejan, a su vez, probables cambios funcionales que pueden contribuir a los cambios inducidos por el estrés en la cognición.

Efecto de los glucocorticoides sobre el hipocampo humano

Hasta ahora todos los conocimientos que tenemos de los efectos de los glucocorticoides sobre el hipocampo provienen, como hemos visto anteriormente, de la experimentación animal. Sin embargo, estudios realizados con humanos en los últimos años aportan información actualizada acerca de los efectos del estrés sobre el hipocampo. Así, en un estudio llevado a cabo con 51 voluntarios sanos se evaluaron los efectos de los niveles de cortisol sobre el hipocampo durante un período comprendido entre cinco y seis años. Según esta investigación, la exposición prolongada al cortisol, hormona adrenal de estrés, puede inducir el envejecimiento hipocámpico en personas mayores y la prolongada elevación del cortisol correlaciona, así mismo, con el daño en el hipocampo y con los déficit cognitivos relacionados en voluntarios mayores. Un determinado perfil constituido por niveles altos de cortisol y ascendentes a lo largo del período de tiempo anteriormente señalado se vinculó con una disminución del 14% en el volumen del

hipocampo, en comparación con sujetos de control de edad similar pero con niveles inferiores de cortisol (Lupien, S.J et al., 1998).

En otro estudio de Newcomer, JW et al. (1999) con una muestra de 51 sujetos normales, fueron evaluados los efectos de los glucocorticoides endógenos sobre la memoria. Para ello fueron divididos en tres grupos: a uno, se le administró un placebo; a otro, 40 mg /día de cortisol y, finalmente, al tercer grupo se les administró 160 mg de cortisol diarios. A todos durante un período de cuatro días seguidos. Las dosis se fraccionaron para aproximarse al ritmo circadiano de los glucocorticoides. La dosis de 40 mg es la equivalente a un estrés moderado, mientras que los 160 mg es la equivalente a una situación de estrés severo. En los dos grupos tratados con cortisol se observaron alteraciones en la memoria, aunque sólo en el grupo de dosis altas resultó claramente alterada la memoria declarativa verbal, si bien tuvo carácter reversible, y sin afectación paralela de otras funciones cognitivas como la capacidad de mantener la atención y la ejecución de tareas en las que interviene la memoria. Este estudio demuestra experimentalmente los problemas de amnesia temporal que pueden sufrir las personas sometidas a situaciones de estrés severo [*Recordemos que, en general, se distinguen dos tipos de memoria: a) memoria declarativa y b) memoria de procedimiento o reflexiva (memoria explícita e implícita, respectivamente, según otros autores). La memoria declarativa implica mecanismos cognitivos por los que se recuerda un acontecimiento pasado que puede expresarse, o no, verbalmente. Este tipo de memoria es accesible a la conciencia e incluye aprendizaje sobre personas, lugares y acontecimientos que puede relatarse verbalmente o a través de imágenes. Comprende la memoria episódica o autobiográfica, es decir, los sucesos con lugar y tiempo específicos, y la memoria semántica, es decir, conocimiento de hechos fuera de contexto, lenguaje, conceptos e información general recogida en el curso de experiencias específicas. La capacidad para desarrollar y almacenar memoria declarativa depende de la integridad de estructuras cerebrales bitemporales (hipocampo y amígdala) y del diencéfalo (núcleos mamilares del hipotálamo y núcleo mediodorsal del tálamo). La memoria de procedimiento hace referencia al proceso de aprendizaje motor; tiene como base el condicionamiento clásico, una localización subcortical y no requiere de participación cognitiva*].

C. ÁREA SEPTAL

Es una lámina de sustancia gris, situada frente a la comisura anterior, que forma parte de la pared medial del ventrículo lateral y con la particularidad de estar atravesada por numerosas fibras. La parte superior, *septum pellucidum* (estructura no neural que separa las astas anteriores de los ventrículos laterales de los dos hemisferios cerebrales), carece de elementos celulares. La parte inferior está

compuesta por los núcleos septales: lateral y medial. El núcleo septal lateral parece corresponder a la zona más próxima a la superficie del ventrículo; el núcleo medial a la zona más cercana al *septum pellucidum*. Las aferencias al área septal previenen: a) del hipotálamo; b) del hipocampo; c) de la sustancia gris periacueductal; d) del *locus cerúleus*; e) de núcleos del rafe; f) de la sustancia negra; y g) del área tegmental ventral. Las eferencias son recíprocas a las aferentes pero de todas ellas quizá la más importante es la que del núcleo septal medio se dirige al hipocampo. Esta proyección utiliza a la acetilcolina como neurotransmisor.

El complejo septal participa de manera importante en la integración de todas las modalidades sensoriales, en la regulación directa de la respuesta endocrina al estrés, en la asignación de prioridades conductuales durante las situaciones estresantes y en la inhibición de conductas defensivas inducidas por estrés. La lesión de esta estructura integra el denominado "síndrome septal" que se caracteriza por hiperreactividad del animal a estímulos del medio ambiente, así como modificaciones conductuales en el área sexual, alimentación y reacciones agresivas o de rabia. También se ha señalado un aumento de la actividad motriz.

Sistema límbico y adicción a drogas

El sistema límbico tiene una activa participación en el procesamiento de señales reforzadoras positivas y negativas asociadas al consumo de drogas o al cese de éste tras su administración crónica. En este sistema funcional pueden diferenciarse diversos circuitos que ejercen un papel preponderante en los diferentes elementos del procesamiento del refuerzo: 1) Circuito área tegmento vental (ATV)/núcleo accumbens, que es esencial para procesar el refuerzo asociado a la administración de la droga, así como en la anticipación de éste. 2) Circuito septo/hipocampo/ amigdalar, que presta apoyo a la orientación de la conducta de búsqueda de droga según el valor afectivo (emocional) que induce y las experiencias previas. Constituye, pues, la base anatómica de los condicionamientos. 3) Circuito estriado ventral/pálido dorsal, que modula las respuestas motoras asociadas a las necesidades homeostáticas internas y sirve de estación de transición entre la fase inicial de conducta motivada hacia la droga y la fase final de establecimiento de hábitos automatizados propia de los consumidores crónicos. 4) Sistema amigdalofugal, que controla las respuestas comportamentales, endocrinas y autónomas asociadas con el refuerzo positivo o el estado motivacional negativo inducido por la exposición crónica. 5) Las cortezas orbitofrontal, prefrontal medial, cingulada y parahipocampal participan en los procesos perceptivos, atencionales y cognitivos (mnésicos) asociados con los diferentes estadios del ciclo adictivo. En general, todas estas estructuras trabajan armoniosamente y experimentan, como

consecuencia de la droga, un cambio gradual en su organización funcional consistente en un desplazamiento en los puntos de ajuste de los procesos motivacionales: orientación de la conducta hacia el consumo compulsivo; y emocionales: desplazamiento desde sensaciones hedónicas positivas hacia una esfera de predominio afectivo negativo (Rodríguez Fonseca, F., 2003).

CAPÍTULO 4

EJE HIPOTÁLAMO-PITUITARIO-ADRENAL (EJE HPA)

1. HIPOTÁLAMO

Es el centro más importante del sistema nervioso central para la regulación del medio interno u homeostasis; induce ajustes automáticos y facilita, gracias a su conexión con el córtex, la adopción de conductas adecuadas cuando se precisan para el control de aquél. Situado en la base del diencéfalo, rodea la mitad ventral del III ventrículo, por debajo del tálamo; caudalmente limita con el mesencéfalo y rostralmente con la lámina terminalis, comisura anterior y quiasma óptico. A los lados encontramos el quiasma óptico, la cápsula interna y estructuras subtalámicas.

Si tomamos como puntos de referencia el quiasma óptico, el infundíbulo y los cuerpos mamilares, se pueden distinguir en el hipotálamo tres regiones:

a) región rostral o supraquiasmática
b) región intermedia o tuberal
c) región caudal o mamilar

Por otro lado, utilizando el III ventrículo como punto de referencia y trazando una línea imaginaria que lo divida en dos mitades, distinguimos dos zonas: una interior o medial y otra externa o lateral.

A su vez en la zona medial, la más importante, pueden diferenciarse tres partes: a) Medial Supraquiasmática, en la que se distinguen tres núcleos: supraóptico, paraventricular y supraquiasmático; b) Intermedia o Tuberal, constituida por los núcleos ventromedial, dorsomedial y arqueado; y c) Posterior o mamilar, con los núcleos posterior y cuerpo mamilar.

Por último, la zona que tapiza, de delante atrás el III ventrículo, es el núcleo periventricular que, desde el punto de vista funcional, es poco conocido.

La zona externa o lateral está integrada por neuronas de axón corto que rodean el haz central del prosencéfalo – fascículo medial del telencéfalo – el cual conecta la circunvolución límbica con el mesencéfalo.

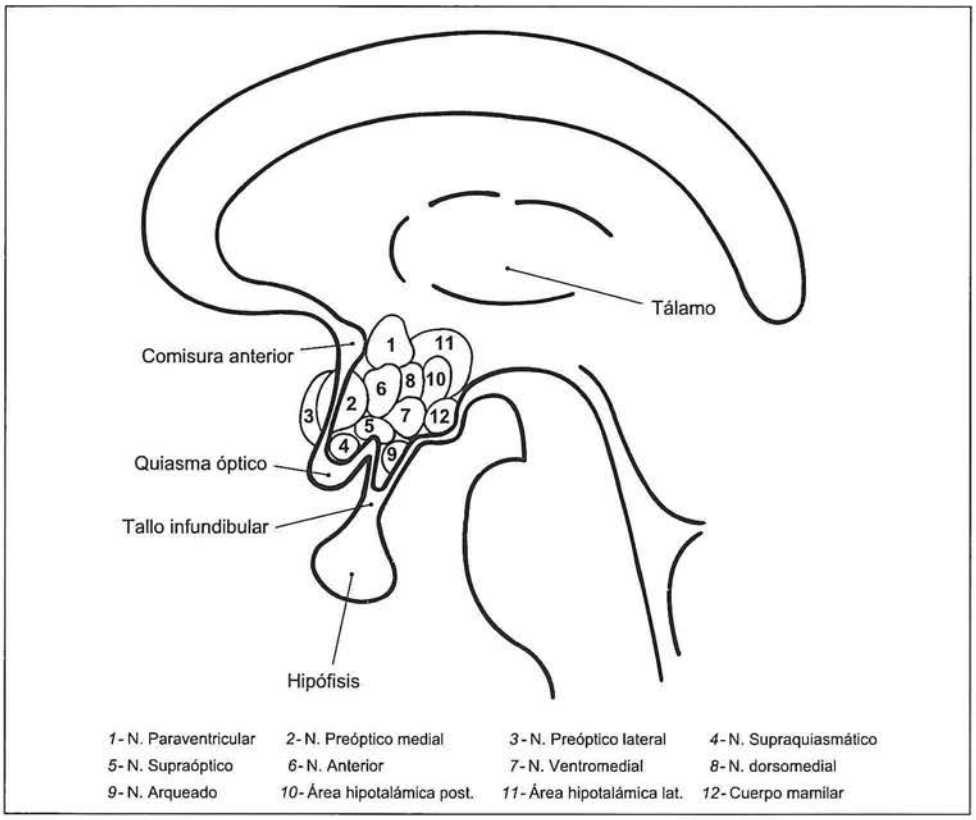


FIGURA 4.1.1 Localización de los principales núcleos hipotalámicos.

Conexiones

Las conexiones del hipotálamo se llevan a cabo con otras estructuras del SNC y con la hipófisis.

I) Con el SNC

A) Aferencias:

- del sistema lemniscal y formación reticular, a través de los cuales llega al hipotálamo información visceral y somática;

- del fascículo medial del telencéfalo, el cual transmite información olfatoria;
- del lóbulo frontal, mediante fibras directas (fibras corticohipotalámicas);
- del hipocampo, que van dirigidas a los cuerpos mamilares (fibras hipocampohipotalámicas);
- de la amígdala, a través de la estría terminal (fibras amigdalohipotalámicas);
- del tálamo, núcleos dorsomedial y de la línea media (fibras talamo-hipotalámicas);
- del tegmento (fibras tegmentales).

B) Eferencias:

- del cuerpo mamilar al núcleo anterior del tálamo, a través del haz mamilotalámico, que hace relevo en este núcleo en su trayecto a la circunvolución del cuerpo calloso o cingular;
- del cuerpo mamilar a la formación reticular del tegmento mesencefálico.
- fibras hacia el tronco cerebral y médula espinal. En el tronco conecta, a través de neuronas de la formación reticular, con los núcleos parasimpáticos de los nervios motor ocular común (III par), del facial (VII par), del glosofaríngeo (IX par) y del vago (X par). Asimismo, parece ser que fibras reticuloespinales conectan el hipotálamo con células simpáticas del primer segmento dorsal al segundo lumbar de la médula y con la eferencia parasimpática de los 2°, 3° y 4° segmentos sacros.

II) Con la hipófisis

El hipotálamo conecta con esta glándula a través de dos vías:

a) Por fibras que comunican los núcleos supraóptico y paraventricular con la hipófisis posterior o neurohipófisis.
b) Por medio del sistema vascular porta hipofisario que conecta eminencia media e infundíbulo con la hipófisis anterior o adenohipófisis.

Hormonas, péptidos y neurotransmisores de localización hipotalámica

Las principales hormonas, péptidos y neurotransmisores localizados en el hipotálamo son:

- TRH: hormona liberadora de tirotropina, produce aumento de TSH y de prolactina
- GnRH o LHRH (LH/FSH-RH): hormona liberadora de gonadotropinas, produce aumento de LH y FSH

- GHRH (GRF, Somatoliberina): hormona liberadora de hormona del crecimiento o somatotropina
- CRH (CRF): factor liberador de corticotropina (ACTH)
- SS (Somatostatina, GHRIH, SS, SRIF): hormona inhibidora de somatotropina
- PRF: factor liberador de prolactina (PRL)
- PIF: factor inhibidor de prolactina
- MRF: factor liberador de hormona estimulante de melanocitos
- MIF: factor inhibidor de la hormona estimulante de melanocitos
- Dopamina: disminuye la prolactina
- Vasopresina
- Oxitocina
- VIP
- Neurotensina
- Colecistocinina
- Galanina
- Encefalinas
- Péptido histidina-isoleucina
- GABA
- Angiotensina II
- Noradrenalina (NA)
- Adrenalina (ADR)
- Serotonina (5-HT)

Teniendo en cuenta la gran importancia que tiene el núcleo paraventricular (NPV), en el proceso de estrés, vamos a centrarnos más detalladamente en el mismo.

Núcleo paraventricular (NPV)

Es un núcleo en forma de ala que se encuentra situado, como hemos indicado más arriba, en la zona rostral del hipotálamo, en el límite dorsal del III ventrículo.

Consta de dos regiones claramente definidas:

a) **Región magnocelular**, constituida por grandes células neurosecretoras que sintetizan la ARGININA-VASOPRESINA (AVP) y OXITOCINA (OT) así como numerosos péptidos. Proyecta a la hipófisis posterior.
b) **Región parvocelular**, constituida por células pequeñas y en la que se pueden distinguir cinco sub-regiones diferentes:
   1) Región periventricular: sintetiza diversas hormonas – SOMATOSTATINA, GHRH, TRH y DOPAMINA – que son proyectadas a la lámina externa de la eminencia media y controlan la liberación de hormona de crecimiento, tirotropina y prolactina de la adenohipófisis.

2) Región parvocelular anterior: contiene células que aproyectan a la columna intermedio lateral de médula y/o complejo vagal dorsal y a otros grupos celulares con significado funcional de tipo neurovegetativo.
3) Región parvocelular media, con una zona ventral y otra dorsal:
   3.1. Zona media ventral: sus células proyectan al mismo lugar que la región parvocelular anterior.
   3.2. Zona media dorsal: las neuronas de esta zona que sintetizan, fundamentalmente, CRH (neuronas CRH) proyectan a la lámina externa de la eminencia media y liberan en el sistema porta vascular hipofisario. Según parece, sintetizan también Somatostatina (SS), GHRH, TRH y Dopamina (D).
4) Región parvocelular dorsal: las neuronas de esta región conectan de forma casi exclusiva con la columna intermedio lateral de la médula espinal.
5) Región parvocelular lateral: tiene una proyección similar a la de las regiones anterior y medioventral.

Zonas funcionales

En resumen, se pueden distinguir, desde el punto de vista funcional, tres zonas claramente definidas en el PVN:

a) Zona de síntesis de CRH, correspondiente a la región media dorsal.
b) Zona de síntesis de Somatostatina, GHRH, TRH y Dopamina, correspondiente a las regiones periventricular y medio dorsal.
c) Zona de proyección simpática y parasimpática correspondiente a las regiones anterior, medio ventral, dorsal y lateral. De esta forma las neuronas de estos núcleos ejercen una función integral en la regulación del SNA.

Sabemos que el CRH es el secretagogo primario de ACTH debido a su potente actividad intrínseca liberadora de ACTH; el AVP, por sí solo, tiene efectos débiles sobre la liberación de ACTH, pero en cambio potencia la capacidad del CRH para estimular la secreción de ACTH; la OT parece tener un efecto similar, en este sentido, a la AVP.

Los numerosos neuropéptidos localizados en la neurona CRH facilitan la existencia de distintos patrones de liberación de secretagogos en respuesta a un amplio abanico de condiciones fisiológicas, dependientes de la información aferente y del nivel de corticosteroides.

El AVP no sólo se localiza en la región magnocelular sino que se detecta también en neuronas CRH en proporción variable, de forma que pueden distinguirse:

a) neuronas CRH ricas en AVP y b) neuronas CRH pobres en AVP. Ambas tendrían una regulación diferenciada por glucocorticoides y estrés.

Aferencias del NPV

Las neuronas hipofisiotrópicas del NPV reciben una amplia variedad de aferencias que podemos resumir del modo siguiente:

1) Aferencias del tronco cerebral:
   - de grupos celulares catecolaminérgicos
   - de grupos celulares serotoninérgicos
   - mesopontinas
2) Aferencias límbicas
3) Aferencias hipotalámicas
4) Aferencias circunventriculares

1) Aferencias del tronco cerebral

A) Catecolaminérgicas

La exposición a diferentes tipos de estrés refuerza la actividad catecolaminérgica. Hoy se sabe que la activación de grupos celulares catecolaminérgicos del tronco cerebral, en respuesta al estrés, activa a su vez el eje hipotálamo-adeno-hipofisario (HPA), habiéndose confirmado también la existencia de sinapsis catecolaminérgicas (adrenérgica y noradrenérgica) en neuronas CRH.

A.1 Aferencias noradrenérgicas. Proceden de los siguientes grupos celulares:
- grupo celular A1 (bulbo ventrolateral), que parece proyectarse fundamentalmente en la región magnocelular del NPV;
- grupo celular A2 correspondiente al núcleo del tracto solitario (NTS);
- grupo celular A6 del *locus cerúleus* (LC).

Los grupos A2 y A6 constituyen la mayor parte de la proyección noradrenérgica a la zona CRH del NPV.

A.2 Aferencias adrenérgicas. Proceden de los siguientes grupos celulares:
- grupo celular C1 del bulbo
- grupo celular C2 del NTS
- grupo celular C3 en la zona del rafe dorsal junto al núcleo del hipogloso.

Estas proyecciones se dirigen a la región parvocelular (zona dorsal y mediadorsal). Recordemos que, a su vez, la zona dorsal proyecta a la columna

intermedio-lateral de la médula y que la zona medio-dorsal proyecta a la lámina externa de la eminencia media. Las neuronas catecolaminérgicas que proyectan al NPV también contienen neuropéptidos colocalizados: NPY en las neuronas del grupo A1 y galanina en las del A6.

La función de los aferentes noradrenérgicos al PVN consiste en estimular neuronas CRH; en cambio, para las proyecciones adrenérgicas y peptidérgicas no está tan claro. La acción de la noradrenalina (NA) parece estar mediada por receptores α_1.

B) Serotoninérgicas

Se ha demostrado una modesta proyección serotoninérgica a la zona CRH del NPV procedente de los grupos celulares B7-B9 del tronco cerebral.

Según parece la serotonina, en situaciones de estrés, tiene un efecto estimulador del eje HPA, habiéndose sugerido que este efecto estimulador puede ser específico de cada estresor.

C) Mesopontinas

Estas aferentes tendrían por misión transmitir información de tipo sometosensorial al NPV ya que éste parece carecer de aferencias directas procedentes de las regiones corticales y talámicas somatosensoriales. Los núcleos del mesencéfalo y puente implicados serían:

- Intralaminar posterior y peripeduncular. Estos núcleos conducen información auditiva.
- Sustancia gris central pontina y periacueductal, que transmiten información sensorial y nociceptiva.
- Núcleo pedúnculo pontino
- Tegmental laterodorsal.

Estos núcleos son en gran medida colinérgicos y en ellos se puede colocalizar, asimismo, y de forma variable, sustancia P. Transmiten información visual y auditiva e inputs de tipo sensorial y nociceptivo procedentes de la médula espinal.

2) Aferencias límbicas

Diversas zonas del sistema límbico, como el hipocampo, la amígdala, el septum y la corteza prefrontal, parecen tener influencia sobre la actividad HPA. Al carecer estas regiones de proyecciones directas sustanciales sobre el NPV, la influencia de las

mismas se llevaría a cabo a través del núcleo del lecho de la estría terminal (BST) que proyecta a la zona parvocelular media del NPV y conecta con regiones límbicas implicadas en la regulación del eje HPA, entre ellas, el hipocampo, la amígdala y el septum lateral. Incluso se ha llegado a sugerir la existencia de un circuito hipocampo-BST-PVN que tendría como neurotransmisor predominante el GABA. Asimismo hay que considerar las proyecciones de otras partes del hipotálamo, que recibiendo aferencias de distintas zonas límbicas (septum lateral, amígdala, hipocampo, corteza prefrontal media) conectan, a su vez, con la zona media del NPV. Hipotálamo y BST, por otro lado, presentan un alto grado de interconexión.

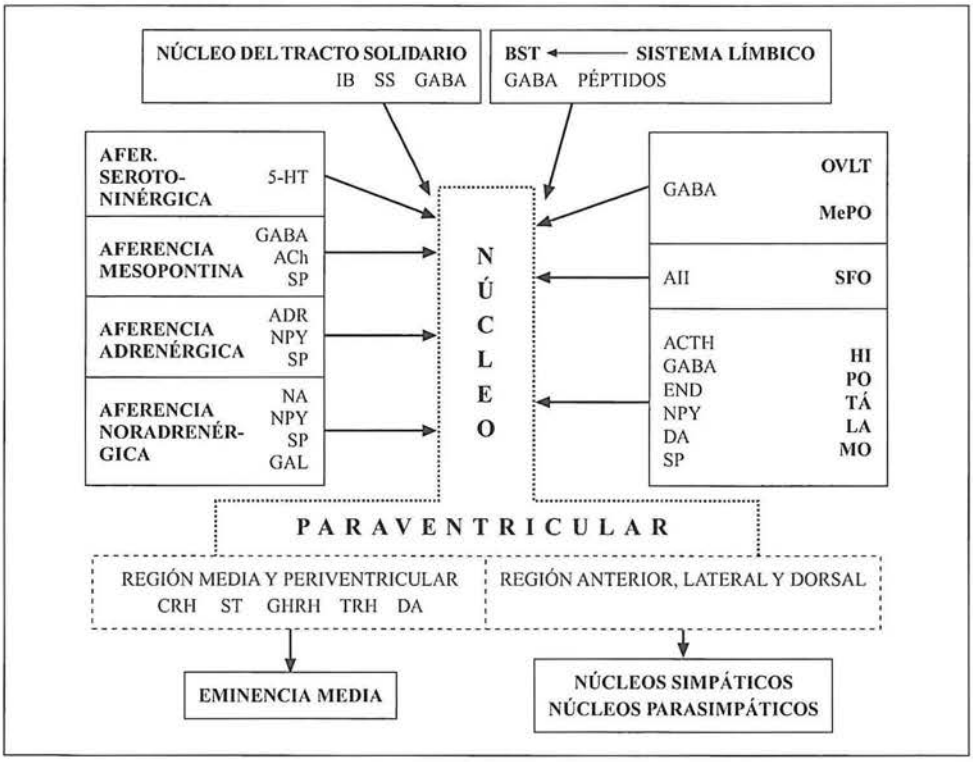


FIGURA 4.1.2. Aferencias y eferencias del Núcleo Paraventricular. GABA = gamma aminobutírico. IB = inhibina. SS = somatostatina. END = endorfina. GAL = galanina. SP = sustancia P. AII = angiotensina II. ACh = acetilcolina. 5-HT = serotonina. NPY = neuropéptido Y. DA = dopamina. NA = noradrenalina. ADR = adrenalina.

3) Aferencias hipotalámicas

Al NPV llegan aferencias de prácticamente todos los núcleos hipotalámicos con la excepción de los núcleos mamilares medial y lateral.

La influencia del hipotálamo en el NPV y, por tanto, en la actividad del HPA, se lleva a cabo a través de los siguientes grupos celulares:

3.1. Porción anterior del NPV, área hipotalámica anterior y región perinuclear del núcleo supraóptico; posiblemente también del núcleo medio-dorsal. Estos núcleos tienen aferencias gabaérgicas que pueden servir para trasmitir *inputs* límbicos o procedentes del tronco cerebral a la neurona CRH. El efecto gabaérgico sería inhibir la liberación de CRH y por lo tanto de ACTH.

3.2. El núcleo arqueado ejerce dos tipos de influencia en el NPV:

3.2.1. A través de células que proyectan fibras que contienen ACTH/β-endorfina; la acción de la β-endorfina sería inhibir la actividad del NPV y, por tanto, de la secreción de CRH. Proyección paralela a la anterior, procedente del mismo núcleo, utiliza el NPY con acción estimuladora sobre la actividad del HPA.

3.2.2. A través de fibras dopaminérgicas que, según parece, estimulan la secreción de corticosterona.

Se ha sugerido que estas vías podrían participar en el mecanismo de retroalimentación de los esteroides sobre el eje HPA al haberse hallado receptores de glucocorticoides (GC) en el núcleo arqueado.

3.3. Área hipotalámica lateral y, en menor medida, de los núcleos paraventriculares anterior, ventromedial y el dorsomedial que proyectan sustancia P. La sustancia P inhibe *in vitro* el CRH. Sobre la AVP se ha señalado un efecto estimulante.

3.4. Núcleo supraquiasmático, centro de los ritmos circadianos de ACTH y corticosterona que influiría sobre la zona hipofisiotrópica de forma indirecta a través de otros grupos celulares hipotalámicos.

4) Aferencias circunventriculares

Proceden de los siguientes núcleos:

- órgano subfornical (SFO)
- núcleo preóptico mediano (MePO)
- órganum vasculosum de la lámina terminalis (OVLT)

Estas estructuras están implicadas en la regulación del equilibrio del agua y proyectan tanto a la zona magnocelular como parvocelular del NPV, utilizando GABA como neurotransmisor aunque el órgano subfornical también proyecta AII. Esta última estructura, que es importante en la captación de AII circulante, parece intervenir mediando los efectos de la AII sanguínea sobre el HPA. En resumen, las aferencias a las neuronas CRH/AVP son las expresadas en la Figura 4.1.3.

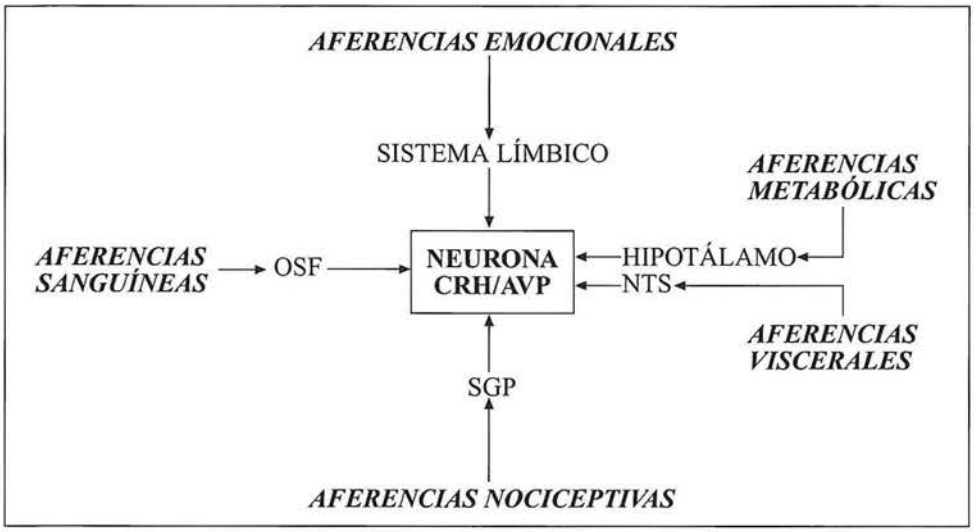


FIGURA 4.1.3. Esquema simplificado de las aferencias a la neurona CRH/AVP del NPV del hipotálamo. OSF = órgano subfornical. NTS = núcleo del tracto solitario. SGP = sustancia gris periacueductal

Núcleo dorsomedial hipotalámico y CRH

El papel del núcleo dorsomedial (NDM) que, como indicamos al principio, se encuentra situado en la región intermedia o tuberal, ha sido revisado hace pocos años por Bernardis, L.L. (1998). Las aferencias a este núcleo procedentes de los núcleos ventromedial (NVM) y área hipotalámica lateral (AHL), por una parte, y las eferencias de dicho núcleo al núcleo paraventricular (NPV), por otra, sitúan al NDM en un importante lugar del circuito neuroendocrino/autonómico.

El NDM está constituido por células y fibras que contienen NPY. En diversos tipos de ratas, los niveles de dicho neuropéptido en el NVM y el NDM constituyen un reflejo del estado nutricional. Este núcleo se ha involucrado en la vía final común de secreción de CRH por el NPV, en el influjo del SNS a la glándula suprarrenal y en la termogénesis en el tejido graso pardo. También parece formar parte del "circuito del miedo" que regula respuestas cardiovasculares al estrés como son el flujo de sangre al miocardio y la taquicardia asociados con la reacción de defensa, mediado por un mecanismo asociado al GABA. Recientes evidencias sugieren que el NDM, junto con el NVM y núcleo arqueado del hipotálamo, pueden ser parte del circuito que es sensible a la señal de retroalimentación del tejido adiposo a la hormona leptina. Estudios experimentales en ratas ponen de manifiesto que las lesiones de este núcleo se traducen por: a) reducción ponderal y

crecimiento longitudinal, hipofagia e hipodipsia, aun cuando la composición del organismo, los niveles de hormonas anabólicas y el metabolismo intermedio sean normales, así como la respuesta a diversos desafíos endocrinos y nutricionales; b) utilización eficaz de la comida aunque con respuesta atenuada al efecto estimulador de la insulina; c) hiperprolactinemia y disrupción del ritmo circadiano de la corticosterona; d) mantenimiento de la capacidad de apareamiento y de tener descendencia si bien resulta afectado significativamente el tamaño de la camada; e) efectos antienvejecimiento, evidentes en la prevención de la microalbuminuria asociada con la edad y lesiones renales, así como en la prevención del declive relacionado con la edad en la circulación del factor de crecimiento tipo insulina.

Funciones del hipotálamo

Las funciones del hipotálamo podemos resumirlas en los siguientes apartados:

1) Función neuroendocrina
2) Control superior del sistema nervioso autónomo
3) Coordinación y regulación de conductas fundamentalmente instintivo-impulsivas
4) Control de ritmos biológicos
5) Intervención en las emociones
6) Influencia en el sistema inmune

1) Función neuroendocrina

Se lleva a cabo a través de las conexiones del hipotálamo con la adeno- y neurohipófisis, que configuran dos sistemas:

a) *Sistema supraóptico hipofisario*, constituido, por un lado, por los núcleos supraóptico y paraventricular del hipotálamo y, por otro, por el lóbulo posterior de la hipófisis. En dichos núcleos se producen la oxitocina y la vasopresina, que transitan por los axones hasta quedar depositadas en la hipófisis.

b) *Sistema túbero-hipofisario*: formado por la región hipotalámica del túber, en la eminencia media, y la adenohipófisis. Las diversas hormonas producidas en ésta (TSH, STH, LH, FSH, ACTH y MSH), que a su vez van a regular la secreción de otras hormonas de glándulas endocrinas periféricas, son controladas y reguladas por factores de liberación hipotalámicos (TRH, LHRH, CRH, GnRH, SS, PRF, PIF, MRF y MIF), los cuales son producidos en zonas próximas y segregados en la región del túber. Llegan a la hipófisis a través del ya conocido sistema portal hipofisario.

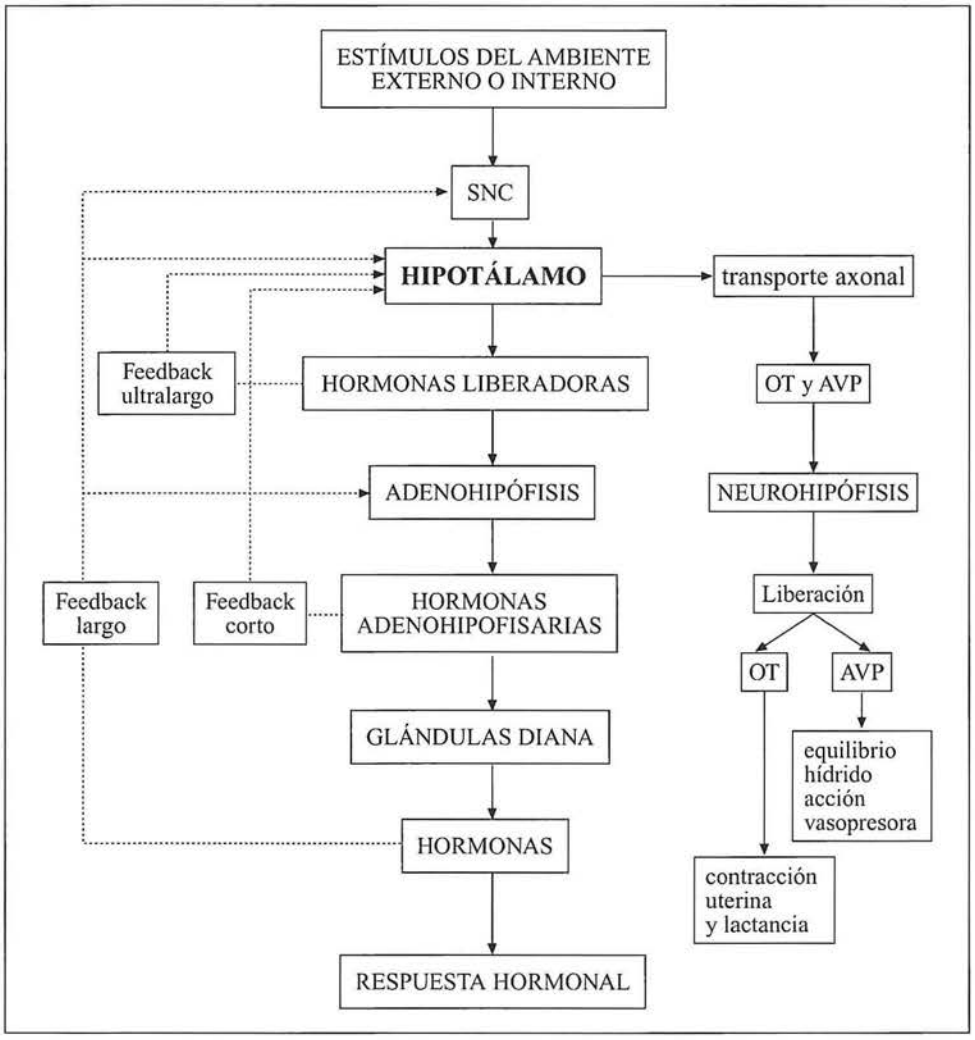


FIGURA 4.1.4. Esquema que muestra cómo el hipotálamo es el centro responsable de la coordinación del sistema endocrino.

2) Control del sistema nervioso autónomo

El hipotálamo contiene los programas más complejos de las respuestas vegetativas que son ejecutados por los centros simpáticos y parasimpáticos del tronco cerebral y médula; es decir, el hipotálamo controla aquellas respuestas que conllevan mayor complejidad como son, por ejemplo, los cambios cardiovasculares que ocurren durante la ingesta, la conducta defensiva, etc.

Al hipotálamo llegan los estímulos de la viscerocepción y de él parten las respuestas como estímulos simpático o parasimpático, lo que se traduce por la adecuación del funcionamiento visceral a las circunstancias del momento. Gracias a esta conexión con los núcleos vegetativos, ejerce su influencia sobre los diversos órganos que están bajo la dependencia del sistema nervioso autónomo, produciendo efectos contrapuestos de inhibición o activación. El hipotálamo también puede actuar sobre el sistema autónomo a través de su influencia sobre la liberación de hormonas por parte del sistema endocrino.

Desde el punto de vista neurovegetativo, se pueden distinguir en el hipotálamo dos zonas:

- Posterior o simpática, que controla procesos cuya actividad supone gasto de energía como ocurre en los estados de actividad, de lucha o de vigilancia. Los síntomas que tienen lugar bajo su estímulo son: taquicardia, aumento de la tensión arterial, vasoconstricción periférica y vasodilatación muscular, vidriasis, taquipnea, inhibición de las funciones intestinales, etc.
- Anterior o parasimpática, que, inversamente a la anterior, regula procesos que llevan al ahorro de energía, al reposo muscular y a la restauración de los tejidos. Los síntomas derivados de su activación son opuestos a los anteriores.

Dicho en otras palabras y relacionándolo con el refuerzo de la conducta o conducta aversiva podríamos considerar que la zona simpática hipotalámica corresponde a la zona de castigo y la zona parasimpática a la zona de recompensa y placer.

3) Coordinación de determinadas conductas

Las principales conductas sobre las que ejerce su control el hipotálamo son:

a) Conducta nutritiva: ingesta de alimentos, agua y electrólitos. El área hipotalámica lateral es el "centro del apetito"; el núcleo ventromedial es el "centro de la saciedad".
b) Conducta sexual: el hipotálamo es el centro del impulso libidinoso. En el niño la lesión hipotalámica se traduce por falta de desarrollo sexual o retraso o ausencia de la pubertad; en el adulto se traduce por irregularidades del ciclo sexual femenino o atrofia gonadal. Las células formadoras de GnRH, sitas en la región anterior y tuberal, disponen de receptores para las hormonas sexuales.
c) Conducta termorreguladora: en la parte anterior del hipotálamo existen receptores de temperatura (tanto para el calor como para el frío) que responden a los gradientes térmicos locales y ambientales y cuya estimulación desencadena cambios de tipo neurovegetativo que o bien producen calor o bien lo disipan.

d) Conducta de defensa: en el hipotálamo está contenido el programa de la reacción de defensa clásica; un animal al que se le han desconectado el hipotálamo y el sistema límbico, reaccionará con conducta de defensa ante cualquier objeto exterior, animado o inanimado.

4) Control de ritmos biológicos

La actividad de los seres vivos se lleva a cabo de forma cíclica, a través de ritmos de mayor o menor duración. Estos ritmos tienen una función adaptativa y son de origen endógeno si bien están relacionados y dependen de señales externas ambientales. Uno de los factores ambientales más importante que influye en los ritmos biológicos es la luz; otros son: temperatura, estímulos sociales, etc.

El principal regulador endógeno de los ritmos biológicos circadianos es el núcleo supraquiasmático (NSQ), que no sólo genera ritmos sino que al mismo tiempo los armoniza según los grados de luminosidad. Este núcleo está en conexión, por un lado, con la retina por el haz retinohipotalámico y, por otro, con la epífisis (que produce la melatonina, hormona cuyas concentraciones varían según el grado de luminosidad: así, aumenta de noche y disminuye por el día). Los estímulos del NSQ llegan a esta glándula a través de las neuronas preganglionares simpáticas que, a su vez, reciben las aferencias del hipotálamo lateral. El estímulo luminoso aumenta la actividad del NSQ el cual inhibe la actividad de los núcleos preganglionares simpáticos, lo que se traduce por una disminución del estímulo noradrenérgico en la glándula pineal, con la consiguiente disminución en la secreción de melatonina. La melatonina ejerce una acción supresora sobre diferentes órganos endocrinos: gónadas (acción antigonadotrópica), tiroides, suprarrenales e incluso hipófisis.

5) Intervención en las emociones

Sabemos que el hipotálamo es parte integrante del sistema límbico y que las emociones conllevan una serie de respuestas del sistema nervioso autónomo. Se considera al hipotálamo como el origen de la expresión física de las emociones precisamente a través de sus conexiones con aquél.

6) Influencia en el sistema inmune

Son conocidas las relaciones existentes entre SNC y sistema inmune (SI). La relación que se establece entre hipotálamo y sistema inmune se lleva a cabo:

a) a través del eje hipotálamo-hipofisario y de las hormonas que tienen actividad moduladora de la respuesta inmune como son cortisol, tirosina y gonadotropinas;
b) a través del sistema nervioso autónomo que inerva los ganglios linfáticos, timo, bazo y médula ósea.

Hormonas hipotalámicas

I) CRH (CRF), Corticoliberina

Es un neuropéptido de 41 aminoácidos (aa) que se segrega en numerosos núcleos del SNC:

A) En el núcleo paraventricular (NPV) del hipotálamo. Atendiendo a las zonas de proyección se pueden distinguir en este núcleo tres tipos de neuronas CRH: a) Neuronas parvocelulares CRH (que constituyen la mayoría) cuyos axones proyectan a la lámina externa de la eminencia media donde, a través del sistema porta hipofisario, llega a la adenohipófisis para controlar la secreción de ACTH y otros péptidos derivados de la POMC; b) Neuronas parvocelulares CRH cuyos axones se proyectan al tronco cerebral; c) Neuronas magnotelulares CRH, secretoras de oxitocina y que proyectan a neurohipófisis.
B) Otros grupos neuronales del hipotálamo.
C) En el telencéfalo basal (sistema límbico, áreas prefrontales, cíngulo e hipocampo).
D) En el neocórtex.
E) En el tronco del encéfalo.
F) En la médula espinal.

En la zona parvocelular, el CRH, coexiste con VP, encefalinas y neurotensina; en áreas magnocelulares oxitocinérgicas también se pueden encontrar neuronas CRH que proyectan a grupos celulares del tronco cerebral y a médula relacionados con funciones de tipo autonómico.

La función primordial del CRH es regular la producción de ACTH. En esta función intervienen de forma sinérgica AVP y OT. Otros neuropéptidos (VIP, AII) y neurotransmisores (adrenalina, noradrenalina, dopamina, acetilcolina, histamina, serotonina y GABA) pueden regular la secreción de ACTH interactuando con CRH. La acetilcolina, la serotonina, la noradrenalina y la adrenalina estimulan su secreción; el GABA tiene un efecto inhibidor.

La estimulación catecolaminérgica procedente del tronco cerebral es mediada por β-receptores.

Estímulos auditivos, olfatorios, visuales, somatosensoriales e hipovolémicos producen activación del sistema CRH-ACTH.

Efectos centrales del CRH

Estudios electrofisiológicos demuestran que los efectos del CRH sobre el SNC son:

1) excitatorios sobre neuronas del *locus cerúleus*, hipocampo, hipotálamo y córtex; 2) inhibitorios a nivel del septum lateral, tálamo y NPV.

Según esto, el CRH parece desempeñar dos funciones principales:

A. Función neurotransmisora extrahipotalámica.
B. Función neuromoduladora-integradora de respuestas conductuales al estrés, consistentes en activación del SNS, de la función cardiovascular, del metabolismo hidrocarbonado (hiperglucemia), secreción pancreática endocrina (aumento del glucagón y disminución de la insulina) e hipertermia.

Trabajos experimentales en monos demuestran que la administración i.c.v. e i.v de CRH produce una marcada activación conductual consistente en:

- hiperactividad psicomotriz
- activación simpática
- respuesta electroencefalográfica de alerta
- activación conductual global
- potenciación de respuestas conductuales al estrés.

II) GHRH

EL GHRH (somatocrinina, factor de liberación de la GH) es un neuropéptido de 44 aa., sintetizado en diversos núcleos del hipotálamo (arqueado, ventromedial, premamilar ventral, supraquiasmático y paraventricular) así como otras zonas del SNC: región prefrontal, hipocampo, córtex, área preóptica y zona incerta.

Las neuronas del núcleo arqueado proyectan sus axones, principalmente, a la lámina externa de la eminencia media desde donde, a través del sistema porta, llegan a la adenohipófisis para estimular las células somatotropas que segregan GH. Es probable que existan proyecciones intrahipotalámicas desde el núcleo ventromedial.

En muchas neuronas se ha demostrado la coexistencia de GHRH con dopamina, galanina y neurotensina.

El GHRH actúa sobre las células somatotropas:

- estimulando la transcripción del gen de la GH
- estimulando la diferenciación de las células somatotropas primarias
- activando la mitosis y proliferación de dichas células
- liberando GH.

Receptores para GHRH se han encontrado también en páncreas exocrino, donde da lugar a incremento de la a-amilasa.

Otros efectos descritos son: acción sobre el metabolismo hidrocarbonado, hiperactividad psicomotriz, mejoría en la memoria y el aprendizaje, etc.

La secreción central de GHRH está regulada por *estímulos centrales*, dependientes de opiáceos, TRH, VIP, glucagón, a-MSH, bombesina, secretina, calcitonina, CRH y CCK, y por *estímulos periféricos*: GH, somatostatina, hormonas tiroideas, glucocorticoides, gonadotropinas. De todos ellos, los glucocorticoides destacan por su importante papel como moduladores de los efectos del GHRH sobre las células somatotropas; así, por ejemplo, la supresión de las suprarrenales da lugar a un importante descenso del número de puntos de unión de GHRH en las células pituitarias.

A nivel hipotalámico, la GHRH es estimulada por mecanismos opiáceos, dopaminérgicos, serotoninérgicos e histamina, e inhibida por mecanismos β–adrenérgicos y GABAérgicos.

Otros factores que modulan la secreción de GHRH son el sueño y el estrés.

III) TRH

Es un tripéptido que regula la liberación de TSH en la adenohipófisis.

Las neuronas TRH asientan en:

- Hipotálamo: área periventricular, dorsomedial, ventromedial, supraquiasmática y lateral.
- Núcleo magno del rafe, del que llegan fibras TRH a la médula espinal donde se relaciona con *motoneuronas alfa*.

La TRH estimula la secreción no sólo de TSH sino también de PRL, GH, VP, α-MSH, SS, insulina, glucagón y met-encefalina. También estimula la secreción de adrenalina (ADR) y de noradrenalina (NA).

Los efectos a nivel general son amplios y variados, pero podemos significar, por ejemplo:

1. Efecto hipertérmico, por acción sobre el hipotálamo
2. Incremento de la tensión arterial y del ritmo cardíaco
3. Aumento del flujo sanguíneo cerebral
4. Incremento del ritmo ventilatorio
5. Aumento de la secreción de jugo gástrico, acelerando el vaciado gástrico e incrementando la secreción exocrina del páncreas
6. Aumento de la liberación de catecolaminas
7. Posible participación en los mecanismos del arousal de origen troncoencefálico
8. Incremento de la actividad locomotriz, posiblemente por activación del sistema dopaminérgico mesolímbico
9. Acción antinociceptiva.

IV) GnRH

Es un decapéptido producido en el hipotálamo, fundamentalmente en el núcleo arqueado que proyecta a la adenohipófisis a través del sistema porta hipofisario. Tiene una vida media muy corta y su secreción es de carácter pulsátil.

Estimula la síntesis y secreción de LH y FSH, con predominio de la primera. La secreción de ambas gonadotropinas se lleva a cabo mediante la modificación de la frecuencia de los pulsos; de esta manera parece controlar, por separado, la LH y la FSH.

La GnRH está sometida, básicamente, a tres tipos de control: a) por parte de estrógenos y andrógenos b) por parte de las gonadotropinas y c) por sus propios niveles.

Asimismo, catecolaminas (NA y DA) y opiáceos (endorfinas) ejercen también un control sobre la secreción de esta hormona: la NA, procedente de los correspondientes grupos celulares del tronco cerebral, y que a través del fascículo prosencefálico medial llega a hipotálamo, estimula la producción de GnRH, efecto mediado por la PGE2. La dopamina, procedente de los núcleos arqueado y periventricular, a través de sinapsis axo-axónicas con las neuronas GnRH,

disminuye la secreción de ésta. Finalmente las endorfinas ejercen, también, un efecto inhibidor de la secreción de GnRH.

V) Somatostatina (SRIF)

Es un tetradecapéptido que inhibe la liberación de la hormona de crecimiento (STH) por la hipófisis anterior. Procede de un precursor, la pro-somatostatina, de 28 aa. Se localiza, en el hipotálamo, en otras zonas del SNC y en el aparato gastrointestinal: células D de la mucosa de estómago, duodeno e intestinos delgado y grueso, así como en el páncreas endocrino.

La somatostatina inhibe la liberación de STH actuando directamente en las células somatotropas de la hipófisis. También inhibe la secreción de TSH inducida por TRH, aunque no afecta a la secreción de prolactina inducida por esta última.

A nivel periférico la SRIF da lugar a una disminución de los niveles de glucemia, lo que se asocia a la inhibición de la secreción de glucagón e insulina.

También inhibe la secreción de: a) renina; b) calcitonina; c) parathormona; d) neurotransmisores colinérgicos y adrenérgicos

A nivel gastrointestinal, existen dos formas activas: la S14, que predomina en las células D del antro gástrico y páncreas, y la S-28, que predomina en intestino delgado y colon. Esta última aumenta, a nivel periférico, tras la ingestión.

Otra acción achacada a la SRIF y basada en su acción hipotrigliceridemiante post-prandial sería la de moderar la entrada de nutrientes en el organismo, inhibiendo diversos procesos digestivos, en respuesta a estímulos de las hormonas intestinales y al aumento de la concentración de nutrientes.

Según veremos más adelante, la hormona somatotropa disminuye por el estrés. Estudios experimentales en ratas sugieren que este efecto es mediado por la somatostatina.

VI) Factor liberador de prolactina (PRF)

Aunque no está lo suficientemente claro parece existir un factor liberador de prolactina de origen hipotalámico, si bien es conocido que otras hormonas hipotalámicas como la TRH, el VIP, la oxitocina y el péptido histidina-isoleucina-27, tienen una acción liberadora de dicha hormona.

VII) Factor inhibidor de la prolactina (PIF)

La secreción de prolactina es inhibida por un factor hipotalámico denominado, inicialmente, factor inhibidor de la liberación de prolactina, PIF, que posteriormente se ha visto corresponde a la dopamina. No es el único factor inhibidor ya que el GABA y la α-MSH también lo poseen aunque tienen un carácter mucho menos significativo en este sentido.

Hipotálamo y estrés

El hipotálamo tiene una misión esencial en el mantenimiento de la homeostasis, para lo cual se sirve de su importante papel como rector de los sistemas nervioso neurovegetativo (SNV) y neuroendocrino. El SNV permite, en un primer momento y gracias a la activación del sistema simpático, una movilización inmediata de recursos energéticos necesarios en el caso de una situación estresante; la estimulación de la médula adrenal, con la liberación de adrenalina, permite prolongar y suplementar la acción del simpático. El sistema neuroendocrino, a través de un mecanismo hormonal que es activado por el CRH, permite disponer de los recursos energéticos necesarios para resistir el impacto del agente estresante en caso de persistencia del mismo. El hipotálamo, pues, como tendremos ocasión de ver más adelante (Capítulo 12), formando parte del componente nervioso y hormonal de la respuesta de estrés, constituye una parte central de la misma.

2. HIPÓFISIS

La hipófisis es una glándula de trascendental importancia para el mantenimiento de la vida. Situada, como es de sobra conocido, en la silla turca del esfenoides, conecta anatómica y funcionalmente con el hipotálamo a través del tallo hipofisario. Los dos lóbulos de que consta, anterior o adenohipófisis y posterior o neurohipófisis, tienen un origen embriológico, unas conexiones con el hipotálamo y unas funciones totalmente diferentes.

Una característica especialmente significativa es la existencia en la hipófisis de dos sistemas de vasos porta: uno largo y otro corto. El sistema porta largo deriva de la arteria hipofisaria superior (rama de la carótida) que da lugar a una red capilar en la eminencia media; de aquí nacen unos vasos (vasos portales largos) que recorren el tallo hipofisario hasta la adenohipófisis donde da lugar a otra red capilar. El sistema porta corto procede de la arteria hipofisaria inferior que, penetrando en la neurohipófisis, da lugar a otra red capilar de la que, a su vez, salen otros vasos (vasos portales cortos) que se dirigen a la hipófisis anterior donde forman una nueva red capilar.

Los vasos porta largos conducen las neurohormonas hipotalámicas, recogidas en la eminencia media, a la adenohipófisis (conexión neurohumoral); en cambio, la conexión entre hipotálamo e hipófisis posterior es directa, a través de los axones de las células de los núcleos supraóptico y paraventricular (conexión nerviosa). La conexión que se establece entre ambas partes de la hipófisis es humoral.

A. Adenohipófisis

Células de la adenohipófisis

Las células de la hipófisis se disponen en cordones o nidos acinares que están rodeados de una densa red capilar. En su interior tiene abundantes gránulos de secreción por lo que dependiendo de la distinta afinidad de los mismos a determinados colorantes se pueden distinguir tres tipos celulares: cromófobas, acidófilas y basófilas. Según la hormona que producen podemos distinguir las siguientes células:

1. Corticotropas (ACTH)
2. Tirotropas (TSH)
3. Somatotropas (GH)
4. Gonadotropas (LH y FSH)
5. Lactotropas (PRL)

Las células pituitarias expresan diversos genes, unos que codifican hormonas hipofisarias y otros que codifican la síntesis de neuropéptidos que desempeñan una acción paracrina (es decir, acción sobre otras células contiguas).

Otro tipo celular característico es el constituido por las células foliculoestrelladas, que comparten, desde el punto de vista embriológico, un linaje común con los macrófagos y expresan moléculas de histocompatibilidad de clase II. No segregan hormonas pero sí expresan genes que codifican diversos péptidos como: folistatina, citocinas (endotelina 1 y 2, interleucinas 2 y 6) y factores de transformación del crecimiento (TGFs).

Según parece, estas células median, asimismo, los efectos del interferón γ (IFN-γ) sobre la secreción de las hormonas pituitarias. El IFN-γ es un inhibidor de la liberación de ACTH, PRL y GH, para lo que es necesaria una población mínima de células foliculoestrelladas; es decir, el INF-γ afecta la secreción de hormonas adenohipofisarias a través de estas células. Esto sugiere que el INF-γ y las células foliculoestrelladas constituyen un sistema a través del cual la hipófisis percibe cambios en el estado de activación del sistema inmune. Por último se sabe que estas células expresan la sintetasa del óxido nítrico por lo que pueden utilizar el NO como transmisor local. Este gas influye negativamente sobre la secreción de gonadotropinas y hormona de crecimiento.

Hormonas de la adenohipófisis

Las hormonas producidas por la adenohipófisis son:

- GH (hormona de crecimiento o somatotropa)
- PRL (prolactina)
- ACTH (corticotropina)
- TSH (hormona estimulante del tiroides)
- LH (hormona luteinizante)
- FSH (hormona foliculoestimulante)

I) ACTH

Péptido procedente de la fragmentación proteolítica de la POMC sintetizada por las células corticotropas de la adenohipófisis. La función de la ACTH consiste en estimular la producción de hormonas de la corteza suprarrenal, especialmente el cortisol. La ACTH se encuentra bajo el control del CRH (factor liberador de corticotropina) aunque en su secreción puede colaborar también la argininavasopresina (AVP).

Los niveles de secreción de ACTH no son continuos; al contrario, el CRH induce un ritmo de secreción denominado ritmo circadiano, según el cual los niveles de ACTH son mayores a primeras horas de la mañana y menores en la tarde y noche, efecto que se transmite, asimismo, al cortisol.(Más detalles, a este respecto, se encontrarán al tratar de los glucocorticoides).

II) TSH

Hormona liberada de la adenohipófisis gracias a la TRH hipotalámica. Presenta unos niveles de secreción variables a lo largo del día: menor en las primeras horas de la mañana y durante el día, aumentando hacia las 20 horas.

En la glándula tiroides induce diversas acciones: a) sobre las células actúa sobre la división y el crecimiento celular, y sobre el metabolismo incrementando la síntesis de proteínas, la glucólisis y gluconeogénesis; b) sobre el sistema vascular actúa aumentando el aporte sanguíneo; c) finalmente, aumenta la captación de yodo y, en definitiva, de la síntesis y excreción de las hormonas tiroideas: T3 y T4.

III) GH (STH, somatotropina, hormona de crecimiento)

Es una proteína con gran similitud estructural con la prolactina. Su secreción se produce de forma discontinua a lo largo del día con descargas limitadas; una de las más significativas tiene lugar durante el sueño profundo.

Esta hormona presenta la característica de que no actúa sobre ninguna glándula específica. Por el contrario, actúa sobre receptores localizados en diversos tejidos. Tiene una vida media en sangre muy corta y circula unida parcialmente a una proteína transportadora (GHBP). La GH es una hormona proteica anabólica que aumenta la incorporación de aminoácidos en la proteína muscular y estimula el depósito de colágeno extracelular. La principal acción de esta hormona es la de inducir el crecimiento somático; actúa, pues, esencialmente sobre hueso, cartílago de crecimiento y músculo. Su acción es indirecta, a través de las somatomedinas o IGFs (factores de crecimiento similares a la insulina) liberadas desde el hígado en respuesta a la estimulación de los hepatocitos por la propia GH.

En el músculo es anabólica (antiinsulina), facilitando la incorporación de aminoácidos y la síntesis proteica; lo contrario sucede en el tejido adiposo, en que da lugar a lipólisis (liberación de glicerol y AGL).

También presenta otras propiedades significativas como la de potenciar la eficacia del sistema inmune y actuar sobre las gónadas.

IV) Prolactina (PRL)

Tiene una estructura muy similar al lactógeno placentario y, como ya hemos señalado, a la GH. Es la única hormona hipofisaria que no es regulada por un péptido sino por una amina, concretamente la dopamina.

Es la hormona que inicia y mantiene la lactación. Su secreción, también en pulsos, es más acusada de noche, pero no tiene ninguna relación con las etapas del sueño.

Las acciones fundamentales de la prolactina son:

a) en relación con el comportamiento: elaboración de patrones de comportamiento maternal y de protección del nido;
b) durante el embarazo: prepara la lactación;
c) tras el parto, estimula la síntesis de proteínas específicas y la producción de leche. La prolactina también tiene unos efectos inmunomoduladores.

V) LH y FSH

Las incluimos conjuntamente por ser producidas en la hipófisis por la misma célula. Se trata de glicoproteínas que actúan sobre las gónadas (ovario y testículo) induciendo un gran número de procesos, que incluye la secreción de otras hormonas. La LH y FSH tienen una estructura muy similar.

Son reguladas por la hormona hipotalámica GnRH. La LH y la FSH son segregadas en forma pulsátil, como el resto de las hormonas hipofisarias, tanto en el varón como en la mujer. En el varón la FSH se une a receptores específicos en la célula de Sertoli dando lugar a diversas sustancias como la proteína ligadora de andrógenos, transferrina e inhibina, que facilitan la proliferación y maduración de las células germinales. La LH actúa facilitando el desarrollo y el crecimiento de las células intersticiales de Leydig y, por consiguiente, aumentando la producción de testosterona. En la mujer la FSH estimula la maduración del folículo y la producción de estrógenos; la LH actúa en las células de la teca, induciendo la luteinización del folículo, la ruptura folicular y la ovulación.

Regulación de la secreción de las hormonas adenohipofisarias

Las hormonas adenohipofisarias son reguladas por un mecanismo de *feedback*, es decir, el nivel en sangre de la hormona o algún efecto de la propia hormona modifica, en sentido positivo o negativo, el factor o factores responsables de la

secreción de la hormona correspondiente, lo que altera el ritmo de secreción. Cuando la modificación es en sentido positivo, es decir, de estimulación, hablamos de un *feedback* positivo; en caso contrario, hablamos de un *feedback* negativo.

En el eje hipotálamo-hipofisario-órgano diana periférico, se considera que existen dos vías de *feedback*: uno largo, que integra tres componentes: hormona periférica-adenohipófisis-hipotálamo; y otro corto, en que la hormona hipofisaria influye sobre las hormonas hipotalámicas liberadoras.

En la regulación hormonal existen ritmos de secreción circadianos (cada 24 horas) y con brotes en los períodos de más de 24 horas (ultradianos).

Diversas citocinas pueden influir en la secreción de las hormonas pituitarias gracias a la existencia de receptores específicos en las células de la adenohipófisis. Así, la folistatina que es un péptido aislado del folículo ovárico del cerdo es capaz de inhibir la liberación de FSH en células hipofisarias; las endotelinas producen la liberación de gonadotropina e inhiben la de prolactina; y la IL-6 estimula la gonadotropina, prolactina y ACTH; del INF-γ ya hemos señalado su efecto inhibidor.

I) Regulación de ACTH

Su producción es estimulada por CRH con la colaboración de la vasopresina y por niveles bajos de cortisol; los niveles altos de este último ejercen un *feedback* negativo sobre hipotálamo e hipófisis: a nivel hipotalámico inhibe la producción y liberación de CRH y ADH; en hipófisis inhibe la respuesta al CRH y bloquea la síntesis de POMC. El ACTH también suprime la secreción de CRH.

El estrés, tanto físico como psicológico, es un poderoso estimulante de la secreción de ACTH, con independencia de los niveles plasmáticos previos de glucocorticoides y del momento del día en que se produce.

Otros factores que controlan la secreción de ACTH son:

- Con acción estimulante: oxitocina, angiotensina II, catecolaminas (NA y ADR), serotonina, acetilcolina y colecistocinina, que estimulan su secreción. Diversas citocinas como la IL-1, el TNF y la IL-6 estimulan la liberación de ACTH. Tanto IL-1 como el TNF son potentes inductores de IL-6, producida por activación de monocitos y células foliculoestrelladas de la hipófisis. Se ha sugerido que la IL-6 puede estimular la liberación de ACTH a nivel de hipotálamo y/o hipófisis.
- Con acción inhibidora: β-endorfina y dopamina.

II) Regulación de TSH

Básicamente la TSH se halla regulada por el TRH y las hormonas tiroideas: la primera estimula la síntesis y secreción; las segundas inhiben esta respuesta al actuar a nivel hipofisario. Otros factores pueden estimular o inhibir la TSH; así, son estimuladoras: catecolaminas (NA, DA), serotonina, hormonas (andrógenos y estrógenos), neuropéptidos (neurotensina) y opioides. Son inhibidores: GABA, glucocorticoides y somatostatina.

III) Regulación de LH y FSH

Las gonadotropinas LH y FSH se encuentran bajo el control de la hormona hipotalámica GnRH. Pero en el hombre la sucesión de acontecimientos es diferente a la de la mujer, por lo que vamos a considerarlo por separado.

A. En la mujer

A.1. Fase folicular

La FSH actúa sobre el folículo ovárico haciéndolo madurar. La LH actúa sobre el folículo induciendo la secreción de estrógenos (sobre todo estradiol). Este tiene dos misiones fundamentales: a) asegurar el desarrollo del endometrio y b) facilitar la secreción de moco en el cuello del útero.

Por otro lado el estradiol actúa disminuyendo la tasa de GnRH y, por lo tanto, de LH y FSH (Figura 4.2.1).

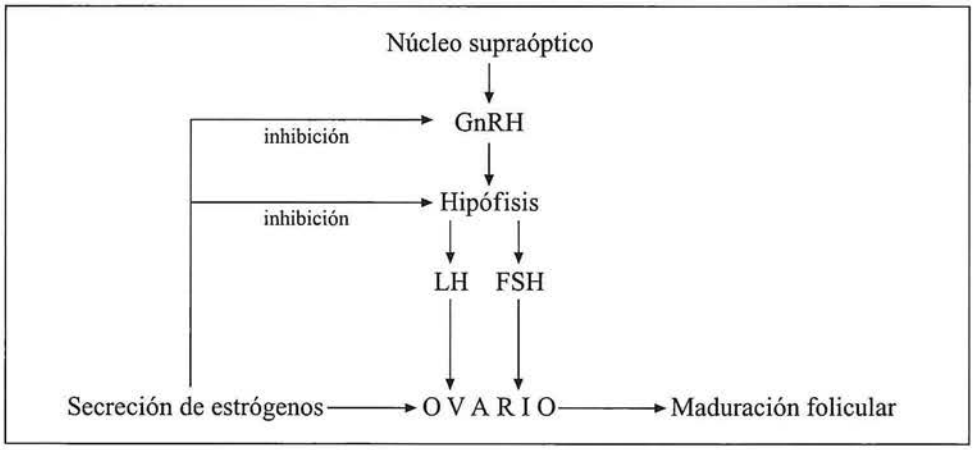


FIGURA 4.2.1.

A.2. Ovulación

Una vez que el folículo ha llegado a un cierto grado de desarrollo, aumenta el estradiol de forma regular y en lugar de inhibir la secreción de LHRH ésta se encuentra aumentada dando lugar a un pico de secreción de LH de breve duración responsable de la ovulación (Figura 4.2.2):

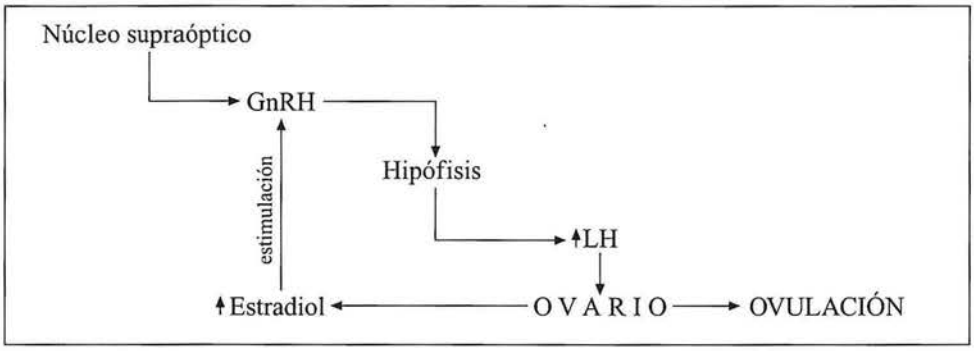


FIGURA 4.2.2.

A.3. Fase luteínica

Cuando se ha producido la ovulación, el folículo se transforma en cuerpo amarillo segregando progesterona que ejerce un retrocontrol sobre las gonadotropinas (Figura 4.2.3). El cuerpo amarillo, en ausencia de fecundación, tiene una duración de unas dos semanas, aproximadamente:

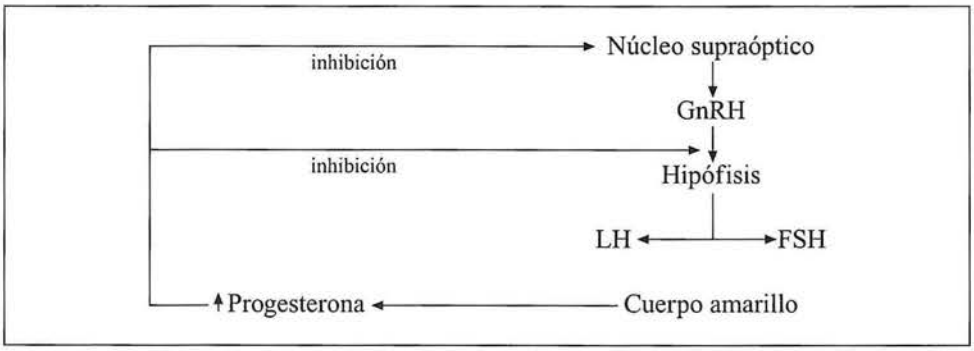


FIGURA 4.2.3.

B. En el hombre

Espermatogénesis

En el varón la espermatogénesis se debe a la acción de la FSH cuya secreción es continua (contrariamente a la mujer, que es cíclica).

La LH actúa sobre las células de Leydig induciendo la secreción de testosterona, la cual actúa sobre próstata (asegurando un desarrollo prostático correcto) y vesículas seminales (asegurando una buena calidad del liquido seminal) (Figura 4.2.4).

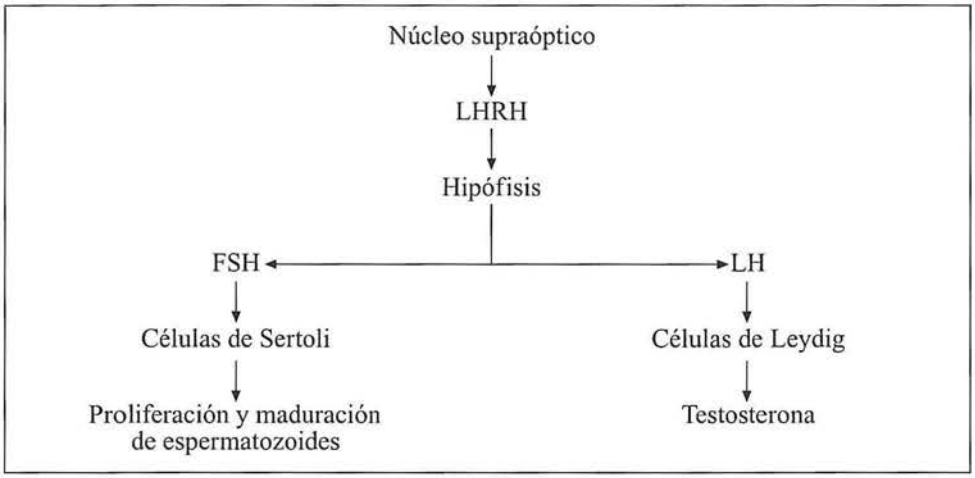


FIGURA 4.2.4.

IV) Regulación de la Prolactina

El amamantamiento es el estímulo más potente para la secreción de la prolactina, siendo mediada su liberación por el estímulo cutáneo originado en el pecho y pezón más que por factores psíquicos ligados a la presencia del niño; en el hombre un estímulo similar en dicha localización no tiene ningún efecto. La hipófisis controla la secreción de PRL gracias a un inhibidor, el PIF (factor inhibidor de la prolactina), que se sabe corresponde a la dopamina, que es producida por las células del núcleo arqueado del hipotálamo medio-basal y liberada en la eminencia media, llegando a las células lactotropas, a través del sistema porta hipofisario, y actuando en las mismas a través de receptores específicos. El GABA y la histamina parecen tener, asimismo, una influencia inhibidora de la secreción de PRL; en el caso de la histamina, parece existir un efecto mixto: inhibidor, mediado por receptores H_2; estimulador, por receptores H_1.

Factores estimulantes serían la serotonina; diversos neuropéptidos como el VIP, que actúa directamente sobre las células lactotropas, y encefalinas y endorfinas, que estimulan la secreción actuando a nivel hipotalámico; los estrógenos, que tienen efecto estimulante al inducir aumento del número de células lactotropas, por inhibición del PIF y potenciando la acción del TRH (el TRH es un potente

estimulador de la secreción de PRL). El estrés agudo aumenta la PRL y el estrés crónico la disminuye, en efecto mediado por los glucocorticoides que producen disminución de PRL.

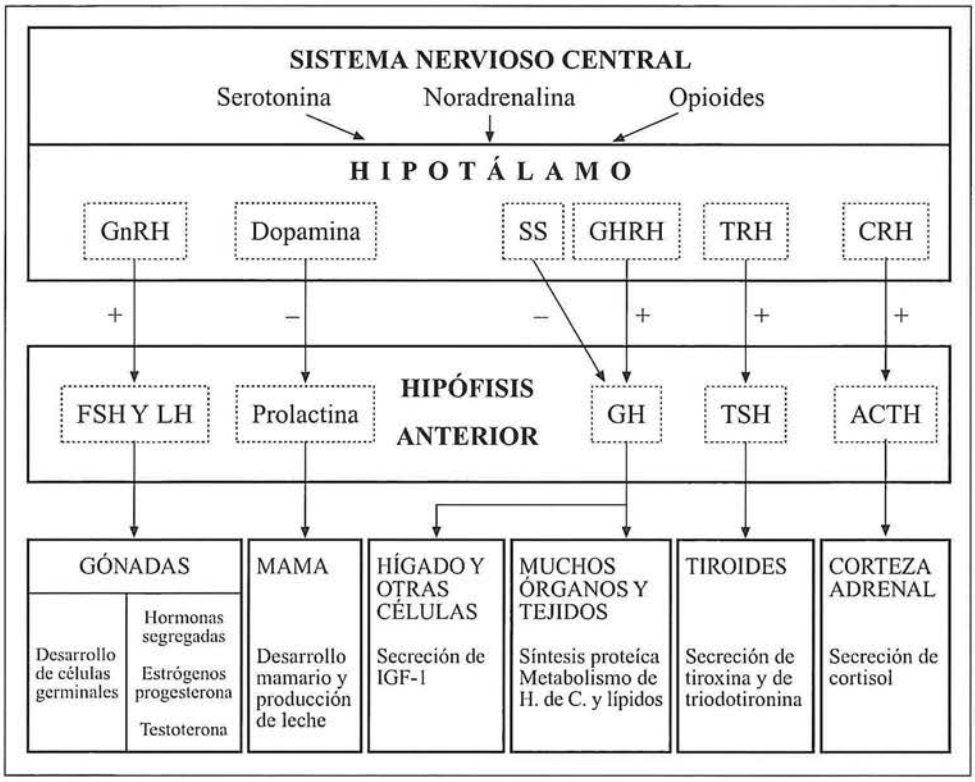


FIGURA 4.2.5. Esquema del sistema neuroendocrino que involucra al hipotálamo y a la adenohipófisis. Las hormonas liberadas de estas dos estructuras regulan el humor, la motivación y el *arousal*. La integridad de la vía neuroendocrina hipotálamo-hipófisis-órgano diana es necesaria para las respuestas adaptativas a los estresores originados tanto fuera como dentro del organismo. IGF-1 = factor de crecimiento insulínico tipo 1 (*Se trata de un polipéptido de 70 aminoácidos que forma parte de un grupo de factores de crecimiento parecidos a la insulina. El IGF-1 es secretado principalmente por el hígado en respuesta a la GH y sus principales tejidos diana son músculos, cartílagos, huesos, hígado, riñones, piel, nervios y pulmones*) (+) = estimulación; (–) = inhibición.

B. Neurohipófisis

La neurohipófisis puede ser considerada en realidad como una formación del SNC tanto desde el punto de vista embriológico como desde el anatómico y

funcional, constituyendo un auténtico reservorio y administrador de hormonas sintetizadas por el hipotálamo.

En efecto, los núcleos de la zona medial supraquiasmática del hipotálamo, supraóptico y paraventricular, proyectan la mayor parte de sus axones a lo largo del tallo hipofisario para terminar en el lóbulo posterior de la hipófisis; algunos terminan en la eminencia media y otros pocos incluso en el III ventrículo donde vierten sus productos. Las hormonas producidas por las neuronas magnocelulares de dichos núcleos, oxitocina (OT) y vasopresina (AVP), son transportadas por los axones de las mismas hasta el citado lóbulo hipofisario, racias a proteínas específicas, las neurofisinas. Ambas hormonas serían depositadas en la neurohipófisis a través de la apertura de canales de Na^+ con activación de los canales de Ca^{2+}.

La AVP y la OT son sintetizadas por núcleos celulares hipotalámicos diferentes. La primera se sintetiza, principalmente, en el núcleo supraóptico en tanto que en el núcleo paraventricular tiene lugar la síntesis de la oxitocina.

Hasta la hipófisis posterior llegan otros axones provenientes del hipotálamo medial y basal que contienen diversas hormonas como TRH, GnRH, CRH, somatostatina, dopamina, encefalina, etc. algunas en relación con la liberación de AVP y otros con influencia sobre la adenohipófisis a través del sistema de vasos cortos portales adenohipofisarios.

Por otro lado, ambas hormonas son sintetizadas, también, en otras zonas, como el núcleo supraquiasmático del hipotálamo, en la amígdala, en bulbo olfatorio y médula espinal incluso en testículo y cuerpo lúteo. En el núcleo supraquiasmático se produce ADH según un ritmo diurno, pero sin que tenga que ver con perturbaciones osmóticas.

En la neurohipófisis se encuentran, aparte de las fibras y terminaciones nerviosas de los tractos anteriormente indicados, gran número de pequeñas células de glía, denominados pituicitos cuya misión parecía en un principio ser exclusivamente de sostén, si bien hoy se les asigna también una participación activa en el proceso de secreción. La liberación de ambas hormonas se produce por un fenómeno de exocitosis.

La estructura de ambas hormonas es muy similar: se trata de nonapéptidos cíclicos por el aminoácido cisteína, diferenciándose en los aminoácidos 3 y 8 (3 = leucina en la OT, fenilalanina en la ADH; 8 = leucina en la OT, arginina en la ADH).

Se sintetizan a partir de una prohormona constituida por la neurofisina, la hormona y un glicopéptido. Se distinguen dos neurofisinas:

- Neurofisina I, estimulada por estrógenos, que transporta la oxitocina.
- Neurofisina II, estimulada por la nicotina, que transporta la AVP.

Una vez liberadas en la sangre circulan separadas de las hormonas correspondientes, desconociéndose qué papel posterior pueden desarrollar.

La OT y la AVP tienen una vida media de unos pocos minutos, siendo inactivadas en los órganos diana, hígado y cerebro.

Vasopresina (Hormona antidiurética)

Tiene una vida media de unos cinco minutos y su inactivación corre a cargo, en su mayor parte, en el riñón y también en el hígado.

Regulación

Su secreción es regulada por numerosos estímulos que podemos resumirlos en tres:

- estímulos osmóticos
- estímulos hemodinámicos
- otros estímulos

1. *Estímulos osmóticos:*
   Vecina a la región denominada AV3V (región anteroventral del 3º ventrículo) y en los núcleos supraópticos existen unas neuronas que tienen por misión detectar cambios en la osmolaridad del plasma, es decir, en la concentración de sodio y otros solutos. Son los osmorreceptores hipotalámicos. Cuando detectan alteraciones en la osmolaridad, incluso tan pequeñas como del 1%, emiten señales activadoras al núcleo supraóptico que liberará AVP. Los estímulos más potentes en este sentido corresponden al sodio y sus solutos; el manitol también es un estímulo importante y otros, como la urea, tienen una acción muy débil. La glucosa no sólo no estimula la liberación de AVP sino que incluso puede suprimirla.

2. *Estímulos hemodinámicos*:
   Dos son los estímulos hemodinámicos que pueden poner en marcha la liberación de ADH:

- disminución del volumen
- descenso de la tensión arterial

En estas circunstancias se activan los barorreceptores (de alta presión) del arco aórtico y del seno carotídeo, y receptores volumétricos (de baja presión) situados en la aurícula izquierda y venas pulmonares. Los estímulos originados en los mismos se transmiten a través del vago y glosofaríngeo y llegan a los núcleos supraóptico y paraventricular que responden incrementando la liberación de AVP. Este sistema precisa de reducciones del volumen sanguíneo entre el 5 y el 10% para activar la AVP.

La disminución del volumen sanguíneo también pone en marcha otro mecanismo contrarregulador: el sistema renina-angiotensina-aldosterona. La angiotensina II parece tener un efecto estimulante directo del hipotálamo con acción liberadora de AVP y producción de sensación de sed; por el contrario el péptido natriurético atrial ejerce un control negativo sobre la AVP además de inhibir el sistema renina-angiotensina.

3. *Otros estímulos*:
- estrés
- hipoglucemia
- dolor
- ejercicio físico
- náuseas, que constituyen un estímulo muy potente
- catecolaminas:
  - la estimulación de los α-receptores inhibe la liberación
  - la estimulación de los receptores β estimula su liberación
- opiáceos: la existencia de distintos receptores para los opioides en el sistema nervioso central puede explicar el hecho de que los opioides tengan efectos unas veces estimulantes y otras veces inhibidores.

Acciones

Las más importantes son la antidiurética y la vasopresora.

1. Acción antidiurética: en el riñón, uniéndose a un receptor específico tipo V2 que funciona por un mecanismo dependiente de AMPc, produce reabsorción de agua libre de solutos en los túbulos distales y colectores, lo que se traduce por aumento de la concentración de la orina.

2. Acción vasopresora: en condiciones basales fisiológicas puede producir vasoconstricción de arterias y arteriolas para lo cual existen receptores específicos

denominados V1, que son calciodependientes. Este sistema resulta muy significativo en el mantenimiento de la tensión arterial en situaciones de deplección de volumen.

3. Otras acciones:

- articipación activa en el proceso del aprendizaje;
- en la consolidación de la memoria y en el proceso del recuerdo: aminopeptidasas localizadas en el sistema límbico e hipotálamo, actuando sobre la AVP, originarían fragmentos con acciones diferenciales en este sentido;
- en el comportamiento: estimula patrones de receptividad sexual y conducta maternal;
- como factor liberador de ACTH, a través de fibras terminales en la eminencia media;
- a nivel hepático: induce glucogenólisis y activa el factor VIII de la coagulación.

Oxitocina

La oxitocina también es producida en neuronas parvocelulares del NPV (región caudal). Desde aquí extiende sus influencias a cerebro (córtex, septum, amígdala e hipocampo), a pedúnculos cerebrales (sustancia negra, rafe dorsal, núcleo parabraquial, tracto solitario, núcleo motor dorsal del vago, núcleo ambiguo, núcleo reticular lateral, entre otros) y finalmente a médula (lámina I del asta dorsal, sustancia gris central e intermedio lateral). En todas estas regiones se encuentran receptores de oxitocina e incluso enzimas que intervienen en su degradación.

Para que la oxitocina pueda actuar en las neuronas cerebrales debe ser fragmentada en péptidos más simples como es la OXT-4-9. Es inactivada por acetilación.

En la glándula mamaria se une a los receptores de las células mioepiteliales que rodean los alvéolos mamarios, por un mecanismo dependiente del calcio, lo que da lugar a la contracción de aquellas células; todo esto se traduce en la eyección láctea. Los receptores mencionados aparecen poco antes del parto y desaparecen con el destete. Se libera en respuesta al estímulo del pezón en la succión de la mama (lactancia).

En el útero, disminuye la actividad de la ATPasa Ca^{2+}/Mg^{2+}, cuya misión consiste en provocar la salida de calcio al espacio extracelular; de esta forma, al facilitarse la entrada de calcio al interior de la célula, se producen las condiciones apropiadas para que tenga lugar la contracción de la célula muscular. En este efecto

también interviene la prostaglandina F2α cuya síntesis es inducida por la oxitocina.

En el parto, y una vez puesto en marcha, aumentan los receptores de oxitocina en el miometrio lo que facilita el período expulsivo.

En el control de la liberación de oxitocina actúan como estimulantes la acetilcolina, la noradrenalina (a través de los receptores α) y los estrógenos; los opiáceos, la noradrenalina (en efecto mediado por los receptores β) y la progesterona, actúan como inhibidores.

Oxitocina y efectos conductuales

Las neuronas parvocelulares reciben diversos estímulos:

- de tipo sensorial: sobre todo olfato, tacto, visión, así como estímulos dolorosos;
- de tipo psíquico: pensamiento o memoria.

La oxitocina producida en respuesta a estos estímulos será conducida por un fenómeno de difusión a diversas áreas cerebrales, configurando un circuito neuroparacrino donde se desencadenarán las sensaciones que determinan la conducta del animal.

Independientemente de los efectos descritos sobre útero y glándula mamaria se han descrito efectos determinantes en ciertas conductas como son:

- instinto maternal
- atracción sexual
- libido
- selección de la pareja
- inhibición de la agresividad
- sensación de sedación (son ansiolíticas) y satisfacción.
- implicación en la conducta alimentaria.

3. GLÁNDULAS SUPRARRENALES

Situadas en el polo craneal de ambos riñones, con una forma, tamaño y situación algo diferentes, tienen una rica vascularización procedente de tres arterias con orígenes diferentes: suprarrenal superior, media e inferior (que proceden de la arteria frénica abdominal, aorta abdominal y renal, respectivamente). El flujo sanguíneo va de la periferia al centro de forma tal que atraviesa la corteza recogiendo los productos de secreción de la misma y pasando a la médula, con lo que se establece comunicación entre aquellos y la medular antes de ser evacuados por la gran vena central, el principal y casi único sistema de drenaje venoso.

En la glándula suprarrenal distinguimos tres partes bien diferenciadas:

- cápsula de tejido conjuntivo
- zona cortical con las capas glomerular (externa), fascicular (media) y reticular (la más interna)
- zona medular, secretora de catecolaminas (ADR y NA).

Las dos zonas tienen un origen embriológico distinto: la cortical es mesodérmica, siendo la primera en aparecer, y la medular es ectodérmica. La cortical viene a representar, aproximadamente, el 90% del total de la glándula. Otra diferencia es que, formando parte ambas del sistema de estrés, tienen una reactividad en el tiempo diferente en situaciones de demanda: la médula responde de forma rápida, en cuestión de segundos, con la secreción de catecolaminas y, en cambio, la cortical se pone en marcha más tardíamente (el cortisol tarda unos treinta minutos aproximadamente en llevar a cabo sus acciones), complementando y completando la respuesta de la anterior.

A. Corteza

La capa glomerular está constituida por células pequeñas que se disponen en forma de conglomerados redondeados entre los que se intercalan tabiques de tejido conjuntivo procedente de la cápsula. En estas células se produce la aldosterona (mineralcorticoide).

La capa fascicular está constituida por células muy ricas en lípidos que le dan un aspecto claro y que se disponen en fascículos o cordones; es la mayor de las tres y sintetiza cortisol (glucocorticoide) y andrógenos.

Finalmente, la capa más interna, la reticular, está formada por células con gránulos de lipofucsina y de carácter eosinófilo que se disponen irregularmente

conformando una especie de red; en ella se sintetizan, sobre todo, andrógenos y cortisol.

Síntesis de los esteroides suprarrenales

Todas las hormonas de la corteza tienen un precursor común: el colesterol, fundamentalmente el procedente de la circulación, si bien las suprarrenales pueden sintetizarlo también. El colesterol es transportado en la sangre unido a diversas lipoproteínas, especialmente las LDL, que llevan alrededor del 65% del mismo. Las células de la corteza presentan en su superficie el receptor específico de las LDL (recordemos que dicho receptor sólo reconoce las apoproteínas E y B100; esta última es la única que forma parte de las LDL). Dicho receptor se une a la LDL formando un complejo receptor-ligando que es ingerido por endocitosis; el receptor es reciclado y puede volver a ser utilizado varias veces más. El colesterol liberado en el plasma será utilizado para la síntesis de las correspondientes hormonas. Las enzimas utilizadas en este proceso son citocromo P450 monooxigenasas.

El primer paso de la síntesis de los esteroides suprarrenales consiste en la formación de la pregnenolona, a partir del colesterol y por la acción de la enzima desmolasa. Este es un proceso que tiene lugar en la mitocondria, pero a partir de aquí se desarrolla en el citoplasma, aunque el camino será distinto para cada una de las tres hormonas básicas, según la capa que consideremos. Ello en razón de la distinta dotación de enzimas de cada una: así, la capa glomerular carece de actividad enzimática 17α-hidroxilasa; las otras dos capas carecen o tienen mucha menor actividad de la enzima 3β-hidroxiesteroide-deshidrogenasa (3-HSD), esencial para la síntesis de aldosterona; la reticular tiene esta enzima pero en menor cantidad y carece de 11-hidroxilasa; la fascicular no tiene actividad dehidroepiandrosterona-sulfotransferasa.

Una vez formados los corticoides son liberados a la circulación, siendo el cortisol el que se segrega en mayor cantidad a diario, con gran diferencia respecto a las otras dos; la aldosterona es la que se segrega en menor cuantía.

La circulación sanguínea del cortisol tiene lugar bajo dos formas:

- Libre (menos del 5%). Representa la forma activa que actúa directamente en los diferentes órganos y tejidos. En esta forma puede atravesar el glomérulo renal y ser eliminado en la orina. Esto se observa, fundamentalmente, cuando existe hiperfunción suprarrenal.
- Ligado a proteínas, que supone alrededor del 90% del cortisol:

– A transcortina (CBG), que une alrededor del 80% de cortisol. Esta proteína fijadora de cortisol, que es una α-globulina sintetizada y metabolizada en el hígado, se caracteriza por su alta afinidad y baja capacidad. Algunas hormonas como los estrógenos pueden aumentar su síntesis; en condiciones fisiológicas tiene lugar durante el embarazo, lo que supone un incremento del cortisol circulante aunque sin efectos clínicos puesto que no es activo unido a proteínas. En sangre se puede encontrar un análogo del cortisol, la cortisona, que se forma por acción de una enzima, la 11β-deshidrogenasa, existente sobre todo en el hígado donde actúa en los dos sentidos, es decir, de cortisol a cortisona y viceversa.

– A albúmina. Esta proteína tiene poca afinidad pero gran capacidad; la cantidad de cortisol transportado de esta forma representa un 10-15%.

• La aldosterona circula también unida a la albúmina y a la transcortina, en mayor proporción a la primera (40%). Se disocia con gran facilidad de estas proteínas.

• Los andrógenos son ligados básicamente por la albúmina.

Metabolismo

Los glucocorticoides suprarrenales son metabolizados e inactivados a nivel hepático. La inactivación consiste en la reducción del doble enlace del anillo A y la hidroxilación del grupo C3 y C11. Posteriormente se conjuga con el ácido glucurónico y sulfato para formar derivados solubles que puedan ser eliminados por la orina.

La aldosterona también sufre un proceso de reducción del anillo A y conjugación con el ácido glucurónico. Los principales metabolitos son: tetrahidroaldosterona-gluconato y el glucuronato C-18 de aldosterona.

Respecto a los andrógenos, en la orina se puede encontrar el DHEA-S (dehidroepiandrosterona sulfato) que se forma en el hígado, suprarrenal y riñón.

Regulación de la síntesis y liberación de hormonas suprarrenales

1) Glucocorticoides

La síntesis y secreción de cortisol se encuentra bajo la dependencia de la ACTH, hormona hipofisaria que procede de una molécula de mayor tamaño, la POMC (proopiomelanocortina), la cual al fragmentarse da lugar a tres péptidos iniciales: ACTH, β-lipotropina y fragmento N-terminal.

Sabemos que la ACTH es un péptido de 39 aa y que se sintetiza y almacena en las células corticotropas basófilas de la hipófisis anterior, que representan alrededor del 15% de las células de la adenohipófisis. Para su acción biológica es suficiente el fragmento N-terminal con 18 aa.

La liberación de la misma se encuentra bajo la dependencia de la hormona hipotalámica CRH aunque otros factores pueden intervenir en este sentido como el estrés (intervención quirúrgica, traumatismo, hipoglucemia, infección, estrés emocional, etc.), la concentración del cortisol en plasma y el ciclo sueño-vigilia.

La concentración de ACTH varía a lo largo del día ya que su secreción se lleva a cabo en forma de pulsos, comenzando varias horas después de iniciado el sueño, siendo máximo antes de despertar y en la primera hora de la vigilia y disminuyendo, por la noche, antes de dormir. Este perfil de secreción es similar en el hombre y la mujer.

La alimentación también puede incrementar la secreción de ACTH, y la derivada del estrés puede alterar, lógicamente, el ritmo circadiano.

Diversos neurotransmisores y péptidos estimulan o inhiben el eje CRH-ACTH:

- Son estimulantes: a) serotonina; b) acetilcolina; c) vasopresina; d) AII; e) colecistocinina
- Son inhibidores: a) β-endorfinas; b) encefalinas

La inhibición de la secreción de ACTH por los glucocorticoides tiene lugar en dos fases: 1) fase temprana, que ocurre rápidamente en relación con la concentración de glucocorticoides: el aumento de la concentración de glucocorticoides es seguida por la disminución de la secreción de ACTH; y 2) fase tardía, que ocurre por inhibición en la síntesis de POMC.

La vida media biológica de la ACTH es muy corta, así como su acción, de forma que, una vez liberada, se incrementa en pocos minutos la concentración de glucocorticoides.

La ACTH se une a su receptor de membrana, en la célula corticotropa, lo que da lugar a la activación de la adenilciclasa que, actuando sobre el ATP, origina AMP-cíclico que constituye el segundo mensajero intracelular y que activa la enzima proteincinasa A, que pone en marcha una serie de reacciones:

- transferencia del terminal fosfato del ATP a la proteína que transforma colesterol esterificado en colesterol;

- facilitación de la unión del colesterol a la enzima desmolasa, a nivel mitocondrial, con la correspondiente formación de la pregnenolona;
- incremento de la síntesis de enzimas (11, 17, 21 hidroxilasa y de la 3-HSD) esenciales para el posterior procesamiento de la pregnenolona aun cuando esto parece suceder cuando el estímulo de ACTH es prolongado.

2) Mineralocorticoides (aldosterona)

La síntesis y liberación de aldosterona está regulada por tres mecanismos: a) sistema renina-angiotensina; b) potasio; y c) ACTH.

A) Sistema renina-angiotensina. Este sistema constituye el principal mecanismo de que dispone el organismo para el control del volumen de líquido extracelular. Deficiencias en este volumen determinan la liberación, por parte del aparato yuxtaglomerular del riñón, de renina que, actuando sobre el angiotensinógeno, origina angiotensina I que, a su vez, se transforma, gracias a la ECA (enzima convertidora de angiotensina), en angiotensina II que actúa liberando aldosterona, con la consiguiente retención de sodio. Las células de la corteza suprarrenal disponen de receptores para la angiotensina II, lógicamente mucho más abundantes en la capa glomerular. Al unirse al receptor y a través de la activación de la fosfolipasa C, se forman 1,2 DG (diacilglicerol), que activa la proteincinasa, e IP3 (inositoltrifosfato) que libera Ca^{2+} de los depósitos, lo que va a facilitar la acción de dicha enzima.

B) Potasio. Es un potente regulador de la secreción de aldosterona. Pequeños incrementos en la concentración de potasio aumentan la secreción de aldosterona; descensos mínimos tienen el efecto contrario. Aunque no se conoce bien el mecanismo de acción, se piensa que estimula la conversión de colesterol en pregnenolona, si bien se ha señalado también que pudiera actuar sensibilizando el receptor de la angiotensina II.

C) ACTH. Tiene, en realidad, poco valor como factor estimulante de la secreción de aldosterona aunque sí parece tener importancia para su secreción adecuada y óptima.

D) Otros factores. En la regulación de esta hormona intervienen otros factores estimulantes e inhibidores:

- Estimulantes: a) serotonina; b) glucoproteína hipofisaria; c) opiáceos (β–endorfina); d) sodio (su disminución produce la liberación de la renina y, por consiguiente, de aldosterona); e) prostaglandinas (a través de la estimulación de

la secreción de renina); y f) sistema nervioso simpático y agonistas β-adrenérgicos, que intervendrían regulando la liberación de renina.

- Inhibidores: dopamina y factor natriurético auricular.

3) Andrógenos

La secreción de andrógenos suprarrenales es regulada por la ACTH; por el contrario, las gonadotropinas no parecen ejercer ningún control. Se piensa también que existe un factor hipofisario específico que adquiere especial importancia en la pubertad.

Otro hecho a considerar es que en la capa reticular existen sobre todo dos enzimas: la 17-hidroxilasa y la 17-20 liasa, pero en cambio no se detecta 11-hidroxilasa. Esto facilita, lógicamente, la producción de andrógenos.

Acciones fisiológicas de las hormonas suprarrenales

A. Glucocorticoides

Son numerosas las acciones de los glucocorticoides, pero vamos a considerar únicamente las más importantes, que son las que inciden sobre el metabolismo y el sistema inmune.

1) Sobre el metabolismo:

A. Hidrocarbonado:

1) El cortisol es una hormona hiperglucemiante. Esta acción se consigue activando la gluconeogénesis a través de diversos mecanismos:

a) Por activación, en el hígado, de diversas enzimas que intervienen en la transformación del ácido pirúvico en glucosa.

b) A través de la alanina, procedente de la desaminación de aminoácidos, provenientes, a su vez, del hipercatabolismo proteíco periférico; en el hígado dicho aminoácido es utilizado para la producción de glucosa.

c) Utilizando los ácidos grasos libres y el glicerol procedente de las grasas (lipólisis del cortisol).

d) Disminuyendo la fijación de la insulina al receptor (lo que tiene lugar en todos los órganos menos en el cerebro, corazón, hígado y glóbulos rojos); de esta forma reduce la captación de glucosa por los tejidos y se incrementa la glucemia.

2) Finalmente, la acción del cortisol conlleva el incremento de la síntesis de glucógeno.

B. Lipídico

El cortisol tiene una acción indirecta de tipo lipolítico sobre el tejido adiposo, mediada por la adrenalina y la GH (que activan la lipasa celular) cuyo resultado es el aumento de los ácidos grasos libres y glicerol que son utilizados, como indicábamos antes, por el hígado para producir glucosa.

C. Proteico

A nivel del músculo (a excepción del cardíaco) y tejidos periféricos, el cortisol induce hipercatabolismo proteico, que se traduce por el aumento de aminoácidos que son utilizados en el hígado para la gluconeogénesis y la síntesis de enzimas, como las que intervienen en la síntesis de glucosa a partir del ácido pirúvico. Como consecuencia de estas alteraciones del metabolismo proteico pueden ocurrir alteraciones patológicas en el sistema muscular (miopatía y disminución de la masa muscular), o en los huesos (osteoporosis por reducción de la matriz proteica y pérdida posterior de calcio).

2) Acción antiinflamatoria

La acción antiinflamatoria de los GC es compleja y depende de su efecto sobre diversos factores humorales y celulares. Posiblemente, la acción más importante de los GC en la inflamación es su capacidad para inhibir la movilización o el reclutamiento de neutrófilos y monocitos/macrófagos en el área inflamada. Esto ocurre porque los GC inhiben o bloquean los efectos del factor inhibidor de la migración de los macrófagos (MIF) procedente de los linfocitos activados, permitiendo de esta manera la migración de los macrófagos e impidiendo su acumulación en la zona inflamatoria. Asimismo, los GC inhiben la producción del factor activador de plasminógeno (PAF), liberados también por los linfocitos activados. Esta enzima convierte el plasminógeno en plasmina o fibrinolisina, produciendo una hidrólisis de la fibrina y posiblemente de otras proteínas, con lo que facilitan la entrada de los leucocitos al área inflamada.

Por otra parte, los GC interfieren en la unión de los factores quimiotácticos con la célula (por ejemplo, neutrófilos). También inhiben la unión del anticuerpo o el complemento con la célula diana y al receptor Fc para Igs. Estos receptores están en la superficie celular de linfocitos, monocitos-macrófagos y otras células.

La inhibición de la formación de prostaglandinas (PGs) y leucotrienos (LTs) y de la liberación de histamina viene a completar la acción antiinflamatoria de los GC. El efecto inhibidor de PGs y de LTs es el resultado de la inhibición de la enzima fosfolipasa A2 a través de la estimulación de la síntesis de una proteína inhibidora de dicha enzima. La fosfolipasa A2 actúa sobre los fosfolípidos de la membrana celular para liberar ácido araquidónico del que, por acción de la ciclooxigenasa y de la lipooxigenasa, se forman las PGs y los LTs.

3) Sobre el sistema inmune

A. Sobre los linfocitos:

Los GC: a) inducen la lísis de los linfocitos a través de la síntesis de endonucleasas que fragmentan el DNA; esto se traduce por una disminución de dichas células; conocida es la reducción de las células NK, tipo especial de linfocitos; b) inhiben la producción de linfocinas producidas por los linfocitos T activados (IL-1 e IL-2) que son necesarias para el desarrollo de linfocitos T e interferón (que actúa sobre macrófagos y células NK); y c) inducen un incremento de la expresión del receptor IL-1 (IL-1R) en los linfocitos B, pero no del receptor para TNF. De esta manera los GC actúan como activadores de linfocitos B. Este efecto en apariencia contradictorio con la propiedad inmunosupresora de los esteroides tiene su razón de ser al favorecer la inmunidad humoral a costa de la celular, lo cual contribuye a la disminución de la inflamación.

B. Sobre el sistema mononuclear-fagocítico:

Una primera acción es la de inhibir la liberación de los monocitos por la médula ósea, con disminución de la capacidad de fagocitosis; el efecto más importante es, no obstante, la inhibición de la secreción de IL-1 por los macrófagos, con lo que disminuye la producción de linfocitos cuando se produce un estímulo antigénico (otros efectos, en capítulo sobre psiconeuroinmunología).

En resumen, los efectos inmunosupresores de los GC son el resultado de: a) la linfocitopenia, a expensas principalmente de los linfocitos T, por redistribución de los mismos; b) la interferencia en la interacción IgG y/o complemento-célula diana por alterar el receptor celular de superficie; c) la inhibición de la liberación y/o producción de linfocinas necesarias para el reclutamiento de las células involucradas en la reacción inflamatoria (MIF y PAF); d) la inhibición de la quimiotaxis de los neutrófilos y de los monocitos-macrófagos; y e) de la

interferencia de las interacciones entre linfocito/monocito-macrófago, que impide la activación de los últimos.

4) Otras acciones

1. Sobre el aparato cardiovascular

La ausencia de glucocorticoides se traduce desde el punto de vista cardiovascular por la alteración de las proteínas contráctiles y el consiguiente deterioro de la función miocárdica; asimismo contribuye al mantenimiento de la presión arterial: a) potenciando el efecto de las catecolaminas (incremento de la presión) en efecto mediado por la acción mineralcorticoide de los GC, con la consiguiente retención de sal, lo que sensibiliza a los vasos a la acción de agentes vasoactivos presores como las catecolaminas y la AII; b) disminuyendo la síntesis de PGI-2 (que tiene efecto vasodilatador e hipotensor).

2. Sobre el aparato digestivo

Incremento del flujo sanguíneo de la mucosa, aumento de la secreción y disminución de la proliferación del epitelio gástrico.

3. Sobre el sistema óseo

Conocido es el efecto osteoporótico de los glucocorticoides, manifestación del hipercatabolismo proteico.

4. Sobre el metabolismo del agua

Suprimen la secreción de vasopresina, lo que facilita la excreción de agua libre; así mismo, parece que actúan directamente sobre el túbulo renal, alterando su permeabilidad al agua y al sodio.

5. Sobre los electrolitos

El cortisol tiene propiedades mineralocorticoides débiles.

6. En los tejidos

Los GC inhiben el desarrollo de los fibroblastos, disminuyendo los mucopolisacáridos.

B. Mineralocorticoides

La aldosterona actúa en el riñón, intestino y glándulas salivales y sudoríparas. En el riñón aumenta la reabsorción de sodio por el túbulo renal, lo que conlleva el correspondiente ajuste en el volumen extracelular; mantiene los niveles de potasio en sangre gracias a la excreción del mismo por los túbulos colectores corticales; finalmente favorece la excreción de H^+, amonio y magnesio en el túbulo contorneado distal.

C. Andrógenos

Los principales andrógenos producidos por la capa reticular suprarrenal son la dehidroepiandrosterona (DHEA), el sulfato de DHEA y la androstenodiona, siendo los dos primeros los que se producen en mayor cantidad. En el hombre aproximadamente el 5% de la androstenodiona se transforma en testosterona; en la mujer es la única fuente de testosterona que es responsable, en la pubertad femenina, de la aparición de los caracteres sexuales secundarios.

B. Médula

La médula adrenal viene a representar aproximadamente un 10% del volumen total de la glándula suprarrenal. Tiene un origen embriológico común con los ganglios simpáticos por lo que viene a ser considerada como parte de la unidad morfofuncional del sistema nervioso simpático.

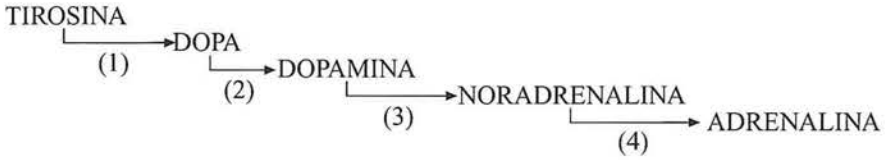
Está inervada por los nervios esplácnicos que aportan fibras simpáticas que utilizan la acetilcolina como neurotransmisor. Es la zona de la suprarrenal en que se sintetizan y segregan las catecolaminas: adrenalina, noradrenalina y dopamina. Las células de la médula, también llamadas células cromafines, forman redes y nidos celulares entre los que se encuentran vasos, nervios y tejido conjuntivo. Reciben dicha denominación porque en presencia de sales de cromo la noradrenalina contenida en su interior se reduce y da a la célula un aspecto pardo; las células, pues, que contienen fundamentalmente adrenalina no sufren alteración alguna conservando un aspecto claro. Las catecolaminas elaboradas se almacenan en las denominadas vesículas cromafines, situadas en la parte de la célula próxima a los vasos sanguíneos, donde además de éstas se pueden encontrar proteínas (sobre todo cromograninas), péptidos opioides, enzimas, especialmente la dopamina-β-hidroxilasa, que es necesaria para la síntesis de noradrenalina, y lípidos.

Las catecolaminas contenidas en las células cromafines son: la adrenalina (la mayor parte), la noradrenalina y, en muy pequeña cantidad, la dopamina. Ya hemos indicado la existencia de dos tipos de células: las que contienen adrenalina y las que contienen noradrenalina.

Síntesis de las catecolaminas

La síntesis de las catecolaminas se lleva a cabo en el citoplasma hasta la fase de dopamina, la cual por un proceso activo tiene que penetrar en las vesículas cromafines para completar la síntesis de noradrenalina y adrenalina. Este proceso parte de la tirosina procedente de la dieta o de la transformación de la fenilalanina en el hígado. La tirosina hidroxilasa es la enzima sobre la que inciden los mecanismos de regulación. Así, todo exceso de NA sintetizada ejerce una acción inhibidora en la etapa controlada por esta enzima con lo que disminuye de esta manera la síntesis del neurotransmisor (mecanismo de retrocontrol negativo).

El cortisol induce la síntesis de la enzima PNMT, lo que incrementa la síntesis de adrenalina. Si tenemos en cuenta, como indicamos más arriba, que el flujo sanguíneo es centrípeto y que recoge los productos de secreción de la cortical (entre ellos el cortisol) antes de pasar por la medular, podemos entender por qué la adrenalina supone alrededor del 80% de las catecolaminas sintetizadas en la medular.



Vía de síntesis de las catecolaminas. (1) = Tirosina hidroxilasa (2) = DOPA descarboxila (3) = Dopamina-β-hidroxilasa. (4) = Feniletanolamina-N-metil-transferasa (PNMT)

La liberación de acetilcolina despolariza las células cromafines aumentando su permeabilidad primero a los iones sodio; la despolarización que esto conlleva produce un flujo de entrada de iones calcio que modifica las cualidades físicoquímicas de la membrana, permitiendo su unión con las vesículas. La liberación de las catecolaminas se produce por un fenómeno de exocitosis.

Una vez liberadas las catecolaminas actúan sobre los receptores específicos y a continuación son inactivadas rápidamente. En líneas generales la inactivación de las catecolaminas tiene lugar por tres mecanismos: a) por simple difusión; b) por acción enzimática; y d) por recaptación por las terminaciones presinápticas.

Las catecolaminas liberadas por la suprarrenal son inactivas por mecanismo enzimático, reacciones que tienen lugar fundamentalmente en el hígado.

Receptores de las catecolaminas
(ver otros detalles en el capítulo de neurorreceptores)

Como otros neurotransmisores las catecolaminas actúan a nivel celular gracias a la presencia de receptores específicos para los mismos. Es clásica la división de los mismos en receptores α y receptores β: los receptores α en principio se asociaron con respuestas excitatorias sobre la fibra muscular lisa; los receptores β al efecto contrario, es decir, inhibición y por lo tanto relajación. Sin embargo, en realidad, algunas funciones a son excitatorias y otras inhibidoras; de igual forma ocurre con los βreceptores. De esta forma el efecto de excitación o inhibición dependería de la afinidad de la catecolamina por los receptores de los órganos efectores. La noradrenalina tendría una acción predominantemente alfa mientras que la adrenalina actuaría sobre los dos tipos de receptores aproximadamente por igual. Ambos tipos de receptores se subdividen, a su vez, en receptores α_1 y α_2 y en β_1 y β_2.

Receptores α_1 y α_2

Los receptores a1 son los que median el efecto excitatorio: por ejemplo, vasoconstricción, contracción de los esfínteres del aparato digestivo, etc. Los α_2 localizados preferentemente en la vertiente presináptica son inhibidores de la liberación de catecolaminas (constituye en realidad un mecanismo de control de la liberación a corto plazo). Una excepción a esto lo constituyen los receptores α_2 del sistema nervioso central que, por ejemplo, median el tono simpático.

Receptores β_1 y β_2

Los receptores β_1 median los efectos a nivel del corazón; también son activados en la lipólisis. Los receptores β_2 suelen mediar respuestas inhibidoras o de relajación. La adrenalina muestra la misma afinidad por ambos, en tanto que la noradrenalina muestra mayor afinidad por los β_1 .

Estos receptores se localizan en el exterior de la membrana celular pero unidos a una proteína que atraviesa la membrana. La unión del transmisor con el receptor introduce cambios en la estructura de dicha proteína lo que se traduce por efectos que dependerá del órgano afectado: 1) En unos casos, dicha alteración modifica la permeabilidad de la membrana celular actuando sobre los canales iónicos (de sodio

o de calcio), abriéndolos o cerrándolos. En las células musculares lisas la apertura de dichos canales de calcio produce su contracción. 2) En otros casos, se produce la activación de una enzima fijada a la proteína receptora. Es el caso de la adenilciclasa que induce la formación de AMPc (segundo mensajero) que iniciará las actividades propias de la célula del órgano en cuestión.

Las catecolaminas liberadas por la suprarrenal tienen los mismos efectos que los resultantes de la activación del sistema simpático. No obstante, ambos sistemas presentan una diferencia básica que consiste en la distinta duración de su efecto: la estimulación simpática se extingue con rapidez una vez cesado el estímulo; sin embargo, en el caso de la suprarrenal, al tratarse de hormonas circulantes, su efecto dura el tiempo preciso hasta que son metabolizadas, lo que prolonga la duración de la acción entre uno o dos minutos después de cesar el estímulo (cinco y diez veces más que en el primer caso).

Acciones diferenciales entre adrenalina y noradrenalina

Las acciones de adrenalina (ADR) y noradrenalina (NA) son en líneas generales muy similares; sin embargo, existen en determinados aparatos, como el cardiovascular o el músculo esquelético, diferencias significativas que merece la pena consignar:

a) A nivel vascular la NA aumenta la resistencia periférica total, por vasoconstricción, lo que se traduce en incremento tanto de la presión sistólica como de la diastólica; por ello se incrementa la presión arterial media. La adrenalina disminuye la resistencia periférica total, aumentando la presión arterial sistólica pero disminuyendo la diastólica con lo que la presión arterial media apenas se modifica.
b) En el músculo esquelético, la noradrenalina no modifica el flujo sanguíneo, mientras que sí lo hace, en sentido positivo, la adrenalina.

Respecto al resto de las acciones de las catecolaminas serán tratadas con mayor detalle en el capítulo correspondiente al sistema nervioso vegetativo.

Significado funcional de la médula adrenal

Realmente en condiciones normales la médula suprarrenal no es imprescindible para la vida, lo cual es lógico si tenemos en cuenta que el sistema nervioso simpático, que utiliza los mismos transmisores y tiene una amplia distribución por todos los órganos de la economía, es suficiente para mantener la homeostasis. El

problema surge en aquellas situaciones que requieren ajustes rápidos y urgentes de la homeostasis que, de no ser así, pondrían en peligro la integridad del organismo e incluso la propia vida. Estas situaciones son las que configuran el estrés, cualquiera que sea su origen: emocional, por exposición al frío, ejercicio muscular intenso, hipoglucemia, traumatismos, etc. Uno de los estímulos más importantes de activación de catecolaminas adrenomedulares es precisamente la hipoglucemia, la cual pone en marcha los centros del sistema nervioso central reguladores de la homeostasis – hipotálamo – que a su vez activan los mecanismos apropiados: glucogenolisis, neoglucogénesis, etc.

Como más adelante será tratado, cuando este sistema mantiene su actividad durante un tiempo puede volverse en contra del propio organismo y constituir un elemento patógeno.

Finalmente en la médula suprarrenal se segregan otras hormonas, tales como la met- y leu-encefalina que se sintetizan a partir de la proencefalina, en lugar de la POMC. Estos péptidos también se liberan, junto a las catecolaminas, en el proceso de estrés. Las células médulo-adrenales poseen receptores opioides que al ser estimulados disminuyen la respuesta de los receptores de acetilcolina por lo que actuarían como mecanismo de regulación de las catecolaminas.

La glándula suprarrenal es un órgano esencial en la respuesta de estrés como parte del eje HPA y del sistema simpatoadrenal. El estrés crónico normalmente incrementa su peso pero no se sabe hasta qué punto se debe a hiperplasia o hipertrofia y si estos cambios son específicos de alguna región de la misma. Un estudio reciente de Ulrich-Lai, YM et al. (2006) con ratas muestra que el estrés intermitente crónico produjo la hiperplasia de la zona exterior de la capa fasciculada, la hipertrofia de la zona interna de la capa fasciculada y de la médula adrenal y una disminución del tamaño celular en la capa glomerular. Estas alteraciones se asociaron con una respuesta máxima al ACTH.

Regulación del eje HPA

El eje HPA es regulado por tres factores principales: el estrés, el ritmo circadiano y un mecanismo de *feedback* (retroacción) negativo. El primero será tratado en el capítulo 12 (Respuestas al estrés).

A. Mecanismo de retroacción o *feedback*. Las hormonas de la adenohipófisis, liberadas a la circulación general, llegan a los tejidos diana cuya estimulación conduce a un aumento de secreción de las hormonas por ellos producidos. Estas hormonas, además de propiciar acciones en los correspondientes órganos,

actúan sobre hipotálamo e hipófisis que se constituyen, a su vez, en órganos diana de las hormonas de los órganos periféricos. Se reconocen tres mecanismos de control por *feedback* de la secreción de las hormonas hipofisotropas e hipofisarias: a) sistema de bucle largo; b) sistema de bucle corto; y c) sistema de autoinhibición. El sistema de bucle largo lo llevan a cabo las hormonas procedentes de los órganos diana periféricos sobre la hipófisis, el hipotálamo, o incluso sobre los centros cerebrales superiores. El mecanismo de bucle corto obedece a la acción de las hormonas hipofisarias sobre el hipotálamo como consecuencia del flujo retrógado de la sangre del sistema portal. Finalmente, las hormonas hipofisarias pueden actuar sobre las células que las originan para inhibir su propia secreción (autoinhibición).

B. Ritmo circadiano. Como tal entendemos un ritmo de 24 horas en una función orgánica, que persiste tanto en condiciones de luz continua como de oscuridad. La mayoría de las funciones orgánicas presentan esta periodicidad. Las secreciones de ACTH, CRH y cortisol están sometidas a un ritmo circadiano, de tal forma que la concentración de cortisol en plasma aumenta por la mañana y declina por la tarde y noche; el máximo de secreción parece coincidir con el inicio de la fase de actividad.

Existen muchos datos que indican que el hipocampo puede inhibir la actividad basal y la secreción pico circadiana del eje HPA, así como el inicio y terminación de la respuesta de estrés. Estudios de lesión e implante de hipocampo indican que esta estructura regula la actividad adrenocortical a nivel del hipotálamo a través de la secreción de secretagogos de ACTH. El hipocampo presenta un alto contenido en receptores de corticosteroides tipo I y tipo II; a través de los primeros parece regular la actividad basal, aunque es posible que esta acción la controle el hipocampo, al menos en parte, inhibiendo la vasopresina. El ritmo circadiano o la secreción inducida por estrés estarían mediadas por los receptores tipo II.

Otros factores que se han implicado en la regulación del eje HPA son las catecolaminas y la interleucina 1β (IL-1β). La NA estimula el eje HPA vía receptores adrenérgicos α y β, principalmente a nivel suprahipofisario, mientras que la adrenalina lo lleva a cabo a través de receptores adrenérgicos α y β de localización central e hipofisaria. Finalmente, la IL-1β estimula la actividad del eje HPA a nivel de la adenohipófisis, acción que depende de la regulación inhibidora de los glucocorticoides.

Estudios recientes realizados con monos Rhesus hembras (Gust, DA et al., 2000) sugieren que la actividad del eje HPA se altera con la edad y que esta diferencia se exacerba en situaciones de estrés social.

CAPÍTULO 5

TRONCO CEREBRAL

En el tronco cerebral, zona que comunica el encéfalo con la médula espinal, hay que distinguir tres regiones que, siguiendo un orden rostro-caudal, son:

- mesencéfalo
- protuberancia
- bulbo raquídeo

En su conjunto, contiene: a) numerosos centros, de gran importancia para el control de sistemas básicos como el aparato respiratorio, cardiovascular, gastrointestinal, del equilibrio postural y motor; b) tractos de fibras ascendentes y descendentes que trasmiten señales, tanto sensitivas como motoras procedentes de la corteza cerebral, por un lado, y de la médula espinal, por otro; y c) la formación reticular.

El tronco cerebral también constituye un elemento de unión entre el cerebelo y el cerebro.

I) Mesencéfalo

Está constituido por: a) los dos pedúnculos cerebrales que forman la mayor parte y son de localización anterior; b) el tectum (techo), de localización posterior, y c) el acueducto cerebral.

A) Pedúnculos cerebrales

En el pedúnculo encontramos las siguientes estructuras:

1. Fascículo corticoespinal y corticopontino.
2. Sustancia negra (relacionada como sabemos con el sistema extrapiramidal).
3. Tegmento, constituido, a su vez, por:

- lemnisco interno: fibras somatosensitivas en camino hacia el tálamo;
- fascículo longitudinal interno: fibras que conectan muchos de los núcleos del tronco entre sí y con el diencéfalo;
- núcleo rojo, en conexión funcional con los ganglios basales y el cerebelo para la coordinación motora; a través de este núcleo el cerebelo conecta también con tálamo y cerebro;
- núcleos de los nervios craneales que controlan movimientos oculares :

  – Oculomotor (III). Es un núcleo exclusivamente motor. Recibe fibras aferentes procedentes de la corteza (haz corticonuclear), del tubérculo cuadrigémino superior (información de la corteza visual) y, por último, de los núcleos de los pares IV, VI y VIII. Inerva los siguientes músculos extrínsecos del ojo: elevador del párpado superior, recto superior, recto interno y oblicuo menor. También forma parte de este nervio el núcleo parasimpático accesorio (N. de Edinger-Westphal) que inerva el esfínter de la pupila (que produce miosis) y el músculo ciliar (acomodación).

  – Troclear (IV) o patético. Es únicamente motor. Recibe fibras corticonucleares de los hemisferios cerebrales y de la corteza visual a través de los tubérculos cuadrigéminos superiores y a través del fascículo longitudinal medial de los pares craneales III, IV y VIII. Inerva única y exclusivamente el músculo oblicuo mayor del ojo.

4. Sustancia gris periacueductal: núcleos difusos que rodean el acueducto y que están relacionados con la nocicepción.
5. Formación reticular (que consideraremos más adelante).

B) *Tectum* (techo)

En el *tectum* hay que distinguir las siguientes estructuras:

1. Tubérculos cuadrigéminos:

- superiores: que intervienen para originar movimientos oculares e incluso del tronco en respuesta a estímulos visuales súbitos;
- inferiores: constituyen una zona de relevo de estímulos auditivos de oídos a cerebro; ante señales auditivas se originan reacciones de tipo motor como son el giro de la cabeza o del cuerpo.

2. Pedúnculos cerebelosos superiores: zonas de conexión entre cerebelo y encéfalo.

3. En el mesencéfalo también se ubica el núcleo mesencefálico del V par en relación con la propiocepción de músculos faciales y mandibulares.

II) Protuberancia o puente

Dividida en dos porciones: ventral y dorsal o tegmental.

A) Porción ventral:

En esta zona se sitúan:

1. El haz corticoespinal que atraviesa esta porción de la protuberancia
2. El haz corticopontino que termina en diversos núcleos, los llamados núcleos pontinos cuyas fibras van a originar los pedúnculos cerebelosos medios.

B) Porción tegmental

Formada por las siguientes estructuras fundamentales:

1. Lemnisco medial
2. Fascículo longitudinal interno
3. Formación reticular
4. Núcleos de los siguientes pares craneales:

- Trigémino (V): es un nervio mixto. La parte motora, que es la principal, inerva los músculos masticatorios. La parte sensitiva recoge la sensibilidad cutánea y propioceptiva de piel, músculos y articulaciones de boca y cara, así como la sensibilidad de los dientes.
- Motor ocular externo (VI): sólo motor, que inerva el músculo recto lateral.
- Facial (VII), que es mixto. Inerva los músculos implicados en la expresión facial y recoge la sensibilidad gustativa de los 2/3 anteriores de la lengua. También lo integran los núcleos parasimpáticos: salival superior, con destino a glándulas salivales (sublingual y submandibular) y glándulas nasales y palatinas y núcleo lagrimal. Ambos reciben fibras procedentes del hipotálamo. Un hecho a reseñar es que el núcleo salival superior contacta asimismo con el núcleo del tracto solitario, con lo que recibe información del gusto procedente de la boca. Por otro lado, el núcleo lagrimal también recibe aferencias sensitivas del trigémino (lagrimeo reflejo secundario a una irritación corneal o conjuntival).
- Vestibulococlear (VIII), exclusivamente sensorial. Transmite información aferente del oído (auditiva y del equilibrio), interviniendo también en los reflejos posturales y orientación de la cabeza en el espacio.

III) Bulbo raquídeo

Está constituido, esencialmente, por las siguientes estructuras:

1. Fibras corticoespinales, las mismas que atraviesan el mesencéfalo y la protuberancia y que se dirigen a médula espinal para controlar la contracción muscular. En el bulbo ocupan la zona conocida como pirámides (cuyo aspecto morfológico es el de columnas longitudinales de situación anterior).

2. Núcleo olivar inferior: recibe aferencias de los ganglios basales y médula espinal, y en menor grado de la corteza motora, proyectando sus eferencias, a través de los pedúnculos cerebelosos inferiores, a cerebelo.

3. Lemniscos mediales, que son fibras que se originan en los núcleos *gracillis* y *cuneatus*, atraviesan la protuberancia y el mesencéfalo, conduciendo aferencias sensitivas de médula a tálamo. Dichos núcleos reciben señales sensitivas de la columna dorsal de la médula espinal.

4. Núcleos de los pares craneales IX, X, XI y XII:

- Glosofaríngeo (IX), que es un nervio mixto: la parte motora inerva los músculos faríngeos superiores (esenciales para la deglución). La rama sensitiva recoge la sensibilidad general y del gusto de la mucosa faríngea y el tercio posterior de la lengua. También consta de un núcleo parasimpático que se denomina salival inferior, destinado a la glándula parótida.
- Vago (X), asimismo mixto: el núcleo motor se llama también núcleo ambiguo e inerva los músculos constrictores de la faringe y los músculos intrínsecos de la laringe. El núcleo sensitivo está en relación con la sensibilidad visceral de la faringe, laringe, tórax y abdomen; también recoge la sensibilidad gustativa de la epiglotis. La parte vegetativa parasimpática constituye el núcleo dorsal del vago, que recibe aferencias hipotalámicas y del núcleo glosofaríngeo (reflejo del seno carotídeo). Las eferencias van destinadas a musculatura involuntaria de bronquios, corazón, aparato digestivo (hasta el tercio distal del colon transverso).
- Accesorio (XI), exclusivamente motor, está formado por dos partes:
  - Parte craneal, constituida por fibras procedentes del núcleo ambiguo y que en su trayecto se unen al nervio vago y se distribuye a través de la rama faríngea y laríngea a los músculos del paladar blando, faringe y laringe.
  - Parte espinal: denominada así porque procede de un núcleo (n. espinal) situado en los cinco segmentos cervicales superiores del asta gris anterior de la médula espinal, aunque al parecer tiene aferencias corticoespinales. Inerva los músculos trapecio y esternocleidomastoideo.

- Hipogloso (XII), exclusivamente motor, que inerva todos los músculos intrínsecos de la lengua, así como los músculos estilogloso, hiogloso y geniogloso. Controla los movimientos y la forma de la lengua.

Núcleo del tracto solitario (NTS)

El NTS es una estructura con un alto grado de complejidad que juega un importante papel en diversos procesos integradores. De localización en la parte dorsomedial del bulbo, se ha dividido citoarquitectónicamente en varios subnúcleos en relación con áreas de proyección de aferentes periféricas terminales. Este núcleo recibe aferencias del vago, del glosofaríngeo, del facial, del trigémino, así como aferencias renales. Constituye el principal receptor de información visceral y de la región orofaríngea: 1. Las aferentes gustativas de la región orofaríngea proyectan a la parte rostral del NTS (núcleo gustativo rostral); las fibras eferentes procedentes del mismo terminan en el tálamo núcleo medial posterior ventral). 2. Las aferentes viscerales de los sistemas cardiovascular, digestivo, respiratorio y renal proyectan a su parte caudal. De esta manera controla la presión arterial, la frecuencia cardíaca, la respiración y regula la motilidad y las secreciones gastrointestinales. Las eferencias del NTS son: a) al bulbo y la protuberancia, lo que le permite colaborar en el control reflejo de la función cardiovascular y de la respiración; b) neuronas del sistema autónomo de médula torácica, lumbar y sacra; y c) al núcleo parabraquial de la protuberancia a través del cual llega información visceral a hipotálamo y amígdala, entre otras estructuras, lo que permite su participación en la regulación de las funciones viscerales y la ingesta de alimentos. Se han identificado también proyecciones directas de la corteza cerebral a este núcleo. Las conexiones del NTS indican, pues, que es una estructura importante para el funcionamiento autonómico y neuroendocrino, así como para la integración de las respuestas autonómicas y somáticas en determinadas conductas. El NTS contiene la mayoría de las sustancias neuroactivas identificadas en el SNC, pudiendo actuar como neurotransmisores clásicos y/o neuromoduladores.

Formación reticular

Es una estructura constituida por un conjunto de núcleos y fibras de interconexión, distribuida a lo largo del neuroeje desde la médula hasta el cerebelo, que le da un cierto aspecto de red (de ahí su denominación). Por abajo se extiende hasta la médula donde en realidad tiene un desarrollo tan pobre que no se puede decir que constituya un centro. Por arriba llega al tálamo donde está representada por los núcleos inespecíficos del mismo (paraventricular, intralaminares y reticular

lateral). Desde el punto de vista anatómico se pueden agrupar los numerosos núcleos que estructuran esta formación en tres columnas longitudinales:

A. Columna media, formada por neuronas de tamaño intermedio que se agrupan para configurar los núcleos del rafe que, de abajo arriba son: oscuro, pálido, magno, pontino, central superior, central dorsal y periacueductal. Desde el punto de vista químico son núcleos serotoninérgicos.

B. Columna intermedia, con neuronas magnocelulares, que configuran los siguientes núcleos, considerados de abajo arriba: gigantocelular, caudal y oral pontino, reticular tegmental, *locus cerúleus* y *subcerúleus*, tegmental ventral, del tegmento lateral e interpedunculares. Son noradrenérgicos y de ellos tienen especial significado el *locus cerúleus* (A4) y el *subcerúleus* (A6).

C. Columna lateral, de neuronas parvocelulares, con los siguientes núcleos: bulbar central y bulbar lateral, central de la calota pontina y pontino lateral, parabraquiales (externo e interno) y finalmente el tegmental pedúnculo pontino. Algunos de estos núcleos son noradrenérgicos: núcleos bulbares lateral (A1) y central (A2).

Aferencias

Son predominantemente sensitivas y se originan a diversos niveles:

1. En la médula espinal:
   - vía espino-reticular
   - colaterales de la vía espinotalámica
   - lemnisco medial
2. En pares craneales V, IX y X, mediante colaterales
3. En los núcleos vestibulares (vestíbulo-reticulares)
4. En los tubérculos cuadrigéminos superiores (tecto-reticulares)
5. En el cerebelo (del núcleo fastigial)
6. En el hipotálamo lateral
7. En el pálido
8. En la corteza motora primaria frontal
9. En la corteza somestésica del lóbulo parietal

Eferencias

1. A la médula espinal (haces retículo-espinales)

2. Al tálamo: núcleos intralaminares que, a su vez, proyectan a núcleos reticulares
3. Al hipotálamo
4. Al septum (núcleos septales)
5. Al estriado
6. A los núcleos de los pares craneales (haces retículo-bulbares)
7. A la mayoría de las regiones de la corteza cerebral
8. Al sistema nervioso autónomo (simpático y parasimpático)
9. Al cerebelo
10. Al núcleo rojo y la sustancia negra

Funciones de la formación reticular

Las funciones de la formación reticular son:

1) Función activadora cortical

Los estímulos sensitivos externos, a través de los sistemas apropiados, y los internos, a través del hipotálamo, activan la formación reticular la cual, a su vez, activa amplias regiones del sistema nervioso. Esta acción activadora que produce la sensación de "consciencia" activa, que también dispone a los músculos para la acción, se localiza en la región pontomesencefálica, configurando el sistema reticular ascendente activador. De esta manera facilita determinadas conductas específicas y permite el control del estado de alerta.

2) Control de los músculos esqueléticos

Junto al sistema ascendente, existen dos sistemas descendentes, uno activador y otro inhibidor. El sistema descendente activador se origina en el núcleo gigantocelular que por medio del haz reticuloespinal lateral ejerce su influencia en el sistema de neuronas *gamma*, facilitando así el tono muscular; también se proyecta hasta el asta posterior de la médula espinal, ejerciendo una acción facilitadora de la aferencia sensitiva. El sistema inhibidor se origina en los núcleos reticulares caudal y oral pontinos que, por medio del haz reticuloespinal medial, ejercen un efecto moderador del tono muscular y de la aferencia sensitiva.

Esta acción activadora-inhibidora permite la realización de los movimientos adecuados, al facilitar la debida relajación de un músculo cuando otro se contrae.

La formación reticular, junto al aparato vestibular del oído interno y el haz vestibuloespinal, contribuye de modo significativo al mantenimiento del tono de los músculos antigravitatorios en bipedestación.

3) Control del sistema nervioso autónomo

Los haces reticuloespinales lateral y medial también ejercen su influencia, activadora o inhibidora, respectivamente, sobre el sistema vegetativo al proyectarse sobre la región intermedia de la médula espinal.

De esta manera la formación reticular participa en el control cardiovascular y respiratorio a través de los centros "cardiovascular y respiratorio" bulbares, sometidos también a la influencia del hipotálamo y el sistema límbico.

El circuito en ambos casos se origina a través de las aferencias transmitidas por receptores apropiados (presorreceptores y quimiorreceptores aórticos y carotídeos) que captan variaciones de la presión arterial o del volumen de sangre o de la concentración de oxígeno y que, a través de los nervios neumogástrico y glosofaríngeo, transmiten al núcleo solitario el cual, conectando con los centros reticulares bulbares circulatorio y respiratorio, puede influir para introducir las modificaciones precisas que restablezcan el equilibrio.

4) Regulación nociceptiva

La formación reticular ejerce un papel decisivo en el mecanismo de compuerta del control de la percepción del dolor en el asta posterior de la médula espinal. Repasemos brevemente los conocimientos actuales al respecto que se tratarán con mayor amplitud en el capítulo 19:

La influencia nociceptiva llega al asta posterior de la médula a través de fibras delgadas (C, que son amielínicas, y A delta, que son mielínicas); pero también a dicha zona llegan fibras gruesas que conducen información de otras modalidades sensitivas como tacto, presión, temperatura, etc. Estas últimas, pues, en condiciones normales, no transmiten estímulos nociceptivos, a excepción de aquellos casos en que la intensidad del estímulo es importante (por ejemplo, temperatura); en estas circunstancias pueden producir sensación de dolor. Según la teoría de la compuerta de control, en la sustancia gelatinosa del asta posterior (capas 2 y 3 de Rexed) existiría una puerta de control que tendría por misión bloquear el paso de la información nociceptiva. A esa zona llegarían tres tipos de aferencias: 1) la procedente de las fibras delgadas, 2) la procedente de las fibras gruesas y 3) aferencias de centros superiores (corticales,

diencefálicas y mesencefálicas). La mayor o menor información que llega hasta esta puerta de control determinará la "apertura" o "cierre" de la misma y, por tanto, el bloqueo o la facilitación de la transmisión de la información nociceptiva. Desde el punto de vista bioquímico, la sustancia P facilita el paso de información nociceptiva, siendo inhibida por encefalina, serotonina y posiblemente por noradrenalina (NA).

Dentro de las estructuras superiores de control de la nocicepción hay que considerar la sustancia gris periacueductal y los núcleos magno del rafe y gigantocelular. Estos ejercen su función a través del neurotransmisor serotonina que activaría interneuronas encefalinérgicas del asta posterior, las cuales a su vez inhiben presinápticamente la liberación de sustancia P y somatostatina de las neuronas sensoriales primarias de fibras C. También se han demostrado proyecciones noradrenérgicas del grupo cerúleo (*locus cerúleus* y *subcerúleus*) y del grupo neuronal A5 a las láminas I, II, IV y VI de la médula espinal. La estimulación del *locus cerúleus* produce efectos analgésicos, inhibiendo la transmisión nociceptiva espinal y trigeminal, lo que ha sugerido un efecto analgésico para la NA.

Resumiendo: las fibras espinotalámicas que conducen estímulos dolorosos alcanzan la formación reticular, la cual a través de los fascículos descendentes modularía la señal dolorosa de entrada. Como la formación reticular recibe numerosos *inputs* (como hemos señalado anteriormente) de otras muchas zonas, diversos estímulos no relacionados con la vía nociceptiva pueden activar el sistema reticular y con esto el sistema descendente modulador; así, estímulos de tipo propioceptivo, táctiles, de temperatura pueden activar el filtro antinociceptivo reticular.

5) Control del sistema endocrino

Directamente, a través del hipotálamo o indirectamente, la formación reticular puede ejercer influencias sobre la secreción hormonal hipofisaria.

6) Papel en el ciclo vigilia-sueño

7) Otras funciones

Por último, es en la sustancia reticular donde se localizan los grandes sistemas monoaminérgicos de neurotransmisión (noradrenérgico, dopaminérgico y serotoninérgico), algunos ya señalados, cuya descripción más detallada incluimos en el capítulo de Sistemas de Neurotransmisión.

CAPÍTULO 6

SISTEMA NERVIOSO AUTÓNOMO

El sistema nervioso autónomo (SNA) regula la actividad visceral de todo el organismo y presenta claras diferencias con el sistema nervioso somático (SNS): el SNS se halla bajo el control de la consciencia; el SNA, en gran medida, no está sujeto al control voluntario directo. Así, por ejemplo, no somos conscientes de que las arterias se contraen; pero en cambio sí puede ejercerse un control voluntario sobre algunas actividades autónomas como la micción.

El SNS nos permite relacionarnos con el medio ambiente. El SNA es el encargado de las relaciones con el medio interno, de tal forma que regula su función a través del control que ejerce sobre la musculatura lisa de todos los órganos, de la inervación del corazón y de las glándulas exocrinas y endocrinas. En definitiva, es el sistema de control de todas las funciones viscerales, ya sea total o parcialmente.

Dentro de las funciones del sistema nervioso autónomo figuran el control de la distribución de la corriente sanguínea, del riego sanguíneo de los diversos tejidos, de la tensión arterial y de la composición y el volumen de los líquidos extracelulares, proporcionando energía al metabolismo y control de la musculatura lisa de vísceras y glándulas.

El sistema autónomo se encuentra organizado a dos niveles: uno central y otro periférico.

A) El nivel central lo configuran diversas estructuras del sistema nervioso central:

- sistema límbico
- hipotálamo

- mesencéfalo
- médula espinal

Estas estructuras centrales responden a una gran variedad de estímulos aferentes. Una vez que la información recibida se integra en las mismas se inician una serie de respuestas autónomas que permiten el buen funcionamiento de los diversos órganos según las necesidades globales del organismo.

B) El nivel periférico es lo que se entiende normalmente como sistema nervioso autónomo con sus dos grandes divisiones: simpático y parasimpático. Ambos sistemas están constituidos por neuronas que se agrupan para configurar las neuronas preganglionares, las neuronas postganglionares y los ganglios autonómicos. Las primeras se encuentran situadas en el sistema nervioso central, tronco cerebral o médula espinal; sus axones se dirigen a los ganglios autonómicos sinaptando con las denominadas neuronas postganglionares. Estas, que, como hemos indicado, se encuentran situadas en los ganglios, proyectan sus axones a los órganos efectores.

I. Sistema nervioso simpático

Este sistema tiene un origen tóracolumbar y se puede considerar constituido por los siguientes elementos:

1. Columna intermedio lateral de la médula espinal correspondientes a los segmentos medulares de T1 a L2, en la que se encuentran situadas las neuronas preganglionares.

2. Ramo comunicante blanco, constituido por los axones de las neuronas preganglionares que salen por la raíz anterior de la médula y se dirigen al nervio espinal que abandonan cuando dicho nervio deja la columna vertebral. Dichos axones son delgados y están provistos de vaina de mielina (fibras de tipo B, que tienen una velocidad de conducción de 3-15 mts/seg).

3. Ganglios paravertebrales que forman la cadena simpática y que se extienden desde la base del cráneo hasta el sacro. Estos se encuentran conectados entre sí por fibras nerviosas. De los mismos salen fibras postganglionares que siguen dos caminos: a los nervios espinales por los ramos grises o a órganos de las regiones cefálica, torácica, abdominal y pelviana, a través de nervios especiales.

4. Ramos grises constituidos por fibras postganglionares que a partir de la cadena simpática se dirigen nuevamente a los nervios espinales que se proyectan

por todo el cuerpo. Controlan concretamente los vasos sanguíneos, las glándulas sudoríparas y los músculos piloerectores de los pelos. Dichas fibras son de tipo C, es decir, muy delgadas, amielínicas y con una velocidad de conducción muy lenta (2 mts/seg).

5. Ganglios prevertebrales, situados distalmente a los paravertebrales, dan lugar a fibras postganglionares que, a través de plexos o nervios, tienen como destino final órganos de las regiones abdominal y pelviana. Los ganglios prevertebrales, de localización abdominal, son: el ganglio celíaco y los ganglios mesentérico superior y mesentérico inferior.

La distribución de las fibras simpáticas es la siguiente: aquellas fibras originadas en el segmento torácico 1 (T1) por lo general se dirigen hacia arriba, por la cadena simpática, hasta la cabeza; las originadas en el segmento T2, al cuello; las de los segmentos T3 a T6, ambos incluidos, al tórax; las de los segmentos T7, T8, T9, T10 y T11, al abdomen y del último segmento dorsal (T12) y primeros lumbares (L1 y L2) se dirigen a las piernas.

Los órganos diana del sistema nervioso simpático son:

- músculo liso de todos los órganos torácicos y abdominales
- corazón
- tejido adiposo
- hígado
- glándulas exocrinas y endocrinas
- órganos linfohematopoyéticos
- riñones

II. Sistema nervioso parasimpático

Este sistema, situado en el tronco cerebral y médula sacra, está constituido por los siguientes elementos:

A) Neuronas preganglionares situadas en el tronco cerebral que se originan en diversos núcleos del mismo y son vehiculadas a través de diferentes nervios craneales:

1. Núcleo de Edinger-Westphal. Las fibras preganglionares discurren con el III par craneal y hacen sinapsis en el ganglio ciliar.
2. Núcleo salivatorio superior. Las fibras preganglionares van por el VII par y hacen sinapsis en los ganglios esfenopalatino y submaxilar.

3. Núcleo salivatorio inferior. Las fibras preganglionares van por el IX par craneal y conexionan con las neuronas del ganglio ótico.
4. Núcleo motor dorsal del vago que da origen a fibras que constituyen los nervios vagos o X par craneal.

La mayoría de los axones de este sistema son amielínicos y se considera que aproximadamente el 75% de todas las fibras parasimpáticas se encuentran en los nervios vagos que son los que inervan el mayor número de órganos, en tórax y abdomen: corazón; pulmones; músculo liso y glándulas de esófago, estómago, intestino delgado, mitad proximal del colon; hígado, vesícula, páncreas, y porciones superiores de los uréteres.

Otros órganos inervados por este sistema y procedente de los núcleos y ganglios citados anteriormente son:

- ganglio ciliar: músculos ciliares del ojo y esfínter de la pupila (constrictor),
- ganglio esfenopalatino: glándulas lagrimales y glándulas mucosas nasales, palatinas y parafaríngeas,
- ganglio submandibular: a las glándulas submandibulares, sublinguales y mucosas de la cavidad oral,
- ganglio ótico: glándula parótida y glándulas mucosas de la cavidad oral.

B) Neuronas preganglionares ubicadas en la médula sacra, origen de fibras preganglionares que constituyen los nervios pelvianos que dejan el plexo sacro a cada lado de la médula espinal y se distribuyen por diversos órganos abdominales: colon descendente, recto, vejiga, porciones inferiores de los uréteres y genitales externos.

La musculatura lisa vascular no tiene inervación parasimpática a excepción de las arterias genitales y posiblemente de las cerebrales.

Control central de las funciones autónomas

Ya indicamos al principio que la organización jerárquica del sistema autónomo estaba integrada por diversas estructuras del sistema nervioso central: sistema límbico, hipotálamo, mesencéfalo y médula espinal. El centro clave en la regulación del sistema nervioso autónomo es el hipotálamo el cual lleva a cabo esta función de dos maneras: a) directamente, actuando sobre las neuronas preganglionares del tronco cerebral y médula espinal (así controla, por ejemplo, la actividad respiratoria o cardíaca); b) indirectamente, a través del sistema endocrino mediante la liberación de hormonas con actividad sobre el sistema autónomo. La

estimulación de la región anterior del hipotálamo puede ocasionar respuestas parasimpáticas; la de la parte posterior origina respuestas simpáticas.

Además del hipotálamo otras estructuras como corteza cerebral, sistema límbico, tálamo, cerebelo, ganglios de la base y formación reticular pueden influir sobre este sistema, aunque en la mayoría de los casos esta influencia se ejerce a través del hipotálamo que puede integrar la información procedente de varios centros a la vez.

En el tronco cerebral existen otros centros que tienen capacidad para controlar directamente, sin intervención de centros superiores, determinadas funciones básicas como son la respiratoria y la cardiovascular: es el núcleo del tracto solitario (NTS), principal receptor de las señales sensitivas viscerales de órganos como corazón, estómago, barorreceptores y yemas gustativas de la boca. Esta característica pone al NTS en disposición de coordinar reflejos autonómicos. Recibe señales a través de los nervios facial, glosofaríngeo y vago (pares VII, IX y X). Este núcleo también está conectado con el sistema límbico, el hipotálamo y estructuras localizadas en el bulbo, que ejercen su influencia sobre el mismo.

En el sistema nervioso simpático la cascada simpática se inicia en la formación reticular de bulbo y protuberancia y en el hipotálamo. Las fibras descendentes proyectan a la columna intermediolateral de la médula donde hacen sinapsis con las neuronas preganglionares. Los centros simpáticos del tronco cerebral, con una actividad intrínseca propia, están regulados por gran variedad de estímulos: a) unos provienen de corteza cerebral, sistema límbico e hipotálamo; b) otros derivan de cambios en las características físico-químicas del líquido extracelular y de la concentración de hormonas. Los centros superiores que están conectados con el tallo cerebral coordinan el flujo eferente con actividades mentales superiores, reacciones emocionales y con las necesidades de tipo homeostático del medio interno.

Características funcionales del sistema autónomo

Se puede decir que el sistema autónomo tiene una función básica, compartida con el sistema hormonal, que es el mantenimiento del medio interno u homeostasis, aunque entre ambos existe una diferencia fundamental, en este sentido, que es la velocidad del control: rápida para el sistema autónomo y lenta para el hormonal.

Los dos sistemas, simpático y parasimpático, se encuentran en permanente actividad; bajo condiciones basales la actividad de ambos se reconoce como tono simpático y parasimpático. De esta manera un único sistema puede influir sobre la

actividad de un órgano, aumentándola o disminuyéndola. Así, por ejemplo, en el caso de los vasos de resistencia: si el tono basal simpático hace que dichos vasos mantengan un grado de contracción media y por tanto su diámetro se encuentre a la mitad entre el máximo y el mínimo, el aumento de la influencia simpática permitirá disminuir el mismo y por lo tanto aumentar la resistencia; y viceversa. Similar argumento es aplicable al sistema parasimpático.

En el caso del sistema simpático hay que incluir también a la médula suprarrenal, como elemento que contribuye al tono del mismo, por medio de su secreción de catecolaminas. Hay que hacer notar que en condiciones fisiológicas la actividad de los órganos y sistemas es la resultante de la suma de efectos de los dos sistemas autonómicos: es decir, existe una sinergia funcional. El ejemplo más gráfico es la respuesta que tiene lugar cuando se produce una elevación de la presión arterial. En tal circunstancia tiene lugar un reflejo mediante el cual se produce, de forma simultánea, una inhibición de la actividad simpática y un incremento de la parasimpática: lo que se traduce por disminución de la frecuencia cardíaca y la fuerza de contracción.

Un hecho interesante es que cuando se pierde el tono autonómico se produce una respuesta determinada que irá en función del órgano de que se trate y del sistema afectado; así, por ejemplo, la pérdida del tono parasimpático en el corazón se sigue de una taquicardia; no obstante, al cabo de un cierto tiempo (mayor para el parasimpático que para el simpático) se irá atenuando la frecuencia cardíaca de forma que casi recupere el tono basal.

La mayoría de los órganos reciben inervación conjunta, simpática y parasimpática, a excepción de: glándulas sudoríparas, músculos piloerectores y fibra muscular lisa de los vasos cutáneos que sólo reciben inervación simpática; y las glándulas lagrimales sólo reciben inervación parasimpática a través del facial. En algunos órganos los efectos de ambos son antagónicos, de forma que la inhibición de uno conduce al predominio del otro siendo el tono fisiológico normalmente la resultante del equilibrio de los dos sistemas (por ejemplo, la actividad simpática hace que el músculo liso bronquial se relaje; la acción parasimpática hace que se contraiga).

Otro dato de interés, a consignar, es que el sistema simpático se activa cuando existe una situación de emergencia, un ejercicio físico intenso, en situaciones de temor o de furia; es decir, en momentos en que se necesita movilizar energía para una adaptación del organismo a una situación de sobrecarga física o psíquica (estrés); en cambio el sistema parasimpático está preparado para conservar y restablecer la energía.

Efectos del SNA sobre órganos y sistemas

Teniendo en cuenta que los efectos del estrés son mediados, en gran parte, por el Sistema Nervioso Autónomo puede ser de utilidad señalar las acciones resultantes de la estimulación del Sistema Nervioso Simpático y Sistema Nervioso Parasimpático sobre los diversos órganos y sistemas.

	ESTIMULACIÓN	
	SIMPÁTICA	**PARASIMPÁTICA**
Corazón	• taquicardia • inotropismo ↑	• bradicardia • inotropismo ↓
Pulmón	• relajación bronquial	• contracción bronquial • de secreciones
Tubo digestivo	• ↓ peristaltismo músculo de las paredes • contracción de los esfínteres • ↓ secreciones	• ↑ peristatismo músculo de las paredes • relajación de los esfínteres • ↑ secreciones
Vesícula	• relajación	
Uréter	• aumento del tono y de la motilidad	
Piel	• contracción de los músculos pilomotores • secreción localizada glándulas sudoríparas	• secreción generalizada glándulas sudoríparas
Vejiga urinaria	• relajación del detrusor • contracción del esfínter	• contracción del detrusor • relajación del esfínter
Órganos sexuales masculinos	• eyaculación	• erección

Vasos sanguíneos	• constricción/dilatación coronaria • constricción piel y mucosas • constricción/dilatación músculo esquelético • constricción vasos cerebrales • constricción vasos pulmonares • constricción/dilatación de vasos de las vísceras abdominales • constricción vasos renales • constricción vasos glándulas salivales	• dilatación músculo músculo esquelético • dilatación vasos glándulas salivales
Bazo	• contracción cápsula esplénica	
Ojo	• contracción músculo radial del iris (midriasis) • relajación músculo ciliar (visión lejana)	• contracción del músculo circular del iris (miosis) • contracción del músculo ciliar (visión cercana)
Páncreas	• disminución de la secreción de los acinis • inhibición de la secreción de insulina y glucagón	• estimulación de la secreción de los acinis • secreción de insulina y glucagón
Glándulas salivales	• secreción espesa	• secreción abundante

Glándulas lacrimales		• secreción
Riñón	• secreción de renina por células yuxtaglomerulares • ↓ rendimiento	
Sangre	• ↑ de coagulación • ↑ de lípidos • ↑ de glucosa	
Hígado	• ↑ glucogenólisis	
Células adiposas	• lipólisis	
Metabolismo basal	• incrementado	
Músculo esquelético	• ↑ gluconeogénesis • fuerza incrementada	
Actividad mental	• incrementada	
Médula suprarrenal	• de secreción	

Neurotransmisores del sistema nervioso autónomo

La acetilcolina (ACh) y la noradrenalina (NA) son, básicamente, los dos neurotransmisores que actúan en este sistema.

- Son neuronas colinérgicas: las preganglionares en los dos sistemas, las neuronas postganglionares del sistema parasimpático y las neuronas simpáticas que inervan a las glándulas sudoríparas y el sistema vasodilatador muscular.
- Son neuronas noradrenérgicas todas las neuronas postganglionares del sistema simpático con la excepción antes referida.

La acetilcolina coexiste, en la mayoría de las terminaciones sinápticas postganglionares parasimpáticas, con el VIP (péptido vasoactivo intestinal); en las postganglionares simpáticas es el neuropéptido Y.

Respecto a los receptores de acetilcolina y noradrenalina se tratan en el capítulo correspondiente (ver Sistemas de Neurotransmisión).

Factores que influyen en la liberación de noradrenalina

Dos aspectos de interés, relativos al sistema simpático, son la influencia ejercida por diversos factores, a nivel presináptico y de los receptores, sobre la liberación de noradrenalina.

1. Factores conocidos que influyen alterando la respuesta noradrenérgica:

A) *Disminuyendo la cantidad de NA liberada*:
1. El descenso de la temperatura.
2. La acidosis.
3. Catecolaminas (a través de los α-receptores).
4. Acetilcolina (mediado por los receptores muscarínicos).
5. Dopamina (mediado por receptores D2).
6. Histamina (receptores H_2).
7. Serotonina.
8. Adenosina.
9. Encefalinas.
10. Prostaglandinas.

B) *Aumentando la liberación de NA*:
1. Catecolaminas (mediado por receptores-β).
2. Acetilcolina (por receptores nicotínicos).
3. Angiotensina II.

2. Situaciones y hormonas que actúan originando cambios en los receptores adrenérgicos:

1. La exposición prolongada a los agonistas adrenérgicos produce disminución de receptores. 2. Las bajas temperaturas originan aumento de la afinidad de los receptores α–adrenérgicos, lo que induce un incremento de las respuestas α–adrenérgicas (con la consiguiente vasoconstricción). 3. La hormona tiroidea da lugar a un aumento de los receptores β e incremento de la eficiencia en la ocupación de los mismos, lo que se traduce por una facilitación de las respuestas de dichos receptores. 4. En el miometrio, los estrógenos y progesterona, en un efecto mediado por los receptores α, alteran la sensibilidad del mismo a catecolaminas. 5. Los glucocorticoides actúan antagonizando el efecto reductor de los receptores adrenérgicos, indicado más arriba, de los agonistas.

Participación del sistema autónomo en la patogenia y síntomas de algunas patologías

Nos interesa, de forma especial, desde la perspectiva de este libro, una breve reseña, a título de ejemplo, de algunas enfermedades que se encuentran dentro del ámbito de influencia del sistema autónomo y especialmente del simpático y que serán tratadas más adelante. Nos referimos a la hipertensión arterial, a la cardiopatía isquémica (angina de pecho) y al hipertiroidismo.

A) Hipertensión arterial: aunque ya será objeto de comentarios más adelante, simplemente hay que consignar que el sistema simpático controla la tensión arterial actuando a tres niveles: vasos sanguíneos, corazón y riñones. Sobre los vasos, por un lado, produce un incremento de las resistencias periféricas a través de la estimulación directa sobre los vasos de resistencia; por otra, induce el mismo efecto al activar el sistema renina-angiotensina. En el corazón, origina un incremento de la contractilidad cardíaca y, por venoconstricción, aumento del retorno venoso; esto ocasiona en última instancia un incremento del gasto cardíaco. Finalmente, a nivel renal origina aumento de la resorción de sodio, lo que conduce a la retención de líquidos y, por tanto, al aumento del retorno venoso. Con la suma de estos efectos es fácil adivinar los efectos que tiene sobre la tensión en caso de activación aumentada, ya sea de corta o larga duración, del sistema simpático.

B) Angina de pecho: en definitiva el angor se produce por un desajuste entre las necesidades de oxígeno y la disponibilidad del mismo, de forma que al alterarse este balance en sentido negativo se puede originar una crisis de isquemia cardíaca. El sistema simpático origina un aumento del consumo de oxígeno; este efecto está

mediado por: aumento de la frecuencia cardíaca, de la contractilidad y de la tensión de la pared del miocardio. Todos estos efectos pueden alterar el balance indicado.

C) Hipertiroidismo: en esta enfermedad es típica la hiperactivación del sistema nervioso simpático con las consiguientes manifestaciones clínicas de ello: temblores, taquicardia, arritmias, alteraciones digestivas, incremento del metabolismo, etc. Esa hiperactividad obedece, como indicábamos más arriba al hablar de los efectos de la hormona tiroidea, al aumento de los receptores adrenérgicos y al acoplamiento de los mismos al sistema adenilciclasa-AMPc.

Pruebas de función autonómica

Las pruebas más frecuentemente utilizadas para evaluar la función autonómica son:

I. Aparato cardiovascular: 1) Fisiológicas: estrés ortostático, ortostatismo activo, estímulo presor (ejercicio isométrico, frío en cara o manos y estrés mental), respiración profunda controlada, maniobra de Valsalva, masaje del seno carotídeo, variabilidad de la frecuencia cardíaca, sensibilidad barorrefleja, microneurografía de nervio peroneo, inervación autonómica cardíaca. 2) Bioquímicas: niveles de noradrenalina (NA) plasmática, en reposo y durante el estrés ortostático, y en orina; actividad de la renina plasmática y aldosterona. 3) Farmacológicas: respuesta vascular a la NA, sensibilidad beta-adrenérgica con isoproterenol, respuesta presora y de NA a la tiramina, respuesta de NA a edrofonio y bloqueo parasimpático cardíaco a atropina.
II. Función sudomotora: test cuantitativo del reflejo axónico sudomotor y test de sudoración termoregulatoria.
III. Aparato digestivo: estudios de vaciamiento gástrico, endoscópicos y con bario.
IV. Aparato respiratorio: laringoscopia y estudios de sueño.
V. Pruebas de función renal y del tracto urinario: excreción de sodio y potasio en 24 horas, estudios urodinámicos, electromiografía del esfínter vesical, urografía intravenosa y ultrasonidos.
VI. Función sexual: pletismografía peneana y prueba de papaverina intratavernosa.
VII. Pruebas oculares, que incluyen un estudio oftalmológico completo y pruebas específicas como el test de Schimer y farmacológicas de función pupilar.

CAPÍTULO 7

SISTEMAS DE NEUROTRANSMISIÓN

El sistema nervioso central funciona mediante estímulos químicos propiciados por numerosas y diferentes sustancias que o bien modifican la excitabilidad de las neuronas, o bien intervienen alterando la respuesta propiciada por otras o, finalmente, originan una respuesta neuronal lenta y persistente. Hablamos entonces de: 1) neurotransmisores propiamente dichos, que actúan a nivel postsináptico con efecto despolarizante (excitador) o hiperpolarizante (inhibidor), como es el caso de las catecolaminas; 2) neuromoduladores que también actúan a nivel postsináptico: es el caso de los moduladores del receptor GABA, de monoaminas, péptidos, etc., y 3) neurohormonas, que actúan a distancia al ser vertidas a la circulación sanguínea, como es el caso de las hormonas del hipotálamo.

Vamos a centrarnos en los neurotransmisores.

Características básicas de los neurotransmisores

Los neurotransmisores tienen una serie de características básicas:

1. Son sintetizados en las neuronas que los liberan; por lo que éstas tienen que disponer de los correspondientes precursores y enzimas de síntesis.
2. Se almacenan en las proximidades de la terminación presináptica (por ejemplo, las vesículas presinápticas).
3. Bajo la acción de la estimulación nerviosa presináptica son liberados, en cantidades fisiológicas significativas, en la hendidura sináptica.
4. Cuando se aplica la sustancia en la sinapsis se obtiene una respuesta idéntica a la que se produce cuando la misma es liberada por el impulso nervioso.

5. Existen receptores que interactúan con la sustancia.
6. Dichos receptores, habitualmente, deben estar situados muy próximos a la estructura presináptica.
7. La interacción de ambos elementos, receptor y transmisor, producirá cambios en la permeabilidad de la membrana postsináptica que dará lugar a potenciales excitatorios o bien inhibidores.
8. Una vez activado el receptor y transmitida la información es inactivado mediante tres procedimientos básicos: por inactivación enzimática, por recaptación por parte de la terminación presináptica o por un mecanismo de dilución y posterior degradación en la circulación periférica.

Clasificación de los neurotransmisores

Los neurotransmisores se pueden clasificar en:

A) Neurotransmisores clásicos:

- Aminas:
  - monoaminas:
  - catecolaminas: adrenalina
    noradrenalina
    dopamina
  - indolaminas: serotonina
  - histamina

- Acetilcolina

B) Aminoácidos:

- Excitatorios: glutámico, aspártico, cisteína, homocisteína.
- Inhibitorios: GABA, glicina, β-alanina, taurina.

C) Neuropéptidos:

- Hipofisarios: ACTH, LH, STH,...
- Hormonas hipofisotrópicas: CRH, TRH,...
- Opioides: encefalinas, endorfinas
- Hormonas circulantes: AII, bradiquinina,...
- Hormonas digestivas: G-RP (péptido liberador de gastrina), secretina,...
- Otros: VIP, neuropéptido Y,...

D) Otros neurotransmisores:

- Óxido nítrico (NO).
- Sistema endocannabinoide.

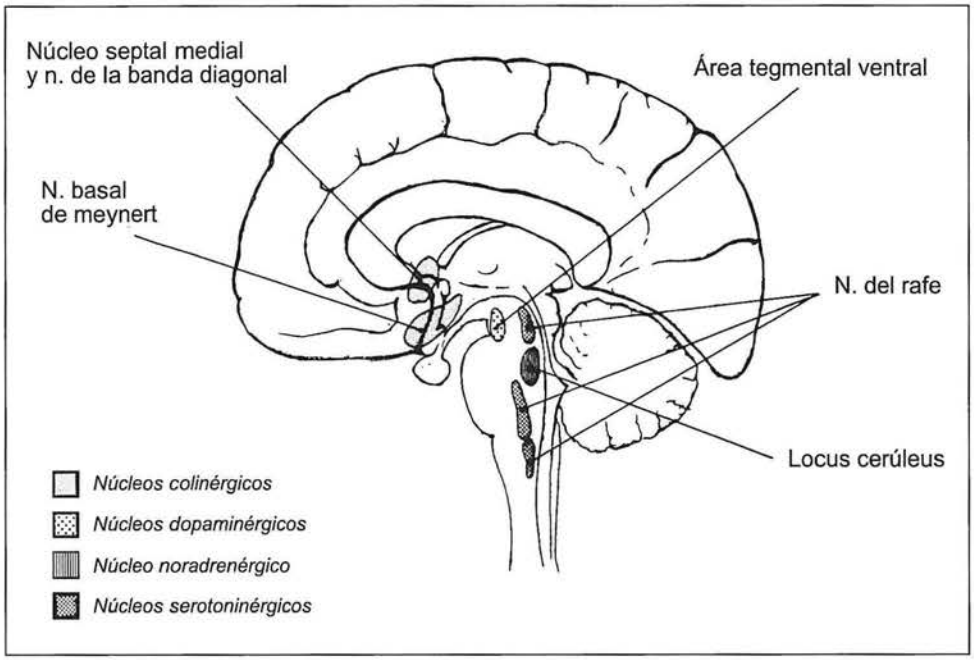


FIGURA 7.1. Principales sistemas clásicos de neurotransmisión en el SNC.

Sistema Aminérgico

I) Noradrenérgico

Los somas de las neuronas noradrenérgicas se sitúan en el tegmento bulbopontino, agrupándose en áreas denominadas A1, A2, A3, A4, A5, A6 y A7 (Figura 7.2).

Los núcleos A1-A2-A3-A5 y A7 son núcleos reticulares laterales y constituyen el subsistema tegmental o vía Noradrenérgica ventral:

- A1 y A2: son bulbares y están situados en las inmediaciones de los núcleos solitario y dorsal del vago.
- A3: es bulbar, con localización en el área postrema.
- A5 y A7: son pontinos (caudal y rostral).

Los núcleos A4-A6 son pontinos y reciben también el nombre más conocido de complejo cerúleo (A6 = núcleo cerúleo; A4 = núcleo subcerúleo) o vía noradrenérgica dorsal.

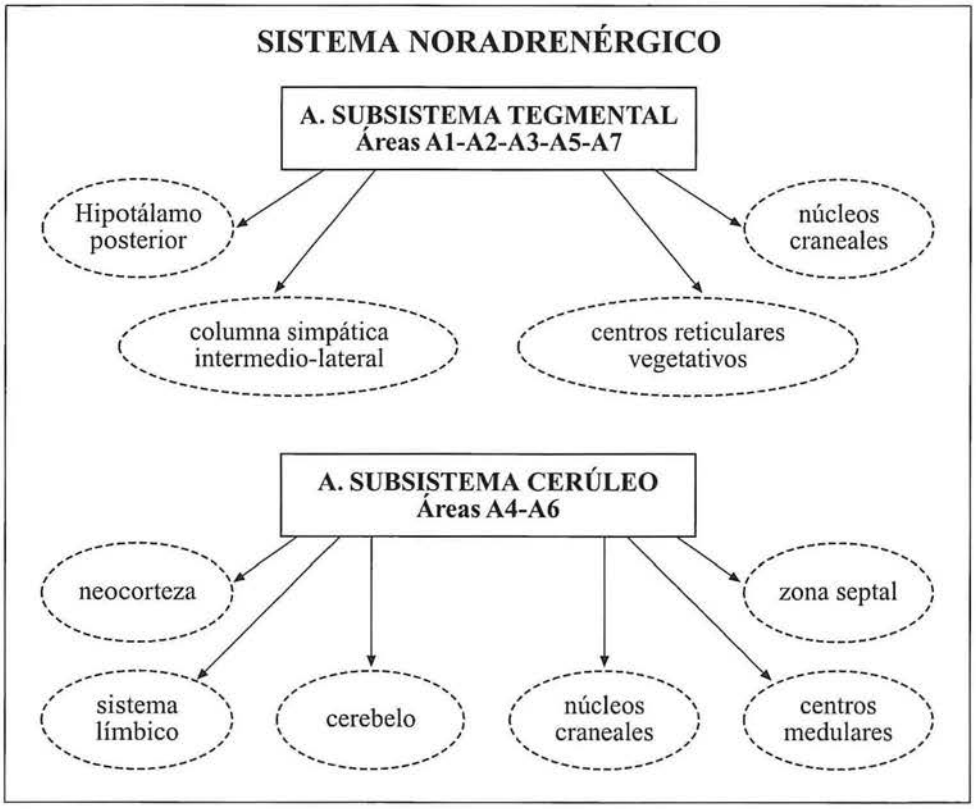


FIGURA 7.2.

I.1. Subsistema tegmental o vía noradrenérgica ventral

Situado en el tegmento bulbopontino y constituido por las áreas A1-A3 y A5-A7, se integra en el haz central de la calota. Un importante contingente de fibras se dirige, a través del fascículo longitudinal dorsal, al hipotálamo posterior (zona simpática) interviniendo en el control de la secreción de las hormonas hipofisarias: ACTH, GH, LH, TSH, etc.

Además, establece diversas conexiones: a) con núcleos de nervios craneales y b) con centros reticulares relacionados con funciones vegetativas (por ejemplo, el centro respiratorio) y con la columna simpática intermedio-lateral espinal.

Resumiendo: el subsistema tegmental ventral tiene relación con fenómenos endocrinos y vegetativos generales en todo el organismo. Otras fibras más ascendentes se sitúan en el fascículo medial del telencéfalo y conectan con centros hipotalámicos y áreas olfativas (de gran importancia en los animales).

I.2. Subsistema cerúleo o vía noradrenérgica dorsal

Se encuentra situado en el puente y está constituido por las áreas A6 (*cerúleo*) y A4 (*subcerúleo*). Se extiende rostralmente hasta el neocórtex (especialmente el más cercano a la cisura central), zona septal, ganglios basales, sistema límbico, cerebelo, y caudalmente hacia los núcleos sensitivos y vegetativos de los nervios craneales y centros medulares de las astas.

El complejo cerúleo se considera implicado globalmente en el proceso de la atención y las emociones y en el sueño paradójico (fase activada del sueño fisiológico), así como en los correspondientes fenómenos del organismo en relación con esas situaciones. Se encarga de la inervación de los vasos cerebrales.

Otro aspecto interesante de este sistema es el relacionado con su déficit que se piensa podría estar en el origen de la depresión endógena y la enfermedad de Alzheimer.

La noradrenalina (NA) es inhibidora en la proyección cortical (acción mediada por receptores β-adrenérgicos). En el diencéfalo y el mesencéfalo, la NA es activadora (acción mediada por receptores α_1).

En clínica, el sistema noradrenérgico se ha relacionado con: a) trastornos del humor; b) trastorno de pánico; c) síndrome de estrés postraumático; d) síndrome de abstinencia a opiáceos

II) Dopaminérgico

Los centros dopaminérgicos se denominan de A8 a A17. Podemos considerar tres grupos fundamentales (Figura 7.3):

a) Grupo del A8 al A10 situado en el mesencéfalo y que configuran el área tegmento ventral (ATV):

- A8 = núcleo lateral del tegmento
- A9 = sustancia negra
- A10 = núcleo interpeduncular

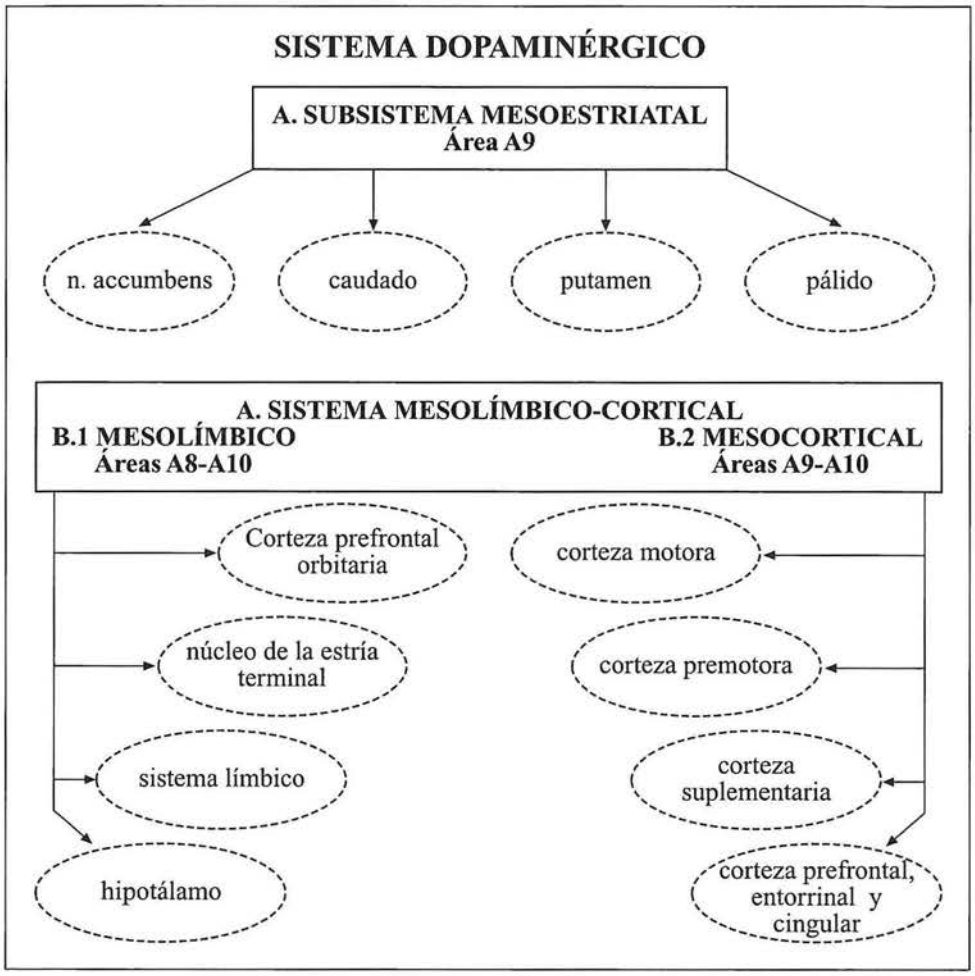


FIGURA 7.3

b) Grupo del A11 al A14, situado en el diencéfalo:

- A11 - A13 = zona incerta y área subestriada
- A12 = núcleo arcuato del infundíbulo
- A14 = zona hipotalámica periventricular

c) Grupo A16 y A17, que constituyen circuitos locales:

- A16 = bulbo olfativo, con proyección local
- A17 = en retina, también con proyección local

Así mismo, se pueden considerar varios sistemas dopaminérgicos, de los cuales tres adquieren un significado especial: sistemas nigroestriatal, mesolímbico y mesocortical.

II.1 Sistema nigroestriatal o mesoestriatal, que parte de A9 (sustancia negra) en relación con el sistema extrapiramidal: proyecta en caudado, putamen, pálido y accumbens; este sistema es fundamental en el control y regulación del movimiento con arreglo a los patrones motores establecidos; la pérdida neuronal de este subsistema da lugar a síntomas parkinsonianos.

II.2 Sistema mesolímbicocortical, que constituye la vía más larga del sistema dopaminérgico.

Se puede dividir en dos subsistemas:

II.2.1 Subsistema mesolímbico:

Comprende las áreas A8 (núcleo lateral del tegmento) y A10 (núcleo interpeduncular); las fibras que parten de estas áreas van a integrarse al fascículo medial del telencéfalo, distribuyendo su influencia sobre estructuras límbicas (amígdala, septum lateral, núcleo accumbens), hipotálamo, núcleo de la estría terminal y corteza prefrontal orbitaria (que tiene gran influencia en el proceso del pensamiento). Funcionalmente está en relación con la motivación conductual, con la expresión de estados afectivos... También se ha implicado esta vía en las manifestaciones motoras de la conducta emocional, en la memoria y en el comportamiento sexual y agresivo. Sería un regulador de la información que proviene del sistema límbico y zonas frontales.

Determinadas drogas (anfetaminas) y medicamentos antipsicóticos (utilizadas en el tratamiento de la esquizofrenia) actúan a ese nivel.

Es un sistema muy sensible al estrés quizás por activación de neuronas peptídicas (sustancia P) en el área tegmental ventral.

II.2.2 Subsistema mesocortical:

Comprende los núcleos A-9 y A-10. Proyecta a corteza motora, premotora y suplementaria, así como a corteza parietal y temporal. Asimismo proyecta a córtex prefrontal, córtex entorrinal y córtex cingulado.

El sistema mesocorticoprefrontal ejerce una acción inhibidora sobre el córtex anteromedial y sobre los sistemas dopaminérgicos mesocorticales.

La función primordial de este subsistema es intervenir en el proceso cognitivo.

Las neuronas dopaminérgicas del área tegmental ventral reciben numerosas aferencias de las que nos interesan muy especialmente las provenientes de la amígdala, del hipotálamo lateral y de la corteza prefrontal que son las principales estructuras encargadas de detectar estímulos reforzantes para activar después los núcleos dopaminérgicos de dicha área tegmental ventral. Los estímulos reforzadores naturales y experimentales activan la liberación de dopamina en el núcleo accumbens; éste envía axones a regiones encefálicas implicadas en el movimiento, como pálido y región motora mesencefálica del núcleo pedunculopontino, corteza prefrontal (a través del núcleo dorsomedial del tálamo) y corteza premotora. El pálido también ejerce directamente su acción sobre estas dos últimas estructuras.

II.3. Sistema tuberoinfundibular del núcleo arqueado a eminencia media. Este subsistema participa en el control de la secreción de prolactina.

Otros sistemas dopaminérgicos son:

II.4. Diencefaloespinal, que se origina en hipotálamo, tálamo y zona incerta y se dirige a médula espinal; es un sistema de vías largas como el mesocorticolímbico y el mesoestriatal.

II.5. Mesodiencefálico y mesopontino, que se origina en sustancia negra y área tegmental ventral y proyecta a núcleo subtalámico y habénula, en el primer caso, y a *locus cerúleus*, en el segundo.

II.6. Periventricular, que se origina en la sustancia gris periacueductal y tálamo basal periventricular y proyecta a tálamo e hipotálamo.

II.7. Incertohipotalámico, que se origina en zona incerta e hipotálamo periventricular y tiene una proyección local.

La dopamina tiene, por regla general, acciones inhibidoras a excepción de la vía nigroestriada que es activadora.

En clínica está en relación con las enfermedades de Parkinson y de Huntington y la esquizofrenia.

III) Adrenérgico

Hay que considerar tres áreas:

- C1 = localizado en la zona del núcleo reticular lateral del bulbo
- C2 = alrededor del núcleo solitario
- C3 = en la zona del rafe dorsal, junto al núcleo del XII par craneal.

Las fibras de estos núcleos se superponen al sistema noradrenérgico ventral (subsistema tegmental o vía noradrenérgica ventral) y sus terminales se localizan en hipocampo, hipotálamo y corteza. Su función es superponible a la del subsistema tegmental.

Sistema Serotoninérgico

Los núcleos serotoninérgicos (numerados del B1 al B9) se hallan localizados en el tronco encefálico y corresponden a los núcleos del rafe, situados en la zona media de la formación reticular (Figuras 7.4 y 7.5).

Vías del sistema serotoninérgico

A. Vías ascendentes

Hay que distinguir dos vías serotoninérgicas originadas en distintos núcleos del rafe y con distinta función, pero integradas en su vía ascendente en el fascículo longitudinal dorsal:

A.1. Vía serotoninérgica ventral

Incluye los núcleos B6-B8 (núcleo del rafe central superior) y el B7 (núcleo del rafe dorsal), en el límite protuberancial. Desde aquí por el fascículo longitudinal dorsal y el fascículo telencefálicomedial se extienden hasta numerosas zonas del SNC:

- núcleos dopaminérgicos: interpeduncular (A-10) y sustancia negra (A-9)
- habénula y tálamo
- hipotálamo lateral y cuerpos mamilares
- putamen y caudado
- neocórtex frontal
- región preóptica, tubérculo olfatorio, banda diagonal de Broca
- sistema límbico: septum, núcleo accumbens, amígdala, hipocampo (vía cíngulo y con una distribución alta por todas las regiones del mismo) y córtex entorrinal.

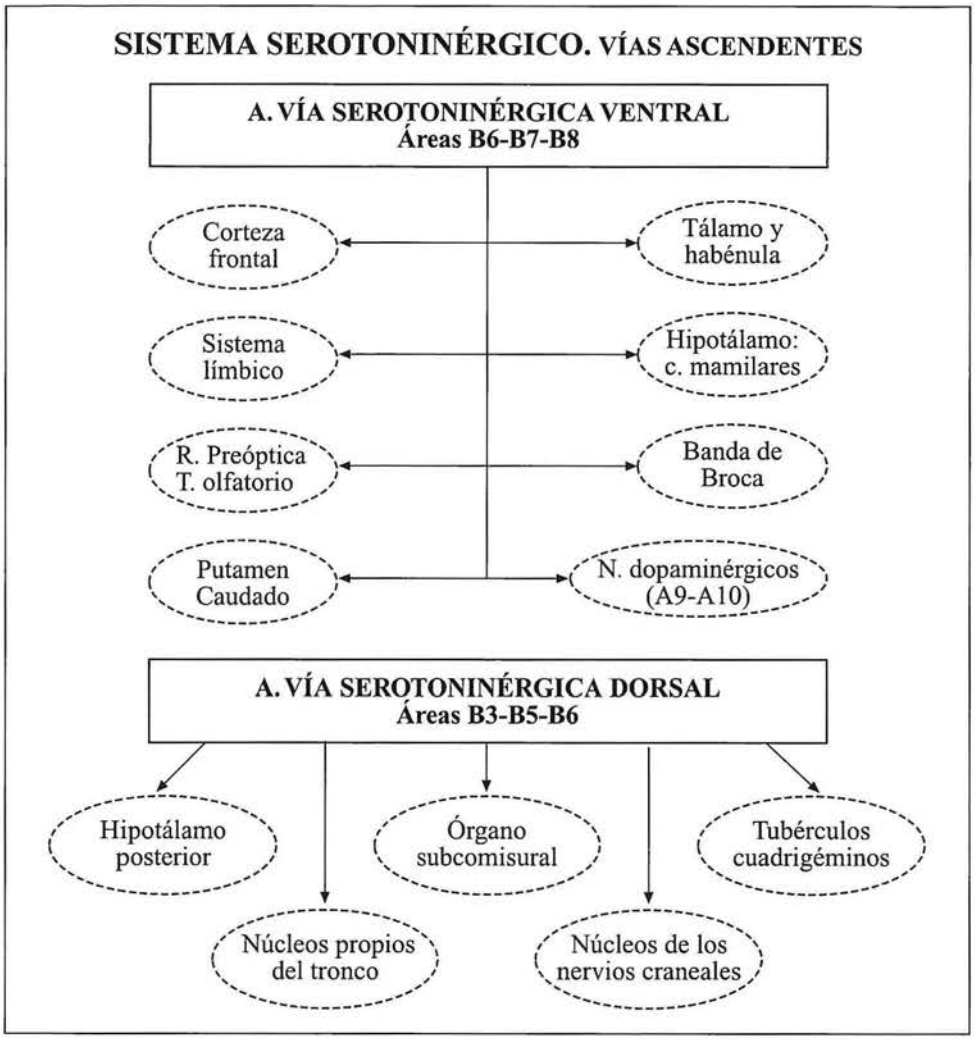


FIGURA 7.4

A.2. Vía serotoninérgica dorsal

Se origina en el núcleo B3 (núcleo magno), B5 (núcleo pontino) y B6 (núcleo reticular central superior); las fibras ascendentes, integradas en el fascículo longitudinal dorsal, proyectan a:

- área hipotalámica posterior
- órgano subcomisural

- núcleos propios del tronco, reticulares
- núcleos de los nervios craneales
- tubérculos cuadrigéminos

B. Vías descendentes

Independientemente de estas vías ascendentes existen otras fibras de carácter descendente:

B.1. Vía descendente bulboespinal:

Trayecto retículo-espinal que parte de los núcleos del rafe: magno, pálido y oscuro (B1 a B3) que va por los cordones anteriores y laterales de la médula y se proyecta a:

- neuronas de las astas ventrales e intermedia, que activan interneuronas y motoneuronas;
- neuronas de las astas posteriores: disminuyendo la nocicepción en las neuronas de dicha asta (estimula un sistema inhibidor, que produce elevación del umbral de nocicepción).

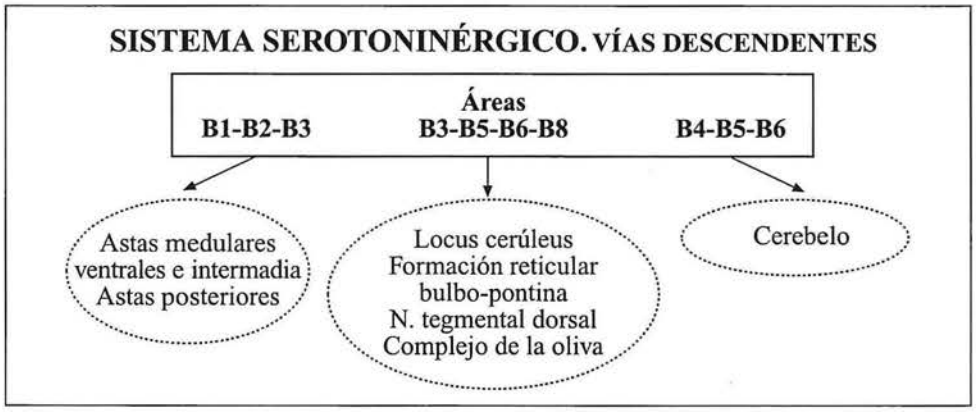


FIGURA 7.5

B.2. Vía propio-bulbar: (núcleos B6-B8 y B3-B5) que proyecta a:

- *locus cerúleus*
- formación reticular bulbo-pontina
- núcleo tegmental dorsal
- complejo de la oliva

C. También existe una ***vía serotoninérgica al cerebelo*** (núcleos B4 a B6).

En líneas generales, la inervación cortical no es homogénea: la mayor densidad corresponde a córtex visual y corteza sensitiva primaria; la corteza motora primaria presenta baja densidad.

Desde el punto de vista funcional se considera a este sistema serotoninérgico como un importante sistema en: a) el control de los estados de ánimo, b) los procesos motivacionales, c) la regulación de la secreción hipotálamo-hipofisaria, d) el control de la ingesta (inhibe la ingestión de alimentos, especialmente de los hidratos de carbono), e) el ciclo vigilia-sueño, f) la intervención en la regulación de la vascularización cerebral y de los centros cardiovasculares bulboespinales, g) la participación en la dinámica cefalorraquídea, h) el control de la nocicepción (control de la entrada de estímulos dolorosos, que al liberar serotonina facilita la producción de endomorfinas medulares).

Sistema Colinérgico

Los centros colinérgicos se encuentran situados en la zona basal cerebral y tronco del encéfalo. Se denominan con las siglas Ch y comprenden las siguientes agrupaciones (Figura 7.6):

- Ch1 = núcleo septal
- Ch2-3 = cintilla diagonal de Broca
- Ch4 = núcleo basal de Meynert
- Ch5-6 = tegmento pontomesencefálico

Estos núcleos proyectan a diversas zonas del cerebro:

a) El núcleo septal y la cintilla diagonal de Broca al hipocampo (vía septohipocámpica), al cuerpo abollonado y al epitálamo (habénula). La cintilla diagonal también se relaciona con el bulbo olfatorio. La vía septohipocámpica proyecta a través de la fimbria al hipocampo (áreas CA2 y CA3, siendo en las zonas próximas a las células piramidales donde se localiza la mayor densidad de terminales colinérgicos).

b) El núcleo basal de Meynert, situado bajo el pálido, se proyecta por todo el neocórtex y amígdala. Este núcleo recibe, a su vez, aferencias de múltiples porciones del sistema límbico que proporciona el impulso motivacional para el proceso de la memoria.

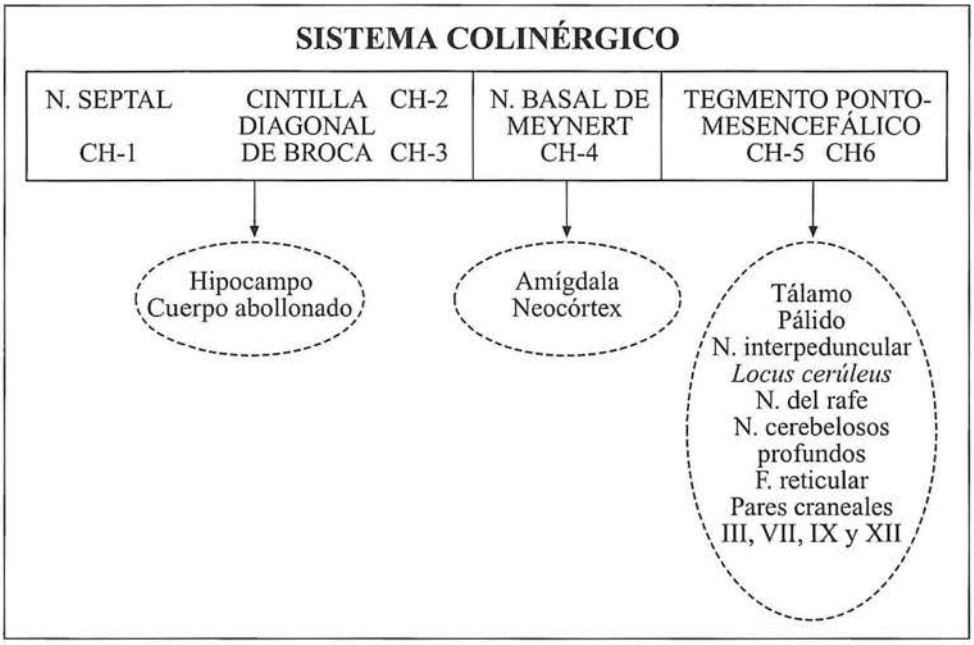


FIGURA 7.6

c) El área colinérgica del tegmento pontomesencefálico (Ch5-Ch6), grupo de neuronas colinérgicas de la formación reticular pontomesencefálica, proyecta a numerosas estructuras subcorticales y del tronco cerebral: tálamo, pálido, núcleo interpeduncular (dopaminérgico), *locus cerúleus* (noradrenérgico), núcleos del rafe (serotoninérgicos), núcleos cerebelosos profundos, formación reticular y núcleos motores de los nervios craneales III, VII, IX y XII.

Asimismo existe una densa inervación colinérgica en el estriado aunque es principalmente intrínseca, es decir, que se corresponde con neuronas locales y también una vía de comunicación colinérgica de habénula a hipotálamo.

La ACh también es utilizada como neurotransmisor por las colaterales recurrentes de las motoneuronas de la médula espinal que inervan a las células de Renshaw (interneuronas situadas en el asta ventral con efecto inhibidor sobre motoneuronas α y γ).

La acetilcolina desempeña un papel destacado en el mantenimiento de la vigilia y alerta (sistema talámico difuso conformado por los núcleos inespecíficos del mismo que configuran parte del sistema reticular ascendente); facilita la excitabilidad cortical y actúa modulando el proceso sensorial; interviene de forma muy importante en los procesos del aprendizaje y la memoria; en el mecanismo del

sueño (participa en el proceso tónico de desincronización durante el sueño REM), y quizás en las conductas de hambre, sed, agresividad, conducta sexual y percepción del dolor (los agonistas colinérgicos actúan potenciando el dolor). En el núcleo basal y la cintilla longitudinal la actividad colinérgica es inhibida por aferencias gabaérgicas.

En el estriado se considera que existe una cierta intercompensación entre los sistemas colinérgico y dopaminérgico.

De la importancia de este sistema da cuenta la enfermedad de Alzheimer en la que se constata un deterioro importante del sistema colinérgico en los núcleos de la base y del hipocampo.

Sistema Histaminérgico

Las neuronas histaminérgicas se localizan exclusivamente en el hipotálamo posterior y cuerpos mamilares, conectando con la corteza cerebral, estriado y sistema límbico, así como con la sustancia gris periacueductal y núcleos del tronco cerebral, propios y de nervios craneales. Existen también proyecciones de histamina a células de glía y vasos sanguíneos Figura 7.7).

Funciones

Este sistema parece estar implicado en diversos procesos fisiológicos:

- funciones neuroendocrinas
- control central de la función cardiovascular
- ritmo sueño-vigilia
- emesis
- termorregulación
- control de la ingesta de líquidos
- conducta, aprendizaje y memoria
- respuesta inmune

En lo que respecta a la relación de la histamina con el Sistema Neuroendocrino se han postulado tres posibles vías de vinculación entre ambos:

a) Vía hipotálamo-hipotalámica: de hipotálamo posterior a hipotálamo anterior donde hace sinapsis con diversos núcleos como el supraóptico, paraventricular, supraquiasmático y área hipotalámica anterior.

b) Vía hipotálamo-adenohipófisis: de hipotálamo posterior a eminencia media, sistema porta y adenohipófisis.

c) Vía hipotalámico-neurohipofisaria

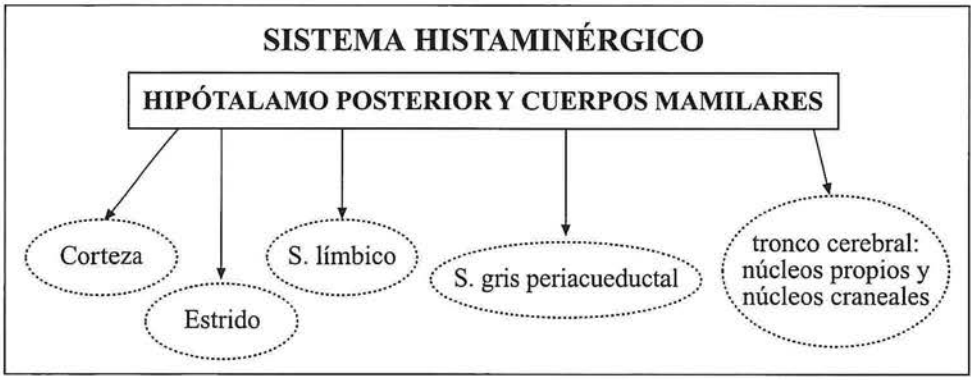


FIGURA 7.7

Histamina y sistema hipotálamo-hipofisario

La histamina actúa sobre la hipófisis donde parece regular la secreción de las diversas hormonas producidas en la misma:

1. En la adenohipófisis actúa sobre los diversos sistemas hormonales:
• *sistema corticotropo*: la histamina estimula el sistema corticotropo en efecto mediado por receptor H_1, con un posible efecto inhibidor secundario mediado por receptor H_2
• *sistema tireotropo*: parece tener un efecto positivo en la liberación de TSH, mediado por receptores H_2
• *sistema somatotropo*: se piensa que puede tener un efecto, no confirmado, de estimulación de la secreción de GH mediado por receptores H_2 y una acción negativa mediada por receptores H_1 que potencia la acción de la somatostatina
• *sistema gonadotropo*: se sugiere un efecto regulador de la liberación de gonadotropinas, concretamente de LH, mediado por receptores H_1; este puede ser un efecto más bien central que directo sobre la hipófisis
• *sistema lactotropo*: la histamina tiene un efecto positivo sobre el PRF, mediado por receptores H_1, y negativo sobre el PIF, mediado por receptores H_2

2. En la neurohipófisis actúa sobre:
• el *sistema de la vasopresina*: la histamina tiene un efecto positivo en el control del AVP

- el *sistema de oxitocina*, aunque no se sabe cuál puede ser el efecto de la histamina sobre la oxitocina

Aminoácidos

Los neurotransmisores monoamínicos (catecolaminas e indolaminas) y neuropéptidos generan señales con una duración que oscila entre 20 mseg. y 10 seg., por lo que se consideran neurotransmisores de acción lenta; en cambio, la acetilcolina y los trasmisores aminoácidos (glutamato y aspartato; GABA y glicina) generan respuestas despolarizantes rápidas (2-10 mseg.). Los dos primeros de estos, es decir, glutamato y aspartato, son aminoácidos excitadores, generadores, por lo tanto, de respuestas despolarizantes rápidas; GABA y glicina tienen carácter inhibidor, por lo que generan respuestas hiperpolarizantes rápidas.

1. Aminoácidos excitatorios

El glutamato y el aspartato son los neurotransmisores excitatorios predominantes en el SNC, donde se encuentran presentes en altas concentraciones y con una amplia distribución.

Se localizan en vesículas sinápticas de axones y terminales presinápticos.

En el SNC no sólo actúan como neurotransmisores sino que también forman parte del metabolismo intermediario:

- como precursores del α-cetoglutarato y del oxalacetato, que son intermediarios en el ciclo de Krebs
- como elementos estructurales de proteínas
- como precursores de la síntesis del GABA, efecto exclusivo del glutamato

Estos dos aminoácidos no son esenciales; no atraviesan la barrera hematoencefálica, siendo sintetizados a partir de precursores que sí tienen la capacidad de atravesarla:

A. El glutamato puede ser sintetizado por dos mecanismos: 1) directamente: a) a partir del α-cetoglutarato, formado en el ciclo de Krebs (por desaminación o transaminación) o b) a partir de glutamina, que tiene lugar en el astrocito, el cual capta el glutamato liberado en la sinapsis glutamaérgica y lo trasforma en glutamina, que es transferida a la terminación sináptica; 2) indirectamente, a partir de prolina y ornitina, vía ácido-δ-pirrolina-5-carboxílico y glutamato-γ-semialdehído.

Según parece el principal precursor en la síntesis del glutamato es la glutamina.

B. El aspartato puede ser sintetizado a partir de precursores como oxalacetato, glutamato, glutamina y asparragina. La liberación de ambos aminoácidos tiene lugar en la mayor parte de las regiones cerebrales, por un proceso dependiente del calcio.

La principal vía de inactivación consiste en la captación en el terminal presináptico o por células gliales. Esta recaptación tiene lugar gracias a un mecanismo acoplado al gradiente transmembrana de Na^+, el cual al pasar a través de la membrana genera la energía necesaria para el movimiento de los aminoácidos contra gradiente de concentración.

Glutamato y aspartato se pueden identificar como neurotransmisores en diversas localizaciones a lo largo del SNC, aunque las evidencias, en este sentido, son mucho mayores para el glutamato:

a) Proyecciones córticosubcorticales: originadas en las células piramidales corticales y que proyectan a estriado, sistema límbico, diencéfalo y tronco cerebral.
b) Vías somatosensoriales que penetran por asta posterior de la médula espinal constituyendo las terminaciones aferentes primarias.
c) Vías sensoriales auditivas, olfatorias...
d) Vías de conexión del hipocampo con el septo.
e) Conexiones intraestriatales, intrahipocámpicas e intracerebelosas (conexión entre células granulares y células de Purkinje).
d) Interneuronas de la médula.

Función del glutamato

El glutamato participa en la trasmisión sináptica a través de receptores NMDA. Los canales del receptor NMDA se encuentran normalmente bloqueados por iones Mg^{2+}.

Seguramente uno de los papeles fundamentales del glutamato es su participación en los procesos de aprendizaje y memoria, a través del fenómeno de la *potenciación a largo plazo*, que tiene lugar preferentemente en el hipocampo y en otros lugares del encéfalo (corteza prefrontal, piriforme, entorrinal, motora, visual, tálamo y amígdala) (Ver Capítulo 3).

Como se ha dejado constancia al tratar de los efectos del estrés en el hipocampo, la potenciación a largo plazo es un fenómeno que tiene lugar por estimulación aferente

breve y de alta frecuencia que provoca un aumento prolongado de los potenciales excitatorios postsinápticos. Es un proceso calciodependiente que depende, a su vez, de la activación de las sinapsis y la despolarización de la neurona postsináptica. En este proceso juega un papel fundamental el receptor NMDA localizado en la región CA1 del hipocampo. Sabemos que este receptor controla un canal iónico de calcio que normalmente se encuentra bloqueado por un ión de magnesio, como dijimos anteriormente; este último impide el paso de Ca^{2+} a la célula aunque dicho receptor sea estimulado por el glutamato. Si la membrana postsináptica se despolariza, entonces el canal iónico se libera del Mg^{2+} y el glutamato unido al receptor permite la entrada de calcio. Entre los mecanismos considerados para explicar el aumento de los potenciales excitatorios postsinápticos figuran los siguientes: a) aumento del número de receptores, b) mayor liberación de neurotransmisor, c) formación de botones terminales nuevos y d) cambios en la dendrita de tal forma que ofrezca menor resistencia eléctrica.

En cualquier caso la entrada de iones calcio, proceso básico y fundamental para la potenciación a largo plazo, activa al menos tres enzimas citosólicas dependientes del Ca^{2+} y pertenecientes al grupo de las proteincinasas (estas enzimas al transferir grupos fosfato a las proteínas originan un cambio de lugar de parte de la proteína, lo que se traduce, consecuentemente, por una modificación de sus propiedades). Esas tres enzimas son:

1) Proteincinasa C (PKC), que parece intervenir en la inducción del fortalecimiento sináptico pero no así en el mantenimiento del mismo.

2) Calmodulinacinasa tipo II (CaMKII), que tiene la propiedad de que cambia de estado al ser activada por el Ca^{2+} y, aunque disminuya la concentración de dicho ión, la enzima permanece activa hasta que otra enzima específica la inactive.

3) Tirosinocinasa, que fosforila los residuos aminoacídicos proteicos de la tirosina.

Las funciones de las cinasas son:

A. Fosforilar receptores NMDA y AMPA lo que refuerza la presencia y función de los mismos.

B. Activar la NO sintasa (NOs) con la correspondiente formación de óxido nítrico que difunde fuera de la espina dendrítica hacia el botón terminal; allí tiene lugar la activación de la guanilciclasa que induce la síntesis de GMP cíclico, el cual aumenta la liberación de glutamato.

C. Activar genes de respuesta inmediata.

El glutamato también activa receptores AMPA, Kainato, así como un receptor metabotropo (del cual se han descrito, hasta el momento presente, varios subtipos). La estimulación de este último activa la fosfolipasa C, que activa también las cinasas (especialmente la PKC) y la fosfolipasa A que libera ácido araquidónico cuyos derivados prostanoides estimulan la liberación de glutamato.

La potenciación a largo plazo está modulada por otros neurotransmisores. Así sabemos que el hipocampo recibe aferencias serotoninérgicas, dopaminérgicas, noradrenérgicas y colinérgicas a través del fórnix, algunas de las cuales parecen esenciales para la potenciación a largo plazo; las principales aferencias parecen ser las noradrenérgicas y colinérgicas. Pero la formación hipocampal también tiene interneuronas inhibitorias que liberan GABA y opiáceos. Los opiáceos inhiben la potenciación a largo plazo en las sinapsis que existen entre las fibras musgosas y las neuronas de la zona CA1. Las sinapsis glutaminérgicas suelen ser tipo I de Gray, es decir, axo-dendríticas.

Estudios experimentales con ratas han mostrado que en los animales sometidos a estrés o a la administración aguda de corticosterona existe una disminución de la potenciación a largo plazo en el campo CA1 del hipocampo (Pavlides C et al., 1993).

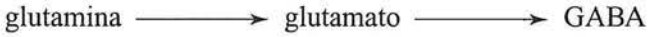
2. Aminoácidos inhibitorios

Los principales aminoácidos inhibidores en el SNC son el GABA y la glicina que actúan sobre receptores diferentes. La sinapsis inhibitoria suele ser de tipo II de Gray, es decir, axo-somática. Ambos aminoácidos se encuentran en grandes cantidades en el SNC, almacenadas en las vesículas sinápticas.

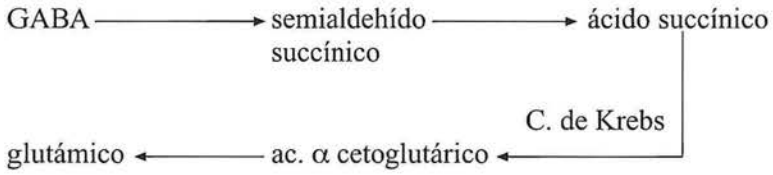
GABA

Tiene como precursor único al glutamato, el cual proviene a su vez de alfacetoglutarato o de la glutamina. En el ciclo de la síntesis del GABA se hallan implicados los terminales presinápticos y las células gliales:

- En los terminales presinápticos tiene lugar:



- En las células gliales: el GABA transportado al interior de la célula glial por un mecanismo dependiente del sodio, sigue los siguientes pasos:



El GABA se libera como consecuencia de un proceso de despolarización y por un mecanismo dependiente del calcio, siendo inactivado por otro mecanismo de transporte dependiente del Na^+ (el gradiente de Na^+ transmembrana produce la energía necesaria para transportar GABA en contra de un gradiente de concentración). Se ha identificado un transportador de alta afinidad constituido por una glicoproteína que utiliza la energía de la bomba de Na^+.

Neuronas GABAérgicas se encuentran en la corteza cerebral, sistema límbico (hipocampo, septum, amígdala), hipotálamo y estriado (las vías eferentes del estriado al globo pálido y sustancia negra son de carácter fundamentalmente GABAérgica). Asimismo las principales vías del globo pálido y sustancia negra al tálamo y tronco cerebral son también gabaérgicas. También se encuentran dichas neuronas en: núcleos vestibulares, astas de la médula espinal, bulbo olfatorio y cerebelo (las células de Purkinje liberan GABA en tálamo, hipotálamo, núcleos grises basales y corteza cerebral).

Hay que destacar que en la corteza cerebral y el hipocampo las neuronas GABAérgicas tienen como cotransmisores CCK, somatostatina, NPY y opioides, cuyo significado sigue siendo desconocido.

El sistema GABAérgico tiene como principales funciones: a) el control del movimiento; b) evitar la hiperactividad local; c) una acción inhibidora con repercusión en otras funciones como son el tono muscular, la transmisión del dolor...; y d) participación en el proceso de la ansiedad.

Glicina

Comparte con el GABA su amplia distribución en el SNC, su liberación por despolarización y un mecanismo asociado al Ca^{2+} y su inactivación por un mecanismo de transporte dependiente de la bomba de Na^+, que es diferente del correspondiente al GABA. Es considerado como el principal transmisor inhibitorio en el tronco cerebral y de la médula espinal, donde se localizan receptores de alta afinidad para la glicina; dichos receptores son metabotrópicos ligados a los canales de Cl^-. La glicina es especialmente abundante en médula espinal sobre todo en las astas anteriores de los segmentos cervicales y lumbares. En el tronco cerebral son

particularmente abundantes en los núcleos motores de los pares craneales. También abunda en retina. En la médula espinal es liberada por las interneuronas que inhiben los músculos antagonistas.

Las acciones principales de la glicina son el control de las funciones sensorial y motora. La supresión de sus efectos inhibitorios origina, por un lado, hipersensibilidad a la excitación de tipo sensorial (ya sea periférica o central) y, por otro lado, contracción continua de los músculos.

Taurina

Se encuentra en altas concentraciones en el SNC. Es transportada por un mecanismo dependiente de sodio. Este aminoácido, que se sintetiza a partir de la cisteína, tiene un papel inhibidor, fundamentalmente, en la médula espinal aunque su acción depresora es débil.

D. Otros neurotransmisores

Óxido nítrico (NO)

El NO es una molécula gaseosa no cargada con las propiedades de los radicales libres que actúa como molécula mensajera intra e intercelular de gran inestabilidad y vida corta y que atraviesa fácilmente cualquier punto de la membrana celular sin que requiera ningún tipo de transportador de membrana. Al ser una molécula gaseosa no puede almacenarse en el interior de las vesículas ni ser exocitada como los neurotransmisores clásicos, propiedad que le permite actuar sobre distintas células.

La síntesis de NO tiene lugar por la transformación del aminoácido L-arginina en citrulina en reacción catalizada por la enzima óxido nítrico sintasa (NOs). Se distinguen tres isoformas de NOs que se clasifican en: a) NOs constitutivas (cNOs), dependientes del calcio dado que su actividad depende de su unión a la calmodulina, de las que existen dos isoformas: la endotelial (eNOs), que está presente en las células endoteliales de la pared de los vasos, y la neuronal (nNOs), que se encuentra preferentemente en las células nerviosas del cerebro medio, hipotálamo, estriado, hipocampo y cerebelo, siendo su actividad baja en el bulbo. Ambas isoformas, con similares propiedades, muestran claras diferencias de localización en la célula; así, la nNOs se localiza en el citosol, mientras que la eNOs está asociada a la membrana; y b) una forma inducible (iNOS), independiente del calcio.

En las células musculares lisas de la pared vascular, el NO estimula la guanilato ciclasa soluble para catalizar la síntesis de guanosina monofosfato cíclico (GMPc), lo que induce relajación muscular y vasodilatación, que se traduce por regulación del flujo y la presión arterial. Datos recientes sugieren que la acción del NO puede estar mediada también por la s-nitrosilación sobre cisteínas de diferentes proteínas.

La iNOs es inducida por estímulos inmunológicos o inflamatorios. Esta isoforma se puede expresar también en las células nerviosas de la corteza cerebral de ratas que han sido sometidas a hipoxia y deprivación de glucosa o de cerebros que han sufrido una agresión isquémica intensa y permanente en la edad adulta o durante el parto o en ratas sometidas a estrés crónico.

En definitiva, el NO tiene una serie de características que le distinguen de los neurotransmisores clásicos: 1) No se almacena en vesículas. 2) No actúa con mecanismos específicos de liberación y captación. 3) No es metabolizado por enzimas específicas, siendo degradado espontáneamente por oxidación o compuestos como el superóxido o la oxihemoglobina. 4) No dispone de receptores de membrana. 5) Tiene una vida media más larga que la de los neurotransmisores clásicos: segundos para el NO, milisegundos para los transmisores clásicos.

NO y sistema nervioso

En el SNC se ha demostrado que la mayoría de las células que expresan inmunorreactividad para NOs contienen una significativa cantidad del receptor de NMDA R1. Las células diana del NO liberado por las células nerviosas están situadas en el entorno de las células productoras y contienen la guanilato ciclasa soluble. Las funciones conocidas del NO en el sistema nervioso son: 1) Autorregulación del flujo vascular periférico y central. 2) Activación de fibras parasimpáticas que inervan los vasos cerebrales. 3) Aumento del flujo sanguíneo durante la hipercapnia. 4) Participación en los mecanismos de defensa cerebral a través de las células de microglía que en estas situaciones expresan grandes cantidades de iNOs. 5) Participación en los procesos de plasticidad neuronal, aprendizaje y memoria. Así pues, participa en el fenómeno de la potenciación a largo plazo (LPT) que tiene lugar en todos los casos de plasticidad neuronal asociada con el aprendizaje y la memoria. También como mensajero transneuronal en la depresión a largo plazo (LTD) que parece ocurrir en los circuitos cerebelosos y que pueden estar en la base de ciertos aprendizajes motores.

También ha sido implicado el NO en determinados procesos patológicos como la migraña, la epilepsia, la enfermedad de Alzheimer, la esclerosis lateral amioatrófica, la esclerosis múltiple y la muerte neuronal del infarto cerebral así

como en diversos trastornos psicopatológicos como depresión mayor, trastornos de ansiedad, esquizofrenia, conducta adictiva y trastornos del control de los impulsos.

La activación de la enzima neuronal (nNOs) requiere de Ca^{2+}/calmodulina y la señal principal para su activación lo constituye el influjo de iones de Ca^{2+} en las neuronas a través de los receptores de glutamato del tipo NMDA. Las neuronas que sintetizan NO también sintetizan y liberan otros neurotransmisores como GABA o neuropéptidos.

Sistema endocannabinoide

Los cannabinoides, principios activos de la planta *Cannabis sativa* (algunos de los cuales tienen efectos psicotrópicos en el cerebro), son moléculas que ejercen sus funciones al interactuar con dianas farmacológicas del organismo.

Bajo el término *cannabinoide* se agrupan una serie de sustancias con estructura química diferente que tienen en común la capacidad de actuar sobre algunos de los elementos constituyentes del denominado *sistema endocannabinoide*. La existencia de este sistema en el SNC procede de hallazgos en tejidos animales de sustancias con propiedades similares a las encontradas en la *cannabis sativa*, si bien con diferente estructura química, y a la unión de drogas cannabinomiméticas a receptores específicos presentes en las células. Este sistema endógeno, que parece participar en diversos procesos neurobiológicos, está constituido por al menos dos tipos de receptores y por ligandos endógenos que activan estos receptores. Éstos están acoplados a proteínas que unen GTP y se denominan CB1 presentes, principalmente, en el sistema nervioso, y CB2, presentes sobre todo en el sistema inmune. Los ligandos son derivados de ácidos grasos modificados y pertenecen a la familia de las aciletanolaminas y los acilgliceroles.

Las aciletanolaminas son mediadores endógenos de naturaleza lipídica que incluyen : la araquidoniletanolamina (anandamida, AEA), la palmitoiletanolamida (PEA), el componente inductor del sueño oleilamida y el mediador lipídico anorexígeno oleiletanolamida (OEA). Los dos primeros, es decir, AEA y PEA, son cannabinomiméticos ya que actúan en idénticos receptores que los compuestos activos del *cannabis* y son lípidos sintetizados por la acción de una fosfolipasa D a partir de un precursor que es un fosfolípido integrante de la membrana celular (N–acilfosfatidiletanolamida). Ambas son ligandos de receptores de membrana pertenecientes a la superfamilia de proteínas receptoras acopladas a proteína G que reciben el nombre genérico de receptores cannabinoides. La AEA es un ligando del receptor CB1 (localizado en el SNC) y la PEA es un ligando de un receptor similar al CB2 (localizado en el sistema nervioso periférico).

De la familia de los acilgliceroles, el más importante es el 2-araquidonilglicerol, que se produce por la acción de una diacil glicerol lipasa que actúa en el SNC y en el sistema inmunológico. La AEA y la 2-araquidonilglicerol tienen propiedades fisiológicas y farmacológicas superponibles.

Los endocannabinoides son sintetizados, liberados, recaptados y degradados en las células nerviosas, lo que confirma su posible función como neuromoduladores o neurotransmisores.

La AEA se sintetiza a partir de un precursor de membrana (N-araquidonilfosfatidiletanolamina) que es hidrolizado por la fosfolipasa D, siendo liberada al medio extracelular y recaptada por un sistema transportador presente en las neuronas y en las células de glía. No es conocida aún la distribución de las neuronas que producen EAE. La AEA, el principal endocannabinoide, se libera a partir de un precursor específico (NAPE) por la acción de una fosfolipasa específica que se activa por un mecanismo dependiente de receptores metabotrópicos acoplados a segundos mensajeros. A su vez, el precursor NAPE es sintetizado a partir de la fosfatidiletanolamina. La AEA actúa en el receptor cannabinoide CB1, que es capaz de activar múltiples cascadas de segundos mensajeros que incluyen canales para el calcio y el potasio así como la inhibición de la producción de AMPc a la estimulación de las cinasas activadas por mitógenos.

La característica fundamental de las aciletanolamidas es que tienen un origen enzimático y son producidas a demandas por estímulos locales. Dado que las tres principales aciletanolamidas aparecen en plasma y son transportadas por la albúmina, es posible que actúen como hormonas.

Efectos de los endocannabinoides

I. Efectos de las aciletanolamidas

Los efectos de la AEA dependen del receptor activado.

1. Efectos mediados por el receptor CB1. Distinguimos efectos centrales y efectos periféricos. Los *efectos centrales* son similares a los de la marihuana e incluyen: a) inhibición motora que puede llegar a la catalepsia; b) analgesia; c) alteración de la memoria a corto plazo; d) alteración de la respuesta motivacional, emocionalidad, recompensa cerebral y otros procesos cognitivos. (Actualmente se considera que el sistema endocannabinoide podría formar parte del sistema de recompensa cerebral que activa diversos tipos de reforzantes, entre

ellos las drogas de abuso); e) regulación neuroendocrina: activación de la secreción de ACTH y de GC e inhibición de la liberación de gonadotropinas, GH, prolactina y TSH; f) procesos neurovegetativos: activación a nivel de los centros nerviosos reguladores de la emesis, temperatura y apetito (la regulación de la ingesta la llevan a cabo actuando directamente en centros hipotalámicos o a través de neuropéptidos como CCK, CRH, NPY, oxitocina o leptina); g) efectos sobre la proliferación de neuronas y/o células de glía, sobre la migración y elongación axonal, sobre la sinaptogénesis y/o sobre la mielogénesis. Los *efectos periféricos* descritos son: a) regulación de la percepción somatosensorial a nivel periférico; b) sobre la microcirculación. (La AEA ha sido propuesta como el factor hiperpolarizante derivado del endotelio); c) sobre la hematopoyesis; d) implantación y desarrollo embrionario.

2. Entre los efectos mediados por el receptor CB2 figuran la analgesia y respuestas de carácter antiinflamatorio. La oleiletanolamida inhibe la ingesta y la incorporación de glucosa y ácidos grasos por los adipositos, activando el metanolismo lipídico en hígado, reduciendo los TGR y el colesterol plasmáticos.

II. Efectos del 2-araquidonilglicerol

Actúa en el SNC y en la periferia, fundamentalmente en el sistema inmune. En líneas generales, las propiedades fisiológicas y farmacológicas de la EAE y de la araquidonilamida son superponibles.

CAPÍTULO 8

NEUROPÉPTIDOS

Dentro de las sustancias químicas presentes en el sistema nervioso central para la transmisión de señales entre las neuronas, e independientemente de los neurotransmisores de bajo peso molecular, los neuropéptidos forman un grupo aparte constituido por sustancias peptídicas (es decir, aminoácidos unidos por enlaces peptídicos).

Actúan como neurotransmisores, neuromoduladores (la mayoría) u hormonas.

Neuromodulador es la sustancia que liberada por la neurona, amplía o atenúa la actividad neural. La neuromodulación puede ser: presináptica, afectando a la liberación del neurotransmisor (según se abran mayor o menor número de canales de Ca^{2+} voltaje-dependiente); y postsináptica, por modificaciones alostéricas de los receptores o interfiriendo en la síntesis de algún mensajero intracelular (*Con el término alosteria entendemos los cambios que experimenta una proteína como consecuencia de su interacción con una molécula pequeña, lo que conduce, a su vez, a la interacción de aquella con una tercera molécula*).

Características como neurotransmisores

Tienen una serie de características, estructura química aparte, que les diferencia del resto de transmisores químicos:

1) Su concentración en el cerebro es muy inferior a la de los neurotransmisores clásicamente considerados.
2) Se sintetizan en el ribosoma como parte de un propéptido de mayor peso molecular, que es procesado en el retículo endoplásmico para dar lugar a

fragmentos más pequeños, los cuales son envueltos por el aparato de Golgi en vesículas que por flujo axonal llegan al extremo del axón.
3) No existe recaptación peptídica presináptica.
4) La duración de su acción es muy prolongada.

Por regla general, los neuropéptidos coexisten en terminales sinápticos con otros neurotransmisores, siendo liberados simultáneamente; por ejemplo:

- Acetilcolina con VIP
- Adrenalina con NPY y neurotensina
- Noradrenalina con encefalinas, somatostatina, NPY y neurotensina
- Dopamina con CCK y neurotensina
- Serotonina con encefalinas, sustancia P
- GABA con somatostatina

Tipos de neuropéptidos

Existe una larga lista de neuropéptidos descritos hasta la actualidad que podemos agrupar de la siguiente manera:

A) HIPOTALÁMICOS (hipofisotrópicos)

- TRH (Hormona liberadora de tirotropina)
- CRH (Hormona liberadora de corticotropina)
- SS (Somatostatina)
- GHRH (Hormona liberadora de la hormona de crecimiento)
- GnRH (Hormona liberadora de gonadotropina: LH/FSH-RH)

B) HIPOFISARIOS

- **Adenohipófisis**

– ACTH
– LH
– β-lipotropina
– α-MSH
– TSH
– Prolactina

- **Neurohipófisis**

– Vasopresina
– Oxitocina

C) PÉPTIDOS OPIOIDES

- **Derivados de la POMC**:

– β-endorfina
– N-acetil-β-endorfina

- **Derivados de la proencefalina**:

– Met-encefalina
– Leu-encefalina
– Amidorfina
– Metorfamida
– Octapéptido
– Heptapéptido

- **Derivados de prodinorfina**:

– Dinorfina A
– Dinorfina B
– α- y β-Neoendorfina

D) POLIPÉPTIDOS GASTROINTESTINALES

- Gastrina
- Motilina
- Secretina
- Péptido vasoactivo intestinal (VIP)
- Colecistocinina (CCK)
- Bombesina
- Péptido YY
- Neuropéptido Y
- Péptido histina isoleucina (PHI)
- Polipéptidos pancreáticos
- Péptido inhibidor gástrico (GIP)
- Protaquicininas:

– Sustancias P (SP)
– Neurocinina A (NKA)
– Neurocinina B (NKB)
– Neurocinina K (NKK)
– Neuropéptido Gamma

E) HORMONAS CIRCULANTES

- Angiotensina II
- Calcitonina
- Glucagón
- Bradicinina
- Insulina

F) OTROS

- DSIP
- Péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP)
- Neurotensina
- Galanina
- Factor natriurético auricular

Muchos de estos péptidos ya se han tratado en otros capítulos, por lo que nos ocuparemos sólo de aquellos que son significativos en el estrés y aún no han sido considerados.

Sustancia P (SP)

Pertenece al grupo de las taquicininas, en el que están integrados otros neuropéptidos que también se encuentran en el cerebro, como son la neurocinina A, la neurocinina B, etc. La SP deriva de la α-preprotaquicinina. Se localiza en SNC, aparato digestivo (sobre todo en intestino delgado y colon) y genitourinario.

1. Sustancia P en el sistema nervioso

A este nivel tiene una serie de características:

- se encuentra en la mayoría de las regiones del cerebro a excepción de las áreas neocorticales y cerebelo;
- tiene una distribución regional semejante a la de encefalinas y neurotensina;
- desde el punto de vista electrofisiológico la sustancia P se considera transmisor excitador.

Su localización es amplia y diversa:

- en las neuronas del ganglio espinal y en sus terminaciones, en el asta posterior de la médula;

- en los pares craneales VII, IX y X, desde los cuales se proyecta sustancia P al núcleo del tracto solitario (donde se regulan estímulos barorreceptores y quimiorreceptores);
- ganglios basales: putamen y caudado. Desde aquí las fibras que proyectan a sustancia negra configuran el sistema nigroestriatal que constituye uno de los lugares de mayor concentración de SP en el cerebro. En esta localización la liberación de SP es regulada por GABA. Estas neuronas también coexpresan dinorfina;
- amígdala;
- hipotálamo (núcleo arqueado);
- neurohipófisis;
- en el tronco cerebral, donde existen tres zonas desde las que se proyecta sustancia P a la médula espinal:
  - núcleo de Edinger-Westphall, que es el núcleo parasimpático del III par
  - sustancia gris periacueductal mesencefálica, donde coexiste con CCK
  - núcleo mayor del rafe, donde coexiste con serotonina;
- en nervios periféricos somáticos y vegetativos, donde actúa como cotransmisor; en ganglios vegetativos y plexo entérico. En los ganglios raquídeos y en su proyección a médula espinal se considera transmisor de la sensibilidad conducida por fibras amielínicas.

Los puntos de máxima concentración de SP, independientemente del sistema nigroestriatal ya comentado, son la neurohipófisis, el hipotálamo y el asta dorsal de la médula.

2. Efectos de la sustancia P

a) En el SNC:

- a nivel cortical tiene efecto excitador sobre las células de Betz;
- en amígdala, aumenta las descargas espontáneas;
- en el área nigroestriatal donde, por sus características excitatorias, origina un aumento de la actividad locomotriz y conductas estereotipadas;
- a nivel de los sistemas dopaminérgicos nigroestriatal y mesolímbico actúa como activador, en respuesta al estrés.
- en el núcleo del tracto solitario (NTS) actúa como neurotransmisor, regulando la función cardiovascular por medio de los barorreceptores y quimiorreceptores;
- a nivel medular su efecto más significativo es actuar como neurotransmisor de estímulos nociceptivos mecánicos y químicos; este efecto, por otra parte, es neutralizado por la morfina;
- y, finalmente, produce aumento de la frecuencia respiratoria.

Un estudio reciente de Geracioti, TD Jr et al. (2006) muestra una elevada concentración de SP en el L.C.R. de pacientes afectados de depresión mayor y PTSD que no tomaban medicación. La aplicación a dichos pacientes de un estímulo de carácter estresante (vídeo traumático), pero no de un estímulo neutro, produjo un incremento significativo de SP en los pacientes con PTSD que desarrollaron síntomas. Estos resultados revelan que la SP responde de forma aguda al estrés psicológico en humanos y sugieren que la liberación de SP en el SNC pudiera estar implicada en el desencadenamiento de los síntomas del PTSD agudo.

Se conocen tres subtipos de receptores: NK1, NK2 y NK3 con afinidad para la sustancia P, la neurocinina A y la neurocinina B, respectivamente. En la sustancia negra existe escasa densidad de receptores NK1 en contraste con la gran densidad de fibras aferentes con sustancia P; sin embargo, sí existen abundantes receptores para la neurocinina A; esto indica que, con toda probabilidad, es ésta la principal taquicinina activa biológicamente en la sustancia negra.

b) A nivel periférico:

La SP es un probable candidato para participar en la función inmune. Los macrófagos de varias especies animales tienen receptores para la SP y responden a la misma *in vitro*. La SP estimula la capacidad fagocítica y quimiotáctica y aumenta la producción de citocinas, PGE2 y tromboxano A2. La sustancia P también está involucrada en la inflamación neurogénica (ver capítulo 16) y probablemente en varias enfermedades inflamatorias.

La SP parece estar involucrada en la respuesta del macrófago al estrés. Se ha demostrado que el estrés induce una ligazón diferencial del receptor SP en los macrófagos peritoneales, si bien la naturaleza precisa de estas diferencias de ligazón no han sido claramente dilucidadas. El estrés también produce mayor inmunorreactividad de SP en el fluido peritoneal que baña los macrófagos peritoneales. Se cree que estos hechos están relacionados causalmente. Un antagonista de SP previene la inducción de mRNA del receptor SP y la eliminación de SP *in vivo*, con capsaicina, reduce los puntos de ligazón de SP. El papel de la SP en la función del macrófago ha sido examinada *in vitro*. En animales estresados la SP reforzó la producción de TNF-α inducido por LPS, en tanto que en animales de control tuvo un efecto relativamente pequeño. El pretratamiento con capsaicina disminuye la producción de citocinas realzadas en respuesta al estrés, de forma que los niveles de TNF-α y de IL-6 se aproximan a los de animales de control. En conjunto estos datos son indicativos de que el estrés puede iniciar o al menos contribuir a una respuesta inflamatoria y que la SP participa en la respuesta del macrófago al estrés. (*La capsaicina favorece la liberación de SP en las fibras*

sensoriales actuando sobre receptores específicos de la membrana de las neuronas sensoriales. La acción mantenida de la capsaicina termina por provocar la desensibilización de la neurona con pérdida de respuesta al estímulo sensorial. En altas dosis puede ser neurotóxica de las células SP positivas sensibles a capsaicina, que conduce a degeneración neuronal y depleción de SP).

El receptor NK1 está extensamente distribuido en SNC y periférico. En el SNC ha sido implicado en respuestas conductuales diversas y en la regulación de la supervivencia neuronal y degeneración. Receptores centrales NK1 regulan las funciones respiratoria y cardiovascular, estando asimismo involucrados en la activación del reflejo emético. Evidencias neurofisiológicas y conductuales involucran a estos receptores en la transmisión del dolor e incluso parecen modular reflejos espinales autonómicos, incluyendo el reflejo de la micción. A nivel periférico, receptores NK1 se expresan en el aparato genitourinario (donde se distribuyen en pelvis renal, uréter, vejiga urinaria y uretra, mediando la contracción de fibras musculares lisas e inflamación en respuesta a estímulos nocivos), respiratorio (donde median la inflamación neurogénica que es especialmente evidente en la exposición de las vías aéreas a irritantes), gastrointestinal (en que median la contracción muscular lisa y regulan la secreción de agua e iones) y cardiovascular (mediando vasodilatación dependiente del endotelio y extravasación de proteínas del plasma); también se expresan en diversas células inflamatorias e inmunes.

Péptido vasoactivo intestinal (VIP)

Péptido de 8 aminoácidos (aa), que precisa mantener la estructura íntegra para mostrar actividad. Se localiza en aparatos digestivo, cardiovascular, respiratorio y sistema nervioso.

- Sobre el aparato digestivo produce los siguientes efectos: vasodilatación, disminución de la producción de jugo gástrico, aumento de la secreción pancreática exocrina y aumento de la secreción intestinal.

- En sistema nervioso se localiza en:

– Córtex, concretamente en las neuronas de las capas II y IV: es la zona de mayor concentración.
– Hipotálamo.
– Sistema límbico (núcleo central de la amígdala e hipocampo).
– Cuerpo estriado.

Tiene una acción excitatoria; a nivel cortical el VIP actúa como excitador de circuitos intrínsecos. Se le asigna un papel en la regulación neuroendocrina por su capacidad de estimular la liberación de prolactina y aumentar la producción de CRH y ACTH. Liberado por un mecanismo dependiente de Ca^{2+}, actúa sobre receptores específicos.

Neuropéptido y (NPY)

Consta de 36 aa, teniendo una estructura y una función muy similar al polipéptido pancreático.

Se localiza en:

- sistema nervioso central: sistema límbico (amígdala e hipocampo), núcleos septales, caudado y putamen;
- en terminaciones nerviosas noradrenérgicas del sistema simpático;
- también se localiza en neuronas que proyectan desde el tallo cerebral hacia el hipotálamo, donde coexiste con adrenalina y noradrenalina;
- aparato respiratorio;

Por administración intracerebral se conocen algunos de los efectos que produce:

- hipotensión;
- relajación del músculo liso;
- aumento de LH, TSH y VIP;
- inhibición de la conducta sexual;
- aumento de la ingesta alimentaria: este efecto se obtiene cuando se inyecta localmente en el hipotálamo lateral, siendo inhibido por los agentes que bloquean los α_2-receptores. En este sentido parece estar relacionado con señales metabólicas de hambre ya que se ha comprobado que sus niveles aumentan en el hipotálamo con la privación de comida y con la disminución de la ingesta;
- reducción del gasto energético;
- supresión de la liberación de gonadotropinas y por tanto de la ovulación.

Se conocen, hasta ahora, cinco subtipos de receptores (receptores Y1, Y2, Y3, Y4 e Y5), especialmente localizados en corteza cerebral, hipocampo e hipotálamo. Son metabotropos asociados a proteínas G. El receptor Y se denomina también receptor de ingesta de alimentos.

Colecistocinina (CCK)

Es un octapéptido que deriva de un precursor mayor de 33 aa Es similar a la gastrina desde el punto de vista estructural y biológico, ya que el gen que codifica la CCK es homólogo al de la gastrina. Existen otras formas de CCK, activas biológicamente, como la CCK-33, CCK-39 y CCK-58 que probablemente son productos intermedios en el procesamiento a CCK-8.

Se detectó inicialmente en aparato digestivo con acciones muy concretas: estimulación de la contracción de la vesícula biliar y de la secreción pancreática. El intestino delgado (duodeno y yeyuno) contiene la mayor concentración de CCK de todo el aparato digestivo. También se encuentra en altas concentraciones en el páncreas. Posteriormente se determinó su presencia en el sistema nervioso central y periférico.

En el sistema nervioso central es especialmente abundante en las tres localizaciones siguientes:

- Córtex, a nivel de las capas I y III, que emiten axones a la capa VI (interneuronas intracorticales). Es la zona de mayor densidad de este neuropéptido.
- Hipotálamo: sobre todo en los núcleos paraventricular y supraóptico, que proyectan a eminencia media y neurohipófisis. Se cree que participa en la regulación de la secreción de vasopresina y oxitocina.
- En sustancia gris periacueductal, donde coexiste con la sustancia P, por lo que se le asigna un papel como agente analgésico.

También podemos encontrarla en:

- El área tegmental ventral (ATV):
En esta área se colocaliza en neuronas que proyectan al núcleo accumbens. Probablemente la CCK liberada por las neuronas de esta área actúe sobre las neuronas dopaminérgicas estimulando su actividad de descarga. También parece ser capaz de potenciar los efectos inhibidores de la dopamina sobre la actividad neuronal en el ATV y sustancia negra. Posiblemente estos efectos (directo, por un lado, y el de potenciar la dopamina, por otro) sean mediados por subtipos de receptores de CCK.
- El rafe, coexistiendo con serotonina.
- Núcleos del tronco cerebral, por ejemplo núcleo del tracto solitario, núcleo espinal del trigémino, núcleo parabraquial lateral, etc.

Uno de los efectos más importantes de la CCK es la regulación de la ingesta por su clara relación con la sensación de saciedad. El circuito neuronal más probablemente

implicado en la misma sería: la CCK transmite señales de saciedad por las vías aferentes del vago y NTS desde donde llegan las señales al NPV del hipotálamo que, según parece, es la región que recibe en último término las señales de saciedad de la CCK. También puede aumentar la prolactina y GH y disminuir la LH y TSH.

Existen dos subtipos de receptores: el CCK-A, localizado especialmente en el aparato digestivo y en zonas cerebrales relacionadas con el mismo (núcleo bulbar A2, núcleo del tracto olfatorio y área postrema); y el CCK-B, de localización fundamentalmente cerebral. Están asociados a proteína G.

Neurotensina

Es un péptido de 13 aa que deriva de otro de 170 aa (preproneurotensina). Se localiza tanto en aparato digestivo como sistema nervioso, con una concentración muy superior en el primero (alrededor del 90%).

En aparato digestivo la mayor concentración existe en el intestino delgado (yeyuno y, sobre todo, ileon). No se conoce con exactitud cómo se libera en esta localización.

Sus acciones son:

- inhibición de la secreción ácida en el estómago
- vasodilatación en el mesenterio
- disminución de la presión del esfínter esofágico inferior
- disminución del vaciamiento gástrico e intestinal
- alteración de la secreción pancreática y biliar

En el sistema nervioso central se distribuye ampliamente, donde puede actuar como neurotransmisor o neuromodulador. Se localiza en:

- Hipotálamo, que es el lugar de máxima concentración; en concreto se localiza en neuronas de la zona preóptica del hipotálamo anterior, involucradas en la regulación de la temperatura.
- Sistema límbico: en el núcleo central de la amígdala, hipocampo y núcleo accumbens.
- Sustancia gelatinosa de Rolando (en médula espinal) y núcleos sensoriales de los pares craneales.
- Neuronas de la sustancia gris periacueductal que envían axones al núcleo magnus del rafe que, parece ser, segregan neurotensina; el núcleo del rafe proyecta al asta dorsal de la sustancia gris de la médula espinal.

- Tálamo.
- Área tegmento ventral, donde se colocaliza con la dopamina. Una población de neuronas de esta zona coexpresan dopamina, CCK y neurotensina. El significado de la colocalización con dopamina se interpreta del siguiente modo: la neurotensina liberada por las neuronas del ATV estimula las neuronas dopaminérgicas induciendo aumento de la actividad neuronal y, consiguientemente, incremento de la liberación de dopamina en las terminaciones del núcleo accumbens. Por otro lado, en este núcleo la neurotensina antagoniza los efectos de la dopamina disminuyendo su liberación o alterando la función de los receptores dopaminérgicos.
- Sustancia negra.
- *Locus cerúleus*.

Entre las acciones descritas para este péptido destacan:

- acción hipotérmica
- acción analgésica no relacionada con receptores opiáceos
- acción moduladora del sistema dopaminérgico mesolímbico

La neurotensina dispone de receptores específicos. Muchos se localizan en zonas catecolaminérgicas, como las citadas anteriormente, lo que sugiere una cierta interacción entre los dos sistemas.

Somatostatina (SS)

Es un péptido de 14 aa, aunque en la circulación portal del tallo hipofisario se puede encontrar otra forma con 28 aa que, al parecer, tiene la misma actividad. Ambos tienen un precursor común que es la preprosomatostatina que es procesada a prosomatostatina y finalmente a SS-14 y SS-28. Los receptores de ambas son diferentes. Según parece la SS-28 también puede actuar como neurotransmisor o neuromodulador. Su liberación es Ca^{2+} dependiente y se conocen cinco subtipos de receptores de somatostatina, asociados a proteína G con efectos inhibitorios de la adenilciclasa.

Ampliamente distribuida en el organismo, especialmente en el aparato digestivo y sistemas endocrino y nervioso.

En aparato digestivo (intestino) el principal producto de procesamiento de la preprosomatostatina es la SS-28; en los islotes de Langherans es la SS-14. Se localiza en las células D especializadas de la mucosa gastrointestinal (las células D son células enterocromafines que pertenecen, junto a las células G – productoras

de gastrina –, y las células S – productoras de secretina – al sistema endocrino difuso). La concentración de la SS es elevada en el antro, disminuyendo progresivamente en intestino delgado y colon; también está elevada en los islotes pancreáticos.

En el SNC se localiza en:

- Hipotálamo: en el núcleo periventricular, que proyecta axones a eminencia media y a núcleo arqueado; en el núcleo arqueado y núcleos supraquiasmático y ventromedial.
- Corteza cerebral: es producida en pequeñas neuronas de asociación de las capas II, III y VI, especialmente en las áreas asociativas temporal y parietal, que conectan con las células piramidales. En neocórtex se puede encontrar junto a GABA o NPY y CCK.
- Sistema límbico: hipocampo, donde también se colocaliza con GABA.
- Estriado: en las neuronas GABAérgicas no se ha detectado la presencia de somatostatina, pero sí en las regiones que contienen NPY. A este nivel la SS estimula la liberación de dopamina y aumenta la velocidad de recambio de la misma, facilitando de esta manera aquellas respuestas motoras y estereotipadas inducidas por la dopamina. Las neuronas mediadoras de estos efectos pueden ser las que contienen otros neurotransmisores como acetilcolina o aminoácidos excitadores, como glutamato o inhibidores como GABA.

De sus acciones, la fundamental es la de inhibición de la secreción de GH en la hipófisis anterior, contribuyendo asimismo a la regulación central de GHRH.

Otros efectos descritos son:

- inhibición de la liberación de TSH al reducir su respuesta al TRH;
- mejoría de la atención, de la memoria y del aprendizaje;
- efecto analgésico, sedante e hipotérmico.

Opioides endógenos

Se conocen tres sistemas opiáceos, procedentes de tres precursores proteicos distintos:

- Encefalinas
- Endorfinas
- Dinorfinas

A) Encefalinas

Las principales encefalinas con actividad biológica en el sistema nervioso son la metionina-encefalina (met-encefalina) y la leucina-encefalina (leu-encefalina).

Tienen como precursor a la pro-encefalina que, a su vez, proviene de la pre-proencefalina, que está constituida en parte por cuatro moléculas de met-encefalina y una de leu-encefalina. Este precursor es procesado enzimáticamente a proencefalina y posteriormente a distintos fragmentos peptídicos con actividad sobre el receptor opioide. Se encuentran ampliamente distribuidas por todo el SNC, incluyendo las siguientes estructuras:

- Tálamo y asta dorsal de la médula espinal (sustancia gelatinosa) donde ejercen un papel en la percepción del dolor, inhibiendo, probablemente, la liberación de la sustancia P.
- Estriado, donde se localizan neuronas encefalérgicas y axones terminales en el pálido. Se cree que las neuronas encefalérgicas intervienen en el control del movimiento.
- Sistema límbico: en dicha localización se les atribuye a las encefalinas cierta influencia sobre los estados de ánimo y la conducta afectiva.
- NTS (núcleo del tracto solitario), donde participan en la regulación de la respiración (hecho en consonancia con el efecto depresor respiratorio de los opiáceos) y de la presión arterial.
- Eminencia media, donde parecen modular la liberación de factores liberadores hipotalámicos con funciones de tipo neuroendocrino; en la hipófisis posterior parecen tener un cierto papel inhibidor de la liberación de vasopresina y oxitocina.
- En médula adrenal, donde se segregan en respuesta al estrés, desempeñando una importante función en la analgesia inducida en estas situaciones.
- A nivel periférico, como por ejemplo en el intestino, donde parecen reducir la liberación de acetilcolina del plexo mientérico.

B) Endorfinas

Tienen como precursor inmediato la β-lipotropina que proviene de la pro-opiomelanocortina (POMC), que su vez procede de la pre-pro-opiomelanocortina. Se producen en la hipófisis anterior, hipófisis intermedia y núcleo arqueado del hipotálamo. También se han detectado endorfinas en el tracto digestivo, placenta y linfocitos.

La principal endorfina es la β-endorfina.

La POMC es un glicopéptido de 256 aminoácidos. Contiene la secuencia de las siguientes hormonas: 1) β-lipotropina, que a su vez contiene β-endorfina y β-MSH. 2) ACTH y sus derivados: β-MSH y CLIP (*corticotropin-like intermediate peptide*). 3) γ-MSH.

El procesamiento de la POMC depende de la célula en que se encuentre:

- En hipófisis anterior, la POMC da lugar a ACTH y β-lipotropina; sólo una pequeña parte se transforma en β-endorfina.

- En la hipófisis media (lóbulo intermedio) la POMC es procesada a ACTH y β-lipotropina; la primera da lugar a β-MSH y la segunda a β-endorfina y β-MSH.

- En el hipotálamo los productos formados tras procesamiento de la POMC son similares a los de la hipófisis intermedia.

Las neuronas del núcleo arqueado del hipotálamo, productoras de β-endorfina, proyectan a: a) estructuras límbicas: septo lateral y amígdala: b) tálamo; c) sustancia gris periacueductal; d) tronco cerebral: rafe dorsal, locus cerúleus y núcleo del tracto solitario, núcleo dorsal del vago, núcleo parabraquial.

Las funciones atribuidas a las β-endorfinas son diversas aunque seguramente la principal es la acción analgésica, efecto desencadenado en la sustancia gris periacueductal que, a su vez, como se ha indicado anteriormente, recibe aferencias del núcleo arqueado.

A nivel periférico la administración de β-endorfina es capaz de suprimir la función inmune por acción directa sobre los linfocitos; esto ha llevado a pensar en el efecto inmunosupresor de los péptidos opiáceos segregados por la hipófisis en respuesta al estrés.

C) Dinorfinas

Tienen como precursor a la pro-dinorfina. Presentan una amplia distribución por todo el sistema nervioso central; pero son especialmente abundantes en el núcleo paraventricular con sus importantes proyecciones a hipófisis posterior, córtex, sistema límbico, estriado, sustancia negra, diversas estructuras del tronco cerebral y sustancia gris periacueductal. Hay que destacar el sistema hipotálamo-hipofisario y el nigro-estriado-nígrico donde son coliberadas con vasopresina.

Funciones de los péptidos opioides

Algunas funciones, quizás las más significativas, son las siguientes:

1) Participación en la sensibilidad nociceptiva o dolorosa

Intervienen de forma decisiva en el control endógeno del dolor. Aunque es un efecto común a encefalinas y endorfinas existen ciertas diferencias entre ambas a este respecto: la β-endorfina, al ser más resistente a la degradación enzimática y actuar a distancia, se considera como auténtica hormona (estímulos que provocan su liberación permiten localizarla en plasma o L.C.R.); las encefalinas se consideran más como neurorreguladores. Cabría pensar que intervienen en el control del dolor liberándose encefalinas por interneuronas del asta dorsal que conectan con fibras procedentes de la periferia y que transmiten el dolor. Estas fibras conectan con otras neuronas cuyos axones van a configurar la vía espinotalámica lateral ascendente con destino a centros superiores. A su vez, desde éstos, se generan impulsos liberadores de encefalinas las cuales inhiben la liberación de sustancia P, neurotransmisor mediador del dolor de las fibras sensitivas aferentes primarias que entran en el asta dorsal.

2) Regulación del centro respiratorio

Las encefalinas y la β-endorfina deprimen la respiración actuando sobre el centro respiratorio; por contra, un antagonista de los opiáceos, como la naloxona, la activa. Por otro lado, en los núcleos parabraquial y del tracto solitario (núcleos en relación con el centro respiratorio) existen receptores opiáceos. Por ello se considera que las encefalinas ejercen una acción inhibidora o moderadora de la actividad del centro respiratorio fundamentamente en respuesta a determinados estímulos.

Los opiáceos actúan directamente sobre las neuronas bulboprotuberanciales, donde tiene lugar el control automático de la respiración; los agonistas μ (y más concretamente el subtipo μ_2) tienen mayor y más intensa acción depresora que los agonistas δ.

3) Conducta impulsiva

Se piensa que los sistemas encefalinérgico o endofinérgico pueden formar parte del circuito de recompensa o gratificante, fundamento de la conducta impulsiva.

4) Regulación hormonal

Las encefalinas y la β-endorfina producen liberación de diversas hormonas:

- En la adenohipófisis: liberación de ACTH, de prolactina y hormona del crecimiento; reducción de la liberación de TSH, LH y FSH.
- En la hipófisis media: liberación de MSH.
- En hipófisis posterior: liberación de ADH.

La acción de la β-endorfina es más potente que la de la Met-Encefalina y su lugar de actuación más probable es a nivel hipotalámico.

Por otro lado, la eminencia media recibe fibras encefalinérgicas y se han localizado neuronas de carácter dinorfinérgico en el núcleo magnocelular del hipotálamo, así como terminaciones encefalinérgicas y dinorfinérgicas en el mismo núcleo y en el lóbulo posterior de la hipófisis. Si consideramos las acciones de las hormonas de la neurohipófisis sobre la diuresis y la tensión arterial, aprendizaje, etc., podemos deducir otros efectos de los opioides endógenos.

En la especie humana los opiáceos son inhibidores de la ADH.

5) Regulación de la ingesta

Otro efecto de los opiáceos es la acción reguladora de la ingesta, mediado por el hipotálamo lateral que es el órgano regulador del apetito y de la conducta alimentaria apropiada. Cuando se administra endorfina en el cerebro de ratas y ratones genéticamente obesos se observa hiperfagia. Cuando a una persona se le administran antagonistas de los opiáceos se observa disminución del apetito. Posiblemente el punto de acción de la endorfina en el control de los hábitos alimenticios esté localizado en el núcleo paraventricular del hipotálamo.

6) Modificación del estado de ánimo

Los opiáceos inducen euforia al parecer por activación del sistema dopaminérgico tegmento-ventral que proyecta a locus cerúleus, efecto mediado por receptores μ; pero también pueden producir un estado anímico de disforia por inhibición del sistema dopaminérgico que proyecta a corteza, sustancia negra y estriado, efecto mediado por receptores κ.

7) Efectos viscerales

A) Sobre aparato cardiovascular: bradicardia, vasodilatación arterial y venosa y, consecuentemente, hipotensión.

B) Sobre aparato digestivo: disminución de la motilidad y de las secreciones.

C) Genitourinarios: aumento de tono del detrusor de la vejiga y del esfínter, así como dificultades en la eyaculación.

8) Termogénesis

Los opiáceos pueden participar en la respuesta de adaptación al calor.

9) Respuesta al estrés

Será objeto de estudio más adelante.

10) Interacción con el sistema inmune

Los opiáceos endógenos representan un vínculo bioquímico entre los sistemas nervioso central, inmune y neuroendocrino, pudiendo ser la explicación de que el estrés emocional pueda acompañarse de manifestaciones clínicas resultantes de alteraciones de la función inmune: incremento de infecciones o cáncer. En este sentido es conocida la existencia de receptores opiáceos en granulocitos, monocitos y linfocitos. Los linfocitos producen una sustancia parecida a la β–endorfina.

11) Acción sobre el sistema inmune

Por último, los opiáceos tienen una serie de efectos sobre las células inmunocompetentes: estimulan la quimiotaxis de los macrófagos, inhiben o aumentan la proliferación de linfocitos, afectan en forma variable la actividad de los linfocitos citolíticos naturales e inhiben la síntesis de anticuerpos.

CAPÍTULO 9

NEURORRECEPTORES

Los neurotransmisores llevan a cabo su función al interactuar con unos receptores específicos, los cuales son proteínas o complejos proteicos situados en la membrana celular, con unos puntos o *loci* de unión al transmisor dando lugar a una respuesta en la célula efectora.

Los receptores tienen dos funciones principales: reconocer trasmisores específicos y activar los efectores. La unión del receptor y el transmisor, previamente reconocido, origina la modificación del estado bioquímico celular.

Tipos de receptores

Hay dos tipos de receptores que se diferencian por su estructura, mecanismo de acción y rapidez de acción:

A) Receptores ionotrópicos

Están constituidos por moléculas proteicas que conforman un canal en la membrana plasmática por el que pueden fluir iones de Na^+, K^+, Cl^- y Ca^{2+}; cada ión fluye por un canal específico. Son fundamentalmente, y salvo raras excepciones, de transmisión rápida (que hace referencia a la velocidad de activación y la duración de los efectos postsinápticos).

Un estímulo excitatorio abre los canales iónicos, lo que produce un flujo de iones a favor de su gradiente de concentración química y del gradiente eléctrico; ello se traduce por un cambio de polarización de la membrana.

- Un estímulo excitatorio abre los canales para sodio y potasio, lo que origina la despolarización de la membrana.
- Un estímulo inhibidor, que origina la hiperpolarización de la membrana, abre los canales de cloro o del potasio.

Ejemplos de estos canales son: a) receptor colinérgico nicotínico de la placa neuromuscular; b) receptor NMDA del glutamato; c) receptor tipo A para el GABA.

B) Receptores metabotrópicos

Así denominados porque desencadenan procesos que suponen un cambio metabólico directo intracelular. Están constituidos por una proteína que atraviesa la membrana celular varias veces, diferenciándose dos partes:

- elemento de fijación del ligando;
- elemento de transducción, constituido por la proteína G (denominadas así por fijar GTP). Esta proteína una vez activada por el acoplamiento receptortransmisor se unirá a nucleótidos de guanina (GDP o GTP) lo que conducirá a estimular o inhibir el sistema del segundo mensajero o activar un canal iónico.

El sistema del segundo mensajero está constituido por el AMP cíclico, el Ca^{2+} o fosfolípidos.

1) Receptor metabotrópico asociado directamente a un canal iónico

En este caso tiene lugar el siguiente proceso:

El transmisor se une al receptor; éste activa la proteína G situada cerca. La proteína G que está conformada por tres subunidades (G-α, G-β y G-γ), al ser activada hace que la subunidad G-α se una a un nucleótido de guanina (GTP), disociándose del complejo formado por las unidades β y γ (G-β-γ). La unidad G-α se une entonces a un canal iónico, abriéndolo, lo que permite el paso de iones en la célula que, a su vez, conduce a un potencial postsináptico. La proteína G activada tiene un tiempo de actuación muy breve: segundos o minutos; una vez pasado ese tiempo se rompe el enlace con la GTP y se une de nuevo al complejo G-β-γ, volviendo con ello al estado inactivo. Se sabe que las variaciones hormonales influyen en los niveles de proteína G.

2) Receptor metabotrópico asociado a segundo mensajero que abre canales iónicos

La activación de este receptor induce un cambio en el metabolismo de la célula postsináptica que puede modificar de forma indirecta su excitabilidad, causar cambios plásticos o alterar la expresión genética al actuar sobre las proteínas que regulan la transcripción. La subunidad G-α se une a una enzima situada en la membrana, activándola, lo que da lugar a que se sinteticen determinadas sustancias químicas diferentes en el citoplasma y que reciben el nombre de segundos mensajeros; éstos son los que pueden abrir el canal iónico o bien dar lugar a otros cambios bioquímicos, como síntesis y liberación de neurotransmisores, regulación de la movilidad celular o del metabolismo energético.

Como segundos mensajeros se consideran los siguientes:

1. Dos derivados purínicos: AMPc y GMPc.
2. Dos derivados fosfoinosítidos: IP3 (trifosfato de inositol) y GD (diacilglicerol).
3. El ión Ca^{2+}.

A) El *AMP cíclico* se genera a partir del ATP si hay Mg^{2+} en un proceso en que interviene la enzima adenililciclasa (en realidad se trata de una familia de enzimas de estructura glicoproteica, localizadas en las membranas, que se agrupan en tres subfamilias, con una estructura básica similar, una localización variada por el organismo y con una respuesta diferente – de estimulación, inhibición o no respuesta – a Ca^{2+}, subunidades β-γ de la proteína G o proteincinasas. El AMPc activa una proteincinasa específica (proteincinasa dependiente de AMPc o PKA) que, como corresponde a las cinasas, utiliza ATP como dador de grupos fosforilos a diversas proteínas como son enzimas metabólicas, enzimas que intervienen en la biosíntesis de neurotransmisores, receptores de neurotransmisores, enzimas y proteínas que regulan segundos mensajeros, etc.
B) *Ión Ca^{2+}*: debe ser considerado también como segundo mensajero ya que al aumentar intracelularmente, como consecuencia de la acción de diversas señales sobre las células, activa determinadas proteínas que, a su vez, van a activar diversos sistemas de regulación celular. Entre estas proteínas hay que citar la calmodulina que, por sí misma, carece de actividad enzimática pero que con el Ca^{2+} regula la actividad de otras muchas proteínas de carácter enzimático o estructural como, por ejemplo, proteincinasas [de entre ellas la más importante es la proteincinasa II, que fosforila numerosas enzimas como, entre otras, las relacionadas con la biosíntesis de neurotransmisores (tiroxinhidroxilasa y triptófano-hidroxilasa), o receptores, como el $GABA_A$].
C) *Fosfatidilinositol (PI)*. Se trata de un fosfolípido de membrana que contiene inositol. El complejo receptor-proteína G-sistema efector (siendo una fosfolipasa

C este último), estimula el metabolismo y recambio de fosfoinosítidos. Los productos resultantes son: IP3 (inositoltrifosfato) y el DG (diacilglicerol). El inositoltrifosfato moviliza el Ca^{2+} del retículo endoplásmico. Este calcio actuará como tercer mensajero uniéndose a la calmodulina. El diacilglicerol puede seguir dos rutas: a) activación de una proteincinasa C que cataliza la fosforilación de proteínas; b) síntesis de ácido araquidónico, precursor de prostaglandinas, tromboxanos y prostaciclinas.

En definitiva, el punto final de todos estos procesos consiste en la fosforilación de proteínas lo que permite una gran variedad de respuestas celulares: apertura de canales iónicos y otros efectos bioquímicos.

Los receptores metabotropos se caracterizan por ser de transmisión lenta, ya que se activan más lentamente e intervienen en acciones a más largo plazo (de segundo a minutos), por la implicación de la cascada de reacciones indicadas anteriormente.

Receptores específicos

I) Adrenérgicos

Son glicoproteínas de membrana con cadenas polipeptídicas de localización extracelular (terminal NH2), en la membrana e intracelular (terminal COOH).

Se distinguen los siguientes tipos:

A. *α-receptores:* α_1 y α_2. A su vez se reconocen tres subtipos de receptores dentro de cada uno:

α_1: α_{1A}, α_{1B} y α_{1C}
α_2: α_{2A}, α_{2B} y α_{2C}

Normalmente se atribuyen a los receptores α_1 una localización postsináptica y a los α_2 presináptica; no obstante, se sabe que también existen receptores α_2 de localización post-sináptica.

Las acciones atribuidas a estos receptores son:

- Receptores α_1 adrenérgicos: a) contracción de la fibra muscular lisa en vasos y órganos a excepción del detrusor de la vejiga. Este efecto es atribuido a los subtipos α_{1A} y α_{1B}; b) aumento de la contractilidad del corazón; c) efecto

metabólico: estímulo de la enzima glucógeno-fosforilasa e inhibición de la glucógeno-sintetasa (hecho que sucede ante estímulos como el ayuno o postabsortivo en que no llegan los sustratos al hígado y tiene lugar la hidrólisis del glucógeno); y d) inhibición de las secreciones nasal y bronquial.

- Receptores α_2 adrenérgicos: a) contracción de fibra muscular lisa de vasos arteriales y venosos; b) relajación de fibra muscular lisa a nivel gastrointestinal; c) inhibición de la liberación de noradrenalina (NA) a nivel periférico y central, con hipotensión arterial; los dos últimos efectos se cree que son mediados por receptor α_{2A}; d) efecto endocrino-metabólico: inhibición de la lipólisis y de la secreción de insulina; e) inhibición de la secreción de renina: mediado al parecer por α_{2A}; f) estímulo de la agregación plaquetaria y la liberación de óxido nítrico.

B. *β-receptores*: se diferencian tres tipos de receptores β: β_1, que predomina en corazón; β_2, que se localiza sobre todo en músculo liso; y β_3, que predomina en tejido adiposo (incluyendo los adipocitos viscerales); también se pueden localizar, aunque en menor proporción, en vesícula biliar y colon.

Las acciones atribuidas a estos receptores son:

- Receptores β_1 adrenérgicos: a) a nivel cardíaco, aumento de la actividad del sistema de conducción y de la contracción; b) estimulación de la lipólisis con movilización de ácidos grasos; este efecto es menor que el de los receptores β_3; c) estimulación de la secreción de renina; y d) estimulación de la liberación de la hormona antidiurética.
- Receptores β_2 adrenérgicos: a) vasodilatación arterial y venosa; b) dilatación bronquial; c) relajación uterina; d) activación de la hidrólisis del glucógeno (por acción de las enzimas apropiadas; este efecto es similar al mediado por los α_1 en el hígado); e) estimulación de la secreción de insulina; y f) estímulo del movimiento ciliar.
- Receptores β_3: son estimulados selectivamente por ligandos que median respuestas lipolíticas y térmicas en los dos tipos de grasa (blanca y parda); según parece, también tienen actividad en músculo esquelético y miocardio.

Otras características significativas de estos receptores son:

- Los receptores adrenérgicos son de tipo metabotrópico, acoplados a proteína G; todos menos el α_1, que estimula el metabolismo del inositol trifosfato (IP3) y aumenta el Ca^{2+} citosólico, inhiben la adenilciclasa (α_2) o la activan (β_1 yβ_2).
- El α_2 y el β_2 tienen un agonismo superior para la adrenalina (ADR); los otros dos tienen un agonismo similar para ADR y NA. Los β_2 se localizan con mayor frecuencia en células de glía que en neuronas.

- Los α_1 estimulan la transmisión; los α_2 (presinápticos) tienen acción inhibidora; los β_1 son inhibidores.
- Respecto a su localización, lo más frecuente es que el mismo órgano posea receptores β_1 y β_2, siendo variable su proporción; por tanto la respuesta obtenida dependerá del predominio de uno u otro. Lo mismo sucede con los receptores α_1 y α_2, aunque en este caso existen más variaciones en su localización y proporción.

II) Dopaminérgicos

Son metabotrópicos. Se han descrito los siguientes receptores de dopamina: D_1, D_2, D_3, D_4 y D_5. El D_1 y el D_5 pertenecen a la misma familia por tener el mismo perfil farmacológico, constituyendo los receptores tipo D_1; similar criterio es aplicable a los receptores D_2, D_3 y D_4, que conforman los receptores tipo D_2.

- *Receptores tipo D_1*: el receptor D_1 se localiza en neoestriado y el D5 en hipotálamo e hipocampo. Son postsinápticos y activan la adenilciclasa. El D_1 parece ser mayoritario en la proyección nigroestriada y mesolímbica. El D_5 parece tener, aproximadamente, diez veces mayor afinidad por la dopamina que el D_1.
- *Receptores tipo D_2*: el receptor D_2 se localiza en núcleo caudado, sistema límbico e hipófisis anterior. Son pre- y postsinápticos. Existen dos subtipos del mismo según que actúen a través de la adenilciclasa, inhibiéndola (D_{2a}) o que actúen por el sistema IP3 (D_{2b}). Parece ser mayoritario en la proyección mesocortical. El receptor D_3 se encuentra en núcleo accumbens. Actúa inhibiendo la adenilciclasa. El receptor D4 se localiza preferentemente en áreas corticales. Inhibe también la adenílciclasa.

A nivel periférico también se localizan receptores dopaminérgicos D_1 y D_2: el D_1 se localiza en el riñón (fibra muscular lisa de los vasos, aparato yuxtaglomerular y túbulos renales); el D_2 se localiza en terminaciones sinápticas postganglionares de corazón, vasos mesentéricos y renales y otras localizaciones como conducto deferente... Su activación produce inhibición de la liberación de N.

III) Serotoninérgicos

En la actualidad se contabilizan un total de 14 subtipos de receptores para la 5-HT, lo que hace del sistema serotoninérgico uno de los que cuentan con mayor número de receptores. Todos, menos el 5-HT_3 que es inotrópico, pertenecen a la familia de receptores metabotrópicos.

- *Receptores 5-HT$_1$*: se han descrito 5 subtipos de receptor 5-HT$_1$: 5-HT$_{1A}$, 5-HT$_{1B}$, 5-HT$_{1D}$, 5-HT$_{1E}$ y 5-HT$_{1F}$.
  - 5-HT$_{1A}$: es un autorreceptor somatodendrítico (es decir, un receptor presináptico que permite al neurotransmisor controlar su propia síntesis y liberación), con un efecto reductor de la actividad serotoninérgica. Es abundante en la región límbica (sobre todo en el hipocampo, siendo la región CA1 donde su concentración es especialmente elevada), regiones cortical y troncoencefálica; está relacionado con el apetito, la termorregulación, los estados afectivos y el control endocrino (un agonista parcial de estos receptores es la buspirona).
  - 5-HT$_{1B}$ y 5-HT$_{1D}$: son también autorreceptores. Localizados en terminales sinápticos de áreas de proyección, evitan de forma local la liberación de 5-HT a través de la inhibición de la adenilciclasa. Al parecer, funcionan también como heterorreceptores en terminales de neuronas no serotoninérgicas, controlando la liberación de acetilcolina o glutamato.
- Los receptores 5-HT$_{1E}$ y 5-HT$_{1F}$ son menos conocidos en su distribución y función debido a la falta de radioligandos selectivos.
- *Receptores 5-HT$_2$*: son receptores postsinápticos y aumentan el IP3. Su localización es fundamentalmente cortical (corteza frontal). Controla la aparición de ondas lentas y es el lugar de acción de los psicodislépticos tipo LSD. Se han identificado 3 subtipos: 5-HT$_{2A}$, 5-HT$_{2B}$ y 5-HT$_{2C}$. El primero muestra una amplia distribución en la corteza; el segundo abunda en tejidos periféricos donde media, por ejemplo, la contracción de la musculatura lisa y, finalmente, el 5-HT$_{2C}$, es especialmente abundante en los plexos coroideos.
- *Receptores 5-HT$_3$*: este receptor inotrópico se encuentran exclusivamente asociados a neuronas. Se localiza a nivel periférico (sistema nervioso autónomo y entérico) y central (tronco cerebral: núcleos sensitivos de los pares V y X y en el NTS). Su activación afecta al sistema cardiovascular, gastrointestinal, respiratorio y nervioso, donde produce dolor y sensibilización de neuronas nociceptivas. También regula otros neurotransmisores. Reduce la función colinérgica y, por el contrario, aumenta la dopaminérgica en los sistemas nigroestriado y mesolímbico. También se relaciona con el control del vómito.
- *Receptores 5-HT$_4$*: este subtipo está extensamente distribuido en el SNC (caudado y pálido, y sustancia negra) y en los tejidos periféricos, especialmente: a) en el tracto gastrointestinal, donde su estimulación origina un pronunciado efecto sobre el tono del músculo liso, secreción de electrólitos por la mucosa y el reflejo peristáltico; b) en la vejiga urinaria, donde modula la transmisión colinérgica/purinérgica; c) en el corazón, donde su activación a nivel auricular tiene un efecto inotrópico positivo con taquicardia, pudiendo precipitar arritmias; y d) finalmente en la glándula adrenal, donde estimula la liberación de cortisol, corticosterona y aldosterona.

- *Receptores 5-HT$_5$, 5-HT$_6$* y *5-HT$_7$*: del primero no existen evidencias claras de que estos receptores sean funcionales en el tejido cerebral. El segundo se ha relacionado con la neurotransmisión colinérgica y su elevada afinidad por antipsicóticos y antidepresivos y la presencia de su mRNA en zonas corticales y límbicas sugieren que podría estar relacionado con trastornos psiquiátricos que implican al sistema serotoninérgico. El receptor *5-HT$_7$* se ha relacionado con el comportamiento afectivo.

IV) Histaminérgicos

Se han descrito tres tipos de receptores histaminérgicos: H_1, H_2 y H_3.

Los dos primeros son metabotrópicos; del tercero no se conoce claramente su actividad. En el sistema nervioso central los receptores H_1 median acciones tanto inhibidoras como excitadoras; los H_2 median respuestas inhibidoras.

Los receptores presinápticos H_2 pueden inhibir la liberación de noradrenalina y acetilcolina; los H_1 estimulan la liberación de acetilcolina y catecolaminas en general. Los antidepresivos y neurolépticos son potentes inhibidores de los receptores H_1 y H_2.

- *H_1*: actúa vía IP3. Se encuentran en corteza frontal, temporal y rinencéfalo. Su estimulación produce incremento de la actividad, disminución de la agresividad y de la evitación. Los neurolépticos bloquean este receptor.
- *H_2*: incrementa el AMPc. Su estimulación tiene efectos opuestos al anterior, si bien no incide sobre la evitación.
- *H_3*: parecen tener un papel modulador de la liberación de la propia histamina y de otros neurotransmisores.

V) Colinérgicos

Se distinguen dos tipos de receptores: nicotínicos y muscarínicos.

A. Nicotínicos

Son ionotrópicos. Su estructura primaria está formada por 4 subunidades glicoproteicas independientes (α, β, γ y δ) que conforman un pentámero al existir dos subunidades α; así tendríamos 2α, 1β, 1γ y 1δ. Su activación da lugar a la apertura del canal para Na^+ y K^+ pero con mayor dificultad para Ca^{2+} y Mg^{2+}.

Se distinguen dos tipos de receptor nicotínico: NM (muscular), que se encuentra en la placa motora; y NN (neural), situado en el SNC (sobre todo en corteza cerebral), ganglios vegetativos y médula suprarrenal. Existe una gran diversidad de receptores nicotínicos con distinta localización y distinta conductancia para los iones sodio y calcio, siendo el receptor neural predominante el α_4-β_2. El receptor NN tiene unos efectos contrapuestos según se inhiba o estimule: en el primer caso produce sedación; en el segundo produce despertar. Está también involucrado en el aprendizaje y la memoria.

B. Muscarínicos

Los receptores muscarínicos participan en muchos procesos fisiológicos: en SNC, neurovegetativo y visceral (contracción del músculo liso); cardíacos y secreción endocrina y exocrina. Son de tipo metabotrópico. Se distinguen cuatro subtipos, con diversa localización:

- M_1

1. Localización en el SNC:
   – Corteza cerebral: existe a este nivel predominio de receptores M_1 sobre los M_2 (más del doble de los primeros sobre los segundos). Se distribuye por todas las capas con ligero predominio en las capas I-III, a excepción de las corteza visual y entorrinal (capas IV e intermedia, respectivamente).
   – Sistema límbico: amígdala, donde son muy abundantes con predominio de los M_1; hipocampo, con gran densidad sobre todo de M_1 (especialmente en área CA1: dendritas de las células piramidales y granulosas); y área dentada.
2. Localización en el sistema nervioso periférico:
   – Neuronas de los ganglios vegetativos (donde predominan los M_1 aunque también se encuentran M_4).
   – Plexos mientéricos del estómago.

- M_2: se localizan en el corazón, donde a través de los nódulos específicos del sistema de conducción reducen la frecuencia y la contractilidad cardíacas y en células musculares lisas.

- M_3: se localizan en las células musculares lisas, induciendo su contracción. También en las células secretoras.

- M_4: en la pared vascular, útero y testículos (conducto deferente).

La acción muscarínica en el SNC parece ser de carácter excitatorio, reduciendo la conductancia del potasio, con efecto despolarizante; este efecto es mediado por

los subtipos M_1 y M_3. Los receptores M_2 median una acción de carácter inhibidor, activando el canal de potasio, con efecto hiperpolarizante.

VI) Receptores de aminoácidos

GABA

Se han descrito dos tipos de receptores, ambos de carácter inhibitorio: $GABA_A$ y $GABA_B$. Especialmente abundantes en cerebelo (corteza), córtex cerebral (donde es más abundante en las capas II y III, a excepción de la corteza visual donde predomina en la capa IVc), en hipocampo, tálamo, núcleos grises de la base, tronco y médula.

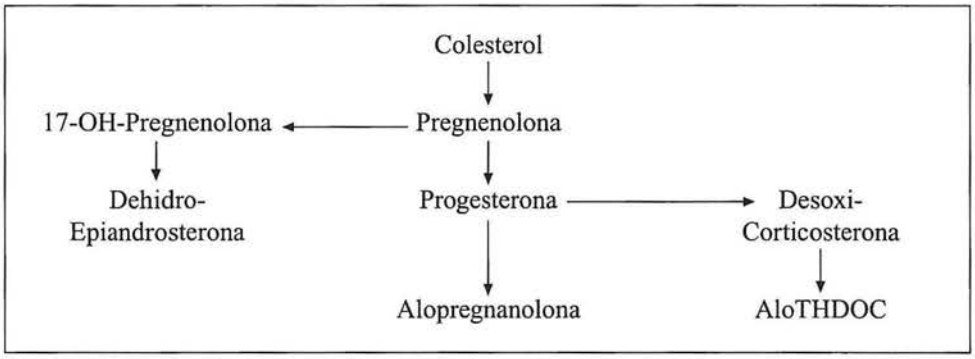
Los receptores $GABA_A$, que presentan una estructura pentamérica, están constituidos por cinco subunidades ensambladas en la membrana; cada subunidad pertenece a cuatro familias: α, β, γ y δ y cada una con varias isoformas: 6 la α, 4 la β, 3 la γ, y 1 la δ. Estas subunidades y sus isoformas pueden combinarse dando lugar a diversas variantes distribuidas por el sistema nervioso. La combinación más frecuente es la constituida por 2 subunidades α, 1 β y 2 γ y respecto a las isoformas las más frecuentes son la α-1, β-2 y γ-2. Las diferentes subunidades a se expresan selectivamente en diversas regiones cerebrales y en diversos momentos durante el desarrollo. La fijación de las benzodiacepinas exige la presencia de una subunidad γ con la α y la β.

El receptor $GABA_B$ reduce la liberación de otros neurotransmisores como la noradrenalina y el glutamato y da lugar a la apertura de canales de potasio.

- *$GABA_A$*: es de localización postsináptica y de tipo ionóforo. Su activación provoca la apertura de un canal de Cl^- lo que se traduce por hiperpolarización. Forma parte de una macromolécula proteica con una estructura tetramérica en el centro de la cual se encuentra el canal de cloro. Este receptor se localiza en la membrana postsináptica de la terminación GABAérgica. La superficie de dicho receptor contiene diversos lugares para sustancias como benzodiacepinas (BZD), barbitúricos, péptidos ansiógenos y algunos esteroides (neuroesteroides) y β-carbolinas que son moduladores alostéricos que no alteran la capacidad de unión del GABA al receptor sino que incrementan la afinidad del punto de reconocimiento de GABA (realzan la apertura del canal iónico inducido por GABA). Las benzodiacepinas incrementan la frecuencia de apertura del canal de Cl^- inducido por GABA. Las benzodiacepinas precisan de GABA para producir su efecto ansiolítico. Los barbitúricos incrementan la duración de la apertura del canal.

Los neuroesteroides aumentan la conductancia de cloro, estimulada por GABA, incrementando el enlace de BZD y la duración de la apertura del canal cloro en un punto que es distinto al de los barbitúricos. *[Los neuroesteroides o esteroides neuroactivos son esteroides naturales sintetizados de novo del colesterol, que alteran la excitabilidad de las neuronas por unión a los receptores de membrana de neurotransmisores inhibidores y/o excitatorios. Se incluyen dentro de estos compuestos: dehidroepiandrosterona (DHEA) y la pregnenolona, así como sus ésteres (DHEA sulfato y pregnenolona sulfato); progesterona y su metabolito alopregnanolona. Estos esteroides tienen una alta afinidad por el receptor del neurotransmisor inhibidor mayor del cerebro, el GABA].*

Algunos neuroesteroides como la alopregnanolona pueden producir efectos conductuales similares a los originados por las benzodiacepinas, incluyendo una acción anticonvulsivante y ansiolítica. La unión a puntos alostéricos del receptor GABA puede tener un efecto de inhibición o potenciación de la acción inhibidora del GABA en los canales de dicho receptor. La inhibición de la función del receptor GABA produce efectos que van de la ansiedad al incremento de la actividad convulsivante; la potenciación, por contra, produce acción ansiolítica, sedación y sueño. La alopregnanolona y el aloTHDOC se forman en el cerebro; las mediciones de ambos en el cerebro y en el plasma han permitido comprobar que fluctúan en respuesta al estrés y durante el ciclo menstrual en humanos. Ambos metabolitos son los ligandos endógenos más potentes de los receptores GABA en el SNC. El aloTHDOC posee efectos ansiolíticos a dosis inferiores a las que son necesarias para inducir sedación.



Esto ha dado lugar a la teoría del receptor de benzodiacepina (RBZD): las benzodiacepinas (BZD), que son de carácter ansiolítico, facilitan la unión del GABA con el receptor; otras sustancias con propiedades ansiógenas inhibirían la acción del GABA. (En ausencia de GABA las benzodiacepinas no producen ningún efecto demostrable). Por tanto, se puede decir que las BZD son moduladoras alostéricas del receptor GABA.

Los receptores $GABA_A$ en el cerebro son muy heterogéneos. No tienen una estructura uniforme y se han identificado hasta 15 subunidades, cada una con subtipos diferentes y con localizaciones tanto celulares como regionales diferentes y con sensibilidad a los moduladores GABA, asimismo, distintas.

- *$GABA_B$*: es de localización presináptica y metabotrópica. Inhibe la adenilciclasa. Actúa cerrando el canal de Ca^{2+}. Su activación reduce la liberación de otros neurotransmisores.

Glicina

El receptor de glicina está formado por cinco subunidades que abarcan el grosor de la membrana; en su centro se encuentra situado el canal selectivo, como el GABA, para el Cl^-. Podemos encontrar tres tipos de subunidades: α (zona de fijación de la glicina y β-alanina), β y gafirina (que asegura la fijación del receptor al citoplasma, en concreto a la tubulina). La activación de este receptor origina una hiperpolarización de las neuronas. Benzodiacepinas y barbitúricos no afectan a la actividad de este receptor.

Ácido glutámico

Para este aminoácido excitador se han descrito 5 tipos de receptores que reciben su denominación según los análogos activos:

- *NMDA* (por el análogo N-metil-D-aspartato): localizado sobre todo en córtex e hipocampo. Es ionóforo, dependiente de voltaje; permite el paso de los siguientes iones: Na^+, K^+ y Ca^{2+}. Este receptor está bloqueado por el Mg^{2+} extracelular, a concentraciones fisiológicas de mismo. Al tener lugar la despolarización de la membrana queda desbloqueado, lo cual permite entonces la acción del glutamato. Esto hace que se originen potenciales de acción lentos. Precisamente la permeabilidad al calcio y el bloqueo por iones magnesio dependiente de voltaje permite diferenciar este receptor del resto de receptores de aminoácidos excitadores. La permeabilidad al Ca^{2+} aumenta su concentración intracelular lo que lleva consigo la activación de cinasas, NO-sintasa (NOs) e inducción de la síntesis de eicosanoides. Este receptor también dispone de locus alostéricos para la glicina. Parece ser que se requiere este aminoácido para el funcionamiento del canal acoplado al receptor NMDA, de tal forma que en ausencia de glicina el glutamato es incapaz de producir la apertura del canal iónico; de esta forma se convierte, la glicina, en un cotransmisor. También existen otros puntos de fijación al receptor y que pueden regular su

funcionamiento: poliaminas y Zn^{2+}. Diversas sustancias (de tipo psicomimético, como la fenciclidina; anestésicos, como ketamina; antitusígenos, como el dextrometorfano y anticonvulsivantes, como MK-801) son bloqueantes selectivos de este receptor, impidiendo el paso de iones. Su localización intracerebral es fundamentalmente en el hipocampo, donde su concentración es de las más altas del SNC. Estos receptores se hallan implicados en la plasticidad neuronal, fenómeno que explica los cambios en la conducta relacionados con la experiencia y que son atribuidos a modificaciones en las propiedades de numerosas neuronas individuales y de un gran número de sinapsis; es decir, existe la capacidad de producir inhibición de conexiones que no son utilizadas y de recuperar conexiones debilitadas de forma previa. También están implicados en la memoria, el aprendizaje y en determinados procesos de daño cerebral (por ejemplo, en la isquemia vascular cerebral: se piensa que una lesión vascular activa cantidades crecientes de receptores de este tipo lo que conlleva una despolarización permanente de la neurona que se traduce, a su vez, por una lesión de carácter irreversible).

- *AMPA* (ácido alfa-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxiazolpropiónico): tienen la misma localización que los anteriores. Son de tipo ionóforo. El canal iónico asociado al receptor AMPA es permeable selectivamente a cationes monovalentes (Na^+ y K^+). Se sabe que es regulado por fosforilación producida por cinasas. Este tipo de receptor parece mediar la mayor parte de las respuestas sinápticas excitatorias rápidas en el SNC. Se conocen cuatro subunidades denominadas: Glu_1, Glu_2, Glu_3 y Glu_4.
- *KAINATO*: es un receptor acoplado a un canal similar al del receptor AMPA: permeable, selectiva y únicamente a cationes monovalentes. Se han aislado cinco subunidades. Se localizan en hipocampo.
- *L-AP4* (por el análogo L-aminofosfobutirato) - $mGlu_4$: se localiza presináptcamente, tanto en neuronas cerebrales como en neuronas espinales; es ionóforo. Es de tipo inhibitorio mediando inhibición presináptica en algunas vías centrales como el hipocampo.
- *METABOTRÓPICO*: activado por el análogo quiscualato. Interviene en la plasticidad neuronal en la zona CA1 del hipocampo. Está ligado al sistema fosfolipasa, produciendo IP3 y DAG.

VII) Receptores de opioides

Han sido descritos cinco receptores opioides: mu *(μ)*, delta *(δ)*, kappa *(κ)*, épsilon *(ε)* y sigma *(ε)*, siendo los principales los tres primeros.

Son receptores acoplados a diversas formas de proteínas G cuya activación produce inhibición de la enzima adenilciclasa lo que origina reducción del AMPc,

apertura de los canales para el potasio y cierre de los canales para el calcio. Esto se traduce por hiperpolarización celular con inhibición para la liberación de neurotransmisores. Los tres receptores principales comparten una localización común relacionada con la nocicepción que es el asta posterior de la médula espinal y centros supraespinales (corteza, mesencéfalo y bulbo), presentando cada uno características diferenciales propias:

- *Receptores* μ: son activados por endorfinas y metencefalinas. Se encuentran en *locus cerúleus*, área postrema, tálamo e hipotálamo. Están relacionados con una serie de efectos producidos por los opiáceos como: euforia, náuseas, vómitos, analgesia, depresión respiratoria, efectos endocrinos e inhibición de la secreción gástrica. En definitiva, es el que media el efecto analgésico y adictivo propio de la morfina. También tiene alta afinidad por el antagonista opioide naloxona; su afinidad es menor para las encefalinas. Se conocen dos subtipos de receptores μ: μ_1, de alta afinidad para los opiáceos y relacionados con los mecanismos de analgesia supraespinal; y μ_2, con afinidad baja para los opiáceos y en relación con analgesia espinal y efectos respiratorios (depresión respiratoria) y digestivos (estreñimiento).
- *Receptores* δ: tienen alta afinidad por las encefalinas. De localización en el sistema límbico, median el componente emocional y cuadros de tipo cataléptico que producen los opiáceos.
- *Receptores* κ: tienen afinidad por las endorfinas. Se localizan en las capas profundas del córtex cerebral y en el rinencéfalo y muy especialmente en la médula espinal. Median los siguientes efectos de los opiáceos: sedación, disforia, miosis y ataxia. Se admite la presencia de tres subtipos de receptores κ: κ_1, relacionado con la analgesia espinal, κ_2, relacionado con la analgesia supraespinal; y κ_3, cuyo significado se desconoce.
- *Receptores* σ: se localizan en córtex frontal e hipocampo. Parecen estar interrelacionados con los receptores de dopamina y los NMDA, razón por la que se les relaciona con la génesis de la esquizofrenia. También se relacionan con manifestaciones de tipo alucinatorio, disfórico y acciones psicodislépticas. Algunos fármacos neurolépticos, como el haloperidol, tienen gran afinidad por ellos. Actualmente no está claro que sean receptores opioides, por lo que quedan descartados como tales.

CAPÍTULO 10

SISTEMA INMUNE

La integridad biológica del individuo, la homeostasis, se mantiene gracias a una serie de sistemas del organismo que tratan de asegurar el buen estado del medio interno que, amenazado por causas internas o externas, puede ser alterado.

Uno de esos sistemas es el Sistema Inmune que, en definitiva, es una barrera defensiva ante agentes agresores esencialmente externos.

El sistema inmune se considera dividido en dos partes bien diferenciadas:

a) Sistema Inmune inespecífico o natural: se activa frente a estímulos inespecíficos.
b) Sistema Inmune específico o adaptativo: puesto en acción frente a estímulos – antígenos – concretos.

1. El primer sistema (S.I. inespecífico) está constituido por diversos elementos celulares como neutrófilos polimorfonucleares, macrófagos y células NK resoltando especialmente significativo ante infecciones y tumores. Este sistema discrimina lo propio de lo ajeno, pero carece de especificidad y de memoria inmunológica.

2. El segundo sistema (S.I. específico) se caracteriza porque tanto el antígeno como la respuesta resultante son específicos, estando constituido por las siguientes células:

- Linfocitos T: colaboradores (Th), citotóxicos (Tc) y supresores/reguladores (Ts).
- Linfocitos B.
- Células presentadoras de antígenos (células accesorias).

La respuesta inmune específica puede ser de dos tipos:

a) Humoral, con la participación de los linfocitos B y la subsiguiente producción de inmunoglobulinas.
b) Celular, con la participación de los linfocitos T (colaboradores y citotóxicos).

Para que se desencadene una u otra respuesta son imprescindibles dos fases:

1) Fase de reconocimiento del antígeno: en los linfocitos B se realiza a través de inmunoglobulinas de membrana; en los linfocitos T se lleva a acabo a través de una estructura específica denominada TCR (receptor de membrana).

2) Fase de activación del linfocito: para ello son necesarias otras moléculas como son las interleucinas y las moléculas accesorias.

Este sistema también discrimina lo propio de lo ajeno, es específico y presenta memoria inmunológica.

Linfocitos

Al hablar de linfocitos nos referimos a tres grupos de células: T, B y NK, que difieren básicamente en los marcadores de superficie y en los receptores para el antígeno.

Las células T reconocen antígenos mediante una estructura de la membrana denominada complejo CD3/receptor de antígeno T (CD3/TCR).

Las células B reconocen antígenos gracias a inmunoglobulinas de superficie.

Para las células NK aunque todavía no se ha identificado la estructura de reconocimiento, sí se sabe que no utilizan receptores para el antígeno de la célula T ni inmunoglobulinas.

Las células más abundantes en casi todos los tejidos son linfocitos T (65%-75% en sangre; > 95% en timo; entre 20%-30% en bazo y 70%-80% en ganglio linfático), seguidos de los linfocitos B (5%-10% en sangre; < 1% en timo; 40%-50% en bazo y 10%-20% en ganglio linfático) y células NK (con proporciones muy similares en sangre y timo, pero muy inferiores en bazo y ganglios linfáticos).

1. Linfocitos T

Como linfocitos T entendemos una población celular muy heterogénea formada, al menos, por tres tipos de células funcionalmente muy diferentes:

- células T colaboradoras (*T helper cells*-Th)
- células T citotóxicas (*T citotoxic cells*-Tc)
- células T supresoras y/o reguladoras (*T suppressor cells*-Ts)

Los linfocitos en sus estadios iniciales se denominan células T *naive* y para seguir su evolución deben determinar si está presente un antígeno y si éste constituye una amenaza para el organismo. Esta información la proveen principalmente las células dendríticas en los órganos linfoide secundarios, que se encargan de recolectar y atrapar todos los antígenos que penetran en el organismo. Otras señales, denominadas "coestimulatorias", contribuyen también a la activación de los linfocitos y comprenden a los productos bacterianos como las endotoxinas, las citocinas de las células presentadoras de antígenos y las moléculas de adhesión.

Las células T precursoras migran desde la médula ósea hacia la zona córticomedular del timo, donde, si se encuentran con los antígenos apropiados, empiezan a diferenciarse, lo que conduce a su proliferación y a la salida de la célula hacia la región medular del timo.

La mayoría de los linfocitos inmaduros que penetran en el timo sufren apoptosis. Este hecho depende del grado de afinidad que tengan sus receptores para con los complejos péptido-CMH: si no existe afinidad, la célula muere, y si existe una afinidad alta, también; es decir, para que sobreviva es necesario que tenga una afinidad en su justa medida. La sobrevida del linfocito se denomina "selección positiva", mientras que los extremos de alta y baja afinidad que provocan la apoptosis se denomina "selección negativa". No obstante, algunos de los linfocitos con alta afinidad con el antígeno sobreviven y se transforman en células memoria que exhiben en su membrana el marcador CD2 y viajan entre los ganglios linfáticos, el intestino y la piel en búsqueda del antígeno, uniéndose dicho marcador con un ligando que se ubica en la superficie de las células dendríticas.

Existen dos tipos de receptores de células T que son estructuralmente diferentes: los receptores de cadenas α/β y los receptores de cadenas γ/δ. Los linfocitos con receptores α/β se unen a un complejo bimolecular, compuesto por un fragmento de un péptido insertado en una molécula CMH, y presente en la superficie de la membrana de las células presentadoras de antígenos. La mayoría de las células T α/β pertenecen a una de las dos subclases de linfocitos CD4 o CD8. Los linfocitos

con receptores γ/δ, que representan alrededor del 5% de los linfocitos de la sangre y el 15% en los epitelios, se caracterizan por: 1) salir rápidamente del timo; 2) migrar a diversas ubicaciones del organismo como el epitelio del tracto grastrointestinal, la piel y la vagina donde se cree que tienen un papel defensivo en las mucosas; 3) no recircular entre la sangre y los ganglios linfáticos como los demás linfocitos; 4) no poseer marcadores CD4 ni CD8 en su superficie. El encuentro de este tipo de linfocitos con el antígeno no se realiza con las células presentadoras de antígeno sino con las células que rodean los antígenos en la superficie de los epitelios. Es decir, los antígenos no son presentados al linfocito γ/δ por las células presentadoras de antígenos ni por moléculas CMH I o II. Sus receptores se unen a antígenos que pueden ser proteínas intactas y hasta moléculas orgánicas muy variables. La función de este tipo de linfocitos no está totalmente definida si bien por su ubicación es posible que representen la primera línea defensiva contra los agentes invasores, lo que se corresponde con la mayor rapidez de actuación que presentan. Estudios con cepas de ratones que no producen este tipo de linfocitos (que son más propensos al cáncer cutáneo que los ratones normales y en los que la reparación de las lesiones de la piel es más lenta) sugieren que estos linfocitos intervienen en la vigilancia inmunológica.

En líneas generales las células T tienen las siguientes funciones:

1) Iniciar la respuesta inmunitaria.
2) Mediar la respuesta efectora antígeno-específica: respuesta citotóxica e inmunidad mediada por células.
3) Regular la actividad de otros leucocitos mediante la secreción de factores solubles: interleucinas e interferón.

Los linfocitos T presentan, respecto a las células B, distintos marcadores de diferenciación:

- marcadores de los linfocitos T: CD7, CD2, CD5, CD1(a, b, c), CD3, CD4 y CD8.
- marcadores de los linfocitos B: CD19, CD20, CD24, CD10, CD21, CD22 y CD37.

Cada uno de estos marcadores tiene una función específica en ambos grupos celulares.

Las diferencias fundamentales entre los tres tipos de linfocitos T, anteriormente citados y en lo que se refiere a los marcadores y funcionalidad, puede resumirse de la siguiente manera:

La expresión de los antígenos de membrana CD4 - CD8 es la que va a marcar la función de los tres tipos de linfocitos. Los antígenos de membrana CD4 y CD8 son glicoproteínas que pueden unirse a antígenos del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC): el CD4 con la clase II y el CD8 con la clase I. Según esto se pueden distinguir tres fenotipos:

- Linfocito T CD4+8- (colaborador). Representan aproximadamente un 70% del total de células T en sangre y tejidos linfoides periféricos.
- Linfocito T CD4-8+ (supresor/citotóxico). Representan un 25% de la población total de células T.
- Linfocito T CD4-8- (citotóxicos) o CD4+8+.

Las células CD4+ predominan en médula tímica, sangre y áreas de circulación de las células T, como son la zona paracortical de las amígdalas y la lámina propia del intestino.

Las células CD8+ (supresoras - citotóxicas) se encuentran primordialmente en la médula ósea normal y epitelio intestinal.

1.1. Linfocitos T tipo CD4+8–

Constituyen el subgrupo de linfocitos denominado "células colaboradoras" (Th). Estas células reconocen, por regla general, antígenos peptídicos unidos a las glucoproteínas clase II del MHC presentes en la superficie de una célula presentadora de antígeno, lo que constituye un requisito previo para la activación y proliferación de este tipo de linfocito T.

Los linfocitos T CD4+ se dividen en dos subtipos según expresen moléculas CD45RA y DC45RO (isomorfas de la molécula CD45 presente en todos los leucocitos). Los linfocitos CD45RA corresponden a los linfocitos vírgenes (*naive*) que no han tenido todavía contacto con el antígeno. Los linfocitos CD45RO corresponden a los linfocitos CD4+ memoria, generados en una respuesta inmune. En los primeros años de la vida los linfocitos vírgenes constituyen la mayoría de los linfocitos CD4 en sangre periférica, pero a partir de los tres a seis años disminuyen para dar paso a un predominio de linfocitos CD4 memoria.

En la activación antigénica de corta duración las células Th CD4+ pasan por un estado intermedio que se denomina Th0 que dan lugar a diversas citocinas: IL-2, IFN-γ, IL-4, IL-5 E IL-10, entre otras. Si la estimulación antigénica persiste, la célula Th0 activada conduce a dos tipos funcionales denominados Th1 y Th2 dependiendo de la naturaleza del antígeno, de las características genéticas del

individuo y de las células presentadoras de antígeno: la estimulación de macrófagos y células dendríticas por microbios o virus, con producción subsiguiente de IL-2, induce la diferenciación a células Th1 (Figura 10.1).

La producción de estas células Th1 requiere del IFN-γ además de IL-1. Las células Th1, a su vez, producen las dos citocinas citadas junto a TNF-β; el IFN-γ activa los macrófagos facilitando, por tanto, la reacción de hipersensibilidad retardada. Las células Th1 cooperan también con los linfocitos B para dar lugar a IgG.

Aunque las citocinas son objeto de estudio en otro capítulo, expondremos algunas características funcionales de las señaladas.

A. El IFN-γ tiene, entre otros, los siguientes efectos biológicos: a) aumento de la expresión de moléculas clases I y II del MHC en macrófagos y otras células; b) activación de los macrófagos, aumentando su capacidad antimicrobiana, citotóxica y secretora de diversas citocinas como la IL-1, la IL-6, la IL-8 y el TNF-α, que favorecen el proceso inflamatorio; c) supresión de la función efectora de las células Th2.

B. El TNF-β propicia, junto al anterior, el reclutamiento de células de la inflamación; determinados gérmenes intracelulares, que dan lugar a una estimulación mantenida de las células Th1, son el origen de reacciones de hipersensibilidad celular retardada (como sucede, por ejemplo, en la tuberculosis).

C. La IL-2 es el principal factor de crecimiento de las propias células Th1, linfocitos B y células NK. Esta citocina y el IFN-γ actúan sobre las células TCD8+, promoviendo su diferenciación a células citotóxicas, y sobre las células NK, transformándolas en células LAK.

La diferenciación de células Th0 a Th2 requiere de la citocina IL-4. Posiblemente sean los mastocitos la fuente inicial de IL-4. Su producción, por otra parte, es favorecida por bajas concentraciones de antígenos proteicos solubles en contacto con las mucosas, como sucede con alergenos respiratorios (pólenes), y por los linfocitos B actuando como células presentadoras de antígenos. Las células Th2 producen IL-4, IL-5 e IL-10 y cooperan con los linfocitos B para generar una respuesta de anticuerpos, particularmente de IgE. En líneas generales las principales funciones de estas citocinas son:

A. IL-4: principal factor de crecimiento y desarrollo de las propias células Th2 y estimulador del crecimiento de los linfocitos B y de la síntesis de IgE por los mismos; factor de crecimiento para las células cebadas; antagonista de la capacidad de activación de los macrófagos por parte del IFN-γ.

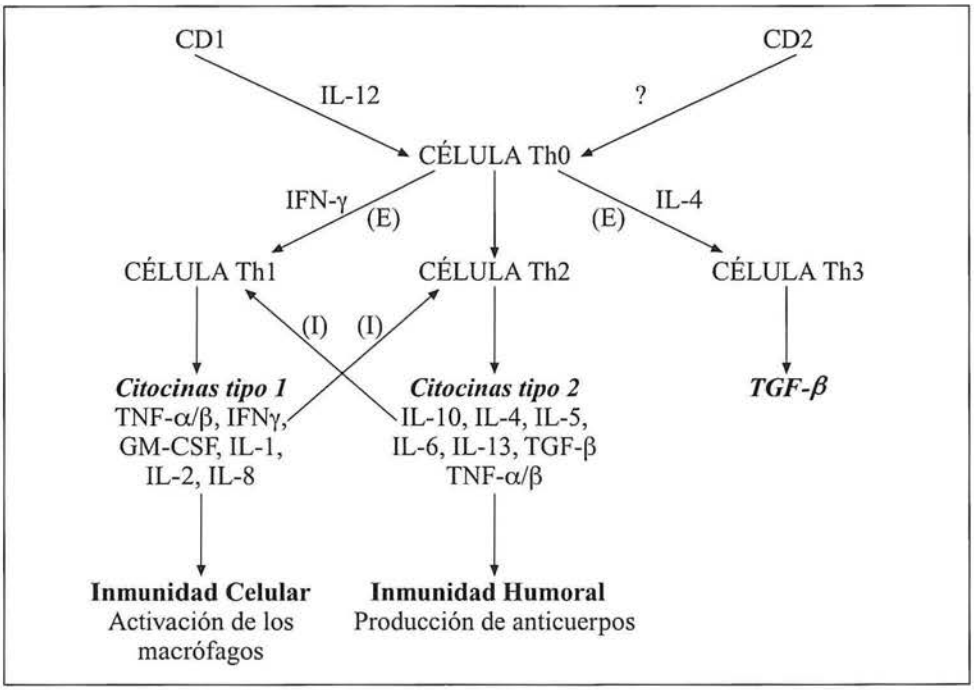


FIGURA 10.1. Respuesta inmune: activación de la inmunidad humoral o celular en función de la presentación del antígeno. Las células dendríticas (CD) son células especializadas para la presentación del antígeno a las células Th. Es la presentación del antígeno por las células dendríticas lo que determina la activación bien de las células Th1, bien de las Th2. Las células CD1 secretan IL-12 que induce la diferenciación de las células Th0 a células Th1. Las células CD2, a través de una citocina todavía desconocida, favorecen la diferenciación a linfocitos Th2. Las citocinas de tipo 1 (proinflamatorias) activan la inmunidad celular e inhiben la respuesta Th2. Las citocinas de tipo 2 activan la inmunidad humoral e inhiben la respuesta Th1. Las reacciones de tipo 1 son en general proinflamatorias y de hipersensibilidad retardada, mientras que las respuestas de tipo 2 están asociadas a la hipersensibilidad inmediata y la alergia. Las condiciones de presentación del antígeno están influenciadas por factores genéticos y ambientales, como el estrés. Así, las catecolaminas y el cortisol juegan un importante papel para la elección de la activación del brazo humoral o celular de la respuesta inmune. (E) = Estimulación. (I) = Inhibición.

B. IL-5: actúa sobre los eosinófilos propiciando su crecimiento, diferenciación y activación.

C. IL-10: inhibe la producción de TNF, IL-1 e IL-2 por parte de los macrófagos; por eso inhibirán la activación de las células Th1 por los mismos. También inhibe la producción de IFN-γ, efecto que es recíproco.

Finalmente, los dos tipos de linfocitos, Th1 y Th2, se regulan mutuamente: el IFN-γ inhibe la proliferación de células Th2; la IL-10 y la IL-4 inhibe la generación de células Th1.

Actualmente se admite la existencia de linfocitos Th3, encargados de producir principalmente la citocina supresora TGF-β (factor β transformador del crecimiento).

1.2. Linfocitos T CD4-8+

Se conocen también con el nombre de células T supresoras/citotóxicas. Son las más significativas en cuanto a la capacidad citotóxica específica, destruyendo las células que se consideran ajenas (por ejemplo, células infectadas por virus o procedentes de trasplante).

Estas células reconocen los antígenos peptídicos unidos a las moléculas clase I del MHC.

La activación de estas células libera linfocinas que pueden incrementar las respuestas inmunitarias de otros linfocitos T y B, aunque también pueden suprimir la respuesta inmunitaria a través de otros factores solubles. Por ello se denominan células T supresoras/citotóxicas.

2. Linfocitos B

Desde el punto de vista morfológico son similares a los linfocitos T.

Se caracterizan por la presencia en su membrana de inmunoglobulinas, principalmente IgM, aunque pueden encontrarse cualquiera de las otras cuatro, que son las responsables de la captación del antígeno con la consiguiente activación y transformación en célula plasmática que, a su vez, sintetizarán y segregarán inmunoglobulinas.

Para la captación del antígeno por la inmunoglobulina no son necesarias las moléculas de MHC.

Las células B también poseen receptores para mitógenos y para el virus de Epstein-Barr (EBV).

Los linfocitos B tienen su origen en células progenitoras localizadas en la médula ósea.

Cuando tiene lugar la primera exposición al antígeno, algunas células B perduran durante años, siendo denominadas entonces células B de memoria, que entran en juego cuando tiene lugar una reexposición al mismo antígeno.

La respuesta de las células B puede llevarse a cabo de dos formas:

a) por exposición directa

b) indirectamente, a través de las células Th que al reconocer al antígeno dan lugar a diversas citocinas (IL-4, IL-5, etc.) que inducen la respuesta de las células B.

El efecto final es la transformación en célula plasmática.

3. Células NK

Constituyen un subgrupo dentro de la población linfocitaria con una célula precursora en la médula ósea. Se encuentran presentes en sangre, médula ósea y bazo; pero no en timo y ganglios linfáticos.

Se pueden identificar por la presencia de determinados antígenos de diferenciación: CD56 - CD16. Carecen de los receptores CD3/TCR.

La mayoría de las células NK maduras se corresponden con los linfocitos granulares grandes (LGL).

La función de estas células es triple:

- Capacidad de destruir ciertas células tumorales sin que exista previa inmunezación contra el tumor: reconocen y matan tumores propios y alogénicos sin que precisen, tampoco, antígenos MHC sobre la superficie de la célula tumoral.

- Importante factor defensivo contra infecciones virales: sólo destruyen células infectadas por virus.

- Acción mediadora de la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpo; es decir, destruyen células recubiertas de anticuerpos.

Las células NK no poseen especificidad por el antígeno y no adquieren memoria inmunológica.

Respecto a su capacidad de destruir células tumorales se sabe que, cuando se aíslan de individuos normales sólo matan determinados tumores (la eritroleucemia es el prototipo); sin embargo, bajo la acción de determinadas linfocinas, como la IL-2, son capaces de matar todos los tipos celulares. Este fenómeno se denomina "citotoxicidad activada por linfocinas - LAK"; asimismo dicha linfocina actúa como factor de crecimiento y proliferación de las células NK. Otras linfocinas pueden incrementar la actividad de las células NK (es el caso, sobre todo, del IFN-α y, en menor medida, del IFN-γ).

Las células NK pueden sintetizar y liberar diversos tipos de citocinas de gran importancia en la regulación del sistema inmunitario, en la acción de las propias células NK y en otras funciones, como la hemopoyesis. Las principales citocinas producidas por la activación de las células NK son: TNF-α, IFN-γ, IL-3, GM-CSF (*factor estimulante de colonias de granulocitos y monocitos*) y M-GSF. También pueden producir ciertas quimiocinas, tales como la MIP-1α, MIП-1β y RANTES de gran importancia en los fenómenos inflamatorios. La activación de las células NK tiene lugar como consecuencia de su interacción con la célula diana, por la acción de diferentes citocinas, como son la IL-2 y la IL-12 o por activación directa, por ejemplo por anticuerpos frente a moléculas CD16, CD69, CD80 y otras.

Células presentadoras de antígenos

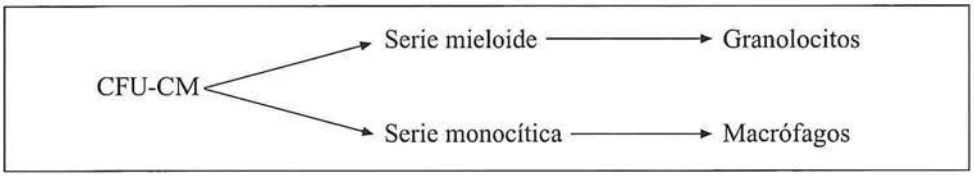
Denominadas también "células dendríticas", actúan por dos mecanismos:

1. Por fagocitosis, mediante el cual antígenos relativamente grandes (bacteria o partícula proteica) son ingeridos y destruidos en el lisozoma por la acción de enzimas degradatorias. Este mecanismo es propio de los neutrófilos y macrófagos.

2. Por pinocitosis, proceso común para muchos tipos celulares. Actualmente se acepta la existencia de al menos dos tipos de células dendríticas: las DC1, que derivan de los monocitos, presentan antígenos a los receptores de las células Th1 y secretan IL-12, y las DC2, que parecen derivar de los linfocitos y que presentan antígenos a las células Th2.

Células mielomonocíticas

Con este término englobamos dos tipos de células, granulocitos y macrófagos, provenientes de una célula progenitora común de la médula ósea - la CFU-GM (unidad formadora de colonias granulocítico-macrofágicas).



Son células fundamentales del sistema inmunitario. Pueden actuar de tres formas:

a) destruyendo directamente bacterias, virus y parásitos;
b) segregando moléculas activas sobre la proliferación y la necrosis celular;
c) como células presentadoras de antígeno a linfocitos T.

1. Granulocitos neutrófilos (polimorfonucleares)

Son células de vida muy corta en el torrente sanguíneo, de gran tamaño y con un núcleo segmentado, que ejercen su función en los tejidos. Su protoplasma contiene gránulos finos tanto basófilos como acidófilos (de ahí el nombre de neutrófilos). Tienen capacidad fagocítica, gran capacidad antimicrobiana y son productores de numerosos mediadores (por ejemplo, lisozima, peroxidasas, fosfolipasa A_2, elastasa, hidrolasa ácida, etc.) que, segregados, intervienen en el proceso de la inflamación, fundamentalmente en la fase aguda. Sendo, F et al., (1997) han demostrado que el estrés psicofísico y las hormonas relacionadas con él pueden modular la apoptosis de los neutrófilos, sugiriendo que el sistema psiconeural puede ejercer un efecto defensivo a través de la modulación de la supervivencia de los neutrófilos.

2. Macrófagos

Con esta denominación englobamos una familia de células de amplia distribución en los tejidos, que adoptan una morfología dependiente de su localización pero con la característica funcional común de ser células fagocíticas. En cada tejido se les denomina también de forma distinta. En realidad los macrófagos de los tejidos son monocitos provenientes de la sangre que, una vez ubicados en los mismos, siguen un proceso de diferenciación según el tejido destino. De esta manera podemos distinguir los siguientes macrófagos:

Sangre = *monocitos*	Tejido conectivo = *histiocitos*
Hueso = *osteoclasto*	Pulmón = *macrófago alveolar*
Dermis = *células de Langherans*	Sistema nervioso = *microglia*
Sinovial = *células tipo A*	Hígado = *células de Kupffer*
Serosas = *macrófago peritoneal o pleural*	

En líneas generales son células grandes, mononucleadas, con un aparato de Golgi muy desarrollado, con lisosomas y ricos en enzimas, con una gran actividad metabólica.

Poseen en su membrana receptores diversos:

- para IgG;
- para el complemento (fracción C3b y C3bi);
- para interleucinas e interferones: para llevar a cabo sus funciones los macrófagos deben ser activados por el IFN-γ, segregado por los linfocitos T;
- para el factor inhibidor de la migración, preciso para la fagocitosis;
- para otros receptores más inespecíficos desde el punto de la función inmune, como son para la angiotensina II (AII), histamina, etc.

Los macrófagos una vez activados pueden segregar diversas sustancias que contribuyen a la función inmune, entre las que hay que distinguir:

- enzimas: lisozima, colagenasa, elastasa
- prostaglandinas y leucotrienos
- citocinas: IL-1, IL-6 y TNF-α
- componentes del complemento
- metabolitos del oxígeno (agua oxigenada, etc.)

Otras células

Otras células que participan de una manera u otra en el proceso inmune son:

- eosinófilos
- basófilos
- células cebadas o mastocitos
- células dendríticas
- células de Langherans

Respuesta inmune

A grandes rasgos la respuesta inmune se desarrolla según los siguientes pasos:

1. Reconocimiento del antígeno por parte de los linfocitos T y B a través de receptores específicos. El receptor de los linfocitos T (TCR) sólo reconoce antígenos proteicos en la superficie de la célula presentadora de antígenos. La

transducción de la correspondiente señal tiene lugar gracias al complejo CD3. El receptor de las células T no reconoce el antígeno en forma libre sino asociado con moléculas del complejo principal de histocompatibilidad (MHC) propias de la célula presentadora. Ya hemos indicado que los linfocitos CD4+ sólo reconocen antígenos asociados a moléculas clase II del MHC y los linfocitos CD8+ lo hacen a antígenos asociados a moléculas clase I del MHC. La presentación que va asociada con el complejo MHC II es característica de los antígenos exógenos, es decir, materiales captados y procesados por la célula presentadora (por ejemplo, proteínas extrañas o antígenos bacterianos), mientras que la presentación asociada con moléculas MHC I es característica de antígenos sintetizados en el interior de la propia célula como, por ejemplo, los antígenos virales y tumorales.

2. Activación celular: una vez reconocido el antígeno se produce la activación de los linfocitos. Para ello son necesarias, además de la interacción entre linfocitos y moléculas MHC: a) moléculas de adhesión (CD2 se une a LFA-3 de la célula presentadora y LFA-1 a ICAM-1 o ICAM-2, de la misma célula), que aumentan la capacidad de unión de las células presentadoras de antígeno con el linfocito T; b) moléculas coestimuladoras (CD28 de los linfocitos T y CD40 de las células B) que transmiten señales al interior de la célula; y c) citocinas como la IL-1, IL-6 y TNF.

3. Proliferación y diferenciación: a través de diversas citocinas tiene lugar la proliferación y diferenciación de linfocitos: así, la IL-2 actúa sobre los linfocitos T y B. Linfocitos T CD4+ se diferencian a células que estimulan a los macrófagos; linfocitos CD8+ lo hacen a linfocitos T citotóxicos; finalmente linfocitos B se diferencian a células plasmáticas. El proceso de proliferación y diferenciación está controlado por los linfocitos colaboradores (Th): los Th1, por acción de la IL-2 y del IFN-γ, actúan sobre las células T que median la respuesta celular; los Th2, por medio, fundamentalmente, de la IL-4, actúan sobre las células B que median la respuesta humoral.

CAPÍTULO 11

CITOCINAS

Las citocinas son péptidos o glucoproteínas con un peso molecular que oscila entre 6.000 y 60.000 y con una actividad funcional muy potente. Con el nombre genérico de "citocinas" se agrupan las proteínas, generalmente glicosiladas y de bajo peso molecular, secretadas por las células del sistema inmune, fundamentalmente por monocitos y linfocitos T, como respuesta a una estimulación inmunológica o como señal intercelular tras la estimulación de una de ellas. Células no inmunes, como fibroblastos y células endoteliales también producen citocinas. Son reguladoras: aumentan o disminuyen las respuestas inmunológicas, inflamatorias y reparadoras de lesión. Son secretadas frecuentemente en el curso de las respuestas inmunológicas e inflamatorias.

Generalmente no están presentes en el suero y su acción es apocrina o paracrina. Las células en reposo y la mayoría de las líneas celulares deben ser estimuladas para producir citocinas.

Anteriormente se denominaban las citocinas en función del origen de la célula secretora: así, las producidas por las células que forman parte de la inmunidad natural (granulocitos, macrófagos y células NK) se definieron como monocinas; y como linfocinas, las producidas por las células de la inmunidad específica, sobre todo linfocitos T. Asimismo, dependiendo de su actividad, se definieron como quimiocinas, interleucinas e interferones.

Dentro del nombre genérico de citocinas podemos englobar diversas sustancias:

- interleucinas
- factor de necrosis tumoral (TNF)
- interferones

- factores estimulantes de colonias
- otros factores de crecimiento y quimiotácticos

Funciones de las citocinas

Las citocinas tienen múltiples funciones, entre las que cabe citar las siguientes: a) control de la proliferación y diferenciación celular; b) regulación de la hematopoyesis; c) regulación de la respuesta inmune y control de las células citotóxicas y fagocíticas; y d) regulación de la respuesta inflamatoria. De acuerdo con su participación en la función inmune, las citocinas se pueden agrupar en: 1) citocinas que intervienen en la inmunidad natural; 2) citocinas que intervienen en la inmunidad adquirida, tanto celular como humoral; y 3) citocinas que intervienen en la hematopoyesis.

1. Mediadores de la inmunidad natural o innata. Estas citocinas son producidas inmediatamente después del contacto de las células implicadas, principalmente monocitos y macrófagos activados, con un agente extraño. Incluye las siguientes citocinas:

A) Citocinas proinflamatorias: IL-1 (α y β), IL-6 y TNF-α
B) Citocinas inmunosupresoras: IL-10, IL-19, IL-20, IL-22
C) Citocinas que estimulan la actividad citotóxica de células T y células NK: IL–12, IL–18, IL–23

2. Mediadores de la inmunidad adquirida:

A. Celular

- Interferón-γ (IFN-γ)
- Factor inhibidor de la migración (MIF)
- Factor de transformación del crecimiento (TGF-β)
- IL-2
- IL-9
- IL-12

B. Humoral

- IL-4
- IL-5
- IL-10
- IL-13

3. Citocinas que median la hematopoyesis. Son producidas por células del estroma de la médula ósea o por linfocitos maduros activados y promueven el crecimiento y diferenciación de las células sanguíneas maduras. Incluye las siguientes citocinas:

- IL-3, IL-5, IL-7, IL-9, IL-11
- *Steel Factor* - (Proteína que induce la proliferación de la célula madre hematopoyética)
- LIF - (Factor inhibidor de la leucemia)
- GM-CSF - (Factor estimulador de colonias Granulocito-Macrófago)
- G-CSF - (factor estimulador de colonias de Granulocitos)
- M-CSF - (Factor estimulador de colonias de Macrófagos)

Algunas citocinas tienen un efecto favorecedor de la inflamación (citocinas proinflamatorias) y otras, por el contrario, tienen un efecto supresor de la misma (citocinas antiinflamatorias). En el primer grupo quedan integradas las citocinas producidas por los monocitos y macrófagos activados durante las respuestas inmunes innatas, si bien los linfocitos Th1 activados y otras células no inmunes pueden producirlas también; las principales citocinas proinflamatorias son la IL-1, la IL-6, el TNF-α y ciertas quimiocinas. El segundo grupo, citocinas antiinflamatorias e inmunosupresoras, está constituido por la IL-4, la IL-13, la IL-10 y el TGF-α, que inhiben el crecimiento celular o suprimen la secreción de otras citocinas.

Propiedades generales de las citocinas

Las citocinas comparten una serie de características generales de tipo funcional:

1) Se producen en la fase efectora tanto de la inmunidad natural como de la específica.
2) Regulan la activación, proliferación y diferenciación de diversos tipos celulares o regulan la secreción de anticuerpos y de otras citocinas; es decir, regulan respuestas inmunitarias.
3) Se generan en respuesta a estímulos puntuales; no se almacenan.
4) Distintos tipos celulares pueden dar lugar a la misma citocina.
5) Tienen acciones múltiples.
6) Pueden actuar sobre distintos tipos celulares (pleitropismo).
7) Una citocina puede estimular la producción de otras citocinas.
8) Para desarrollar su acción precisan de receptores específicos en la superficie celular.
9) La respuesta celular a las citocinas es lenta.
10) Muchas citocinas actúan sobre la división celular.

11) Algunas pueden inducir la expresión de receptores para otras citocinas.
12) Varias citocinas pueden ejercer el mismo efecto (redundancia).
13) Dos o más citocinas producen un efecto que se potencia mutuamente (sinergismo).
14) Pueden inhibir o bloquear mutuamente sus efectos (antagonismo).
15) La acción de las citocinas puede ser de tipo autocrino, paracrino o endocrino (en pocas ocasiones).

Receptores de citocinas

Las citocinas, pese a que actúan a concentraciones muy bajas, son mensajeros químicos u hormonas extremadamente potentes y tienen la característica de ser muy específicas, actuando sobre la célula diana gracias a su afinidad por receptores de membrana. Estos receptores son glicoproteínas de membrana formados por varias subunidades, con la misión de transmitir la señal al interior de la célula. La unión de la citocina al receptor genera un conjunto de reacciones en cadena en las que intervienen gran número de proteínas, entre las que figuran la familia JAK que recluta y activa factores de transcripción de la familia STAT. El resultado final es la inducción de varios genes que son los que median las actividades biológicas de las citocinas. Además de los receptores de membrana, existen receptores solubles, semejantes a los de membrana, para las diversas citocinas, que se encuentran en grandes cantidades y que tienen la misión de regular la producción de citocinas, actuando como antagonistas de sus receptores equivalentes en la membrana mediante competición por la unión con el ligando para prevenir la señalización al interior de la célula.

Existen diferentes clases de receptores de membrana para citocinas, que se agrupan en seis familias:

1. Receptores de factores de crecimiento hematopoyético o clase I. Pertenecen a la familia de receptores α, β, γ.En este grupo, se han reconocido las siguientes citocinas: IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-9, IL-13, IL-15, GM-CSF y G-CSF.

2. Receptores de factores de crecimiento transformante (TGF). Pertenecen a esta familia: TGFα y TGFβ.

3. Receptores de Interferones o familia de clase II. Tienen receptores α y β, perteneciendo a esta familia IFN-α, IFN-β e IFN-γ.

4. Receptores del factor de Necrosis tumoral (TNF). Caracterizados por un dominio extracelular rico en cisteínas. A esta familia pertenecen: TNF-α y TNF-β.

5. Receptores de la superfamilia de las inmunoglobulinas, que poseen varios dominios extracelulares de tipo Ig. Pertenecen a esta familia: IL-1α, IL-1β, IL-16.

6. Receptores de quimiocinas, que serán analizados más en detalle en el epígrafe de las quimiocinas. Ejemplos: IL-8, PAF, RANTES.

La mayoría de los receptores de citocinas del sistema inmune pertenecen a la familia de receptores de clase I. Todos sus miembros tienen en común una proteína anclada a la membrana con un dominio extracelular en el que hay al menos un motivo característico denominado CCCC (4 cisteínas cercanas en posiciones equivalentes) y el llamado motivo WSXWS (Trp-Ser-X-Trp-Ser). Tras su porción trasmembrana se encuentra una larga cola citoplasmática con tirosinas susceptibles de fosforilación. La mayor parte de los receptores de clase I poseen dos proteínas de membrana: a) cadena α, específica de cada citocina pero sin capacidad para enviar señales al citoplasma; b) cadena β, subunidad trasductora de señal si bien no es específica de cada citocina.

Transducción de señales

La secuencia que tiene lugar, desde que la citocina se une al receptor de la célula diana hasta la activación de la trascripción de genes cuyos productos son responsables de los efectos de dichas citocinas, es la siguiente:

1. La citocina induce la dimerización de las cadenas α y β del receptor.

2. Una serie de proteincinasas de la familia JAK (JANUS KINASAS) se unen a las colas de las subunidades del receptor, lo que conduce a la activación de esas cinasas.

3. Las JAK se autofosforilan.

4. Las JAK fosforilan determinadas tirosinas de las colas del receptor.

5. Algunas de las tirosinas fosforiladas de las colas del receptor unen proteínas de la familia STAT (transductores de señal y activadores de transcripción).

6. Las STAT unidas a las colas del receptor son fosforiladas por las JAK, lo que provoca, por un lado, en las primeras la pérdida de afinidad por las colas del receptor y, por otro, la formación de dímeros entre sí. Las tirosinas fosforiladas que han quedado libres en las colas del receptor pueden volver a unir nuevos monómeros de STAT.

7. Finalmente, los dímeros de STAT fosforilados emigran al núcleo de la célula, activando la transcripción de determinados genes.

Regulación de las citocinas

La actividad de las citocinas se regula de una manera fisiológica a través de dos tipos de antagonistas: los que, uniéndose a la citocina, inhiben con ello su acción y los que, uniéndose al receptor, bloquean su unión con la citocina. Un ejemplo de este segundo caso lo constituye el antagonista del receptor de IL-1 (IL-1Ra) que bloquea la unión de IL-α o de IL-β al mismo; de esta manera es regulada la intensidad de la respuesta inflamatoria. Los inhibidores de las citocinas suelen ser formas solubles de los respectivos receptores que resultan de la rotura enzimática de la porción extracelular de los mismos, que origina la liberación de un fragmento soluble que retiene su capacidad de unirse a la citocina. Existen ejemplos de versiones solubles de los receptores IL-2R, IL-4R, IL-7R, IFN-γR, TNF-αR, TNF-βR. El mejor caracterizado es el sIL-2R, liberado durante la activación crónica de los linfocitos T y que, al unirse a la IL-2, impide su interacción con el receptor de membrana auténtico, lo que permite controlar una excesiva activación de los linfocitos T. En la clínica se usa este inhibidor como un marcador de la existencia de activación crónica (como es el caso, por ejemplo, de las enfermedades autoinmunes, rechazo de injertos y SIDA).

Otra regulación es la que ejercen las dos subpoblaciones de linfocitos Th: linfocitos Th1 y linfocitos Th2. (Las células Th1 producen IL-2, IFN-γ y TNF-β y son responsables de la inmunidad celular, respondiendo a parásitos intracelulares como virus, protozoos y algunas bacterias. Las células Th2 producen IL-4, IL-5, IL-10 e IL-13, siendo responsables de la inmunidad humoral, respondiendo a bacterias extracelulares y a helmintos; también están implicadas en reacciones alérgicas, ya que la IL-4 activa la producción de IgE y la IL-5 activa a los eosinófilos). El resultado de la respuesta inmune depende en buena medida de los niveles relativos de ambas subpoblaciones de linfocitos: en respuesta a patógenos intracelulares existe un incremento de citocinas de linfocitos Th1, en tanto que las citocinas de linfocitos Th2 predominan en respuestas alérgicas y ante helmintos. Entre linfocitos Th1 y linfocitos Th2 existe una regulación cruzada, de tal forma que el IFN-γ secretado por las células Th1 inhibe la proliferación de las células Th2 y, por otro lado, la IL-10 secretada por las células Th2 inhibe la secreción de IL-2 e IFN-γ por parte de las células Th1.

Los macrófagos y las células presentadoras de antígenos también producen citocinas que regulan a su vez funciones inmunes efectoras. La IL-12, producida por los macrófagos activados en respuesta a infecciones bacterianas o de

protozoos, provoca la proliferación de células NK y Th1, que aumentan la producción de IFN-γ, el cual ayuda a una mayor activación de macrófagos, cerrándose así un circuito de retrorregulación positiva entre macrófagos y células Th1, destinado a potenciar la inmunidad celular. Por otro lado, la IL-4 y la IL-10, secretadas por las células Th2, inhiben los macrófagos. Otro aspecto a considerar es que la predominancia de una u otra de las dos subpoblaciones de linfocitos Th depende del microambiente de citocinas en que ocurre la activación y maduración de linfocitos en reposo, de forma que, si un linfocito Th se activa por un antígeno en presencia de IL-4, se desarrolla a Th2, en tanto que si lo hace en presencia de IFN-γ se desarrolla a Th1.

Interleucinas

Interleucina 1 (IL-1)

Como tal se engloban dos péptidos diferentes que tienen múltiples actividades inmunológicas, inflamatorias y reparadoras, tanto sobre células linfoides como no linfoides. Estos son: Factor activador de linfocitos (LAF) y Factor activador de células B (BAF). Asimismo su estructura se asemeja a la de factores pirógenos derivados de los macrófagos, denominados pirógenos endógenos.

Se pueden detectar por tres métodos: a) por bioanálisis de su efecto comitógeno sobre los timocitos; b) por células reactivas a IL-1; c) por método ELISA.

Existe en dos formas: IL-1α e IL-1β, que son codificadas por genes diferentes; en el hombre tienen distinta antigenicidad, pero la potencia y la actividad son prácticamente iguales, uniéndose con igual afinidad a los mismos receptores de superficie celular.

La IL-1 actúa sobre la célula diana provista de receptores de alta afinidad en la membrana, siendo estos más o menos abundantes según el tipo celular (por ejemplo, son más numerosos en los fibroblastos que en las células T). De cualquier forma, la mayor parte de los tipos celulares tienen un receptor común para esta interleucina.

Glucocorticoides (GC) y prostaglandinas (PGs) incrementan la expresión de receptores funcionales para IL-1 en fibroblastos y células B, pero no en células T, monocitos o neutrófilos. Por otra parte GC y PGs inhiben la producción y la liberación de IL-1 por los macrófagos, respectivamente.

1. Células productoras y agentes inductores de la producción de IL-1

La IL-1 es producida por macrófagos cualquiera que sea su origen tisular, así como otros tipos celulares como son: astrocitos, microglia, células dendríticas, linfocitos B, células T cultivadas, fibroblastos, neutrófilos, células endoteliales y células de músculo liso.

Su producción es inducida por diversos agentes: Lipopolisacárido (LPS) y Muramil dipéptido (MDP), radiación UV, partículas de urato o silicato, hidróxido de aluminio y microorganismos.

Los agentes que activan los linfocitos pueden estimular macrófagos para producir IL-1 bien por contacto intracelular, bien por la producción de linfocinas como TNF, CSF o IFN-γ, que estimulan macrófagos.

2. Acciones de la IL-1

Numerosas acciones le son adscritas a la IL-1 al actuar, de igual forma, sobre diversas células y tejidos tanto linfoides como no linfoides.

2.1. Acciones sobre tejidos hematopoyéticos y linfoides:

- linfocitos T: induce la producción de linfocinas: IL-2, IL-4, IFN, etc., aumento de la expresión de receptores para IL2 y comitógenos de timocitos.
- linfocitos B: sobre estas células actúa, bien directamente o a través de las interleucinas producidas por los linfocitos T (como IL2, IL4 e IFNγ) induciendo aumento de su producción y la de anticuerpos.
- macrófagos: produce aumento de prostaglandinas, de linfocinas (IL-1, IL-6, TNF). También tiene una acción citocida sobre los mismos.
- neutrófilos: incremento de los mismos y activación metabólica.
- Médula ósea: aumento de hematopoyesis.

2.2. Acciones sobre otros tejidos:

- Hígado: aumento de proteínas de fase aguda, disminución del citocromo P450 e incremento de la fracción C3 (del complemento).
- Hueso y cartílagos: aumento de la resorción ósea y del recambio cartilaginoso.
- Epitelios: proliferación y aumento de colágeno tipo IV.
- Articulación: incremento de la proliferación de células sinoviales.

- Endotelio y músculo liso: proliferación, aumento de prostaglandinas y de la actividad procoagulante.
- Fibroblastos: proliferación e incremento de linfocinas como IL-6, IL-8 y TNF.
- Cerebro: fiebre, somnolencia, anorexia, hipoalgesia y aumento de CRH, con el consiguiente incremento de ACTH y cortisol.

De todas estas acciones vamos a destacar la última reseñada, es decir, su efecto estimulador del hipotálamo que induce la liberación de CRH, estimulando la secreción de ACTH y glucocorticoides; éstos, a su vez, inhiben la producción de IL-1. Por otro lado, la IL-1 induce la producción y liberación de IL-6 que, a su vez, tiene la capacidad de estimular la producción de ACTH. Estudios experimentales han sugerido que las proyecciones catecolaminérgicas al NPV juegan un papel de mediación o permisivo en la activación de la rama central del eje HPA por la IL-1 (Ericsson A et al., 1994).

Los glucocorticoides aumentan los receptores para IL-1 (IL-1R) en los linfocitos B los cuales, por acción de la IL-1 y según vimos al principio, aumentan su producción de anticuerpos y de las propias células B.

Interleucina 2 (IL-2)

Es una proteína de 133 aa., producida de forma casi exclusiva por células T tipo CD4+ (Th) circulantes activadas por antígeno; también los timocitos medulares, activados por mitógenos de células T, y un subtipo de linfocitos granulares grandes (precisamente los que llevan los marcadores CD2 y CD6) que están relacionados con las células NK, son capaces de producir IL-2.

Los efectos de esta citocina son: a) regulación de la proliferación de linfocitos T; b) estimulación de la secreción de linfocinas (por ejemplo, IFN, linfotoxina, factor de crecimiento y diferenciación de células B, IL-4, IL-6, BCGF y BCDF); c) regulación de la proliferación de linfocitos B y de la producción de inmunoglobulinas y d) activación de los LGL promoviendo su función de células NK.

Otro dato significativo es que altos niveles de IL-2 pueden elevar el ACTH y el cortisol.

Interleucina 3 (IL-3)

Es producida exclusivamente por los linfocitos T CD4+ (de ambos tipos Th1 y Th2) y los mastocitos, constituyendo un factor de regulación de la hematopoyesis,

actuando sobre progenitores inmaduros de todas las líneas celulares causando su crecimiento y diferenciación. Induce fundamentalmente la hematopoyesis en situaciones de estrés que requieren una respuesta rápida.

Interleucina 4 (IL-4)

Es producida, fundamentalmente, por todos los linfocitos T CD4+ si bien otras células, como mastocitos y basófilos, pueden producirla.

Sus efectos son:

- inducir tanto el crecimiento como la diferenciación de los linfocitos B; el crecimiento de los linfocitos T CD4+ (Th2) y de los mastocitos;
- inducir la expresión del receptor CD23 que fija la IgE;
- facilitar la adherencia en las células endoteliales de los linfocitos y monocitos.

Interleucina 5 (IL-5)

Citocina producida por linfocitos T CD4+, Th2 y mastocitos.

Actúa sobre los eosinófilos (crecimiento, diferenciación y activación), sobre los linfocitos B (con la IL-2 y IL-4 estimula su crecimiento y diferenciación); tiene también el mismo efecto sobre los linfocitos B estimulados por antígeno. Activa, asimismo, la síntesis de IgA por los linfocitos B.

Interleucina 6 (IL-6)

Proteína producida por diversas células: linfocitos T y B, monocitos, fibroblastos y células endoteliales y epiteliales. Su producción es inducida por numerosos estímulos como son: IL-1, TNF, antígenos, mitógenos, factor de crecimiento derivado de plaquetas y LPS.

Entre sus acciones figuran: a) origina la secreción de inmunoglobulinas por la célula B activada; b) es factor estimulante de los hepatocitos, induciendo la síntesis de proteínas de fase aguda (proteína C reactiva, fibrinógeno, C3, α_1-quimotripsina, α_1-glicoproteína); c) es comitógeno para células T; d) así mismo tiene muchas acciones endocrinas y metabólicas: produce un potente estímulo del eje HPA, estando bajo el control tónico negativo de los glucocorticoides; estimula, de forma aguda, la hormona del crecimiento, y disminuye las concentraciones de lípidos en suero. Es secretada durante el estrés, siendo controlada positivamente por las

catecolaminas. La sobreproducción de IL-6 puede contribuir a la enfermedad durante el envejecimiento y el estrés crónico. La administración de IL-6 recombinante humana puede servir como una prueba de estímulo para la integridad del eje HPA.

Interleucina 7 (IL-7)

Inicialmente se denominó linfopoyetina I. Es producida por las células del estroma de la médula ósea y timo, actuando sobre:

- timocitos y células T, regulando su maduración y activando, indirectamente, su proliferación al aumentar la expresión de receptores para IL-2;
- células B, regulando el crecimiento de sus precursores con lo que propicia la proliferación de las mismas.

Interleucina 8 (IL-8)

Factor activador de neutrófilos. Es producida tras estimulación de monocitos, fibroblastos, células endoteliales y linfocitos T con IL-1, TNF, endotoxinas y virus. Es quimiotáctico para los neutrófilos, linfocitos T y células basófilas. De esta forma influye en el proceso inflamatorio (fase inicial).

Interleucina 9 (IL-9)

Producida por los linfocitos T, estimula la proliferación de los linfocitos cooperadores, de los timocitos y de los mastocitos.

Interleucina 10 (IL-10)

Es una proteína que presenta como característica estructural una gran similitud con el genoma del virus de la mononucleosis infecciosa (virus de Epstein-Barr, EBV). Ciertos agentes patógenos como protozoos y helmintos estimulan la producción de IL-10 para impedir la acción del IFN-γ sobre los mismos.

Entre sus acciones destacan:

- inhibición de la proliferación de linfocitos T estimulados;
- disminución de la producción de diversas citocinas, entre otras: IFN (α y β), IL-2, IL-3; también actúa, en este mismo sentido, sobre las células NK estimuladas por IL-2.

- aumento de la actividad LAK inducida por IL-2;
- por medio de las células accesorias parece que influye en el desarrollo de timocitos y células T actuando de forma conjunta con IL-2 e IL-4.

Interleucina 11 (IL-11)

Citocina con unas funciones equiparables a la IL-6.

Interleucina 12 (IL-12)

Es producida por macrófagos, polimorfonucleares y linfocitos B. Su producción es estimulada por IFN-γ (producido por Th1) e inhibida por IL-4 e IL-10. Actúa principalmente sobre las células NK, induciendo secreción de IFN-γ y aumentando su actividad citotóxica. También actúa sobre los linfocitos T induciendo proliferación y secreción de citocinas.

Otras interleucinas

Otras interleucinas recientemente caracterizadas son la IL–15, IL–16, IL–17 e IL–18.

IL-15: es producida por los macrófagos y otras células en respuesta a estímulos medioambientales y agentes infecciosos. Es importante para el crecimiento y diferenciación de los linfocitos T y B, células NK, macrófagos y monocitos. Realza significativamente la producción de IFN-γ y TNF-α por las células T. También se ha hecho notar un efecto estimulador de la angiogénesis *in vivo*.

IL-16: se ha sugerido que podría tener algún protagonismo en la patogénesis del asma a través del reclutamiento de células CD4+ en la pared bronquial inflamada.

IL-17: producida por células T, induce la secreción de IL-6, IL-8, PGE2, MCP-1 (proteína quimiotáctica de los monocitos 1) y G-CSF por fibroblastos, queratinacitos, células epiteliales y endoteliales; también puede inducir la expresión de ICAM-1 y la proliferación de células T.

IL-18: es una citocina que induce la producción de IFN-γ, lo que sugiere un importante papel de esta citocina en la regulación de la respuesta inflamatoria.

Factor de necrosis tumoral (TNF)

Es una citocina procedente, principalmente, de los monocitos y linfocitos T y células NK.

Cuando hablamos de factor de necrosis tumoral nos referimos esencialmente al TNF-α para diferenciarlo de otro factor que tiene cierta similitud estructural, que se une al mismo receptor, tiene la misma acción y es codificado en el mismo gen (gen 6) que se denomina TNF-β o linfotoxina.

Es producido por los macrófagos y polimorfonucleares en respuesta a diversos estímulos, principalmente al lipopolisacárido (LPS, endotoxina procedente de la pared de las bacterias Gram negativas) y al IFN-γ.

Para actuar precisa unirse a un receptor específico presente en la mayoría de las células; en macrófagos y neutrófilos dicho receptor corresponde al CD14, que se puede encontrar, en forma soluble, en el suero. Este receptor aumenta con la activación de los linfocitos T y sobre todo con el IFN-γ.

Efectos del TNF

Los efectos producidos por esta citocina son en gran medida similares a los de la IL-1:

- Locales:
  - activación de macrófagos y neutrófilos aumentando de esta forma la capacidad bactericida;
  - incremento de la producción de IL-1, IL-6 y del mismo factor TNF-α, por estimulación de los macrófagos;
  - activación de linfocitos T y B;
  - incremento de las selectinas del endotelio vascular (E-selectina y P-selectina), permitiendo de esta manera la adhesión de leucocitos al mismo, por lo que pueden salir de la circulación;
  - induce la producción de factores de crecimiento a nivel endotelial y fibroblastos.

- Sistémicos: una vez presente en la circulación sanguínea actúa sobre diversos órganos y tejidos: hígado, médula ósea, hipotálamo, endotelio vascular, adipocitos.
  - Hígado: actúa a nivel hepático, en efecto compartido por IL-1 e IL-6, incrementando determinadas proteínas, como las proteínas de fase aguda:

proteína C reactiva, α_2-macroglobulina, fibrinógeno y amiloide y disminuyendo otras como la albúmina y la transferrina. También disminuye el citocromo P450 e incrementa el C3.

– Hipotálamo: induce fiebre, mediada por prostaglandinas, actuando sobre los centros termorreguladores.

– Médula ósea: inhibe la proliferación de las células hematopoyéticas con la excepción de la serie granulocítica.

– Endotelio vascular: potencia el efecto procoagulante (incrementa adhesividad, activa el plasminógeno).

– Adipocitos: inhibe la lipoproteinlipasa (enzima localizada, como sabemos, en el endotelio del tejido adiposo y vascular y que actúa hidrolizando los quilomicrones y las VLDL, liberando ácidos grasos). Esto, más la pérdida de apetito que produce, ocasiona caquexia (el primer nombre con que fue conocida fue caquectina).

El TNF-β o linfotoxina es producido exclusivamente por los linfocitos T activados de manera coordinada con IFN-γ. Es el más potente factor de activación de neutrófilos. En general, las cantidades de linfotoxina producidas por los linfocitos son pequeñas, por lo que se piensa que tiene una acción exclusivamente local.

Interferones

Constituyen una familia de proteínas secretadas con acción antiviral (interfiriendo la replicación de ciertos virus), antiproliferativa (prolongando el ciclo celular) e inmunomoduladora (aumentando la actividad de las células NK, PMN y macrófagos). Se producen fundamentalmente en respuesta a infecciones víricas. Hay que distinguir dos tipos:

1. Interferón tipo I

El interferón tipo I o clásico incluye el interferón α (IFN-α) y el interferón β (IFN-β). El IFN-α es inducido por virus y producido por linfocitos T, B y macrófagos. El IFN-β es inducido por virus y por el LPS y producido por fibroblastos y células epiteliales.

Las acciones fundamentales de estos interferones son:

- acción antiviral
- estimulación de la actividad citotóxica de linfocitos, células NK y macrófagos

- inducción de expresión de moléculas de clase I del MHC
- incremento de la expresión de antígenos asociados a tumores.

2. Interferón tipo II

El interferón tipo II o interferón γ (IFN-γ) es producido por linfocitos Th1 y ciertos linfocitos CD8+ así como por células NK.

Para que estas células produzcan IFN-γ precisan de células accesorias, como macrófagos activados.

Efectos biológicos

Los efectos biológicos del IFN-γ son:

- inducción de la expresión de moléculas de clase I y II del MHC; de esta forma las células T citotóxicas pueden reconocer antígenos virales y tumorales;

- sobre los macrófagos tienen diversos efectos:
  – activación: el IFN-γ induce en los macrófagos la producción de la enzima NO-sintasa (NOs) que actuando sobre la L-arginina origina NO, el cual hace que disminuya la supervivencia de microorganismos fagocitados y destruya células tumorales;
  – regulación de la producción, por parte de los macrófagos, de la quimiocina IP-10 (perteneciente a la familia C-X-C) que presenta efectos quimiotácticos sobre monocitos y células T activadas; también promueve la adhesión a las células endoteliales de los linfocitos activados;
  – potenciar la expresión de receptores para TNF;

- estimulación de la actividad de linfocitos T citotóxicos (vía activación de macrófagos y células Th);

- acción sobre la proliferación de linfocitos B, propiciando asimismo la producción de inmunoglobulinas;

- acción defensiva contra bacterias, parásitos y virus; en la fase inicial de la infección el IFN-γ procede de las células NK; en la fase tardía, de las células CD4+.

- acción antitumoral, aunque en este sentido existen datos contradictorios.

Quimiocinas

Las quimiocinas constituyen una familia de citocinas de bajo peso molecular estructural y funcionalmente relacionadas, codificadas por diferentes genes localizados en los cromosomas 4 y 17. Tienen una función quimiotáctica y desempeñan un papel decisivo como iniciadoras o promotoras de la reacción inflamatoria, ya que llevan a cabo la regulación de la migración y afluencia a la zona de la inflamación de diversas células leucocitarias: eosinófilos, linfocitos T y B, monocitos y macrófagos, células dendríticas y neutrófilos y determinan un incremento de su adhesión a las células endoteliales y/o su activación. La mayoría de las quimiocinas presentan cuatro cisteínas en posiciones altamente conservadas, unidas entre sí por puentes disulfuro. Se clasifican de acuerdo con la posición relativa de sus residuos cisteína-N-terminal. De esta forma, cuando los dos residuos de cisteína están separados por un aminoácido se designan como quimiocinas CXC y cuando están unidas ambas cisteínas se las denomina quimiocinas CC. De acuerdo con su estructura proteica y el locus génico se han agrupado en cuatro familias: 1. Quimiocina/Receptor CXC(α). 2. Quimiocina/ Receptor CC (β). 3. Quimiocina/ Receptor C(γ). 4. Quimiocina/Receptor CX3C(δ). La mayoría de las quimiocinas conocidas en humanos son del grupo CXC y CC. Se conocen más de 40 quimiocinas hasta la fecha, y miembros de las cuatro subfamilias son capaces de atraer a varios subtipos de linfocitos T mediante la unión a los llamados receptores de quimiocinas (Tabla 11.1).

TABLA 11.I

Quimiocina /Receptor CXC

Nombre sistemático	Ligando humano	Receptor de quimiocina
CXCL1	GROa/ MGSA-α	CXCR2, CXCR1
CXCL2	GROb/ MGSAβ	CXCR2
CXCL3	GROγ/ MGSA-γ	CXCR2
CXCL4	PF4	Desconocido
CXCL5	ENA – 78	CXCR2
CXCL6	GCP – 2	CXCR1 , CXCR2
CXCL7	NAP – 2	CXCR2
CXCL8	IL – 8	CXCR1 , CXCR2
CXCL9	Mig	CXCR3
CXCL10	IP – 10	CXCR3
CXCL11	I – TAC	CXCR3
CXCL12	SDF -1α/β	CXCR4
CXCL13	BLC/ BCA -1	CXCR5
CXCL14	BRAK/ bolequina	desconocido
CXCL15	desconocido	desconocido

Quimiocina/ Receptor C		
Nombre sistemático	**Ligando humano**	**Receptor de quimiocina**
XCL1	Linfotactina	XCR1 SCM 1a/ATAC
XCL2	SCM–1β	XCR1

Quimiocina/ Receptor CX3C		
Nombre sistemático	**Ligando humano**	**Receptor de quimiocina**
CX3CL1	Fractalquina	CX3CR1

Quimiocina/ Receptor CC		
Nombre sistemático	**Ligando humano**	**Receptor de quimiocina**
CCL1	I - 309	CCR8
CCL2	MCP – 1 / MCAF	CCR2
CCL3	MIP – 1α / LD78α	CCR1, CCR5
CCL4	MIP – 1β	CCR5
CCL5	RANTES	CCR1, CCR3, CCR5
CCL6	Desconocido	Desconocido
CCL7	MCP – 3	CCR1, CCR2, CCR3
CCL8	MCP – 2	CCR3
CCL9 / 10	Desconocido	Desconocido
CCL11	Eotaxin	CCR3
CCL12	Desconocido	CCR2
CCL13	MCP – 4	CCR2, CCR3
CL14	HCC – 1	CCR1
CCL15	HCC–2 / Lkn-1 / MIP-1δ	CCR1, CCR3
CCL16	HCC–4 / LEC	CCR1
CCL17	TARC	CCR4
CCL18	DC–CK1/PARC AMAC-1	desconocido
CL19	MIP–3β/ ELC/ exodus-3	CCR7
CCL20	MIP–3α/ LARC/ exodus-1	CCR6
CCL21	6Ckine/SLC/ exodus-2	CCR7
CCL22	MDC/STCP–1	CCR4
CCL23	MPIF–1	CCR1
CCL24	MPIF–2/Eotaxina–2	CCR3
CCL25	ECK	CCR9
CCL26	Eotaxin-3	CCR3
CCL27	CTACK/ILC	CCR10

Se producen por la acción de factores exógenos (endotoxinas, virus) o endógenos (IL-1 y TNF-α). Tienen efecto quimiotáctico sobre glóbulos blancos y otras células (fibroblastos y células del melanoma), dando lugar a su activación y/o adhesión al endotelio.

Desde el punto de vista funcional hay que distinguir las "quimiocinas inflamatorias", que tienen capacidad atrayente sobre monocitos y neutrófilos, de

las "inmunoquimiocinas", que actúan sobre los linfocitos. Ambos tipos pueden tener una estructura molecular CXC, si bien las primeras poseen el motivo ELR (ácido glutámico-leucina-arginina) inmediatamente antes del primer residuo de cisteína, mientras que las inmunoquimiocinas no lo poseen.

Regulación de la expresión de las quimiocinas

La mayoría de las quimiocinas se producen en respuesta a estímulos proinflamatorios e inmunomoduladores, pero el tipo de quimiocina producido varía de acuerdo con el microambiente en el que se desarrolla una respuesta inmune. Así, las citocinas proinflamatorias IL-1 y el TNF-α son potentes inductores de la expresión de CCL y CXCL en diversas células; el IFN-γ aumenta la producción de RANTES, MCP-4 y eotaxina; La IL-4 y la IL-13 aumentan la expresión de eotaxina; la IL-10 y el TGF-β disminuyen la producción general de quimiocinas. Los glucocorticoides inhiben la producción de RANTES, eotaxina, MCP-1, MCP-4 y MIP-1a.

Receptores de quimiocinas

Los receptores para quimiocinas pertenecen a la superfamilia de receptores con siete dominios transmembrana tipo serpina o rodopsina, acoplados en su mayoría a proteína G, con tres asas intracelulares y tres extracelulares. Todos presentan un extremo N-terminal extracelular y un C-terminal intracelular. La porción intracelular carboxiterminal contiene residuos serina y treonina, que tras ser fosforilados participan en la transducción de señales. La interacción entre la quimiocina y el receptor tienen lugar en el extremo aminoterminal y una de las asas extracelulares. Se han identificado cinco receptores para las quimiocinas CXCL (CXCR1-5) y once para la CCL (CCR1-11).

Las quimiocinas muestran gran redundancia en la utilización de sus receptores, de forma que varias quimiocinas pueden acoplarse a un mismo receptor y una quimiocina puede unirse a varios receptores. Los leucocitos activados expresan múltiples receptores, lo que permite la activación de los receptores de una misma célula por diferentes quimiocinas y, por tanto, la producción de distintas señales intracelulares.

Diversas células (glóbulos rojos, endotelio de vénulas postcapilares, células de Purkinje del cerebelo y linfocitos T activados) expresan un receptor para quiciocinas, el antígeno Duffy, también conocido como DARK, que tiene la capacidad de unir miembros de las subfamilias CXCL y CCL, y en que la unión

ligando-receptor origina la internalización pero no lleva a la transducción de señales. Este receptor tendría como función impedir el daño inflamatorio mediado por quimiocinas, además de ser útil para el transporte y depuración de éstas en la circulación.

Quimiocinas CXCL (a)

Esta subfamilia de quimiocinas comprende dos grupos: las que tienen tres aminoácidos, ELR (ácido glutámico-leucina-arginina) entre el N-terminal y la primera cisteína, y las que no poseen la secuencia ELR. Esta secuencia de aminoácidos parece ser necesaria, aunque no suficiente, para las quimiocinas que activan y estimulan los neutrófilos y parece esencial para la unión y activación de sus receptores CXCR1 y CXCR2. Las quimiocinas de este grupo que poseen ERL son la IL-8, GRO, ENA-78, GCP-2 y NAP-2 y se caracterizan por ser potentes quimioatrayentes, activadoras de los neutrófilos y muy angiogénicas. Las quimiocinas CXC, BCA-1,PF-4, PBP, IP-10, MIG, I-TAC, SDF-1α y SDF-1β, no poseen ELR y activan linfocitos T y monocitos y son, además, angiostáticas.

Las fuentes celulares de estas quimiocinas son monocitos y macrófagos, queratinocitos, fibroblastos, hepatocitos, neutrófilos, eosinófilos, astrocitos, plaquetas, linfocitos T, B y células NK, endotelio, células epiteliales y de melanoma. Las células diana de las mismas son neutrófilos, fibroblastos, basófilos, condrocitos, linfocitos B, células musculares lisas, linfocitos T, endotelio, células NK, monocitos, queratinocitos, megacariocitos y células de melanoma. Y entre los efectos biológicos hay que destacar: a) la quimiotaxis de neutrófilos, linfocitos T, monocitos, basófilos; b) la activación y la proliferación celular; c) la regulación de la angiogénesis, tanto en sentido positivo como negativo; d) la modulación de la hematopoyesis; e) la inducción de la liberación de histamina y de la síntesis de colágeno y glicosaminoglicanos por parte de los fibroblastos. Algunas citocinas, como la IL-1 y el TNF-α son los estimulantes más importantes de la producción de quimiocinas CXCL ELR (+) mientras que el IFN-γ la inhibe, estimulando, por el contrario, las quimiocinas CXCL ELR(–).

Dentro de este grupo hay que destacar las siguientes quimiocinas: la IL-8, la GRO y la ENA-78.

IL-8. Esta citocina la producen diversos tipos de células que incluyen los monocitos/macrófagos, neutrófilos, fibroblastos, linfocitos T y células endoteliales en respuesta a una amplia variedad de estímulos que incluyen lectinas, lipopolisacáridos, virus, citocinas proinflamatorias (IL-1, TNF) y cristales de uratos. Tiene gran poder quiomiotáctico para los neutrófilos, los cuales disponen

de un receptor específico para la misma, aunque también para células basófilas y linfocitos T CD4+ y CD8+. En los neutrófilos da lugar a su activación y a la expresión de integrinas, lo que es determinante para su adhesión al endotelio. Induce también la liberación de enzimas y de metabolitos derivados del oxígeno, estimula la inducción de IL-1 y de IL-1Ra y la liberación de histamina por los basófilos. Parece tener un protagonismo importante en la patogénesis de la respuesta inflamatoria, según se deduce de estudios *in vivo* que han constatado que su neutralización reduce significativamente la inflamación mediada por neutrófilos en varios modelos de inflamación aguda. En determinadas situaciones patológicas se han encontrado niveles elevados de IL-8, como en la psoriasis, donde interviene en la formación de microabcesos cutáneos, y en la artritis reumatoide, donde su incremento en el líquido sinovial favorece el aumento y atrapamiento de neutrófilos.

GRO. Quimiocina secretada por células mononucleares junto con la IL-8, con la que comparte la capacidad y la potencia para activar los neutrófilos. Además, la respuesta quimiotáctica es similar a la IL-8.

ENA-78. Muestra unas características similares a la IL-8, con una actividad biológica similar. Induce la adhesión y migración de neutrófilos y regula la expresión de MAC-1 sobre la superficie celular de dichas células. Parece ser importante para el reclutamiento de neutrófilos en la lámina propia dentro de la capa epitelial.

IP-10 (proteína 10 inducida por interferón) y Mig (monocina inducida por interferón γ) La IP-10 se expresa en reacciones de hipersensibilidad retardada de la piel, teniendo como función atraer monocitos, linfocitos T y células K. Mig tiene la capacidad de atraer linfocitos T reactivos a células tumorales. El receptor específico para estas dos quimiocinas se expresa selectivamente sobre células T activadas, lo que sugiere que estas quimiocinas están involucradas en la regulación del reclutamiento de linfocitos y la formación de los infiltrados linfoides en las lesiones de la inflamación autoinmune, de hipersensibilidad retardada, en algunas infecciones virales y en respuesta a ciertos tumores.

SDF-1 (factor derivado de las células estromales). Existen dos variedades SDF-1α y SDF-1β. El primero estimula la proliferación de células B progenitoras y monocitos, neutrófilos y linfocitos de sangre periférica.

Quimiocinas CC (β)

Representa la subfamilia de quimiocinas más numerosas. Son especialmente quimiotácticas de monocitos y linfocitos, aunque también actúan sobre otras

células como eosinófilos, células dendríticas, linfocitos B, células NK, progenitores mieloides y megacariocitos. Es decir, funcionalmente son quimiotácticas para todas las células del sistema inmune a excepción de los neutrófilos. Las fuentes celulares son muy diversas e incluyen monocitos y macrófagos, fibroblastos, hepatocitos, eosinófilos, basófilos, plaquetas, linfocitos T, células NK, endotelio, células epiteliales, células cebadas, células dendríticas y células epiteliales tímicas. Sus efectos biológicos son variados: a) quimiotácticas para linfocitos T, monocitos, eosinófilos, basófilos, células NK y células dendríticas; b) activación del endotelio, de los eosinófilos, de los basófilos y de las células NK; c) regulación de la degranulación y liberación de enzimas por las células NK y T citotóxicas; d) modulación de la apoptosis; e) control del crecimiento de las células hematopoyéticas; f) modulación de la diferenciación de las células T hacia un fenotipo Th1 o Th2; g) aumento de la producción de IgE e IgG4.

Entre las quimiocinas pertenecientes a esta subfamilia hay que hacer especial referencia a las MCP (1, 2, 3) y RANTES.

La ***MCP-1*** induce la expresión de las integrinas requeridas para la quimiotaxis. Actúa sobre los monocitos (el MCP-1 es la quimiocina más importante para el reclutamiento de monocitos), los linfocitos T de memoria, basófilos y células NK. Induce la liberación de gránulos por las células NK y los linfocitos TCD8+, siendo, asimismo, un potente inductor de la liberación de histamina por los basófilos. Al contrario que MCP-2 y 3 no atrae eosinófilos.

RANTES (factor de regulación y activación expresado y secretado por células T normales). Es el que tiene mayor efecto quimiotáctico sobre las células CD8+, aunque también atrae linfocitos CD4+, linfocitos T CD45RO+, células NK y eosinófilos. Induce la liberación de histamina en basófilos y mastocitos.

MIP-1α proteína inflamatoria macrofágica 1α). Esta citocina quimiotáctica juega un importante papel en la inflamación inducida por ciertos agentes virales. Actúa principalmente sobre linfocitos y monocitos. También se induce y requiere para promover la respuesta inflamatoria en hígado. También puede jugar un papel importante en la patogénesis de la inflamación alérgica al atraer y activar eosinófilos, linfocitos y monocitos, induciendo, asimismo, la liberación de histamina.

Eotaxina. Producida por células fagocíticas y células epiteliales tiene una potente y selectiva actividad quimiotáctica para eosinófilos y basófilos. Se une a un receptor específico expresado en eosinófilos y basófilos. Es considerada como una quimiocina relevante en la fisiopatología de la alergia y el asma.

Quimiocinas C

Son un grupo integrado por la linfotactina y el SMC-1β, producidas por linfocitos T CD8+, células cebadas, timocitos y células NK. Actúan principalmente sobre linfocitos T y células NK, induciendo su quimiotaxis y activación.

Quimiocinas CXC3

Consta de un solo miembro conocido como fractalquina. Es la única quimiocina de membrana, expresándose en la membrana de las células endoteliales. Está implicada en la adherencia y quimiotaxis de los monocitos y linfocitos

Participación de las quimiocinas en diversas enfermedades

A. Participación en enfermedades infecciosas. En diversas enfermedades bacterianas o víricas se ha constatado la participación de diversas quimiocinas. Así, en la neumonía bacteriana hay un flujo masivo de neutrófilos hacia el pulmón junto con una elevada concentración de IL-8 en los lavados broncoalveolares de estos pacientes. En la meningitis viral, el reclutamiento de monocitos y linfocitos en el espacio subaracnoideo se relaciona con una abundante concentración de IP-10 y MCP-1 en el LCR. También en la tuberculosis, lepra y sarcoidosis, que cursan con un infiltrado inflamatorio constituido principalmente por linfocitos y macrófagos con formación de granulomas, existen elevados niveles de IP-10. Hay que significar también la participación de receptores para quiciocinas como coreceptores para el virus VIH. Los receptores CXCR4 y CXCR5 determinan el tropismo viral. Variantes polimórficas de CCR5 podrían explicar que personas con alto riesgo para infección por VIH no se infecten. Las personas homocigotos para una deleción en el gen para CCR5 no pueden sintetizar la proteína funcional y, por ello, son resistentes a la infección por VIH-1, mientras que la enfermedad progresa con mayor lentitud en las personas heterocigotos para la mutación.

B. Participación en enfermedades alérgicas. En enfermedades como el asma, la rinitis alérgica y la dermatitis atópica, en las que existe una acumulación selectiva de eosinófilos y células cebadas y cuyos mediadores son esenciales en la patogénesis de la enfermedad, diversas quimiocinas como la eotaxina y MCps son fundamentales por ser potentes atrayentes de las células cebadas y los basófilos, y por estimular directamente la liberación de histamina. La eotaxina es la quimiocina más importante en la inflamación alérgica ya que se produce en elevadas concentraciones en el pulmón y presenta gran afinidad por el receptor CCR3, el

cual es expresado selectivamente en los linfocitos Th2, principal fuente de IL-4 que estimula específicamente la producción de anticuerpos reagínicos de clase IgE.

C. Participación en la patogenia de enfermedades autoinmunes y otras enfermedades inflamatorias de origen incierto. En enfermedades como la colitis ulcerosa crónica y la enfermedad de Crohn, el predominio del infiltrado mononuclear en la fase crónica y la combinación de macrófagos y linfocitos con neutrófilos y eosinófilos en las fases de exacerbación coinciden con una elevación de tipos específicos de quimiocinas en la mucosa del intestino. En la psoriasis coexisten en las placas psoriásicas neutrófilos y células T activadas con niveles elevados de IL-8, GROα e IP-10. En la artritis reumatoide se ha demostrado la presencia de diversos receptores para quimiocinas en la sinovial, lo que sugiere su participación en la patogénesis de la enfermedad: las citocinas proinflamatorias TNFα e IL-1β, producidas en la sinovial inflamada, inducen la sobreexpresión de algunas quimiocinas CC, lo que sugiere una sobreactivación por estimulación de tipo paracrino que puede ser importante para mantener la cronicidad de la enfermedad.

D. Participación en la angiogénesis y en el cáncer. Las quimiocinas y sus receptores participan en el reclutamiento de células inmunológicas activas en la respuesta natural de carácter antineoplásico, como han puesto en evidencia estudios *in vitro* respecto de las células NK: MIP, RANTES y, en menor proporción, MIP-1β aumentan la citotoxicidad de las células NK. Respecto a la angiogénesis, proceso fundamental en la embriogénesis, en la inflamación y el crecimiento tumoral, las quimiocinas pueden modular la angiogénesis y el crecimiento tumoral e inhibir la proliferación de células hematopoyéticas: la IL-8 promueve la angiogénesis y la metástasis tumoral mientras que la PF-4 e IP-10 inhiben la neovascularización, el crecimiento tumoral y las metástasis.

TERCERA PARTE

CAPÍTULO 12

RESPUESTAS AL ESTRÉS

La respuesta al estrés puede definirse como el conjunto de reacciones fisiológicas y de conducta destinadas a restablecer la homeostasis del organismo; se trata, pues, de un mecanismo adaptativo para tratar de neutralizar los factores que alteran la homeostasis. Las reacciones adaptativas, fisiológicas y conductuales son en un primer momento específicas del estresor, pero, cuando éste incrementa su potencial aversivo, se convierten en inespecíficas. De manera sucinta podemos decir que, desde el punto de vista fisiológico, la respuesta inmediata al estrés conlleva: a) un aumento en la disponibilidad inmediata de energía, mediante la transformación del glucógeno hepático en glucosa y salida de lípidos y proteínas de los adipocitos; b) un incremento de la tasa cardíaca; c) un aumento de la tasa respiratoria; d) un aumento de la temperatura corporal por acción directa del CRH sobre el hipotálamo; e) una inhibición de los sistemas corporales que no participan activamente en la respuesta al estresor como son el aparato digestivo, el sistema reproductor y el sistema inmune; f) la supresión del crecimiento, por inhibición de la GH. Desde el punto de vista conductual, la respuesta al estrés incluye: incremento inicial de la función de memoria y de sensopercepción, que disminuye si se prolonga el estresor; aumento del estado de alerta, vigilancia y atención selectiva; estado de euforia o disforia, analgesia, y conductas de tipo obsesivo-compulsivo así como otras consideradas de riesgo como son la ingestión de alcohol y el consumo de tabaco, entre otras.

De forma esquemática podemos decir que la respuesta al estrés comprende dos dimensiones:

1. Psicológica, con tres componentes:

– componente emocional

- componente cognitivo
- componente de comportamiento

2. Fisiológica o biológica, que implica tres sistemas:

- nervioso
- endocrino
- inmunológico

1. Respuesta psicológica al estrés

La respuesta al estrés sería consecuencia de la interacción de dos factores:

- exigencias psicosociales o presiones medioambientales
- recursos para hacer frente a la misma (*coping*)

En el plano de las exigencias psicosociales se pueden considerar diversas variables:

- intensidad
- cronicidad
- previsibilidad
- controlabilidad (seguramente la más estudiada)
- complejidad

En el plano de los recursos para hacer frente al estrés tendríamos:

- apoyo social
- experiencias adquiridas previamente
- personalidad
- comportamiento
- estrategias de ajuste o *coping*

El apoyo social es uno de los elementos que se considera básico, englobando con este término tres aspectos diferentes:

- existencia y número de relaciones, es decir, la integración social
- propiedades estructurales, es decir, lo que denominamos red social
- soporte social propiamente dicho

El soporte social actuaría reduciendo tensiones y conflictos o protegiendo al individuo durante la confrontación con el estrés.

Estrategias de ajuste o *coping*. Concepto de *coping*

Todas las personas, a lo largo de su vida experimentan acontecimientos de índole diversa: personal, familiar, laboral, etc. Estas experiencias pueden ser percibidas como amenazantes por el individuo e inducir perturbaciones emocionales, pudiendo afectar a largo plazo a la salud física o psíquica. El individuo no permanece pasivo ante estas situaciones, sino que trata de enfrentarse y ajustarse a ellas. El término *coping*, introducido por Lázarus y Launier en 1978 indica el conjunto de procesos que un individuo hace intervenir entre él y los acontecimientos percibidos como amenazantes, con el fin de dominar, tolerar o disminuir el impacto de aquellos sobre su bienestar físico y/o psicológico. Esta respuesta recibe diversos nombres: "estrategias de *coping*" (según los anglo-sajones) y "estrategias de ajuste" (según la literatura francesa). Estas respuestas desplegadas por el individuo para hacer frente a las situaciones estresantes pueden ser de naturaleza cognitiva o afectiva o suponer determinados comportamientos como, por ejemplo, la conducta de evitamiento. Las dos formas de *coping* utilizadas en la mayor parte de las situaciones estresantes son: el *coping* "centrado en la emoción" y el *coping* "centrado en el problema". En definitiva, las estrategias de ajuste tienen como fin controlar la alerta fisiológica y psicológica creada por el factor estrés.

Componentes de la respuesta psicológica al estrés

La respuesta de tipo psicológico al estrés está conformada por tres componentes: emocional, cognitivo y de comportamiento que, aunque pueda parecer que son reacciones aisladas y que se presentan de forma independiente, en realidad están interrelacionadas unas con otras, de forma que no se concibe que haya respuestas exclusivamente emocionales sino que tienen lugar, conjuntamente, con respuestas cognitivas y de comportamiento. En cualquier caso, las manifestaciones emocionales constituyen la principal respuesta psicológica asociada al estrés.

Suelen ser emociones negativas como, por ejemplo, ansiedad, hostilidad y depresión, pero no siempre se produce la misma emoción en las situaciones estresantes; antes al contrario, ésta puede variar en relación con las circunstancias del individuo y/o con las características de la situación estresante. Así, los estresores agudos van seguidos con mayor frecuencia de respuestas emocionales tipo ansiedad; si la situación es crónica, la resultante emocional suele ser más bien de tipo depresivo.

Desde el punto de vista médico nos interesan especialmente las respuestas que conllevan determinados comportamientos ya que algunos, como pueden ser fumar, beber o un comportamiento alimentario inadecuado, pueden comprometer la salud.

En los cuadros I, II y III se consignan algunas respuestas de tipo emocional, cognitivo y de comportamiento que se pueden encontrar, con frecuencia, en las personas afectadas de estrés.

Por regla general, la respuesta al estrés está destinada a tener una duración limitada; por ello el estrés agudo, aunque tenga connotaciones emocionales y fisiológicas, normalmente no causa enfermedad ni trastornos graves. Por el contrario, el estrés crónico y excesivo, puede conducir a alteraciones patológicas.

2. Respuesta biológica

Pese a la complejidad de los sistemas que se ponen en marcha durante el estrés se va avanzando cada vez más en el conocimiento de los mecanismos implicados en una reacción de estrés y que podemos simplificar como sigue:

A) Activación conjunta de los Sistemas Nervioso Central y Periférico.
B) Aumento de la secreción de noradrenalina (NA), proveniente de la estimulación del Sistema Nervioso Simpático, y de adrenalina (ADR), proveniente de la médula suprarrenal.
C) Aumento de la secreción de cortisol.
D) Disminución de GH y de LH.

Esta respuesta varía de un sujeto a otro y en un mismo individuo, según las circunstancias, como, por ejemplo, el estado emocional previo. Dicha cuestión será tratada con detalle más adelante (ver Fisiología del Estrés).

Factores que pueden influir en la respuesta fisiológica al estrés

a) Sexo

En situación de reposo las tasas de catecolaminas son similares en ambos sexos. Sin embargo, en situación de estrés la excreción de catecolaminas es mayor en el hombre. Se ha achacado esta diferencia a factores de personalidad y culturales, de forma que en el caso de actividades "culturalmente" masculinas, por ejemplo profesionales o deportivas, desarrolladas por mujeres, las tasas de catecolaminas son equivalentes a las de los hombres y, por lo tanto, mayores que en otras mujeres que no están en dicha circunstancia. También se ha intentado explicar esto por el hecho de que la menstruación modifica la respuesta del sistema nervioso autónomo.

CUADRO 12.I
RESPUESTAS EMOCIONALES

1. Abatimiento: disminución de la energía física o psíquica
2. Tristeza: estado de ánimo afligido
3. Estado de inquietud, aprensión e incertidumbre
4. Desasosiego psíquico, inquietud profunda con sensación interna de opresión; nerviosismo sin motivo aparente.
5. Disminución o pérdida del sentido ético o moral de las cosas (principios, conductas, ideas, etc)
6. Irritabilidad, crispación
7. Tensión: fuerte estado emocional
8. Reacciones de ira (pérdida de control de uno mismo)
9. Tendencia al pesimismo
10. Apatía, abulia
11. Temores infundados
12. Indiferencia, frialdad. Pérdida de interés por las personas y/o las cosas
13. Sentimiento de amargura
14. Labilidad emocional: inestabilidad emocional; tendencia a pasar con facilidad de un estado de ánimo alegre a otro de pena o tristeza y viceversa
15. Miedo a padecer posibles enfermedades no detectadas
16. Aparición o aumento de un estado de ánimo de impaciencia
17. Sensación de impotencia ante los acontecimientos
18. Sentimiento de soledad
19. Aparición o aumento de la desconfianza hacia otros
20. Disminución o pérdida de la autoestima

CUADRO 12.II
RESPUESTAS COGNITIVAS

1. Tratar de olvidad el problema en lugar de enfrentarse a él desde el primer momento

2. Razonar la situación que le perturba interiormente

3. Distraer la atención, pensando en otra cosa

4. Culpar a otros de las situaciones conflictivas

5. Culpar a las circunstancias de la vida de las situaciones conflictivas

Estas respuestas observadas forman parte, generalmente, de estrategias de *coping*

6. Dificultad o incapacidad para tomar decisiones en relación con el suceso estresante o de otro orden

7. Sensación de confusión o desconcierto

8. Dificultad para mantener la atención (distraerse fácilmente) incluso en actividades gratificantes (como, por ejemplo, escuchar música)

9. Disminución de la capacidad de memoria: olvidos frecuentes en el quehacer diario

10. Sensación de mente "bloqueada"

11. Mayor sensibilidad a las críticas de los demás

12. Disminución o pérdida de la capacidad para analizar las posibles consecuencias de la propia conducta

Este conjunto de respuestas cognitivas están más directamente ligadas al estrés

CUADRO 12.III
RESPUESTAS CON UN COMPONENTE DE COMPORTAMIENTO

1. Necesidad de mayor actividad física (permanecer poco tiempo en casa, moverse con frecuencia en el trabajo) o reducir dicha actividad (salir poco de casa, dejar pendientes asuntos que precisan solución inmediata...)
2. Hablar más rápido de lo habitual y de forma atropellada
3. Tartamudear o hablar con voz entrecortada
4. Imprecisión al hablar: usar términos inadecuados para lo que se quiere decir
5. Risa de carácter nervioso
6. Masticar chicle de manera insistente
7. Disminución o pérdida del apetito
8. Aumento de apetito, comiendo más en las horas normales (comida, cena)
9. Necesidad de consumir, entre horas, alimentos preferentemente dulces como chocolate, bombones, galletas
10. Morderse las uñas
11. Tricotilomanía (arrancarse inconscientemente el cabello)
12. Fumar más de lo habitual
13. Ingerir bebidas alcohólicas que no se ingieren normalmente o en mayor cantidad de lo habitual
14. Agresividad: tendencia a realizar actos o utilizar palabras hostiles respecto a los demás
15. Beber más agua de lo habitual
16. Comprobar una y otra vez que todo está en orden
17. Consumo excesivo de café
18. Consumo excesivo de medicamentos (tranquilizantes...)
19. Comportamiento antisocial (laboral, familiar...)
20. Buscar la compañía de otros para desahogarse
21. Pérdida de relaciones familiares y sociales, así como prescindir de actividades culturales..., normales
22. Modificar el estilo de vida

El sexo parece tener, también, influencia en los cambios del cortisol relacionados con el estrés. Estudios de estrés académico con sujetos de ambos sexos han puesto de manifiesto aumentos de cortisol en hombres y mujeres antes de las pruebas académicas, si bien la respuesta en los hombres fue mayor que en las mujeres aunque los valores hormonales regresaron a los niveles basales, en ambos sexos.

b) Edad

Los sujetos jóvenes tienen tasas de catecolaminas menores que los sujetos mayores.

c) La raza

Algunos estudios (Mills PJ et al., 1996) han encontrado un efecto diferencial del estrés sobre la respuesta catecolaminérgica y cardiovascular dependiendo de la raza. Así en treinta y tres mujeres sanas de raza blanca y de color, con edad y peso similares, se evaluó la respuesta cardiovascular y de las catecolaminas ante dos estresores de laboratorio. El estudio se completó con la valoración de los efectos resultantes en las dos fases del ciclo menstrual. Las mujeres de color mostraron, respecto a las mujeres blancas, un aumento superior en la presión arterial sistólica y diastólica. Así mismo, las mujeres de color presentaron durante el ciclo folicular mayor presión arterial diastólica y de adrenalina que durante el ciclo lútea. En las mujeres blancas no se observaron efectos significativos en estas variables en las fases menstruales. Estos hallazgos pueden ser indicativos de efectos diferenciales en la respuesta de estrés dependiendo de la raza y que, al menos en las mujeres de raza negra, las hormonas reproductoras pueden influir en la respuesta cardiovascular y de catecolaminas al estrés.

d) Percepción del acontecimiento y grado de implicación en el mismo

Por ejemplo, en una situación de espera ante situaciones de emergencia, los niveles de catecolaminas serán mayores para la persona que lleva la responsabalidad de tomar la decisión de una acción determinada que para los que intervienen a las órdenes de la misma y están a la espera de dicha orden.

e) Experiencia previa

Una experiencia anterior puede hacer que, por ejemplo, la secreción de cortisol sea menor comparativamente que la que se produce cuando no existe esa experiencia concreta. Así, por ejemplo, se ha visto en actividades deportivas, como

el paracaidismo, que los niveles de cortisol varían según se trate del primer salto o se tenga ya una experiencia en la práctica de saltos. No obstante, se ha demostrado que, en determinados casos, estímulos repetidos de un mismo estresor conducen a respuestas del eje HPA sensibilizadas o aumentadas.

f) Posibilidad de control de la situación

El intento de control de una situación está asociado a la liberación de catecolaminas. La imposibilidad de dominar la situación implica aumento de cortisol. En el primer caso, la reacción respondería al esfuerzo; en el segundo, a la angustia.

g) Cronicidad

En el curso de una situación estresante crónica, la exposición a un nuevo factor de estrés no parece causar elevación de los niveles de cortisol, al existir un mecanismo de adaptación al mismo; para las catecolaminas, en cambio, las cosas serían diferentes.

h) Expresión emocional

O afecto generado por el estrés. Los afectos negativos se acompañan de cortisol incrementado.

i) Características psicológicas del sujeto

Se ha indicado que el grado de extroversión podría explicar, al menos parcialmente, variaciones de la adrenalina. También se ha observado que los sujetos con más necesidad de poder o de influir en otros muestran mayor estimulación del sistema simpatoadrenal.

j) Características del agente estresor

Estudios sobre la influencia del estrés mental en los niveles de catecolaminas han puesto de manifiesto incrementos significativos de las mismas ante dicho agente estresor. Así, el estrés de hablar en público ha mostrado aumento de catecolaminas (adrenalina y noradrenalina), si bien a los 15 minutos de iniciada la charla disminuyó la adrenalina, manteniéndose significativamente elevada la noradrenalina aun persistiendo la conversación.

Estrés y enfermedad

En determinadas circunstancias y según el tipo de paciente, los factores estresantes medioambientales intervienen dando lugar a una enfermedad no existente previamente o actúan influyendo en la evolución y/o el pronóstico de una enfermedad que puede, a su vez, haber sido desencadenada o no por el estrés.

Factor de vulnerabilidad

En este punto es importante considerar el denominado Factor de Vulnerabilidad: no todos los individuos van a presentar enfermedad en el supuesto de que estén sometidos a un agente estresante de la misma calidad, intensidad y duración; unos pueden desarrollar una patología y otros, quizás la mayoría, no. Existen, pues, factores de vulnerabilidad individual, que pueden ser biológicos, genéticos o psicológicos.

El modelo general de estrés y de la reacción de estrés de Steptoe (1991) resume perfectamente lo dicho hasta ahora (Figura 12.1).

Fisiología del estrés

La respuesta fisiológica al estrés consiste en la puesta en marcha de una compleja red de reacciones, con dos componentes primordiales:

A. Componente nervioso, que configura el sistema de alarma.
B. Componente hormonal, que configura el sistema de defensa.

1) Como elementos del sistema de alarma figuran de forma preferente dos sistemas:

- sistema catecolaminérgico central
- sistema catecolaminérgico periférico

A estos sistemas catecolaminérgicos se añaden tres sistemas más que son activados por el estrés y que influyen, a su vez, en los efectos del mismo:

- sistema dopaminérgico mesocortical y mesolímbico
- complejo amígdala/hipocampo
- núcleo arqueado del hipotálamo

2) El componente hormonal está determinado por el eje HPA constituido, como sabemos, por el hipotálamo, la hipófisis y la glándula suprarrenal.

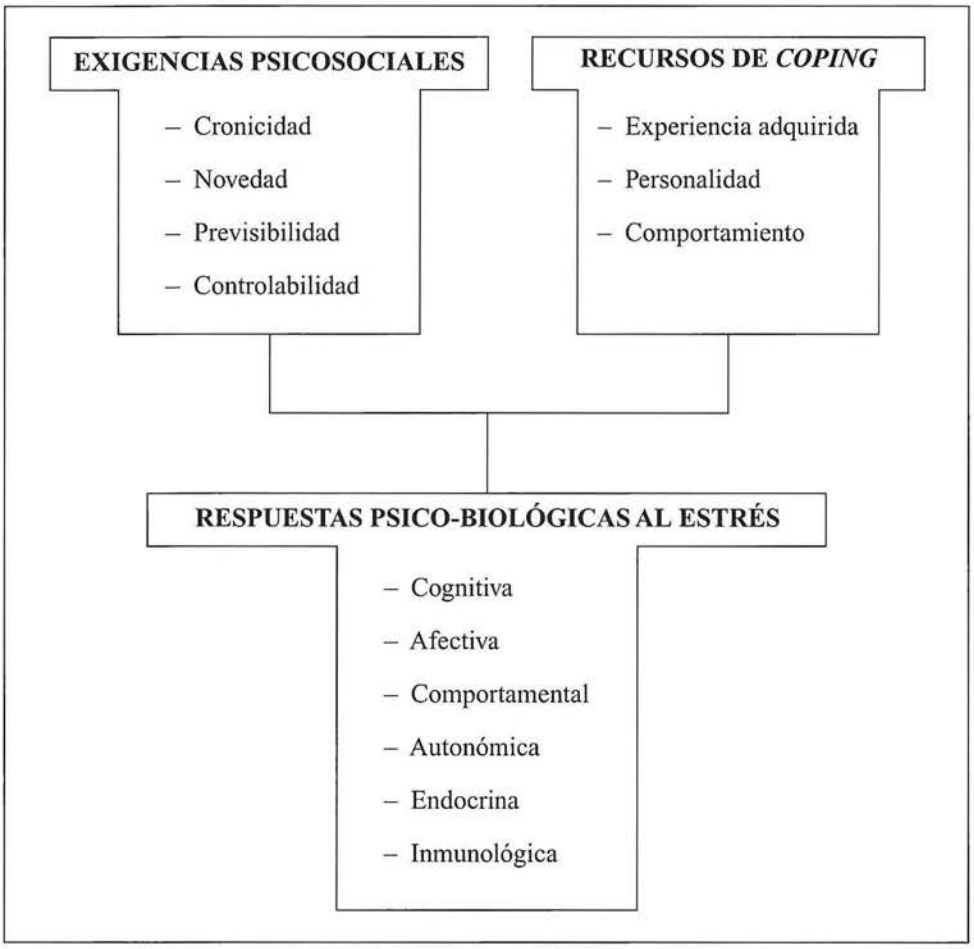


FIGURA 12.1. Modelo de estrés y de la reacción de estrés (Steptoe, 1991).

A. Componente nervioso

Los estresores, tanto físicos como emocionales, ponen en marcha respuestas centrales y periféricas destinadas a preservar la homeóstasis. A nivel central se ven facilitadas vías neurales que median funciones relacionadas con la activación, estado de alerta, vigilancia, atención y cognición, con inhibición de vías relacionadas con funciones vegetativas como son la alimentación y la reproducción. A nivel periférico, los cambios producidos propician la redistribución adaptativa de la energía, de forma que el oxígeno y los nutrientes (derivados de la activación de procesos como neoglucogénesis y lipólisis) vayan dirigidos al SNC.

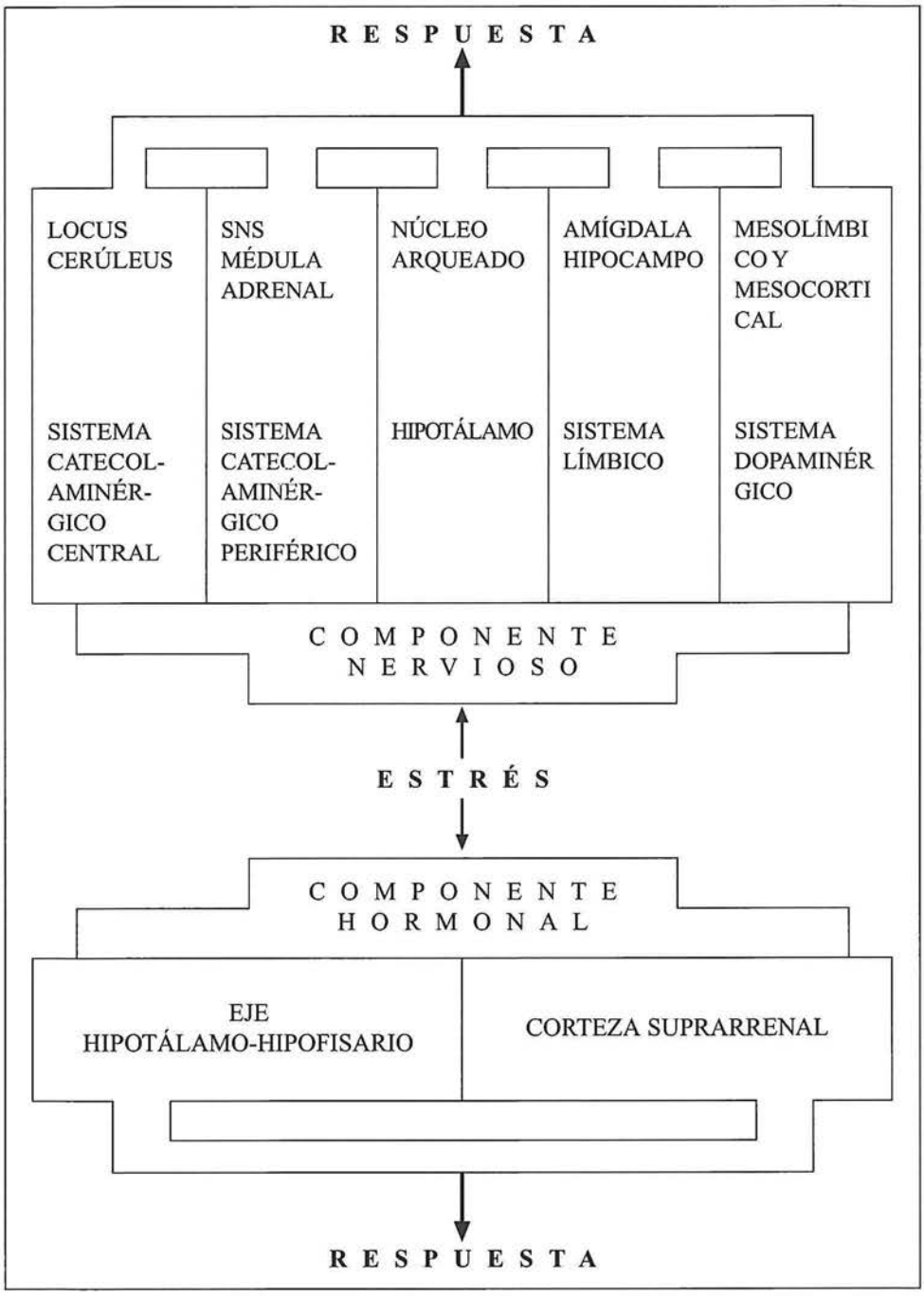


FIGURA 12.2. Sistemas implicados en la respuesta de estrés.

1. El **sistema catecolaminérgico central** está constituido por el *locus cerúleus* (LC) del tronco cerebral, que libera noradrenalina (NA) en las terminaciones nerviosas de los nervios vegetativos.

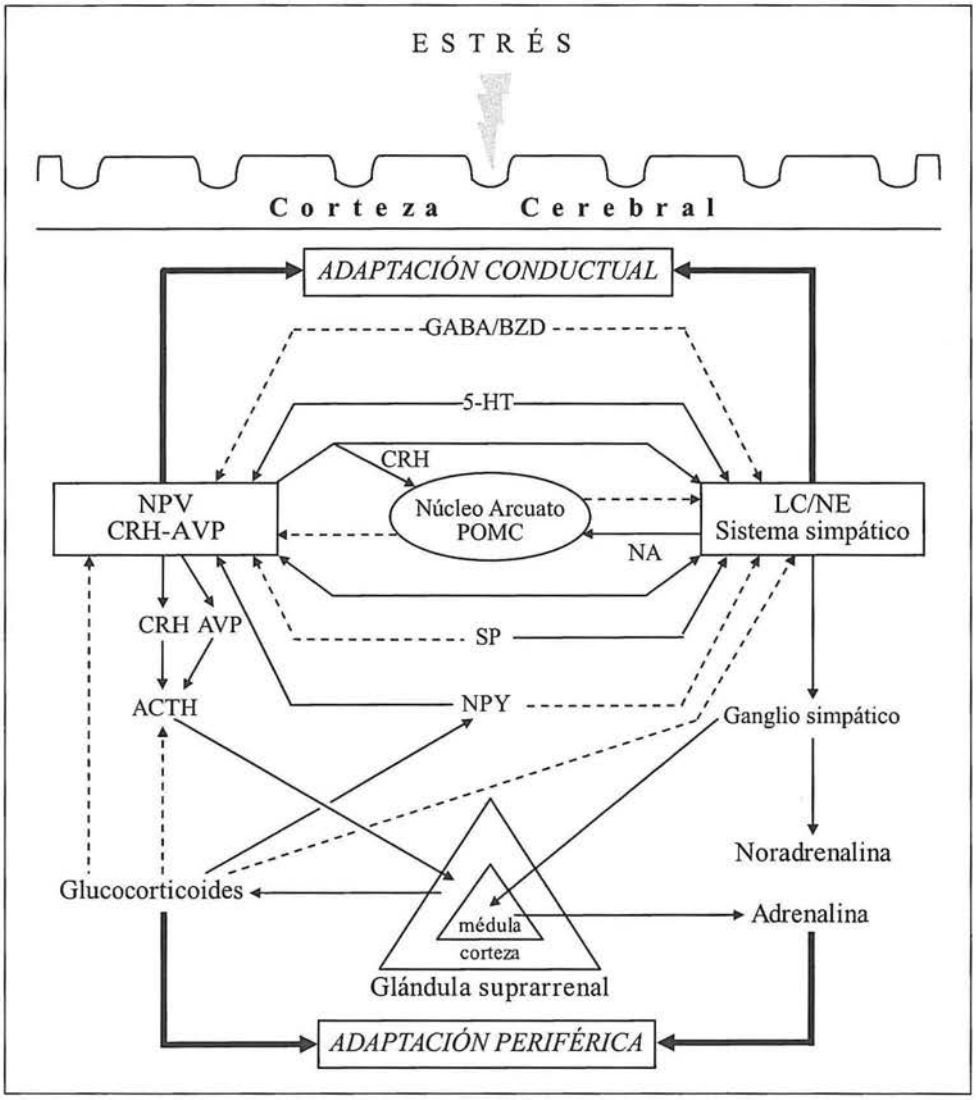


FIGURA 12.3. Esquema del sistema de estrés, con sus componentes central y periférico, sus interrelaciones funcionales y sus relaciones con otras vías del SNC involucradas en la respuesta de estrés. Las flechas continuas indican activación. Las flechas discontinuas indican inhibición (Modificado de Tsigos, T et al. Stress, endocrine physiology and pathophysiology. Endotext.com. Chapter 8. May 19, 2004).

2. El **sistema catecolaminérgico periférico** está constituido por el Sistema Nervioso Simpático (SNS) y la médula de la glándula suprarrenal que libera, fundamentalmente, adrenalina en la circulación periférica. La puesta en marcha del sistema nervioso simpático por el estrés puede dar lugar, a través de la acción de las catecolaminas sobre los diferentes órganos y sistemas, según vimos al tratar de la anatomofisiología del mismo, a numerosas modificaciones fisiológicas cardiovasculares, metabólicas, etc. Es un sistema que permite una respuesta adaptativa a corto plazo, lo que es consecuencia de la estructura de este mismo sistema. Desde los niveles de control superior hasta el órgano diana, la señal apenas tarda unos milisegundos en llegar, al no existir más que sinapsis químicas en su trayecto. Por otro lado, el neurotransmisor siempre está disponible, puesto que se sintetiza y almacena localmente. La secreción de catecolaminas, bien local, bien en la sangre, tiene como objeto movilizar energía de inmediato para que pueda ser utilizada para la lucha o huida. Por otra parte van a estimuiar también las hormonas del eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal.

3. El **sistema dopaminérgico mesocortical**, como sabemos, proyecta a la corteza prefrontal, región que está relacionada con los fenómenos anticipatorios y con la función cognitiva.

4. El **sistema dopaminérgico mesolímbico** conecta con el núcleo accumbens, que desempeña un papel de primer orden en los fenómenos de motivación/ refuerzo/recompensa.

5. El **complejo amígdala/hipocampo** es influido por el sistema de estrés a través de las proyecciones noradrenérgicas del *locus cerúleus*. La activación amigdalar es importante para la recuperación y para poder llevar a cabo el análisis emocional de la información pertinente al estresor; cuando el estresor es emocional, la amígdala resulta fundamental para la estimulación de la actividad de los sistemas PVN-CRH y LC/SIMPÁTICO. El hipocampo parece ejercer una importante influencia inhibidora sobre la actividad de la amígdala y del sistema PVN-CRH.

6. La activación de la neurona de CRH del PVN lleva, fundamentalmente, a la activación de neuronas de proopiomelanocortina (POMC) del **núcleo arqueado** que proyecta al tronco cerebral y otras áreas del cerebro con la misión de regular, a su vez, la actividad neural del CRH y de los sistemas LC/S, para inducir analgesia mediada por receptores opioides y, posiblemente, para influir en el tono emocional.

B. Componente hormonal

Está constituido por los integrantes del eje HPA:

- neuronas CRH del NPV del hipotálamo
- células corticotropas de la adenohipófisis
- células corticosuprarrenales, secretoras de cortisol

1. Eje Hipotálamo-Pituitario-Adrenal (HPA)

Nuestra atención se dirige, en primer lugar, hacia el núcleo paraventricular (NPV) del hipotálamo, que es el punto inicial de control de la actividad del HPA.

Aunque ya se ha analizado detenidamente dicho núcleo al tratar de la "anatomía" del estrés, vamos a recordar los datos básicos del mismo.

El NPV está formado, fundamentalmente, por dos tipos de células:

- magnocelulares: secretoras de AVP/OT y neuropéptidos
- parvocelulares: con dos tipos celulares a su vez:

a) secretoras de CRH
b) secretoras de CRH/AVP

Las neuronas de CRH contienen numerosos neuropéptidos: AVP, NT, ENK, GAL, CCK, PHI, AII, VIP y GABA.

De todos estos neuropéptidos el más significativo es el AVP. Se cree que, dentro del subgrupo de neuronas CRH/AVP, existirían dos poblaciones: una con mucha AVP y otra con poca, que estarían reguladas por glucocorticoides y por el estrés de forma diferenciada.

Tal diversidad de neuropéptidos parece facilitar varios patrones de liberación de secretagogos, en respuesta a una gran variedad de condiciones fisiológicas, que dependen del nivel de corticoides y del tipo de información aferente.

Al tratar del hipotálamo hemos revisado las conexiones aferentes y eferentes del NPV y los neurotransmisores y neuropéptidos implicados. En la Figura 12.5 se detallan las aferencias a las neuronas CRH del núcleo paraventricular.

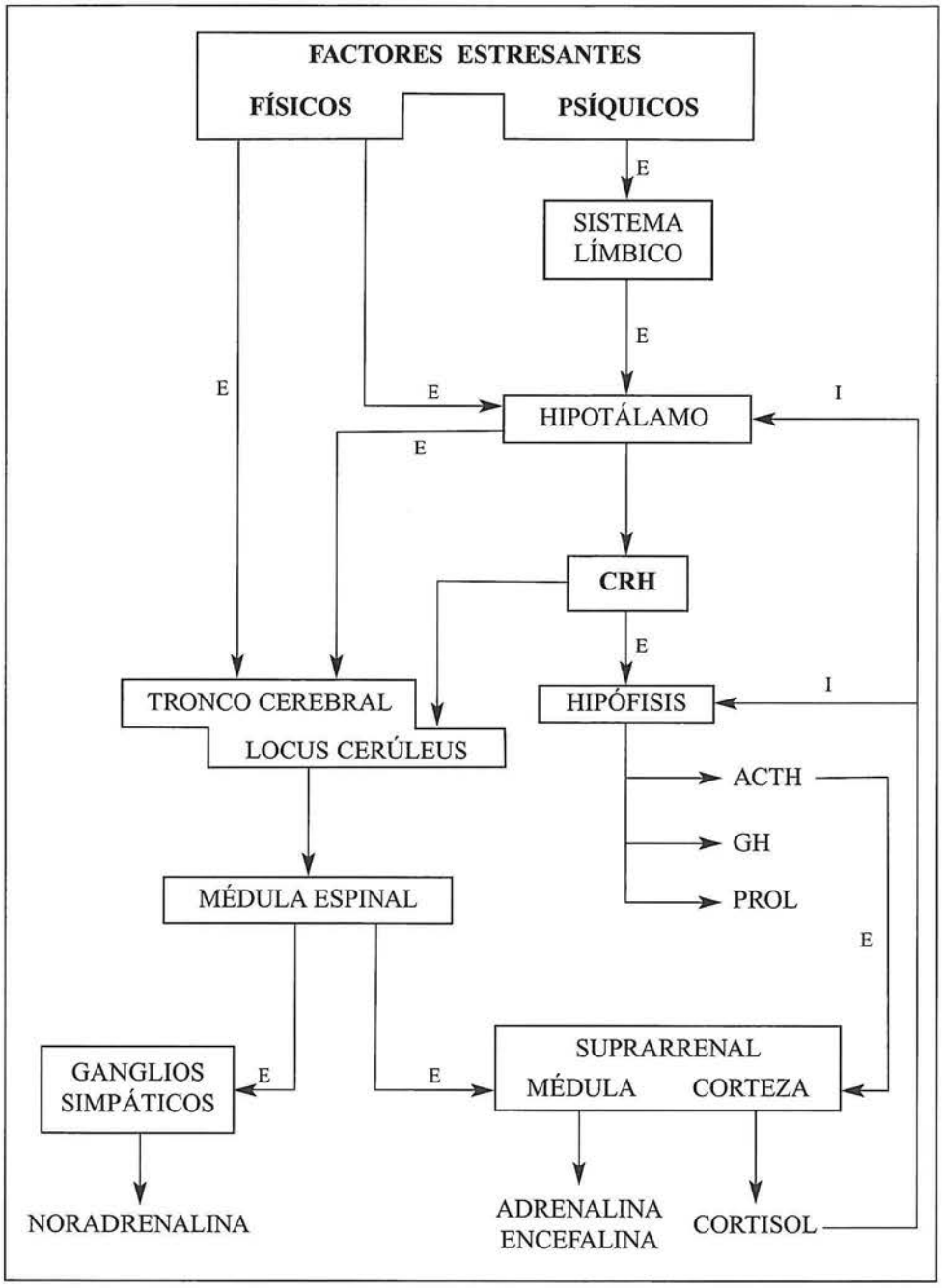


FIGURA 12.4. Esquema de los componentes nervioso y humoral involucrados en la respuesta de estrés. (E): efecto estimulador. (I): efecto inhibidor.

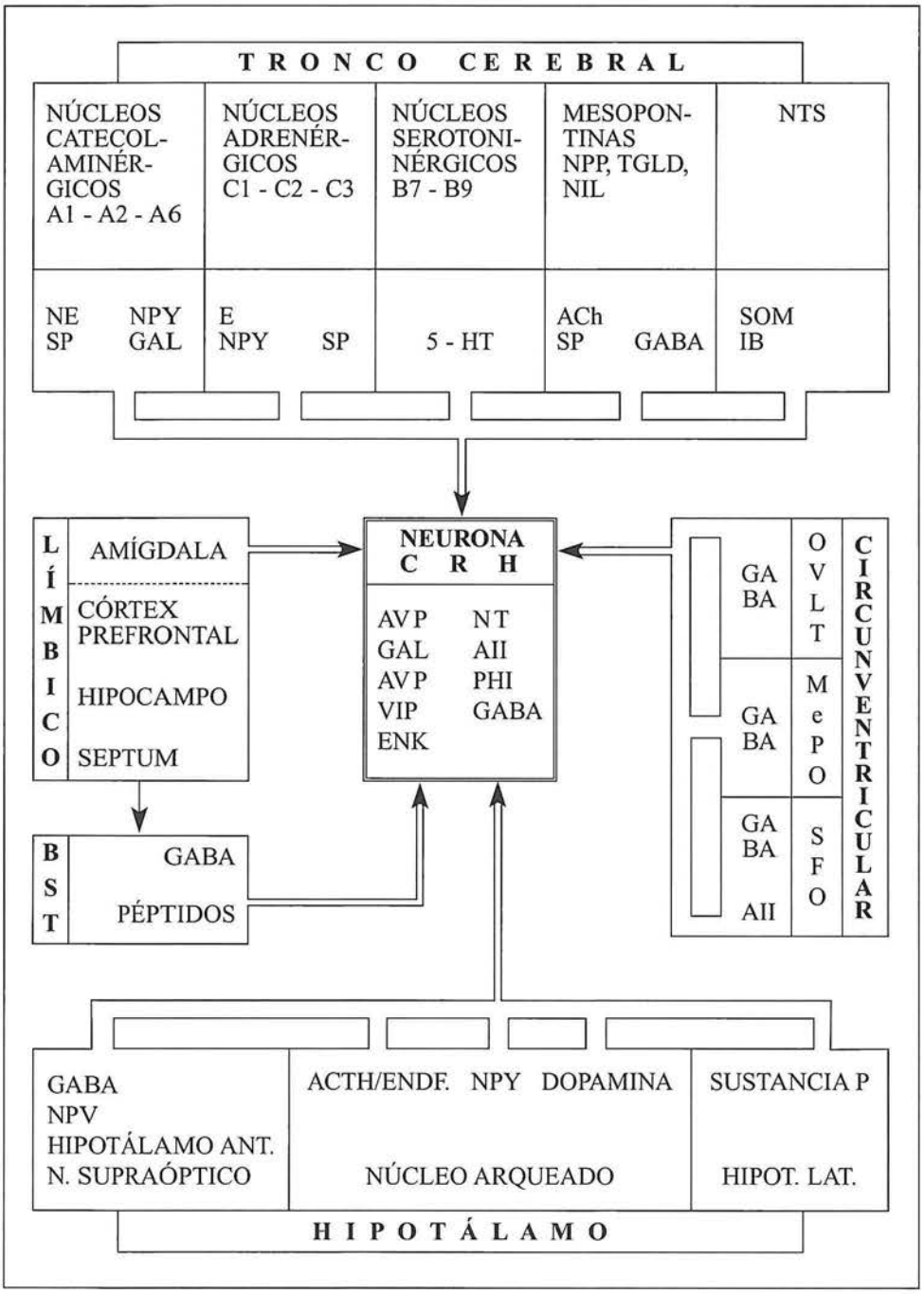
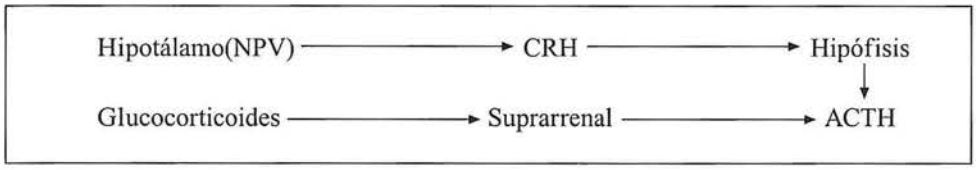


FIGURA 12.5. Aferencias a la neurona CRH del NPV.

La activación de este eje hipotálamo-hipofisario supone el efecto más importante de la respuesta al estrés.

La respuesta de estrés se inicia en el hipotálamo y sigue la siguiente secuencia básica:



Entre las diferencias con el sistema nervioso de estrés, por otro lado palpables, figura que los glucocorticoides no se almacenan en la célula de la corteza, sino que son sintetizados según demanda, de tal forma que se calcula en tres minutos el tiempo transcurrido desde que se produce el estímulo hasta que aumenta su concentración en sangre. Asimismo, la estimulación se sostiene durante bastante tiempo (30 o más minutos, aproximadamente).

El CRH, que se encuentra ampliamente distribuido en el cerebro, donde las mayores concentraciones de CRH inmunorreactivo se han localizado en el hipotálamo, actúa sobre receptores específicos de tipo metabotrópico acoplados a AMPc situados en la célula corticotropa de la adenohipófisis. Estos receptores han sido caracterizados y localizados por unión de radioligandos, autorradiografía, hibridación *in situ* y estudios de segundo mensajero. Puntos de unión del CRH han sido identificados en la glándula pituitaria, el cerebro, las adrenales y el bazo así como en la línea celular AtT-20 del tumor pituitario de ratón. También recientemente se ha informado de la existencia de receptores CRH en células del cáncer de pulmón de células pequeñas y en células de neuroblastoma humano. Se han descrito dos receptores de CRH: CRH-R1 y CRH-R2, diferentes desde el punto de vista bioquímico y farmacológico. Estos receptores muestran una distribución heterogénea. Así, estudios de distribución de mRNA de receptor CRH han mostrado una expresión muy alta de mRNA CRH-R1 en el córtex cerebral involucrado en la función cognitiva, así como en estructuras de relevo cerebeloso y sensorial; también en algunas estructuras límbicas subcorticales, como septo y amígdala. En los lóbulos anterior e intermedio de la hipófisis se expresa, de forma prevalente, el subtipo CRH-R1. La expresión de mRNA-receptor CRH-R2 se limita a estructuras subcorticales: altos niveles en n. septal lateral, n. hipotalámico ventrolateral, plexo coroideo; niveles moderados en bulbo olfatorio, amígdala (n. medial), hipotálamo (supraóptico y paraventricular), aunque también en las arteriolas cerebrales, lo que puede explicar cómo el CRH puede modular el flujo sanguíneo cerebral. También se expresan en los vasos periféricos, en los músculos esqueléticos, en el tracto

gastrointestinal y en el corazón. Los ligandos endógenos del CRH–R1 son el CRH y la urocortina 1 y los del CRH–R2 la urocortina 1, 2 y 3. La distribución anatómica y funcional de los subtipos de receptor CRH explica la distinta funcionalidad de los mismos. El CRH–R1 está implicado en la respuesta de liberación de ACTH inducida por CRH y en el importante papel del CRH a nivel cortical, cerebeloso y sensorial; la localización del receptor CRH–R2 sugiere un papel en acciones neuroendocrinas hipotalámicas, autonómicas y conductuales del CRH central. Del receptor CRH–R2 se han descrito dos subtipos, el CRH–R2α, de localización predominantemente cerebral (incluyendo el núcleo septal lateral, el núcleo ventromedial del hipotálamo y el núcleo amigdalar medial) y el CRH–R2β, localizado en el cerebro y en la periferia; así, mRNA CRH–R2–β se expresa en altas concentraciones en músculos cardíaco y esquelético y en pulmón e intestino. También está presente en estructuras no neuronales ligadas al plexo coroideo y vasos sanguíneos cerebrales, mientras que el CRH–R2α se localiza preferentemente a nivel neuronal. En humanos la variante predominante de receptor CRH–R2 es el CRH–R2–α, no habiendo pruebas de la existencia del otro subtipo de receptor CRH–R2.

Estudios realizados con ratones obtenidos por manipulación genética con el gen de CRH-R1 nulo, es decir, carentes del receptor CRH-R1, pusieron de manifiesto la ausencia en dichos ratones de la respuesta hormonal al estrés característica debido a la ruptura del eje HPA. Los ratones mutantes homocigotos mostraron bajas concentraciones de corticosterona, resultado de una agenesia de la región fasciculada de la glándula adrenal, atribuida a una producción insuficiente de ACTH durante el período neonatal, efecto revertido por ACTH. Al mismo tiempo, el análisis conductual reveló que dichos ratones presentaban una notable reducción de ansiedad. Según estos datos, el receptor CRH-R1 tiene un importante papel en el desarrollo de un eje HPA funcional, y por ello en la respuesta de estrés, así como en la mediación de conductas asociadas a la ansiedad. Sin embargo, en la actualidad no se entienden bien las funciones del receptor CRH-R2. Una hipótesis sostiene que la activación del receptor CRH-R1 inicia las respuestas de miedo y de ansiedad mientras que la activación del receptor CRH-R2 restablece la homeostasis neutralizando el efecto aversivo de la señalización del receptor CRH-R1. Otra hipótesis alternativa propone que ambos receptores contribuyen a la defensa de modos opuestos: el receptor CRH-R1 mediaría respuestas defensivas activas desencadenadas por estresores controlables y el receptor CRH-R2 mediaría respuestas de ansiedad y depresión inducidas por estresores incontrolables (Hauger, RL et al., 2006).

Los efectos del CRH son, fundamentalmente, dos:

- liberación rápida de péptidos derivados de la POMC: ACTH y β-endorfina;

- incremento de la transcripción del gen que codifica la POMC, lo que conlleva una activación de la biosíntesis de ACTH.

En la secreción de ACTH intervienen otros factores (que ya ha sido tratado con anterioridad):

- Factores liberadores:

– Arginina-vasopresina (AVP), que se libera, en gran medida, junto al CRH y que potencia sus efectos sobre la liberación de ACTH;
– catecolaminas de origen periférico;
– oxitocina y AVP de la neurohipófisis.

- Factores inhibidores:

– somatostatina.
– glucocorticoides, que actúan sobre las células corticotropas hipofisarias, sobre las neuronas CRH e incluso sobre las propias células glucocorticoides de la corteza suprarrenal.

Al parecer, el control de la secreción de ACTH no sólo está influido por la acción independiente de estos factores liberadores o inhibidores, sino por una compleja interacción de los mismos entre sí. También se ha consignado que el CRH podría tener un papel en la protección de la respuesta de ACTH a los pulsos de AVP en presencia de cortisol, es decir: que el CRH podría permitir un aumento de ACTH en respuesta a la liberación de AVP por una nueva situación de estrés, a pesar de la presencia de un nivel de cortisol elevado.

2. *Papel del CRH en la respuesta al estrés*

1) Sabemos que este neuropéptido se encuentra distribuido de forma heterogénea por todo el cerebro, fundamentalmente, en el núcleo paraventricular del hipotálamo (neuronas magno y parvocelulares), en otros núcleos hipotalámicos y en amplias zonas extrahipotalámicas, como corteza cerebral, amígdala, núcleo del lecho de la estría terminal, sustancia gris central, tegmento dorsal, *locus coeruleus*, núcleo parabraquial, complejo vagal dorsal y oliva inferior. Es decir, su localización anatómica resulta la adecuada para mediar las respuestas al estrés que implican al sistema límbico, a la corteza cerebral y al sistema nervioso autónomo, así como para influir sobre los sistemas neurotransmisores de monoaminas.

2) Ha quedado bien establecido que el CRH es un factor indispensable en la liberación de ACTH ante un estímulo estresante.

3) Diversos estudios experimentales permiten considerar al CRH como el neuropéptido que dirige las respuestas endocrinas, autónomas, conductuales e incluso inmunológicas del organismo al estrés.

4) Las neuronas CRH y CRH/AVP del PVN parecen ser distintas desde el punto de vista funcional; esto se deduce del hecho de que diversos tipos de estrés activan uno u otro tipo de neuronas:

- el estrés inflamatorio, por ejemplo, activa los dos tipos de células neurosecretoras de CRH;
- el estrés de inmovilización (psicológico) o el metabólico estimulan selectivamente las células CRH/AVP;
- un estrés crónico aumenta la tasa de ARNm que intervienen en la síntesis del CRH en el PVN, y la expresión del AVP en las células de dicho núcleo. También se ha visto que en esta situación las células de CRH con bajos niveles de AVP expresan el gen de la vasopresina.

5) Independientemente de su función de regulación del eje HPA, que es la primordial, el CRH tiene otra serie de acciones sobre los sistemas endocrino y nervioso central:

a) Sistema endocrino: actuando sobre el hipotálamo produce aumento de GH, efecto mediado por la somatostatina, y de LH e inhibición de la liberación de LHRH, ambos mediados por opiáceos.

b) SNC: sabemos que existen fibras CRH en estructuras del sistema límbico y en núcleos del tronco con implicación simpática, tales como el *locus cerúleus* y el núcleo dorsal del vago. Mediante inyecciones i.c.v de CRH se han observado determinadas alteraciones:

- modificación del metabolismo de la glucosa en regiones cerebrales
- aumento del ritmo cardíaco y de la presión arterial
- vigilia
- ansiedad
- miedo
- depresión

Por esto, se piensa que en situaciones de estrés, el CRH se constituye en un importante coordinador e integrador de determinadas respuestas de tipo endocrino, neuroendocrino, autónomo y de comportamiento.

Los glucocorticoides producen, a la vez, una inhibición tónica de la secreción y síntesis de CRH y AVP. Datos experimentales indican que dicho efecto lo ejercen actuando directamente sobre los axones neurosecretores de la eminencia media; esto explica el rápido retrocontrol del cortisol sobre el eje HPA. Este efecto estaría mediado por receptores $GABA_A$/BDZ que poseen puntos de fijación específicos para los barbitúricos, benzodiacepinas (BZD) y esteroides. La síntesis podría ser regulada a través de receptores tipo II situados en las células neurosecretoras. El complejo glucocorticoide-receptor formado migra al núcleo celular, donde se fija al ADN, influyendo de esta manera en la expresión de genes. Estos receptores hipotalámicos de tipo II se encuentran libres en estado basal, entrando en juego solamente cuando los niveles de glucocorticoides se elevan, como sucede en el estrés o durante el pico del ritmo nictemeral.

El eje HPA presenta una interrelación bidireccional con el sistema nervioso simpático, de tal forma que la activación de uno tiende a activar al otro. Esta interrelación se basa en los siguientes aspectos:

a) El CRH estimula el SNS. Según se ha comprobado experimentalmente, el CRH activa las neuronas del LC e incrementa los niveles de catecolaminas circulantes.

b) Las catecolaminas estimulan las neuronas hipotalámicas de CRH y las células corticotropas de la adenohipófisis.

c) Los glucocorticoides controlan la actividad de dos enzimas básicas para la síntesis de adrenalina y noradrenalina: dopamina-?-hidroxilasa (DBH) y feniletanolamina-N- metiltransferasa (PNMT).

6) La administración i.c.v. de CRH produce efectos conductuales y autónomos similares a la respuesta de estrés:

- respuesta endocrina
- activación adrenomedular
- alteraciones cardiovasculares
- alteraciones gastrointestinales
- incremento de la conducta de susto o sobresalto
- disminución de la conducta exploratoria
- menor actividad locomotriz en entornos conocidos.

Estas acciones son independientes del HPA, aunque es posible que dependan, de algún modo, del aumento del tono simpático e incluso que estén implicados receptores GABA. Los efectos conductuales pueden explicarse si partimos de la base de las estructuras anatómicas estimuladas por el CRH. Estudios realizados con ratas consistentes en la aplicación de CRH por microinyección, en localizaciones diversas, han permitido avanzar un tanto en este sentido:

a) En el *locus cerúleus* los resultados obtenidos con esta técnica han sido: disminución de la conducta exploratoria en entornos nuevos (que se interpreta como respuesta ansiógena o temerosa); aumento de la tasa de disparo de las neuronas noradrenérgicas y aumento de la tasa de tirosina-hidroxilasa. Según esto, los estímulos estresantes producen aumento de CRH en el LC lo que a su vez aumenta la síntesis y liberación de noradrenalina.
b) Cuando se aplica el CRH en amígdala, se produce una disminución de la conducta exploratoria y se atenúa la formación de úlcera gástrica inducida por estrés. El núcleo central de la amígdala desempeña un papel de primer orden en la respuesta del HPA a diversos estímulos estresores.

En definitiva, la amígdala es un punto sensible al CRH que parece coordinar numerosas respuestas al estrés.

Otra cuestión de interés es saber los efectos del estrés sobre el CRH:

1. En líneas generales, los efectos del estrés se traducen en alteración de la síntesis, liberación y densidad de receptores CRH en numerosas regiones cerebrales.

2. En el caso concreto de un estrés agudo se observa:

- aumento significativo de la concentración del CRH en el LC (efecto contrario a las BZD);
- disminución significativa de la concentración de CRH en la eminencia media (efecto contrario a las BZD);
- liberación del CRH almacenado en los terminales de los núcleos hipotalámicos.

3. En caso de estrés crónico se produce:

- incremento de la síntesis de CRH
- aumento de la concentración de CRH en el LC
- disminución de CRH en la eminencia media
- disminución de CRH en el núcleo dorsal del vago

En definitiva: la activación neural del CRH es una vía última común en la respuesta a prácticamente todos los tipos de estresores siendo el mediador de diversos efectos conductuales y el regulador más destacado de la respuesta adrenocortical al estrés.

Algunos autores consideran que el aumento de la secreción de CRH puede ser potencialmente responsable de diversas patologías como anorexia mental, depresión melancólica, ataques de pánico, trastorno obsesivo-compulsivo, alcoholismo, síndrome de privación en alcohólicos y a narcóticos, síndrome premenstrual y vulnerabilidad a la drogodependencia. Pero también la hipoactividad de dicho sistema ha sido implicada en depresiones atípicas, síndrome de Cushing, depresión estacional, síndrome de fatiga crónica, hipotiroidismo y el trastorno de estrés post-traumático (PTSD), entre otros. Esto podría explicar los estados pseudote-presivo que aparecen cuando desaparece o se alivia una situación de estrés severo vivida durante un cierto tiempo.

3. Regulación del eje HPA por centros superiores nerviosos. Papel en el estrés

El NPV recibe, como sabemos, gran número de aferencias que le informan del estado psíquico y físico del organismo. Estas son:

- Vías catecolaminérgicas: las neuronas CRH reciben una importante inervación catecolaminérgica que trasmite la información sensorial procedente de vísceras torácicas y abdominales. Los axones catecolaminérgicos, integrados en el fascículo ventral ascendente y provenientes de los grupos celulares A2 (NTS), del A1 y del *locus cerúleus* (A6), inervan de forma preferente las células parvocelulares CRH/AVP. El estrés activa las neuronas catecolaminérgicas; la N actuaría vía receptores α_1 y β.

  Por otro lado, la activación de las neuronas del LC produce la liberación de NA en el hipotálamo y en diferentes áreas del cerebro, como la corteza y el sistema límbico (básicamente hipocampo y amígdala). De acuerdo con esto, las neuronas noradrenérgicas al inervar el hipocampo, y mediante la modulación de los receptores de los glucocorticoides, podrían tener un papel preponderante en la memoria, el aprendizaje y el proceso cognitivo de la respuesta al estrés.

  Los axones del fascículo ventral ascendente noradrenérgico proyectan también diversos neuromoduladores: somatostatina, galanina y neuropéptido Y, que estimulan la liberación de CRH y ACTH. El neuropéptido Y, que contacta con neuronas CRH, procede, asimismo, de otros núcleos, en especial el núcleo arqueado del hipotálamo, que es el que aporta la mayor cantidad de fibras en este sentido.

- El núcleo arqueado proyecta NPY, ACTH y β-endorfina a las células CRH.

- Grupos de células localizados en septum, amígdala e hipocampo ejercen una inhibición tónica de la actividad del eje HPA. El complejo amígdala/ hipocampo es activado, durante el estrés, por las neuronas noradrenérgicas implicadas en el sistema simpático o por un estrés emocional generado a nivel de áreas corticales y subcorticales.

El hipocampo inhibe la respuesta HPA al estrés, aunque en esto existe cierta controversia al haberse obtenido respuestas contradictorias, unas veces estimuladoras, otras inhibidoras en experimentación animal; es posible que sean debidas a los variados efectos de las diversas regiones del hipocampo.

- El sistema serotoninérgico cerebral de origen mesencefálico, que proviene del núcleo dorsal del rafe, juega un papel esencial en el control de la respuesta fisiológica del organismo al estrés. Se ha demostrado la existencia de una vía directa de naturaleza serotoninérgica de las neuronas CRH en el PVN, aunque, al parecer, la influencia serotoninérgica parece ejercerse más bien por vía indirecta: a) a través del núcleo supraquiasmático del hipotálamo que proyecta directamente al PVN y b) a través del sistema límbico: hipocampo y amígdala, esenciales en el desciframiento y la tonalidad afectiva de situaciones de estrés.

Agonistas serotoninérgicos estimulan la liberación de CRH *in vivo*. Asimismo sabemos que las células cromafines de la médula suprarrenal contienen serotonina que, en condiciones de estrés, es liberada junto con las catecolaminas, estimulando la secreción de corticoides y regulando los efectos periféricos de las catecolaminas.

- GABA: con una distribución muy amplia en el cerebro, se puede constatar la existencia de neuronas GABA en las proximidades de las neuronas CRH del PVN, aunque no se haya podido demostrar aún un contacto directo. Las neuronas GABA tienen un efecto inhibidor de la liberación de CRH mediante receptores GABA/BZD. Como sabemos, estos receptores poseen puntos de fijación para esteroides; de esta forma los glucocorticoides pueden modular la actividad de receptores $GABA_A$, incrementando la transmisión inhibidora en el sistema nervioso central.

En el estrés crónico, en el que están elevadas las tasas de corticosteroides, tendría lugar un acoplamiento de éstos a distintos receptores GABA con el efecto ansiolítico y anticonvulsivante de los mismos.

- Angiotensina II. En el NPV existen terminales axónicos de AII y receptores para dicho neuropéptido. Los efectos de la AII sobre el eje HPA serían

activadores, tanto de la síntesis como de la liberación de CRH. En el área preóptica existen dos formaciones circunventriculares: el órgano subfornical (OSF) y el órgano vascular de la lámina terminalis (OVLT); ambas mantienen conexiones con el NPV: el OSF vía septum lateral; el OVLT directamente. Las neuronas de ambas formaciones responden a la activación por la AII circulante. Lesiones de estas áreas inhiben la respuesta del HPA, de lo que se deduce que las mismas parecen jugar un importante papel en la respuesta del HPA a las hormonas circulantes; de hecho, en la rata, el OSF es necesario para la estimulación del NPV por la AII circulante.

Estudios experimentales con ratas Wistar han puesto de manifiesto que el estrés induce la expresión de receptores de angiotensina en el NPV (receptores tipo A1) y en el *locus cerúleus* (receptores tipo 2). Es decir, el estrés regula los receptores centrales de la angiotensina y, con ello, su función en ambos núcleos (Dumont EC et al., 1999).

El OVLT, por otra parte, está implicado en la respuesta al estrés inflamatorio, en el cual se libera, entre otras sustancias, la IL-1. Sabemos que esta citocina estimula la síntesis y liberación de CRH en el hipotálamo, lo que se traduce por el aumento de la secreción de ACTH. Para que esta interleucina pueda ser activa, es precisa la integridad del OVLT; una vez captada por este órgano, la IL-1 produce localmente prostaglandina E2, que difunde hasta el hipotálamo, activando de esta manera el eje HPA.

Esto pone de relieve las conexiones existentes entre el sistema inmunitario, por un lado, y el eje HPA, por otro.

El estrés da lugar a la liberación por parte de los macrófagos de IL-1 que, como se ha indicado anteriormente, estimula la producción de CRH y, por ende, del eje HPA. De ello resulta un incremento de los glucocorticoides, los cuales producen la disminución de la síntesis y liberación de interleucinas, lo que constituye una forma de controlar el sistema inmune.

Esto puede explicar la influencia del estrés crónico en el debilitamiento del sistema inmunitario.

4. Glucocorticoides y eje HPA

El eje HPA, que bajo la acción de un estresor da lugar en última instancia a la secreción de glucocorticoides, es controlado para que, una vez finalizado el estímulo, pueda cesar la respuesta de secreción de los glucocorticoides. Esta regulación la llevan a cabo los propios glucocorticoides a través de circuitos de retroalimentación inhibidores localizados en hipófisis, hipotálamo y áreas

suprahipotalámicas.

Los efectos de los glucocorticoides son mediados por receptores específicos:

- Receptor tipo I, receptor mineralcorticoide, MR
- Receptor tipo II, receptor glucocorticoide, GR

El receptor GR se encuentra localizado en hipocampo, PVN, núcleo arqueado, amígdala, LC y córtex. El receptor MR se encuentra sobre todo en hipocampo, núcleo central de la amígdala y en diversos núcleos de nervios craneales.

Los receptores tipo I están saturados en condiciones basales de secreción de glucocorticoides. Su estimulación puede excitar las neuronas piramidales del hipocampo. Al parecer, intervienen modulando el tono basal del eje HPA y los ritmos diurnos de glucocorticoides.

Los receptores tipo II están poco ocupados a niveles basales de glucocorticoides pero son sensibles a las variaciones fisiológicas de la actividad del HPA. Adquieren máximo protagonismo en condiciones de estrés o al administrar glucocorticoides a dosis terapéuticas. Se piensa que los glucocorticoides actúan directamente en el NPV para inhibir la liberación de ACTH, efecto mediado por receptores de tipo II.

Ambos receptores controlan de manera coordinada el inicio (receptores MR) y la terminación (receptores GR) de la respuesta de estrés.

Estudios experimentales con animales y humanos han mostrado que la administración de la espirolactona, antagonista de los receptores MR, produce un incremento de cortisol en condiciones basales y en respuesta al estrés. Asimismo, el MR central está involucrado en el control del flujo simpático como se ha demostrado en ratas en que antagonistas del MR modulan la frecuencia cardiaca y la presión arterial inducidas por estrés. Un estudio reciente de Derijk, RH et al. (2006) muestra que los portadores la variante I180V del gen de MR tienen una respuesta reforzada del cortisol y de la frecuencia cardíaca cuando son sometidos a un estresor psicológico, lo que sugiere que dicha variante puede modificar la vulnerabilidad a los trastornos relacionados con el estrés, como la depresión.

El hipocampo contiene niveles muy elevados de GR y MR y se considera que él mismo y, en especial, la región hipocámpica/subicular ventral, tiene efectos de retroalimentación sobre el eje HPA, mediado por el receptor I, ya que la inyección i.c.v. de un antagonista del mismo origina la secreción mantenida de corticosterona. Sabemos que hay dos estructuras en el SNC especialmente sensibles al estrés: las células gliales y las células piramidales del hipocampo. La

razón es su gran sensibilidad a los glucocorticoides liberados en el estrés. La secuencia sería la expresada en la Figura 12.6.

Esto explicaría las alteraciones funcionales del hipocampo por afectación de las células piramidales del mismo, lo que se traduciría en una serie de manifestaciones clínicas: a) alteración de la regulación del humor; b) alteración en la adquisición y almacenamiento de los conocimientos; y c) mala adaptación del individuo a toda situación nueva o imprevista.

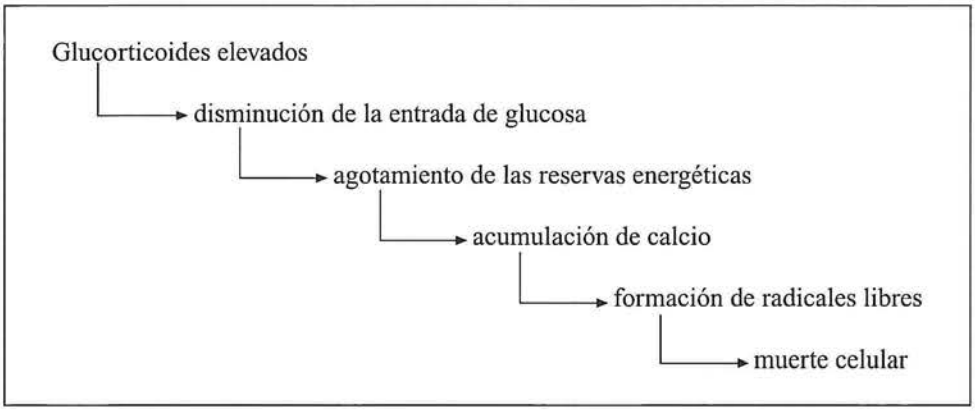


FIGURA 12.6. Los glucocorticoides pueden inducir muerte celular a través de la formación de radicales libres. Los radicales libres pueden alterar el DNA, inactivar enzimas, oxidar hormonas, lesionar membranas celulares y destruir diversos tipos de células.

El daño neuronal producido por los glucocorticoides en el hipocampo parece tener lugar a través de un mecanismo que modula la concentración sináptica de glutamato.

Existen, actualmente, pruebas suficientes que indican que la muerte neuronal inducida por los glucocorticoides ocurre por apoptosis. A este respecto se sabe, por ejemplo, que los glucocorticoides estimulan notablemente la apoptosis en linfocitos y timocitos por unión al receptor esteroide citoplasmático y posterior interacción del complejo hormona-receptor con el núcleo, donde se induce la transcripción de genes activadores de apoptosis.

Un hecho curioso es que los glucocorticoides tienen acciones paradójicas en el cerebro: los niveles basales de los mismos son esenciales para el desarrollo neuronal, la plasticidad neuronal y la supervivencia. Pero los niveles de glucocorticoides derivados del estrés producen, como hemos indicado anteriormente, pérdida

neuronal. La exposición prolongada a los mismos a lo largo de la vida ha sido implicada como factor causal de la pérdida neuronal en la senectud.

Estrés e hipocortisolismo

Diversos estudios han proporcionado pruebas de que la glándula suprarrenal es hipoactiva en algunos estados relacionados con el estrés. Este fenómeno ha sido descrito principalmente para personas que experimentan un suceso traumático con el subsiguiente desarrollo de un trastorno de estrés postraumático (PTSD), si bien no es específico del mismo puesto que se ha informado de hallazgos similares en sujetos que viven en situaciones de estrés crónico así como en pacientes con diversos trastornos como el síndrome de la fatiga crónica, la fibromialgia, otros trastornos somatoformes... Los mecanismos subyacentes del hipocortisolismo en estas circunstancias permanecen desconocidos. Mecanismos potenciales incluyen la desregulación a diversos niveles del eje HPA. Además, factores como la vulnerabilidad genética, experiencias anteriores de estrés y la personalidad pueden determinar las manifestaciones de esta anormalidad neuroendocrina. Algunos autores (Heim, C et al., 2000) sugieren que un déficit persistente de cortisol en individuos traumatizados o crónicamente estresados puede promover un aumento de vulnerabilidad para el desarrollo de trastornos relacionados con el estrés.

5. Estrés y Hormona del Crecimiento

La hormona de crecimiento se eleva puntualmente durante la aparición de la respuesta de estrés, pero la activación prolongada del sistema de estrés conduce a la supresión de su secreción. Este efecto está mediado: a) por los glucocorticoides, que inhiben la GH y la somatomedina C, factor de crecimiento dependiente de la GH; y b) por el CRH, que estimula la liberación de somatostatina la cual inhibe, a su vez, la liberación de GH. De cualquier forma los estresores usados en muchos estudios han sido a menudo extremos.

El estrés psicológico induce aumento de la GH si bien no en todos los casos. Estudios que han analizado la posible influencia del estrés de exámenes académicos o de salto en paracaídas (tanto en militares expertos como inexpertos) no han encontrado relación con niveles alterados de la GH. Algunos estudios informan de que sólo se incrementa en un tercio de los casos en respuesta a este tipo de estresor; así mismo, parece que la liberación de GH precisa de estímulos mayores a los que son necesarios para conducir a la liberación de ACTH. De cualquier forma, la respuesta al estrés psicológico de la GH parece estar modulada por diversos factores como a) el sexo: en los hombres la respuesta es mayor que en

las mujeres; b) los psicológicos, como la ansiedad; c) otros, como actitud de defensa, inquietud, mal humor o anticipación.

6. Estrés y eje tiroideo

El estrés altera la función del eje hipotálamo-hipófiso-tiroideo (eje HHT). El eje HPT tiene una íntima relación con el eje HPA y el sistema simpatoadrenal: los GC inhiben la secreción de TSH inducida por TRH y las catecolaminas pueden reforzar las respuestas a la triyodotironina. Recíprocamente, las hormonas del tiroides refuerzan la acción de los GC y β-adrenérgicos.

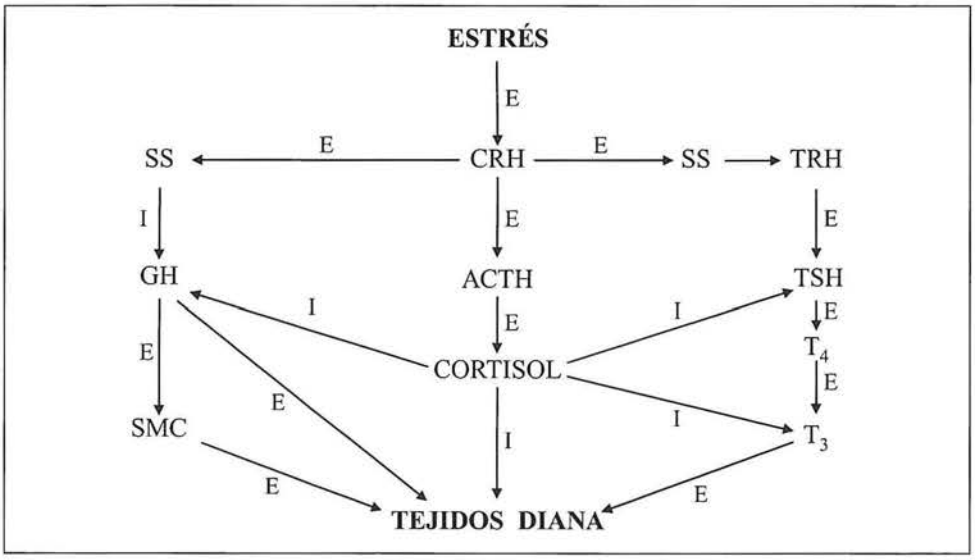


FIGURA 12.7. Estrés, eje HPA y hormonas del crecimiento y del tiroides. GH = hormona del crecimiento. TSH = hormona estimulante del tiroides. TRH = hormona liberadora de tirotropina. GH = Hormona del crecimiento. SMC = somatomedina. SS = somatostatina. (E = estimulación. I = inhibición).

Aunque el ritmo diario de producción de TSH está conservado en el estrés, la activación del eje HPA se asocia con una producción disminuida de la hormona estimulante del tiroides (TSH) y de la respuesta de TSH a TRH se muestra atenuada. La conversión de la relativamente inactiva tiroxina a la forma biológicamente activa triyodotironina disminuye en los tejidos periféricos durante el estrés. El mecanismo exacto de estos fenómenos no se conoce, si bien es posible que estén causados por niveles incrementados de GC que teóricamente sirve para conservar la energía durante el estrés. La inhibición de la secreción de TSH por

aumentos de somatostatina inducidos por el CRH también podría participar en el componente central de la supresión durante el estrés. En el caso del estrés inflamatorio, la inhibición de la secreción de TSH y el refuerzo de la producción de somatostatina puede tener lugar en parte a través de la acción de citocinas en el hipotálamo y/o hipófisis.

Los estresores físicos como el frío dan lugar a la liberación de TRH que, como sabemos, actúa en la adenohipófisis para estimular la liberación de TSH. Algunos autores informan de aumentos de TSH asociados al estrés de salto en paracaídas y de TSH y T3 en respuesta a estrés académico, si bien otros autores no han informado de tales cambios ante estresores similares. Estudios experimentales con ratas han mostrado que un estrés de inmovilización, tanto agudo como crónico, produce disminución de los niveles de GH y TSH.

Inhibidores centrales del eje HPA distintos a los glucocorticoides

El eje HPA está sometido a mecanismos inhibidores tónicos que operan independientemente de los glucocorticoides, como lo prueban estudios con animales adrenalectomizados. Estos inhibidores del eje HPA pueden actuar en el hipotálamo o en la hipófisis:

1. Inhibidores hipotalámicos: GABA, CRH, ACTH, ?-endorfina, leptina, SP, somatostatina, oxitocina, ácido nítrico, monóxido de carbono, lipocortina-1 y endotelina-1.
2. Inhibidores adenohipofisarios: ANP, TRH, lipocortina-1 y adrenomedulina.

GABA

Este aminoácido es un inhibidor bien establecido de la liberación de ACTH probablemente a través de un mecanismo de acción central sobre el CRH hipotalámico en efecto mediado, fundamentalmente, por receptores $GABA_A$

β-endorfina

Estudios en humanos con naloxona, antagonista de la morfina, han establecido que los opioides endógenos pueden inhibir la actividad del eje HPA probablemente a nivel hipotalámico y en efecto mediado por AVP en lugar de CRH, aunque estudios con ratones han mostrado que los opioides también son capaces de inhibir la liberación de CRH *in vitro.*

Leptina

La leptina es una proteína producida en los adipocitos que presenta un potente efecto inhibidor de la ingesta, constituyendo un importante regulador del peso corporal. Se ha sugerido que la acción de la leptina estaría mediada por el CRH que, como sabemos, es anorexígeno. La infusión subcutánea de leptina disminuye los niveles de mRNA-CRH en el NPV de ratones obesos. También se ha informado que la leptina inhibe el incremento de ACTH y corticosterona inducidos por estrés de refrenamiento (Herman, ML et al., 1997). El mRNA del receptor de leptina se encuentra presente en adenohipófisis e hipotálamo, lo que confiere a la leptina la capacidad potencial de actuar en ambas estructuras. No obstante, existen datos contradictorios a este respecto ya que otros estudios han puesto de manifiesto un aumento de mRNA-CRH y de corticosterona circulante con la inyección central de dosis muy pequeñas de leptina.

Sustancia P (SP)

La SP ha sido localizada en cantidades significativas en la eminencia media y en el NPV por lo que se ha implicado en numerosas funciones neuroendocrinas. La inyección intracerebroventricular (i.c.v.) de SP a ratas origina una disminución de ACTH circulante e *in vitro* inhibe la liberación de CRH en el hipotálamo, lo que indica que actúa en el NPV. Efectos contrarios resultan de la aplicación i.c.v. de un antagonista de la SP. La SP suprime la expresión de CRH en el hipotálamo a través de tres posibles mecanismos (Figura 12.8): 1. Por inhibición directa del transporte axonal de CRH de los cuerpos celulares del NPV y/o la liberación de CRH de la eminencia media a la sangre portal hipofisaria a través de proyecciones de SP del tallo cerebral, hipotálamo lateral y núcleo arcuato. 2. Por inhibición indirecta de la expresión de CRH a través de la estimulación GABAérgica. 3. Por inhibición de la entrada serotoninérgica a células que contienen CRH en el NPV. En definitiva, parece que la SP modula la actividad del eje HPA inhibiendo la expresión de CRH en el NPV. La consecuente disminución de glucocorticoides es consistente con un potencial papel proinflamatorio de la SP a nivel central como se ha demostrado para la SP periférica en diversas enfermedades inflamatorias.

Somatostatina

Estudios animales y humanos muestran resultados contradictorios por lo que se considera que este péptido tiene un pequeño papel en la regulación del eje HPA humano.

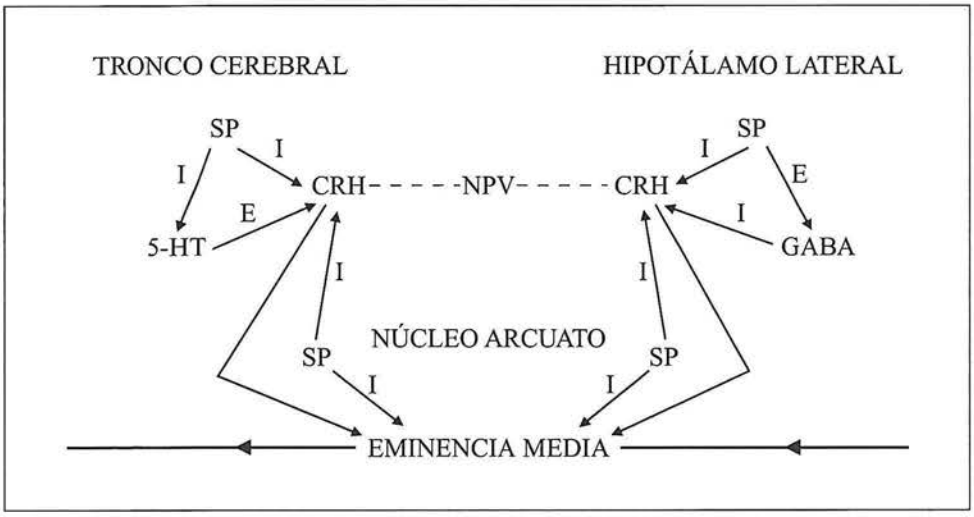


FIGURA 12.8. Posible mecanismo de supresión del CRH hipotalámico por la SP (Modificado de Jessop, DS., 1999). E = estimulación. I = inhibición.

Oxitocina

Se ha sugerido que en roedores la oxitocina tiene un efecto estimulador de la liberación de ACTH mientras que en humanos es inhibidor. La actividad del eje HPA se atenúa durante la lactancia coincidiendo con un período en que los niveles centrales de OT son elevados.

Óxido nítrico

El óxido nítrico tendría un efecto estimulador de la síntesis de CRH en el NPV o inhibidor de su liberación en la eminencia media según se trate de un estresor inmune o no inmune, respectivamente (Rivier, C 1998).

Lipocortina-1

La lipocortina constituye una familia de proteínas antiinflamatorias reguladas por los glucocorticoides que fueron originariamente descubiertas en tejidos inmunes y posteriormente en hipotálamo e hipófisis. La lipocortina-1 media en el efecto inhibidor de los glucocorticoides sobre el ACTH si bien hay evidencias que apuntan hacia un papel modulador intrínseco del ACTH, inhibiendo la actividad del eje HPA a nivel del hipotálamo y la hipófisis.

Endotelina-1

Péptido conocido por su potente actividad vasoconstrictora, aislado originariamente del tejido endotelial, se localiza también en cerebro e hipófisis. Globalmente no hay evidencias convincentes para un papel específico de la ET-1 en la regulación del eje HPA.

ANP (péptido natriurético atrial)

Este péptido, además de su papel para mantener la homeostasis de electrólitos y líquidos a través de la inhibición de la liberación de aldosterona y de AVP, parece tener un efecto inhibidor fisiológico de la liberación de ACTH.

Adrenomedulina

La adrenomedulina (AM) es un péptido de 52 aminoácidos aislado originalmente del feocromocitoma con una estructura cercana al CGRP que tiene una potente acción hipotensora/vasodilatadora, así como efectos diurético y natriurético mediados por un aumento del filtrado glomerular y disminución de la reabsorción tubular de sodio a nivel distal. Se encuentra ampliamente distribuida en tejidos como corteza suprarrenal, riñón, pulmón, corazón e hipófisis. También muestra una amplia distribución por todo el sistema nervioso central, lo que sugiere que puede tener un efecto modulador funcional de varios neurotransmisores. [La AM excita neuronas colinérgicas y GABAérgicas en células disociadas de la banda diagonal de Broca (Shan, J et al., 2003)]. Los efectos biológicos de la AM podemos resumirlos con relación a distintos órganos y sistemas: a) vasos: vasodilatación de la fibra muscular lisa; inhibición de la secreción de endotelina; inhibición/activación de la proliferación de la fibra muscular lisa; incremento de la síntesis endotelial de óxido nítrico e inhibición de la apoptosis de la célula endotelial; b) corazón: inhibición de la hipertrofia del cardiomiocito y posible efecto inotrópico positivo; c) riñón: vasodilatación renal, aumento de la filtración glomerular, disminución de la reabsorción tubular distal de sodio y estimulación de la secreción de renina; d) pulmón: vasodilatación; e) suprarrenal: inhibición de la secreción de aldosterona; e) hipófisis: inhibición de la actividad del eje HPA; f) SNC: inhibición de la ingesta de sal y agua. Los niveles de AM están significativamente aumentados en la hipertensión y se ha postulado que aumentos relacionados con los estresores pueden cumplir una función reguladora o protectora. Un estudio de Khan, S et al. (1999) pone de manifiesto que en ratas sometidas a un estrés agudo de refrenamiento que, como sabemos, produce incremento de la actividad simpática y del eje HPA, tiene lugar un

significativo incremento de los niveles de AM en hipófisis, plasma y glándulas adrenales, componentes del eje HPA. Los autores sugieren que la AM tiene un papel regulador y/o protector que se opone a la activación del HPA que sigue a estresores fisiológicos y psicológicos. La inyección i.c.v. de AM origina aumento de la presión arterial (que contrastan con los efectos hipotensores de la AM cuando se administra por infusión intravenosa), de la frecuencia cardiaca, de los niveles de tirosinhidroxilasa en el LC, de la producción de óxido nítrico (NO) en el hipotálamo y de los niveles plasmáticos de ACTH (Shan, J et al., 2003) y de corticosterona plasmática (Taylor, MM & Samson, WK., 2004). Meghan, M et al., (2004), mediante la administración i.c.v. de AM, constatan el incremento de corticosterona en ratas macho conscientes y en condiciones de libertad, efecto que fue abolido mediante un pretratamiento con antagonistas de CRH; además de este efecto, la AM estimuló la liberación de PRL pero no de GH. Asimismo, se ha constatado que diversos estresores, inmunes (LPS), psicológicos (refrenamiento) y la deshidratación, inducen una regulación a la baja del gen preproAM en distintos centros autonómicos (las neuronas que expresan el gen preproAM están distribuidas a lo largo del SNC con altos niveles en los centros autonómicos). Estos datos sugieren que, por una parte, la AM es un transmisor importante de sendas autonómicas del cerebro involucradas en la regulación del equilibrio homeostático (se ha supuesto que la AM puede ser un péptido endógeno producido en el cerebro con una finalidad cardioprotectora que puede compensar los efectos periféricos del péptido) y, por otra, que la AM activa el eje HPA causando la liberación de CRH en los vasos portales hipofisarios. No se sabe con certeza la zona del cerebro donde actúa la AM para producir los efectos cardiovasculares, si bien estudios experimentales sugieren que actúa en el NPV, tanto en las neuronas magnocelulares como en las parvocelulares (Follwell, MJ & Ferguson, AV., 2002). En definitiva, la AM parece ser un importante neuromodulador de la respuesta normal de estrés, que actúa, por una parte, a nivel hipotalámico activando el eje HPA y, por otra, inhibiendo el eje HPA a nivel hipofisario, asegurando de esta manera que la respuesta hormonal al estrés no sea excesiva sino la apropiada (Taylor, MM & Samson, WK., 2004).

A la vista de lo expuesto surge una pregunta: *¿qué sentido tiene la existencia de una gama tan amplia de inhibidores de la actividad del eje HPA*?. Según el tipo de agente estresor (físico, psicológico o inmune, agudo o crónico) puede variar la respuesta de estrés de forma que cada tipo de estrés puede tener una única respuesta del eje HPA definida por el tiempo y la proporción de liberación de CRH/AVP, así como por la contribución de otros factores. Por ello, si mecanismos estimuladores selectivos están involucrados en diferentes tipos de estrés a nivel hipotalámico, es razonable pensar que existan diferentes mecanismos de finalización de la respuesta de estrés. Es decir, ciertos inhibidores tendrían más protagonismo en unos tipos de estrés que en otros. En definitiva, diferentes

mecanismos de control sobre la expresión de CRH, AVP y ACTH pueden operar extra- e intracelularmente dependiendo del tipo de estrés. Quizás pueda aclarar lo expuesto analizar la posible inhibición específica de estrés por la SP. En el estrés inflamatorio crónico de la artritis inducida por adyuvante disminuye el mRNA de CRH y aumenta el mRNA de AVP en la región parvocelular del NPV con incremento de la inmunorreactividad de la SP. Dichos niveles aumentados de SP también se constatan en la eminencia media junto a niveles disminuidos de CRH y aumentados de AVP. La ACTH y la corticosterona también están increpentados. Estos hallazgos son consistentes con un mecanismo de actuación de la SP de inhibición de CRH pero no de AVP durante este tipo de estrés crónico. Un estrés agudo de refrenamiento o una solución salina hipertónica no indujo mayor incremento de corticosterona al contrario que la administración de una endotoxina, que estimuló fuertemente la secreción de corticosterona. Estos datos sugieren que la SP central puede influir en el estrés agudo físico o psicológico pero no en el estrés agudo inmunológico (Figura 12.9).

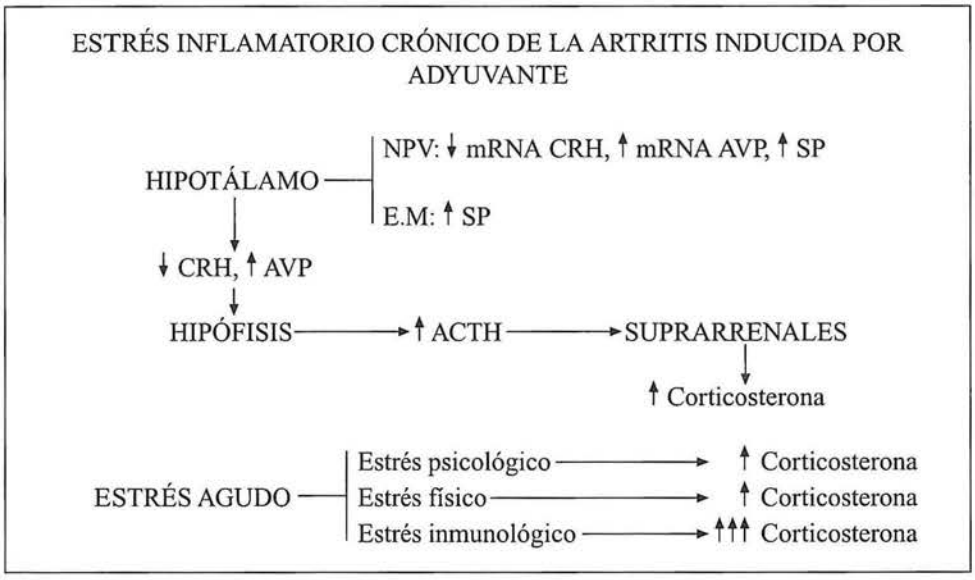


FIGURA 12.9. Efectos diferenciales de la SP central según la características del estrés (ver texto).

En resumen: el estrés representa un estado de amenaza al equilibrio y la adaptación al estrés o alostasis supone una posibilidad para la supervivencia. La adaptación exitosa requiere no solo la capacidad de responder al estrés sino también la capacidad para controlar adecuadamente la respuesta al estrés. El sistema de estrés es tónicamente activo pero tanto estresores físicos como

emocionales que exceden un nivel crítico incrementan su actividad. Los elementos periféricos del sistema de estrés lo constituyen el eje HPA y los sistemas simpático y adrenomedular. La activación aumentada de este sistema como consecuencia del estrés conduce a cambios centrales y periféricos que facilitan la adaptación conductual y la redirección de la energía al SNC, a los músculos y zonas del cuerpo estresadas. Estos cambios sirven para promover la homeostasis. La organización de la homeostasis tiene lugar a nivel molecular, celular, fisiológico y conductual. La secreción de glucocorticoides inducida por la activación del eje HPA durante la respuesta de estrés tiene como finalidad limitar los efectos de la respuesta de estrés.

Las respuestas fisiológica y conductual al estrés se han analizado anteriormente, por lo que repasaremos brevemente las respuestas molecular y celular.

Respuesta molecular al estrés

La actividad de los glucocorticoides (GC) está regulada a través del receptor MR de alta afinidad, que media las fluctuaciones circadianas de los GC y que es primariamente activador. El tipo 2, de baja afinidad, o receptor GR, media los niveles de GC en el estrés y es inhibidor en algunos sistemas y activador en otros. La afinidad de los GC por los MR es aproximadamente 10 veces la de los GR. Los receptores de GC tienen una amplia distribución por los tejidos. La proteína del receptor citoplasmático de GC pertenece filogenéticamente a la superfamilia de receptores hormonales nucleares. El receptor tiene tres dominios funcionales importantes. El carboxiterminal que liga glucocorticoides. Esta ligazón lleva a la disociación de la proteína de "choque térmico" que induce un cambio de conformación en la molécula del receptor de GC. Esto conduce, a su vez, a la trastocación nuclear del receptor de GC. En el núcleo, en la región media, se une a secuencias específicas del DNA conocidas como *elementos que responden a GC* (*glucocorticoid-responsive elements* o GREs). Esta unión facilita la activación de genes diana por la secuencia aminoterminal.

Los GC pueden modular la respuesta inmune de diversas maneras: a través de la expresión de genes, de la transcripción, de la traslocación, del procesamiento post-traslacional, de la secreción proteica y de la diferenciación y proliferación de células progenitoras. La inhibición de citocinas explica muchos de los efectos inhibidores de la respuesta inmune durante el estrés. Los GC inhiben la producción de citocinas alterando la estabilidad del mRNA a nivel de la expresión de genes. Sus acciones pueden ser mediadas directamente (mecanismo tipo 1) o indirectamente (mecanismo tipo 2). Por ejemplo, los GC disminuyen directamente la transcripción de genes para la IL-6 y la IL-1β disminuyendo así su producción por células

inmunes. Por el contrario, la respuesta inmune es indirectamente suprimida por los GC a través de la inhibición de la transcripción de factores proinflamatorios como el factor nuclear kappa B (NF-Kappa B) y activando la proteína 1 (AP-1).

El NF-kappa B es un heterodímero que se encuentra en el citoplasma unido a Ikappa-Bα e Ikappa-Bβ. Estas proteínas previenen la entrada al núcleo del NF-kappa B. El NF-kappa B es activado por muchos estresores (infecciones virales, oxidantes, citocinas y antígenos). La activación conduce a la liberación de Ikappa B permitiendo el paso del NF-kappa B al interior del núcleo donde se une a secuencias específicas en regiones promotoras de genes diana. A su vez aumenta la expresión de genes para muchas citocinas, enzimas y moléculas de adhesión en enfermedades inflamatorias. A su vez, citocinas proinflamatorias como la IL-1β y el TNF-α activan el NF-kappa B, perpetuando de esta manera la respuesta inflamatoria local. Los GC son potentes inhibidores de la activación de NF-kappa B que pueden explicar muchas de sus acciones antiinflamatorias. La resistencia generalizada al estrés puede ser el resultado de defectos cuantitativos o cualitativos en el sistema de GR. Más recientemente, se ha descrito un polimorfismo en el gen receptor de GC que resulta en un aumento de sensibilidad a los GC. Existen también numerosos determinantes moleculares de la sensibilidad a GC.

Respuesta celular al estrés

Los GC inhiben las funciones de virtualmente todas las células inflamatorias. Esta inhibición se lleva a cabo alterando los genes de transcripción de las citocinas (por ejemplo, TNF, IL-1 e IL-6) y por la inhibición de la producción de sustancias proinflamatorias derivadas del ácido araquidónico como leucotrienos y las prostaglandinas (Tabla 1). Muchas sustancias activan la respuesta de estrés. Entre estas, TNF-α, IL-1 e IL-6 son las más importantes que se producen en los puntos inflamatorios de una manera tipo cascada. Estas citocinas pueden estimular el eje HPA independiente o sinérgicamente. Las tres citocinas tienen efectos autocrinos de forma que estimulan su propia secreción por las células que las producen. El TNF-α y la IL-1 estimulan la secreción de IL-6 pero ésta inhibe la secreción de TNF-α e IL-1. La IL-6 actúa sinérgicamente con los GC para estimular la producción hepática de proteínas de fase aguda. Los GC inhiben la producción de TNF-α, IL-1 e IL-6 pero existe una jerarquía de sensibilidad siendo el TNF el de mayor sensibilidad, de forma que su supresión se produce a niveles fisiológicos. La IL-1 tiene una sensibilidad intermedia y es suprimida a niveles suprafisiológicos; la IL-6 es relativamente resistente.

Los glucocorticoides inducen linfolisis a través de la apoptosis o muerte celular mediada por receptores de hormonas esteroides y por la síntesis de endonucleasas

endógenas no lisosomales o lisosomales. La linfolisis y la redistribución de los linfocitos causan linfopenia. Los GC inhiben la activación y la proliferación linfocítica por inhibición directa de la producción de IL-2 y de sus receptores e indirectamente reduciendo la síntesis de linfocitos IL-2 por disminución de la síntesis de la IL-1 monocítica.

La circulación de monocitos y su secreción de IL-1, IL-6, TNF-α y factores que activan la quimiotaxis de monocitos están disminuidos por altas concentraciones de GC. La alteración de la síntesis de colagenasa, elastasa y activación tisular del plasminógeno disminuye la degradación de la matriz extracelular y de la fibrina por monocitos.

TABLA 12.1
EFECTOS DE LOS GLUCOCORTICOIDES EN LAS CÉLULAS INMUNES
(O'CONNOR, T.M. et al., 2000)

TIPO CELULAR	EFECTO
LINFOCITOS	• Disminución del número de linfocitos circulantes • Inhibición de la proliferación/activación • Inducción de linfolisis a través de la apoptosis • Supresión de la actividad de células NK
MONOCITOS	• Disminución del número de monocitos circulantes • Inhibición de la secreción de IL-1, IL-6 y TNF-α • Inhibición de factores activadores del quimiotactismo de los monocitos • Deterioro de la síntesis de colagenasa, elastasa y del activador del plasminógeno tisular
EOSINÓFILOS	• Reducción del número de eosinófilos circulantes • Disminución de su supervivencia • Disminución de la adhesión endotelial
BASÓFILOS	• Disminución del número de basófilos circulantes • Alteración de la liberación de histamina y leucotrienos • Inhibición de la expansión de células cebadas • Disminución de la adhesión endotelial
NEUTRÓFILOS	• Aumento del número de neutrófilos circulantes • Disminución de lo quimiotaxis • Disminución de la adhesión endotelial

Los GC reducen los eosinófilos tisulares y circulantes y su supervivencia está disminuida como consecuencia de la inhibición de GM-CSF (producida por células endoteliales activadas por IL-1). La adhesión de los eosinófilos a las células endoteliales está disminuida por la inhibición de la IL-1. El número de basófilos disminuye hasta en un 80% por altas concentraciones de GC, por lo que la liberación de IgE inducida por histamina y leucotrienos resulta menoscabada. La disminución de la liberación de citocinas de linfocitos T impide la expansión de células cebadas; la adhesión endotelial también está disminuida.

En contraste, la concentración de neutrófilos en sangre aumenta en presencia de GC debido al deterioro de la adhesión a las células endoteliales y la consecuente alteración de la diapédesis y emigración a zonas inflamatorias. La liberación local de factores que atraen neutrófilos (IL-1, IL-8 y leucotrieno B4) también está disminuida. Otros efectos de los GC incluye la disminución de la adhesión de células endoteliales y disminución de la síntesis de prostaglandinas, leucotrienos y factores activadores de plaquetas debido al deterioro de la inducción de la proteína lipocortina.

Mecanismo molecular de la activación del eje HPA

El mecanismo molecular por el que se produce la activación del eje HPA sigue siendo desconocido. Sin embargo, estudios recientes de Liu, YF et al. (2004) aportan alguna información a este respecto. Los autores exploraron si la activación de la vía de señalización MKK4-JNK puede jugar algún papel en la estimulación del eje HPA. Para ello sometieron a ratones a dos tipos de estrés: natación forzada y refrenamiento y determinaron la actividad de MKK4 y JNK en las zonas del cerebro relacionadas con el estrés como el hipocampo, amígdala, hipotálamo y corteza cerebral. El estrés de la natación forzada mostró una significativa elevación de la actividad de MKK4 en la formación del hipocampo, amígdala e hipotálamo. Respecto a JNK, que contrariamente a MKK4 mostró un alto nivel basal de actividad en muchas áreas del cerebro de ratones no estresados, la natación forzada indujo también una significativa elevación de su actividad en hipotálamo, amígdala y, en menor grado, en corteza, regiones CA1 y CA3 y giro dentado. El estrés de refrenamiento produjo, asimismo, una elevación de la actividad de MKK4 y JNK en hipocampo, amígdala e hipotálamo. En ambos casos, la activación de dichos factores se produjo en los 5 minutos siguientes al estrés. Los autores proponen que la vía de señalización MKK4-JNK puede ser un evento nervioso temprano en la iniciación de las respuestas neuroendocrina, autónoma y conductual al estrés.

Estrés, activación celular y genes

Una de las formas de estudiar la activación celular consiste en el uso de los denominados *genes de respuesta inmediata* (IEG) que, a través de factores de transcripción, median la respuesta de la célula a largo plazo ante estímulos externos y que son inducidos de forma rápida y transitoria en muchas zonas cerebrales.

La inducción de IEG es una de las respuestas de las neuronas al estrés, fenómeno que resulta crucial para la organización de las respuestas, neuroendocrina y hormonal, durante el estrés emocional. En situaciones que requieren adaptación y aprendizaje, la inducción de los IEG es especialmente eficaz. Los animales resistentes al estrés psicoemocional y los que tienen predisposición al mismo, presentan diferentes patrones de expresión de IEG en situaciones conflictivas conducentes a estrés emocional. La inducción de IEG es especialmente pronunciada en el cerebro de personas sensibles a situaciones estresantes.

Estudios experimentales de aplicación de diversas formas de estrés agudo (natación, que tiene carácter físico/psicológico e inmovilización, de carácter preferentemente psicológico) y la determinación del ARNm de tres IEG (c-fos, c-fun y zif/268) han permitido observar la activación de numerosas áreas del sistema nervioso central:

- tronco cerebral:
  - áreas A1, A2, C1, C2, LC.
  - núcleos tegmentales peripeduncular y latero-latero dorsal.
- sistema límbico:
  - corteza prefrontal medial;
  - núcleo septal lateral;
  - amígdala;
- hipotálamo;
- neocórtex.

Es decir, la respuesta obtenida según estos estudios es similar, tanto en caso de estrés físico como psicológico. De esto puede deducirse que las vías neurales que median ambos tipos de estrés son similares, aunque también podría reflejar una activación neural no relacionada con estrés.

Los mismos estudios también han servido para determinar la distinta velocidad de expresión de ARNm en las regiones del NPV en las situaciones de estrés mencionadas anteriormente; así por ejemplo:

- en las células parvocelulares, los niveles pico de ARNm de los IEG c-fos y zif/268 se alcanzan a los 30 minutos;
- en las células magnocelulares, se alcanzan a las dos horas (cuando ya los niveles de corticosterona han vuelto a su nivel basal).

La explicación de esto pudiera estar en relación más con una activación demorada de la zona magnocelular o una activación secundaria de dicha zona, tras la aplicación de los estresores, que con un efecto resultante de la estimulación por corticotropos de la hipófisis.

Otras investigaciones de este tipo han permitido detectar la expresión de IEG, inducidos por estrés, en regiones cerebrales origen de estímulos inhibidores sobre PVN (por ejemplo, zonas de BSP e hipotálamo, origen de proyecciones GABAérgicas a la zona hipofisotrópica), que sugieren la intervención de un mecanismo GABAérgico en la finalización de la respuesta al estrés.

Estos estudios, evidentemente no definitivos, ofrecen una nueva y atractiva perspectiva en el estudio del estrés.

El estrés agudo facilita cambios duraderos en la expresión del gen colinérgico. Un estrés agudo traumático puede conducir al síndrome de estrés post-traumático (PTSD), que se caracteriza por síntomas neuropsiquiátricos que incluyen depresión, irritabilidad y alteraciones cognitivas. Los inhibidores de la acetilcolinesterasa pueden inducir un cuadro psicopatológico que recuerda al PTSD. No se sabe cómo un solo evento estresante media la plasticidad neuronal a largo plazo. El estrés agudo origina un incremento transitorio en las cantidades liberadas de acetilcolina y un refuerzo de la actividad neuronal. Los inhibidores de la acetilcolinesterasa también promueven un refuerzo de la actividad eléctrica cerebral, que se presume puede ser debido al incremento de la supervivencia de dicho neurotransmisor a nivel sináptico. Se ha señalado que existe una modulación bidireccional similar de los genes que regulan la disponibilidad de acetilcolina después del estrés agudo y del bloqueo de la acetilcolinesterasa. Estos cambios, calcio-dependientes, en la expresión del gen coinciden con fases de aumento rápido y descenso demorado de la excitabilidad neuronal. Ambas fases están mediadas por receptores muscarínicos de acetilcolina. Se piensa que un fuerte estímulo colinérgico activa la inducción rápida del gen que codifica la síntesis del factor C-fos. Esta proteína interviene en la regulación selectiva de la actividad prolongada de los genes involucrados en el metabolismo de la acetilcolina.

Un estudio con Tupaia belangeri (pequeños mamíferos asiáticos relacionados filogenéticamente con los primates), tratados con cortisol de forma crónica, y con ratones sometidos a un estrés crónico de inmovilización pone de manifiesto la

disminución de diversos genes relacionados en mayor o menor medida con el crecimiento de las neuritas y/o diferenciación neuronal. En concreto, en el T. belangeri se identificaron cinco genes cuya expresión es regulada por estrés en el hipocampo: NGF, M6a, CLK-1, GNAQ (relacionados con el crecimiento neuronal) y una secuencia nueva (EST c02o6). Los efectos del estrés en la expresión de estos genes pudo ser revertida mediante la administración del antidepresivo clomipramida en casi todos los casos. Respecto a los ratones, se encontró una disminución de la expresión de genes como BDNF, NCAM (relacionados con el crecimiento neuronal), CREB (factor de transcripción), PKC y Sinapsina I (relacionada con la liberación del neurotransmisor) en el hipocampo con respuesta al tratamiento antidepresivo de alguno de ellos. En definitiva, además de los factores genéticos consustanciales a cada individuo, el estrés crónico y determinados fármacos pueden modular la expresión de genes en regiones específicas del cerebro, como el hipocampo. Las regulaciones génicas que tienen lugar en cada célula pueden producir alteraciones generales, afectando la dinámica e interconectividad de las redes neuronales. Por su parte, estos cambios plásticos podrían resultar finalmente en consecuencias conductuales (Alfonso, J. Tesis Doctoral. 2005).

Estrés y sistemas de neurotransmisión y neuromodulación

En este apartado analizaremos un poco más detenidamente los efectos del estrés sobre los sistemas noradrenérgico, de aminoácidos y de neuropéptidos.

I) Estrés y sistema noradrenérgico. *Locus Cerúleus* (LC) y respuestas al estrés agudo y crónico

Las neuronas noradrenérgicas forman parte de un sistema modulador difuso que se activa en respuesta al estrés. Ya conocemos su distribución en el tronco cerebral y las conexiones que mantiene, así como las funciones en que están implicadas. De todas las localizaciones la más importante es la del LC. En este núcleo nos vamos a centrar específicamente.

Como sabemos el LC es una estructura localizada en la protuberancia cuyas proyecciones alcanzan muchas áreas del cerebro anterior, del cerebelo y la médula espinal constituyendo una red que le confiere al LC la capacidad de integrar la actividad funcional de muchas regiones cerebrales e influir en la función y reactividad cerebral. Las fibras descendentes procedentes de las neuronas del LC van al tronco cerebral, especialmente al núcleo sensitivo del trigémino, y a la médula. Las fibras ascendentes terminan en el diencéfalo (tálamo e hipotálamo),

cerebelo, base del cerebro anterior, incluyendo el hipocampo, y neocórtex. Las aferencias al LC de prácticamente todas las modalidades sensoriales de la periferia tienen lugar a través de dos núcleos del tronco encefálico: núcleo paragingatocelular y núcleo accesorio del hipogloso. El LC interviene en diversas actividades fisiológicas como: a) el ciclo vigilia-sueño (durante la vigilia el LC descarga más rápidamente, más lento durante el sueño de ondas lentas o sueño no REM y se vuelve virtualmente silente durante el sueño REM); b) el estado de alerta (el estado de alerta se asocia con un incremento de sus actividad mientras que los períodos de actitud pasiva se acompañan de una disminución de la descarga; la hipo o hiperfunción del LC influye en la actividad sensorial y motora, favoreciendo respectivamente a programas conductuales automáticos o respuestas a estímulos ambientales relevantes); c) la antinocicepción (las neuronas del LC son activadas por la estimulación directa de fibras C sensitivas de los nervios periféricos, que transportan aferencias relacionadas con estímulos dolorosos, temperatura y mecanorrecepción de bajo umbral; se considera que el LC podría formar parte del mecanismo central de control del dolor); d) el aprendizaje (las lesiones del LC originan una menor actividad locomotora y de actividad exploratoria en ratas, lo que indica un rechazo a estímulos nuevos y una disminución de las tendencias de escape, es decir, menor reactividad a estímulos estresantes; las neuronas del LC se activan durante el proceso de aprendizaje en ratas, principalmente cuando en condiciones experimentales se induce un cambio inesperado como, por ejemplo si un estímulo previamente asociado a recompensa es seguido de castigo).

Describir algunas características de las neuronas noradrenérgicas nos puede ayudar a comprender mejor la relación de las mismas con el estrés.

1) Las neuronas funcionan como un conjunto, lo que, unido a que poseen una estructura básica adecuada, hace que puedan influir de manera simultánea sobre la actividad de diversas regiones cerebrales.
2) Los axones noradrenérgicos tienen una velocidad de conducción lenta, lo que les hace más adecuados a un sistema neuromodulador que a un sistema rápido de transmisión de información.
3) Una célula determinada puede recibir aferencias de sistemas sensoriales diferentes.
4) Los neurotransmisores de estas neuronas actúan sobre las membranas de los órganos diana a través de receptores metabotropos (AMPc).
5) Las neuronas noradrenérgicas están sometidas a diversos circuitos de retroalimentación, con la finalidad de que pueda mantenerse lo más constantemente posible la interacción con las células diana. A su vez, ramas colaterales de neuronas del LC pueden actuar regulando la tasa de activación neuronal. Estos sistemas de control son complementados por otros dos, uno que controla la síntesis de NA y otro que regula el impacto de la NA sobre las células

diana.

6) Las neuronas del LC parecen constituir una población heterogénea de células desde el punto de vista funcional, de forma que estímulos estresantes podrían activar subconjuntos de neuronas. En apoyo de esta idea está el hecho de que una lesión selectiva de diferentes proyecciones noradrenérgicas origina distintos síndromes conductuales.

A. Respuesta al estrés agudo y locus cerúleus

Diversos estudios experimentales neuroquímicos, de inducción de IEG, registros electrofisiológicos realizados con animales conscientes, etc. han puesto de manifiesto que, en el estrés agudo, se produce:

- aumento de los niveles extracelulares de noradrenalina (NA) en el cerebro y en regiones tan diferentes como el hipocampo y la corteza frontal;
- aumento de la síntesis, liberación y catabolismo de la NA en las neuronas LC;
- incremento de la tasa de encendido de las neuronas noradrenérgicas del LC;
- respuesta de la totalidad de las células del LC, aunque la población celular de dicho núcleo tenga características heterogéneas en cuanto a la proyección y su contenido en neuropéptidos.

En cuanto a la relación entre respuestas al estrés agudo y *locus cerúleus*, varios estudios experimentales efectuados con animales han permitido conocer alteraciones cuyo origen se sitúa en el LC:

- La estimulación de las neuronas LC por inyección local de CRH da lugar a respuestas conductuales y fisiológicas parecidas a las producidas por estímulos estresantes. La estimulación eléctrica da lugar a síntomas de ansiedad y miedo.
- La destrucción eléctrica o farmacológica ha dado lugar a resultados contradictorios: o bien no afectaba a la respuesta de ACTH o corticosterona ante estímulos estresantes, o bien las lesiones no eran efectivas.

Aunque, en general, las lesiones del sistema LC (núcleo y haz noradrenérgico dorsal) afectan a la adquisición de nuevas respuestas aprendidas, pero no a la ejecución ni extinción de las mismas ni sobre la actividad motriz basal, sí parece alterar la respuesta ante una situación novedosa, en la que generalmente se produce hiperactividad.

Resumiendo: la activación de las neuronas noradrenérgicas del LC durante el estrés interviene en algunos aspectos de la respuesta generalizada de estrés.

B. Locus cerúleus y estrés crónico

En el estrés crónico tienen lugar, asimismo, una serie de fenómenos:

- Incremento de la síntesis de NA en el LC por aumento de la actividad de las enzimas tirosina-hidroxilasa y dopamina-?-hidroxilasa; estas modificaciones no se han podido observar ni en el hipocampo ni en el cerebelo, ni en terminales de las neuronas del LC.
- Aumento de la tasa de encendido basal de las neuronas del LC.
- Reducción de la unión de los ligandos a los receptores ??adrenérgicos, tal vez por disminución del número de receptores y/o de la sensibilidad de éstos.
- Reducción de los receptores GABA, lo que se traduce en una disminución de la influencia inhibidora sobre el LC.
- Proliferación de terminales en la zona de inervación del LC.

II) Estrés y aminoácidos centrales

A) Aminoácidos inhibitorios: GABA

Es el aminoácido inhibidor por excelencia, a través de receptores específicos.

En respuesta a agentes estresores diversos, tanto físicos como psicológicos, se han puesto en evidencia diversos hechos:

a) Disminución del número de puntos de unión de los receptores GABA en la corteza cerebral y en el estriado.
b) Incremento de la renovación de GABA en la corteza frontal, debido al aumento en la actividad de la enzima GAD (descarboxilasa del ácido glutámico).
c) Aumento de los efectos moduladores de los neuroesteroides sobre los receptores GABA.

Todos estos cambios conducen a un aumento de la inhibición GABAérgica que viene a servir como mecanismo homeostático compensador de la activación inducida por otros neurotransmisores en el estrés, por ejemplo de aminoácidos excitadores.

B) Aminoácidos excitatorios: Glutamato

El estrés agudo por inmovilización da lugar a incrementos en los niveles extracelulares de glutamato en el hipocampo, estriado, núcleo accumbens y, sobre

todo, en corteza prefrontal medial; este efecto está relacionado con la incapacidad de la actividad motriz. Otros tipos de estrés han producido idénticos resultados.

La adrenalectomía reduce de forma considerable los niveles de glutamato, efecto que revierte con la administración de glucocorticoides por lo que se considera que éstos están implicados en dicha respuesta.

Otros efectos del estrés agudo son: A) Alteración de las propiedades de ligado de los subtipos de receptores: un estrés por descarga eléctrica aumenta el ligado del receptor AMPA, pero no el del NMDA en el hipocampo. B) Alteración de la duración del ligado de los receptores. C) Incremento de los niveles de moduladores alostéricos del receptor NMDA (caso de la glicina).

El estrés agudo, a diferencia del estrés crónico, parece atenuar la activación de las neuronas de glutamato inducida por estrés.

III) Estrés y neuropéptidos

Entre los neuropéptidos que desempeñan algún papel en el estrés tenemos: el CRH, la vasopresina, la oxitocina, los péptidos opioides, la neurotensina, la somatostatina, el neuropéptido Y, el péptido liberador de prolactina (PrRP), neuropéptido W (NPW) y los péptidos *bombesina-like*. El primero ya ha sido estudiando anteriormente.

Vasopresina

Actúa sinérgicamente con el CRH para liberar ACTH y β-endorfinas de la pituitaria anterior y del hipotálamo, siendo éste el papel fundamental del AVP en el estrés; también estimula el sistema LC/SIMPÁTICO y se cree que podría reforzar sinérgicamente algunos de los efectos conductuales centrales del CRH.

Numerosas pruebas han puesto de manifiesto que se produce un incremento de las concentraciones de AVP en plasma ante estresores de tipo físico; los estresores psicológicos producen un aumento de la expresión ARNm, especialmente en neuronas NPV parvicelulares.

En el estrés crónico el papel fundamental de la vasopresina sería reducir la inhibición, por retroalimentación, de la secreción de ACTH debida a glucocorticoides. En definitiva, regular la capacidad de respuesta frente al estrés.

No obstante, algunos autores han cuestionado recientemente la importancia de la vasopresina en la respuesta de estrés. Makara, GB et al. (2004), utilizando ratas Brattleboro que son por naturaleza deficientes en AVP, no encuentran que éste neuropéptido tenga un papel prominente tanto en situaciones de estrés agudo (refrenamiento e inyección salina hipertónica) como de estrés crónico (14 días de refrenamiento, tratamiento mantenido con suero salino hipertónico o morfina).

Oxitocina

Diversos estresores producen la liberación de oxitocina (estímulos nocivos, miedo condicionado y exposición a ambientes nuevos). Esta respuesta es mediada, al menos en parte, por proyecciones de neuronas noradrenérgicas del bulbo, algunas de las cuales contienen péptido liberador de prolactina (PrRP). La administración central de PrRP o NA estimula la secreción de oxitocina en la circulación. Los estímulos estresantes activan neuronas noradrenérgicas que contienen PrRP en el bulbo raquídeo y es posible que proyecciones de neuronas PrRP/noradrenérgicas al hipotálamo medien la respuesta de oxitocina a estímulos estresantes. Experimentalmente se ha comprobado que un estrés agudo de inmovilización produce un incremento en la concentración plasmática de oxitocina y disminuye su concentración hipotalámica. También parece regular la liberación de ACTH, mediando en la respuesta de estrés. Un estudio de Heinrichs, M et al. (2003) con un grupo de 37 hombres sanos muestra que la oxitocina desempeña un importante papel al reforzar el efecto amortiguador que tiene el apoyo social ante situaciones de estrés.

Péptidos opioides

Los agentes estresores dan lugar a cambios en la concentración de opioides en el hipotálamo y otras áreas cerebrales (estriado y pituitaria) e inducen la expresión de genes que regulan la síntesis de los mismos en el hipotálamo.

Según se desprende de estudios experimentales diversos estresores alteran, a nivel del SNC, la unión opioide-receptor.

a) Opioides, estrés y dolor. Se ha visto que diversos estímulos estresantes producen una disminución de la respuesta al dolor o "analgesia" inducida por estrés. Esta situación es invertida por la naloxona. Esto sugiere que los péptidos opioides juegan un papel importante en la misma. Desde el punto de vista anatómico, dicha respuesta depende de proyecciones descendentes de centros superiores y de receptores k en la médula espinal. Algunas veces la naloxona o la naltrexona no revierten la analgesia: sería una analgesia no opioide o mediada por receptores *no* μ.

b) Opioides, estrés y gonadoliberina (LHRH). Agentes estresores tanto físicos como psicológicos pueden ocasionar amenorrea u otros trastornos de la fertilidad en mujeres. Estos efectos pueden ser bloqueados por antagonistas de β-endorfina y de CRH. Se piensa que el CRH estimula interneuronas que contienen péptidos opioides, que a su vez inhiben la liberación de LHRH del hipotálamo.

c) Opioides como reguladores de neuropéptidos. Por último, hay que añadir que los opioides constituyen un mecanismo de regulación de la secreción de oxitocina, vasopresina y CRH. Se cree que la dinorfina se libera junto a AVP y actúa sobre receptores κ de neuronas magnocelulares para inhibir la secreción inadecuada de oxitocina. La encefalina también parece inhibir la liberación de dicha hormona. La leu-encefalina y met-encefalina inhiben la liberación de vasopresina de la neurohipófisis.

Neurotensina

Existen pruebas suficientes de la implicación de la neurotensina en la respuesta del SNC al estrés. La neurotensina y su receptor se encuentran distribuidos en núcleos próximos a muchos cuerpos celulares origen de neurotransmisores clásicos sensibles al estrés, especialmente los dopaminérgicos. Se sabe que existe una íntima asociación funcional y anatómica entre la neurotensina y las neuronas dopaminérgicas; también que el sistema mesocortical dopaminérgico es especialmente sensible al estrés. Diversos estudios experimentales realizados con estresores físicos apoyan la hipótesis de que subconjuntos concretos de neuronas del área tegmental ventral, con contenido en neurotensina, intervienen en la activación pautada por el estrés de las neuronas dopaminérgicas mesotelencefálicas.

Dado el significado del sistema dopaminérgico en el estrés, lo trataremos con más detenimiento más adelante.

Somatostatina

Cuando tiene lugar la respuesta al estrés en el hombre, se observa una elevación aguda de la hormona de crecimiento. Pero, si se mantiene el estrés y, con ello, la activación prolongada del sistema de estrés, se produce la supresión de la secreción de la GH, inhibiéndose también la somatomedina C. Este efecto es mediado por el aumento de la secreción de somatostatina estimulada por el CRH.

Experimentalmente se ha visto que la liberación de SRIF se incrementa a los 15 minutos de un estrés de inmovilización. En otros estudios se ha observado que la GRF aumenta, efecto compensado por el incremento prolongado de la liberación de SRIF, lo que produce la disminución de GH.

Colecistocinina

No está claro si la CCK desempeña algún papel importante en la respuesta al estrés. Sí se sabe que tiene efectos ansiógenos en humanos. Por ejemplo, inyectando CCK4, tanto en sujetos sanos como en sujetos que sufren ataques de pánico, se han observado en el segundo caso cuadros de pánico similares a los que se producen de forma natural.

Neuropéptido Y

Se cree que el NPY tiene un cierto efecto neutralizante en la respuesta de estrés, ya que, cuando se administra centralmente, el animal queda protegido de la úlcera gástrica por inmovilización.

El estrés crónico por inmovilización produce disminución de la concentración de NPY en el núcleo arqueado del hipotálamo y aumento del mismo en el NPV; dicho efecto es invertido por los glucocorticoides. Se piensa que existe la posibilidad de que el NPY hipotalámico se oponga a las acciones del CRH tras el estrés.

Sustancia P

Ya ha sido tratado con anterioridad el posible papel de la SP central en diversos tipos de estrés. No obstante, se han encontrado niveles incrementados de SP en la sustancia gris periacueductal del tronco y núcleo accumbens por la influencia de diversos estresores, tanto químicos como psicológicos.

VIP

La concentración de este polipéptido aumenta en la eminencia media tras un estrés crónico psicológico, pero no en el agudo.

TRH

Se cree que tiene un papel protector similar al del NPY.

PrRP

El PrRP es un péptido recientemente aislado que se produce en las neuronas noradrenérgicas A1/A2. Estas neuronas productoras de PrRP proyectan sus axones

a las células neurosecretoras de la región magno- y parvocelular del NPV del hipotálamo que contienen receptores para dicho neuropéptido. Estos datos morfológicos sugieren que el PrRP juega un papel biológico importante en el sistema neuroendocrino (Figura 12.10). La administración i.c.v. de PrRP incrementa de manera significativa la secreción en el plasma de oxitocina y vasopresina. También se ha encontrado que la administración central de PrRP estimula la secreción de ACTH y ?-endorfina vía CRH por las células neurosecretoras parvocelulares del NPV. Se ha demostrado que la PrRP y la NA se encuentran colocalizadas en las células A1/A2, lo que indica que la PrRP, como la NA, media señales de estrés en el SNC. Las neuronas NA en el grupo A2 se han dividido en dos subpoblaciones: neuronas PrRP positivas y PrRP negativas.

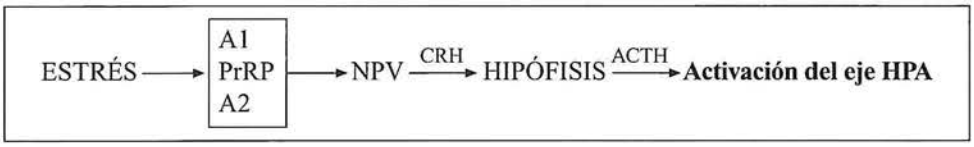


FIGURA 12.10.

Maruyama, M et al., (2001) han demostrado que las neuronas PrRP en el tronco cerebral están relacionadas con el estrés y que la PrRP actúa sinérgicamente con la NA para inducir la secreción de ACTH. También que la subpoblación de neuronas de A2 que expresan PrRP juegan un papel más integral y específico en la respuesta al estrés en el SNC en comparación con las neuronas A2 que no contienen PrRP. Es conocido que las neuronas A1 proyectan principalmente a la división magnocelular del NPV y regulan las neuronas que expresan vasopresina y oxitocina, mientras que las neuronas A2 proyectan principalmente a la división parvocelular del NPV y regulan neuronas CRH. Esto indica la posibilidad de que puedan existir diferencias funcionales entre neuronas A1 y A2 PrRP.

Por otro lado estudios de expresión de C-fos han mostrado que no sólo grupos celulares A1/A2 sino también células positivas a PrRP en el núcleo dorsomediano del hipotálamo responden a estímulos estresantes. Se sabe que este núcleo está relacionado con la ingesta de alimentos y que el PrRP suprime la ingesta de comida. Esto sugiere que el NDM del hipotálamo puede estar relacionado con la supresión de la ingesta durante una respuesta de estrés agudo. Lin, SH et al. (2002), que han demostrado que las neuronas del núcleo parabraquial del tronco cerebral que expresan receptores de PrRP también expresan encefalina, sugieren que el PrRP puede también modular la nocicepción.

En resumen, el PrRP es un potente mediador de la respuesta de estrés en el cerebro a través del NPV del hipotálamo (Mera, T et al., 2006).

Neuropéptido W

Se trata de un nuevo neuropéptido identificado en el año 2002 que se produce en neuronas localizadas en el hipotálamo y tallo cerebral cuyos receptores se expresan en el hipotálamo, en particular en el NPV. Su administración i.c.v. activa el eje HPA si bien las dosis precisas para esto no estimulan la liberación de oxitocina o vasopresina en la circulación periférica ni alteran la frecuencia cardíaca ni la presión arterial. Esta acción resultó bloqueada con la administración de un antagonista del CRH, lo que sugiere que el NPV actúa en la división parvocelular del NPV. Los datos actuales sugieren que el NPV endógeno producido en el cerebro puede jugar un papel fisiológico en la respuesta neuroendocrina al estrés, modulando el eje HPA (Baker, JR et al., 2003; Taylor, MM et al., 2004; Niimi, M & Murao, K, 2005).

Péptidos tipo bombesina

La inyección central del neuropéptido bombesina (BN) produce una potente estimulación de la liberación de adrenalina de la médula suprarrenal, de ACTH de la hipófisis y provoca conductas típicas asociadas con el incremento de la emotividad y la excitación. Estudios recientes han investigado si el estrés se asocia con fluctuaciones regionales en los niveles de péptidos tipo BN y/o cambios en la densidad de receptores BN. Ratas macho Sprague-Dawley fueron sometidas a estrés de inmovilización durante 10, 30 ó 120 minutos. Los niveles de ACTH aumentaron en respuesta al estrés, con un valor pico a los 30 minutos. La inmunorreactividad de péptidos tipo BN aumentó significativamente en el hipotálamo y la médula dentro del período de 30 minutos. Sin embargo, la inmovilización más prolongada (2 horas) indujo un decremento de la inmunorreactividad de péptidos tipo BN hasta los valores de control. En otras regiones del cerebro, como hipocampo, estriado, cerebro medio, hipófisis y puente, los niveles de dicho péptido permanecieron inalterados. El estudio autorradiográfico de receptores mostró incrementos en el núcleo del tracto solitario (en 30 y 120 minutos) y núcleos paraventricular y arqueado (en 120 minutos). Estos datos sugieren que los péptidos tipo BN pueden jugar un papel en la mediación y/o modulación de la respuesta al estrés. (Kent, P et al., 1998). *In vivo*, también se ha demostrado que la exposición a un estresor y la ingesta de comida aumentan notablemente la liberación de CRH y péptidos tipo bombesina en el núcleo central de la amígdala.

Estrés y sistema mesocortical

Tanto al hablar de la organización de los sistemas de neurotransmisores como de la neurotensina, decíamos que uno de los sistemas más sensibles al estrés era

precisamente el subsistema mesocorticoprefrontal dopaminérgico que, como sabemos, inerva el córtex prefrontal implicado en los fenómenos anticipatorios y la función cognitiva. La explicación de esto parece estribar en las alteraciones que el estrés induce en la transmisión por aminoácidos ya que los sistemas de transmisión por aminoácidos, tanto excitadores como inhibidores, contribuyen a la modulación selectiva de las neuronas dopaminérgicas mesocorticoprefrontales.

Las neuronas del sistema mesocortical se caracterizan por la ausencia o existencia de un número reducido de autorreceptores funcionales reguladores de la síntesis y el impulso. Esta es la causa de que dichas neuronas sean más vulnerables a los efectos moduladores de las entradas aferentes reguladoras al área tegmental ventral.

Durante el estrés tiene lugar un aumento del encendido explosivo y una mayor renovación de los transmisores de las neuronas de este sistema dopaminérgico; el aumento del encendido explosivo es ocasionado, al menos en parte, por la entrada de aminoácidos excitadores, mediada por receptores NMDA, que origina un aumento de la liberación de dopamina. También, por efecto del estrés, se produce una activación metabólica selectiva de las neuronas mesoprefrontales, que va a desaparecer con el tiempo aunque continúe el estresor.

La estimulación de receptores NMDA activa las proyecciones dopaminérgicas al córtex prefrontal medial; la estimulación de receptores no-NMDA activa las neuronas del mesoaccumbens y nigroestriatales. Por lo tanto, los receptores NMDA localizados en las neuronas dopaminérgicas del área tegmental ventral parecen intervenir en la activación preferencial de las neuronas dopaminérgicas mesoprefrontales por el estrés.

También se sabe que las neuronas mesoprefrontales están moduladas de forma única por sistemas GABAérgicos: las proyecciones con contenido GABA hacia el cerebro medio ventral tienen su origen en los núcleos accumbens, estriado, globus pallidus y pálido ventral. Dichas proyecciones están mediadas por receptores $GABA_A$ y $GABA_B$. Se han localizado receptores $GABA_A$ en neuronas dopaminérgicas del área tegmento ventral. Las neuronas mesoprefrontales son influidas principalmente por la modulación alostérica del receptor $GABA_A$. Los neurotransmisores formados en el cerebro actúan como moduladores alostéricos de los receptores $GABA_A$, y se ha sugerido que pueden ejercer acciones ansiolíticas.

Durante el estrés se incrementan rápidamente en el cerebro los niveles de alopregnanolona y de alo-THDOC; estos neuroesteroides pueden servir como mecanismo adaptativo del organismo al estrés, al contribuir a la disipación rápida de la respuesta dopaminérgica al estrés.

Finalmente, hay que señalar que las neuronas dopaminérgicas mesoprefrontales van asociadas al aspecto psicológico del estrés (ansiedad) y posiblemente al *coping*. Diversos estudios han sugerido que la liberación de dopamina en la corteza prefrontal resultante del estímulo estresante tiene como misión participar en la adquisición de la respuesta de *coping* y que esta condición es específica desde el punto de vista neuroquímico.

Estrés y sistema serotoninérgico

Los efectos del estrés sobre la serotonina y sus metabolitos en diversas áreas cerebrales han sido analizados con la utilización de diversos agentes estresores. Un estrés de refrenamiento, por ejemplo, aumenta los niveles de serotonina y de 5–hidroxiindolacético (5–HIAA), principal metabolito de la serotonina, en el *locus cerúleus*, hipocampo, corteza cerebral, hipotálamo y sustancia negra. De manera similar, el pellizco en la cola se ha visto que puede aumentar la serotonina en el estriado, hipocampo y corteza frontal.

Cuando un animal es sometido a estrés, se activan las vías del núcleo dorsal del rafe (NDR) que proyectan a estructuras como corteza cerebral, ganglios basales, tálamo, sustancia gris periacueductal (SGP), núcleo periventricular del hipotálamo, septum, hipocampo y amígdala. No obstante, se piensa que existe una activación diferencial que depende del tipo de reacción que se produce cuando el animal es estresando y que básicamente es de ansiedad o de pánico.

La vía de proyección del NDR a la amígdala y a la SGP parece ser importante en la respuesta de ansiedad y de pánico, respectivamente. Si la actividad serotoninérgica sobre la amígdala disminuye se observan efectos ansiolíticos.

La serotonina, además de influir en la actividad de estructuras cerebrales específicas como la amígdala y la SGP, tiene también efectos complejos en la liberación de otros neurotransmisores como la dopamina y el GABA. La activación de receptores 5-HT_{2A} en el núcleo accumbens correlaciona con incrementos mayores y más duraderos de dopamina en dicho núcleo. También se ha informado de un efecto modulador de la serotonina en la liberación de dopamina en la hipófisis en efecto mediado indirectamente por el GABA. La serotonina aumenta la activación de la transmisión y de los potenciales sinápticos de las neuronas GABA en el hipocampo. La activación del receptor 5-$HT_{2A/C}$ activa neuronas GABAérgicas que conducen al aumento extracelular de GABA en la corteza prefrontal.

La serotonina modula la respuesta de los corticosteroides al estrés, mediante la liberación del factor liberador de corticotropina (CRH) y tiene efectos directos sobre la función noradrenérgica.

La familia de receptores 5-HT_1, 5-HT_2, 5-HT_3 y 5-HT_4 han sido implicados en la respuesta de estrés. La estimulación del receptor 5-HT_{1A} en el SNC se ha mostrado que aumenta la actividad locomotora en un ambiente nuevo y disminuye la respuesta de ACTH a estresores acústicos y de miedo condicionado.

La serotonina puede actuar como sustancia ansiógena y ansiolítica y se ha implicado en la etiología de diversos trastornos de la conducta alimentaria y sexual relacionados con el estrés.

Estrés y sistema colinérgico

Diversos estudios experimentales han apuntado la participación colinérgica en la respuesta de estrés. Mark, GP et al. (1996) investigaron, en ratas sometidas a diversos agentes estresores, mediante técnicas de microdiálisis la acetilcolina liberada *in vivo* en diversas estructuras del SNC como hipocampo, amígdala, n. accumbens y córtex prefrontal. En respuesta a los estresores (refrenamiento y descarga eléctrica), los autores comprobaron que la acetilcolina liberada aumentaba significativamente en córtex prefrontal e hipocampo, pero no en amígdala y n. accumbens. Estos datos demuestran un incremento de actividad colinérgica, en respuesta al estrés, únicamente en dos sistemas de proyección colinérgica como son el hipocampo y el córtex prefrontal. Otros trabajos llevados a cabo por Bhatnagar, S et al. (1997), han puesto de manifiesto que la inyección intrahipocampal bilateral de escopolamina (antagonista muscarínico) produce, en respuesta al estrés de refrenamiento, un incremento de ACTH y corticosterona sin que se altere la actividad del eje HPA en condiciones basales. Estos resultados sugieren que el sistema colinérgico del hipocampo regula la actividad del eje HPA, inducida por estrés, y que puede servir para coordinar las respuestas conductual y neuroendocrina al estrés.

Estrés, regulación del sistema de estrés y sexo

Existen diferencias en la regulación de la actividad límbico-hipotálamo-hipófiso-adrenal (LHHA), relacionadas con el sexo, tanto en condiciones basales como en situaciones de estrés. Estas diferencias surgen de los efectos moduladores de los esteroides gonadales durante el desarrollo inicial del cerebro. En la edad adulta, estos esteroides también modulan el eje LHHA ejerciendo una activación de dicho eje, específica del sexo, aunque quede enmascarada, en gran medida, por el papel dominante de los glucocorticoides del umbral de retroalimentación. La importancia de estos efectos moduladores de los esteroides queda reflejada en la diferencia por sexos de la psicopatología que acompaña a los síntomas de disfunción del eje LHHA.

En un estudio con personas mayores sanas (75 hombres y mujeres con una edad media de 67.6 años), se investigó la respuesta endocrina y psicológica al estrés psicosocial y el impacto del tratamiento con 50 mg/diarios de dehidroepiandrosterona (DHEA) durante dos semanas. Una vez completado el tratamiento, los sujetos fueron sometidos a pruebas de estrés de laboratorio consistentes en la realización de una tarea de aritmética mental y un discurso libre en público. Los resultados mostraron un aumento significativo de ACTH, cortisol libre en saliva, cortisol total en plasma, noradrenalina (N), frecuencia cardíaca, así como una disminución del afecto positivo. Los varones mostraron una mayor respuesta al estrés del ACTH, del cortisol libre en saliva y del cortisol plasmático total en comparación con las mujeres. No se observaron diferencias significativas en la respuesta de las catecolaminas (N y A) o en la frecuencia cardíaca. Curiosamente, y en contraste con los datos objetivos, las mujeres manifestaron haber experimentado mayor sensación de estrés que los varones durante la prueba. Las mujeres tratadas con DHEA mostraron respuestas de ACTH al estrés similares a las de los hombres, y significativamente superiores a las de mujeres tratadas con placebo sin que surgieran otras diferencias en la respuesta al estrés entre el grupo de placebo y el grupo de DHEA. Los autores concluyen que los ancianos muestran mayores respuestas HPA al estrés psicosocial que las ancianas (Kudielka, BM et al., 1998).

Un estudio reciente de Uhart, M et al. (2006), diseñado para determinar en personas jóvenes de ambos sexos la posible existencia de diferencias de género en el patrón de respuesta del eje HPA a dos tipos de estresores: psicológico (Test de estrés social de TRIER) y farmacológico (administración de naloxona), muestra que el estresor psicológico induce una mayor respuesta del eje HPA en los varones y que el estresor farmacológico, por el contrario, induce una mayor reactividad hormonal en las mujeres. Estos resultados son similares a los consignados en el estudio de Kudielka realizado con personas mayores.

Neurobiología del desarrollo y respuesta de estrés

Se ha constatado experimentalmente en ratas que, durante las dos primeras semanas de vida, el estrés puede inducir variaciones de los glucocorticoides en plasma; es decir, en esta temprana edad las ratas presentan, aunque de forma inmadura, capacidad de respuesta a señales medioambientales adversas. Experiencias tanto *in vitro* como *in vivo* apoyan la inmadurez del *feedback* de glucocorticoides en la síntesis de CRH durante la primera semana postnatal. Así, en los primeros siete días de vida un estrés de frío no produce aumento de los niveles de mRNA-CRH en el núcleo paraventricular del hipotálamo, lo que sí sucede hacia el noveno día postnatal. Por otra parte, en el 6° día se encuentran niveles-pico (300-600% del valor de los machos adultos) del mRNA-CRH-R1 en

las regiones hipocámpicas CA1, CA2 y CA3a. El CRH-R1 es un receptor de CRH que se cree media efectos neuroendocrinos de dicha hormona. En la amígdala los niveles de mRNA-CRH-R1 son máximos en el noveno día después del nacimiento (180% del valor en adultos). En la corteza los niveles declinan a partir del 2º día hasta alcanzar los valores adultos hacia el 12º día. Es decir, la síntesis del receptor de CRH (CRH-R1), en regiones específicas, es controlada, de forma diferenciada, según la edad.

En definitiva, existen pruebas cada vez más abundantes de que existen múltiples puntos de control de la respuesta temprana postnatal al estrés y en la adaptación al mismo; es decir, la síntesis de CRH en la amígdala y en el hipotálamo, su sensibilidad al *feedback* por los glucocorticoides y la distribución y abundancia de al menos dos receptores distintos de CRH en el sistema límbico y la hipófisis parecen estar regulados por el desarrollo.

Estos datos pueden ser de interés si consideramos al CRH como el sustrato neurobiológico embrionario que media los efectos del estrés temprano de la vida en la patogénesis de dos trastornos como son el síndrome de estrés post-traumático (PTSD) y la depresión mayor (DM). Además de la contribución genética a la vulnerabilidad a estos dos trastornos, se ha postulado también un papel preeminente de sucesos adversos tempranos de la vida en la patogénesis de los mismos. La administración central de CRH produce muchos efectos fisiológicos, conductuales, ansiedad y depresión. Asimismo, diversos estudios clínicos han proporcionado datos sobre el incremento de la activación del sistema neuronal de CRH en el PTSD y DM. En animales adultos que fueron sometidos a estrés a una edad temprana se observó una similar hiperactividad de las neuronas CRH y una sensibilización de la respuesta al estrés del sistema hipófiso-adrenal.

Por ello, se cree que los eventos adversos de la vida acaecidos a edad temprana podrían constituir un factor de vulnerabilidad para las personas ante las situaciones posteriores de estrés de la vida, incrementando el riesgo de desarrollo de psicopatologías a través de alteraciones de larga duración en los circuitos neuronales que contienen CRH. Esto permitiría, desde el punto de vista terapéutico, llevar a cabo intervenciones tempranas para tratar a individuos que han sufrido estrés temprano severo en la vida.

RESUMEN

En definitiva, el estrés supone un estado de activación que depende de la evaluación que el propio organismo realiza de su entorno y que implica a los sistemas: nervioso central, autónomo, neuroendocrino, inmune y conductual. La

respuesta al estrés está determinada por el sistema nervioso central y la coordinación que éste ejerce sobre los tres sistemas que intervienen en el mantenimiento de la homeostasis: sistema nervioso autónomo, endocrino e inmune. Y en dicha respuesta participan, fundamentalmente, los correspondientes neurotransmisores centrales y periféricos, entre los que destacan la noradrenalina, la adrenalina y el cortisol. Pero también intervienen otras hormonas como: a) la prolactina, que inhibe la función del sistema reproductor; b) el glucagón, encargado del catabolismo del glucógeno; c) la arginina-vasopresina, que tiene importantes cometidos en la respuesta al estrés como son el incremento de la presión arterial (que aumenta el flujo sanguíneo y energético a los músculos), la regulación del balance hídrico y de electrolitos, la potenciación de los efectos del CRH en la liberación de ACTH y la reducción de la inhibición del ACTH inducida por el sistema de retroalimentación de los glucocorticoides; d) la somatostatina, que inhibe la hormona del crecimiento; e) las endorfinas y encefalinas, que suprimen la percepción de dolor; f) la oxitocina, que incrementa los efectos del CRH sobre la síntesis y liberación de ACTH; g) y otros como la colecistocinina, la galanina, el VIP, la angiotensina II y la neurotensina, que facilitan la liberación de ACTH.

La respuesta inmediata al estrés incluye varios componentes fisiológicos como son: el aumento en la disponibilidad inmediata de energía mediante la transformación del glucógeno hepático en glucosa y salida de proteínas y lípidos de los adipocitos; el aumento de la frecuencia cardíaca y de la frecuencia respiratoria que facilitan el aporte de oxígeno; el incremento de la temperatura corporal por la acción del CRH sobre el núcleo anterior hipotalámico y el área preóptica; la inhibición de los sistemas que no participan activamente en la respuesta de estrés como son el aparato digestivo, el reproductor y el inmune, además de la supresión del crecimiento.

Los componentes conductuales de la respuesta al estrés incluyen el incremento inicial, seguido de la disminución a medida que se prolonga el estresor, en las funciones de memoria y de percepción sensorial; también, el mantenimiento del *arousal*, de la vigilancia y la atención selectiva, se presenta euforia o disforia, disminución de la percepción del dolor, conductas de riesgo como el consumo de diversos tipos de drogas psicoactivas, alcohol y tabaco, así como conductas obsesivas compulsivas.

CAPÍTULO 13

ESTRÉS, SISTEMA NERVIOSO Y SISTEMA INMUNE PSICONEUROINMUNOLOGÍA

El sistema nervioso tiene la capacidad de regular casi todos los órganos y sistemas del organismo, como el cardiovascular, el gastrointestinal y el sistema endocrino. Por el contrario, se pensaba que el sistema inmunológico era relativamente autónomo y que su regulación corría a cargo únicamente mediante citocinas producidas por las propias células inmunológicas. Sin embargo, en los últimos años se han acumulado evidencias provenientes de diversos campos que demuestran que el sistema nervioso y el sistema inmune se pueden comunicar en una forma bidireccional. Es más, se ha propuesto que esta comunicación puede ser esencial para el correcto funcionamiento del sistema inmune y del propio sistema nervioso. La ciencia que estudia los mecanismos de la comunicación bidireccional entre los sistemas neuroendocrino e inmune ha sido denominada *Psiconeuroinmunología (PNI)* y ha sido utilizada por muchos investigadores para establecer posibles relaciones entre los factores de comportamiento y la progresión de enfermedades inmunológicas y para evaluar el papel de elementos inmunes en enfermedades del sistema nervioso central (Figura 13.1).

Las evidencias que relacionan los sistemas nervioso e inmune son de dos tipos: a) evidencias directas que apoyan la interacción directa anatómica y fisiológica directa entre ambos sistemas; b) evidencias indirectas que demuestran que durante los trastornos psicológicos el sistema inmune se puede alterar, lo que puede influir en la resistencia a las enfermedades y el curso de las mismas.

El sistema nervioso y el sistema inmune comparten, entre otras, una función decisiva: preservar la homeostasis del organismo y actuar cuando la misma se encuentra amenazada por estímulos ambientales (internos o externos).

El estrés, en tanto que factor que compromete la homeostasis, puede implicar a cualquiera de los dos sistemas para generar respuestas adaptativas destinadas a corregir las alteraciones de la misma.

Ambos sistemas son autónomos en su funcionamiento, es decir, cada uno funciona según sus propias características, de forma que ante un agente patógeno, por ejemplo de tipo vírico, el sistema nervioso no interviene, al menos inicialmente; y viceversa.

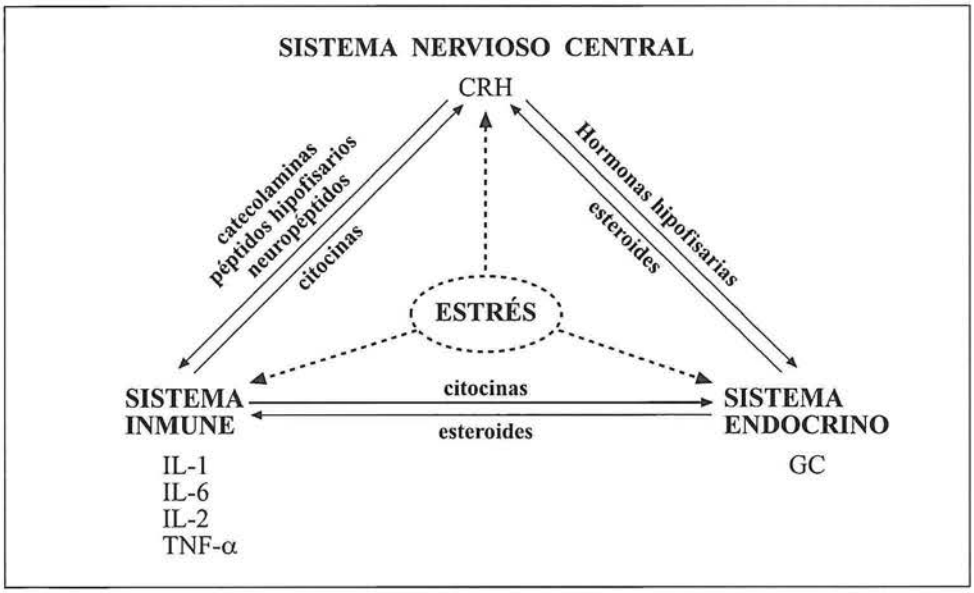


FIGURA 13.1. Representación esquemática de la comunicación bidireccional entre los sistemas nervioso, endocrino e inmune. En definitiva, la PNI trata de la autorregulación psicofisiológica del organismo y se dedica al estudio de los mecanismos de interacción y comunicación entre la mente y los tres sistemas responsables de mantener la homeostasis (sistemas nervioso, endocrino e inmune). Esta comunicación se establece mediante determinadas sustancias producidas por los propios sistemas, tales como: hormonas, neurotransmisores y citocinas.

Sin embargo, sabemos que entre ambos se establece una comunicación a través de sustancias propias de cada sistema, de tal forma que, a través de las mismas, un sistema influye en el otro. Queda establecida, de esta manera, una comunicación bidireccional.

Esta intercomunicación entre ambos sistemas se basa en una serie de hechos como son:

- Tanto linfocitos como macrófagos presentan receptores para numerosos neurotransmisores y neuromoduladores: adrenalina noradrenalina, acetilcolina, endorfinas, encefalinas, ACTH, corticosteroides, insulina, prolactina, estradiol, GH y testosterona.

- Por su parte los linfocitos pueden sintetizar, además de ACTH, sustancias parecidas a endorfinas, que podrían actuar como reguladores de funciones linfocitarias, constituyendo así una forma de retroalimentación de tipo autocrino.

- Las neuronas del cerebro, en especial las hipotalámicas, pueden reconocer determinados productos derivados de las células inmunes: prostaglandinas, interferones e interleucinas.

Esto sugiere que, cuando uno de los dos sistemas se altera también resulta alterado el otro.

Diversas pruebas experimentales señalan una interacción entre ambos sistemas:

1) La estimulación eléctrica o la lesión de estructuras cerebrales específicas pueden alterar la función inmune:

- En el ratón, lesiones del neocórtex izquierdo inducen depresión de la respuesta inmune celular, que se pone de manifiesto por la disminución de la reactividad mitógena de los linfocitos T, de la reactividad en cultivo mixto linfocitario y de la actividad de las células NK; por el contrario, la ablación del neocórtex derecho produce el efecto inverso, es decir, inmunofacilitación (Felten, DL et al., 1991).

- En la rata, se ha observado que lesiones del hipotálamo anterior inducen una disminución de la actividad de las células NK y de la reactividad mitógena de los linfocitos y de la producción de anticuerpos (Felten, DL et al., 1991); en cambio, la estimulación del hipotálamo aumenta la reacción de hipersensibilidad. Con respecto a la inmunidad humoral, lesiones del hipotálamo anterior protegen a los animales del shock anafiláctico.

- Lesiones del sistema límbico (hipocampo dorsal o amígdala) originan un incremento de las respuestas proliferativas de las células T a la concanavalina A; lesiones del área septal y sus conexiones con el hipocampo producen alteraciones crónicas de las respuestas de los linfocitos T (Felten, DL et., 1991).

- Finalmente, cuando se realiza una simpatectomía de tipo farmacológico (complementado por una suprarrenalectomía) se observa un aumento de respuestas inmunitarias tras la aplicación de glóbulos rojos de carnero.

2) En animales de experimentación resultan alteradas algunas funciones inmunes, el crecimiento de tumores y el desarrollo de infección ante estímulos estresantes. Así, por ejemplo, estudios de separación de la madre en monos demostró, tanto en la cría como en la madre, una disminución de la respuesta mitógena de los linfocitos; la aplicación de ruido alto a ratones incrementó la mortalidad por infecciones víricas (disminución del interferón) y un estrés de inmovilización disminuyó la resistencia de los ratones al herpes virus.

3) La respuesta inmune puede ser condicionada. Pueden distinguirse dos tipos de condicionamiento: inmunosupresor e inmunoactivador. 1. La exposición a un sabor u olor nuevos (estímulo condicionado, EC) cuando se administra conjuntamente con un inmunosupresor como la ciclofosfamida o el suero antilinfocítico (estímulos incondicionado, EI), conlleva que cuando se aplica únicamente el EC se obtiene la misma respuesta que cuando se administra el EI sólo. La respuesta condicionada se mide como disminución de la producción de anticuerpos a un antígeno, como disminución de la proliferación de linfocitos o como disminución de la actividad de las células NK. 2. También existe la activación inmune por condicionamiento, habiéndose descrito un incremento condicionado de la actividad de las células NK, de la liberación de histamina y proteasas por las células cebadas, de la hipersensibilidad retardada, de citotoxicidad mediada por células a tumores y trasplantes y, finalmente, de anticuerpos. En este reflejo condicionado, las citocinas pueden actuar como EI: así, se ha visto que utilizando el aceite de alcanfor como EC y un agente activador de células NK (ácido poliinosínico policitidílico, poli I-C), sería el IFN-β inducido por el poli I-C el responsable del aumento de la actividad de NK, ya que su administración intracerebral puede sustituir la inyección sistémica de poli I-C (Hiramoto, RN et al., 1993).

4) La activación del sistema inmune correlaciona con alteraciones neurofisiológicas, neuroquímicas y neuroendocrinas en el cerebro.

Las vías de conexión entre sistema nervioso central y autónomo y sistema inmune se esquematizan en la Figura 13.2.

Relación entre los sistemas nervioso e inmune

1. Relación sistema nervioso-sistema inmune

El sistema nervioso ejerce su influencia sobre el sistema inmune a través de diversos sistemas, neuropéptidos y neurotransmisores, que podemos esquematizar como sigue:

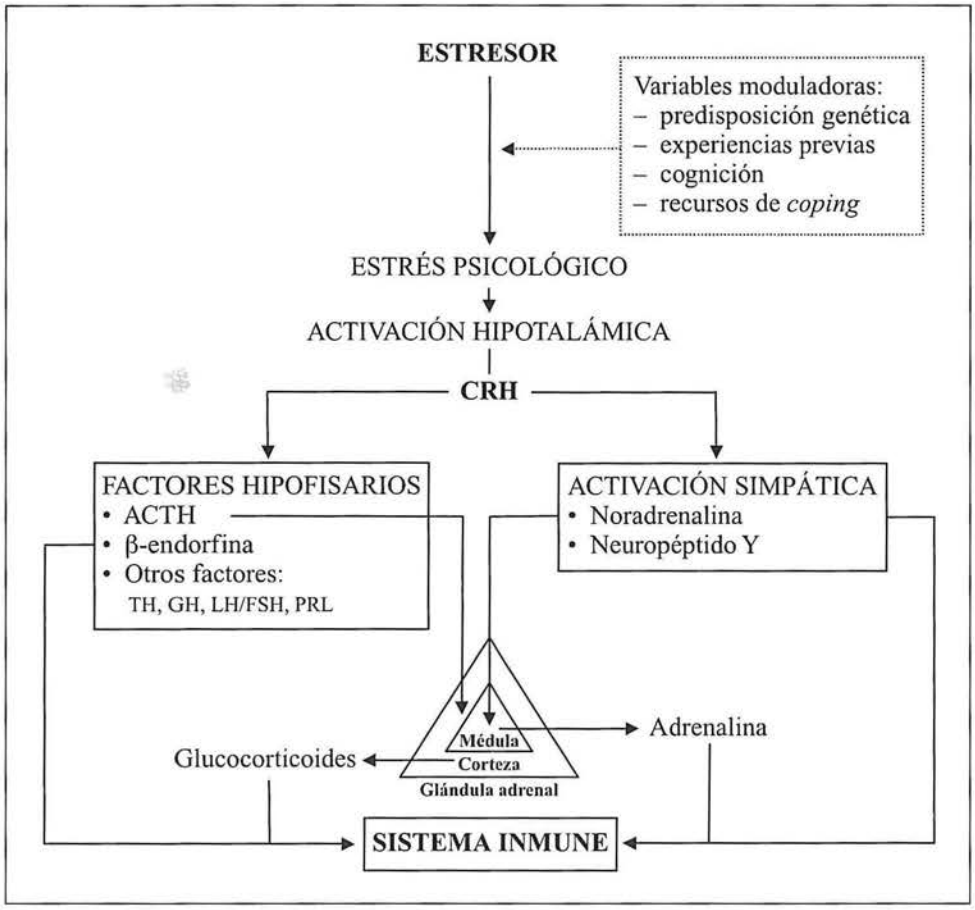


FIGURA 13.2. Representación esquemática de la relación entre los sistemas nervioso central y autónomo con el sistema inmune (Modificado de Friedman, EM & Lawrence, DA, 2002).

1. Sistema de CRH

2. Sistema neuroendocrino, a través de a) CRH-ACTH y cortisol; b) β-endorfina, liberada con la ACTH; y c) diversas hormonas como la prolactina, el GH y otras.

3. Neuropéptidos

4. Sistema Nervioso Simpático. Los vasos y el parénquima de los órganos linfoides presentan inervación simpática simultánea. Esta inervación está

presente en las zonas T dependientes y ausente en las zonas de predominio de linfocitos B. Las terminaciones noradrenérgicas pueden localizarse en determinadas células: linfocitos, eosinófilos, mastocitos, macrófagos, células enterocromafines y células del córtex tímico. Dichas terminales liberan, en la vecindad de las células linfoides, noradrenalina y neuropéptidos como la SP, la neurocinina A, el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (GRP), el VIP y el NPY. Por su parte, los linfocitos expresan en su superficie receptores adrenérgicos y peptidérgicos como ya indicamos anteriormente. Estudios experimentales con ratas en que fue investigada la actividad de las células NK (NKA) esplénicas en dos situaciones [resección del nervio simpático cervical (nsc) sola o combinada con denervación simpática del bazo], han puesto de manifiesto que únicamente la resección aislada del nsc origina una disminución de la NKA, lo que ha sugerido que esta alteración inmune es modulada por la actividad del nervio simpático esplénico (Odaka, M et al., 1999). Aunque todos los linfocitos tienen receptores adrenérgicos, diferencias en la densidad y sensibilidad de dichos receptores pueden afectar a la sensibilidad al estrés de los subconjuntos de linfocitos. Así, las células NK tienen una elevada densidad y alta afinidad de receptores β_2-adrenérgicos mientras que las células B tienen una alta densidad pero una menor afinidad, siendo las células T las de menor densidad de dichos receptores. De las subpoblaciones Th1 y Th2 de linfocitos T, sólo las Th1 expresan receptores β-adrenérgicos, respondiendo a los agonistas adrenérgicos con niveles intracelulares de AMP cíclico incrementados.

5. Sistema médulo-adrenal: vía adrenalina y encefalinas.

Efectos de hormonas, neuropéptidos y neurotransmisores sobre el sistema inmune (Tabla 13.1)

Las hormonas, neuropéptidos y neurotransmisores implicados en la respuesta al estrés tienen un efecto diferencial sobre las diversas estructuras del sistema inmune:

A. El CRH

El CRH ya ha sido tratado extensamente en capítulos anteriores; únicamente hay que consignar, en el tema que nos atañe, el efecto que tiene reduciendo la secreción de GH y prolactina (ambas estimulantes de la función inmune). Por otra parte, en la interacción sistema neuroendocrino-sistema inmune interviene el CRH directamente, a través de una acción pro-inflamatoria, con repercusión a nivel periférico e indirectamente, a través de la activación de la respuesta global de estrés.

TABLA 13.I.
RESUMEN DE LOS EFECTOS DE LOS SISTEMAS NERVIOSO Y HORMONAL SOBRE EL SISTEMA INMUNE

A. SISTEMA NERVIOSO AUTÓNOMO

I. Estimulación adrenérgica
Inhibición de la actividad de los macrófagos
Estimulación del desarrollo de la célula madre multipotencial
Estimulación de la proliferación de células T
Estimulación de la producción de anticuerpos por las células B

II. Estimulación colinérgica
Estimulación de la célula madre multipotencial
Aumento de la proliferación de células T
Estimulación de la producción de anticuerpos por las células B

B. SISTEMA HORMONAL

Hormonas del sistema HPA
Oxitocina y Vasopresina: Aumento de crecimiento de células T
GH y prolactina: Aumento de la proliferación y diferenciación de las células
Sistema H-P Tiroideo (TRH-TSH): Estimulación de la maduración de las células T
Estrógenos: Estimulación de la actividad de los macrófagos
Supresión de la proliferación de las células T
Estimulación de la producción de anticuerpos
Testosterona: Inhibición de la proliferación de las células T
Progesterona: Inhibición del desarrollo de la célula madre multipotencial
ACTH: Inhibición de la actividad de los macrófagos
Inhibición de la proliferación de células T
Estimulación del crecimiento de células B, con inhibición de la producción de anticuerpos
Glucocorticoides: Inhibición de la formación de colonias de células madre multipotenciales
Inhibición de la fagocitosis por macrófagos
Inhibición de la proliferación de células T y de la actividad de las células citotóxicas
Inhibición de la formación de anticuerpos
Inhibición de la actividad de las células NK

Neuropéptidos
Sustancia P: Estimulación de la fagocitosis por macrófagos
Estimulación de la proliferación de células T
Estimulación de la formación de anticuerpos
Somatostatina: Inhibición de la formación de colonias de células madre multipotenciales
Inhibición de la proliferación de células T
Inhibición de la producción de anticuerpos
Péptidos opioides endógenos (β-endorfina, encefalinas): Inhibición de la fagocitosis por macrófagos
Estimulación de la proliferación de células T y de la actividad de células T citotóxicas
Estimulación *(β-endorfina)* o inhibición (*encefalinas*) de la producción de anticuerpos
Estimulación de la actividad de las células NK
VIP: Inhibición de la fagocitosis por macrófagos
Inhibición de la proliferación de células T
Inhibición de la producción de anticuerpos
Inhibición de la actividad de las células NK
NGF: Estimulación de la liberación de citocinas por las células T

El estrés tiene, pues, un efecto indirecto sobre la respuesta inmune/inflamatoria mediante la activación del eje HPA y el sistema simpato/adrenal. Se ha demostrado que los glucocorticoides y las catecolaminas ejercen una influencia mayor sobre las células inmunes Th2 que sobre las Th1, controlando la producción de citocinas específicas reguladoras. Esto podría explicar la influencia del estrés crónico en el desarrollo, curso y patología de ciertas enfermedades alérgicas, autoinmunes/ inflamatorias, infecciosas y neoplásicas. Está demostrado que el CRH es segregado periféricamente y juega un papel directo inmunomodulador como mediador autocrino o paracrino de la inflamación.

Liberado por células inmunes y nervios aferentes sensoriales periféricos y/o simpáticos postganglionares, el CRH actúa localmente para provocar respuestas pro-inflamatorias, lo que daría sentido a la activación o exacerbación de ciertos estados alérgicos o vasocinéticos por estrés agudo (ver Capítulo 16). Estudios experimentales con cultivos de células mononucleares ponen de manifiesto que, cuando son expuestos a CRH humano sintético, disminuyen significativamente los niveles de IFN-γ (en efecto dosis-dependiente), aumenta la liberación de IL-6 y no afecta a los niveles de IL-1β ni a la proliferación de los linfocitos; es decir, el CRH parece tener un efecto modulador paracrino del sistema inmune (Angioni, S et al., 1993).

B. Las catecolaminas

Las catecolaminas tienen un papel importante en los efectos inhibidores del estrés sobre el sistema inmune. Esto se ha comprobado a través de estudios experimentales que han puesto de manifiesto la reducción del quimiotactismo de monocitos y neutrófilos por agonistas adrenérgicos, así como disminución de anticuerpos por la administración de 6-hidroxipurina. Los linfocitos T y B y los macrófagos poseen receptores adrenérgicos β, de forma que las catecolaminas pueden ejercer un efecto directo sobre estas células del sistema inmune; así, la estimulación β-adrenérgica produce inhibición de la activación de los linfocitos T, B y células fagocitarias: la estimulación α-adrenérgica origina incremento de actividad de los linfocitos T y B, no existiendo datos respecto a los macrófagos. La noradrenalina (NA) modula la actividad de los linfocitos T y B en efecto mediado por receptores β_2 (β_2R). Algunos estudios han mostrado un número perceptible de puntos de unión β_2R en células Th1 pero no en las Th2. Investigaciones de Maes M et al. (2000) sugieren que en humanos la NA tiene significativos efectos inmunorreguladores negativos mediante la supresión de la producción de citocinas proinflamatorias (IL-6 y TNF-α e IFN-γ) por los monocitos y el aumento de la producción de IL-10 (citocina inmunoinhibidora) y que la supresión de la producción de TNF-α y de IFN-γ puede estar relacionada con un mecanismo mediado por adrenorreceptores α_2.

C. La serotonina

Este neurotransmisor tiene un efecto supresor de la respuesta inmune de tipo humoral, según se pone de manifiesto por la estimulación de ésta cuando se administra al animal p-clorofenilalanina (inhibidor de la serotonina); es decir: existe una relación inversa entre la concentración de serotonina y la síntesis de anticuerpos. Sobre los linfocitos T y macrófagos no hay datos de la acción de este neurotransmisor.

D. La acetilcolina

Se cree que en el timo existen receptores de acetilcolina y, posiblemente, en los mismos timocitos (receptores nicotínicos). La estimulación colinérgica puede dar lugar, vía GMPc, a la activación linfocitaria de células T y B; no hay datos respecto a los fagocitos.

E. Los neuropéptidos

Sustancia P, endorfinas, met-encefalina y neurotensina estimulan la inmunidad; VIP y somatostatina la inhiben. Existe abundante evidencia experimental que apoya el hecho de que los opioides pueden alterar el porcentaje de células T que forman rosetas activas, pueden alterar la reactividad de las células T a mitógenos y pueden disminuir la actividad citotóxica de las células NK (posiblemente por supresión del interferón que, en condiciones normales, produce aumento de la actividad de las células NK). En adictos a la heroína se ha podido precisar una disminución de la respuesta a mitógenos, menor número de células T colaboradoras y disminución de la capacidad fagocítica de las células polimorfonucleares. Se ha especulado con la posibilidad de que los opioides supriman los parámetros inmunes actuando dentro del SNC para incrementar la actividad del eje HPA y SNS.

F. GH y prolactina

Son hormonas estimulantes de la inmunidad. La prolactina se relaciona estructuralmente con: la eritropoyetina, el GM-CSF (factor estimulador de colonias de granulocitos/macrófagos), la GH y las interleucinas IL-2 y la IL-7. Actúa:

- como factor de crecimiento de los linfocitos,
- como factor acelerador de la respuesta inmune dependiente de los linfocitos T.

También se sabe que la prolactina es sintetizada y secretada por células mononucleares de la sangre, pudiendo constituir un factor de crecimiento autocrino para la proliferación de los linfocitos. Neutraliza los efectos de los corticosteroides reforzando la respuesta celular Th1. Las alteraciones fisiológicas de la prolactina tienen efectos inmunológicos significativos: la hipoprolactinemia altera la función inmune, mientras que la hiperprolactinemia se ha relacionado con enfermedades autoinmunes, como el LED, la artritis reumatoidea del adulto y juvenil, la enfermedad de Reiter, la tiroiditis autoinmune y la esclerosis en placas.

G. Glucocorticoides

Finalmente, recordemos el efecto inmunosupresor de los glucocorticoides, que actúan sobre linfocitos y monocitos/macrófagos. Actualmente se sabe que los glucocorticoides producen los siguientes efectos:

1) Inducción de la síntesis de las proteínas lipocortina (anexina), lipomodulina y macrocortina, que inhiben la fosfolipasa A2 con lo que se bloquea la liberación de ácido araquidónico y, con ello, la de leucotrienos, prostaglandinas y factor activador de plaquetas.

2) Inhibición de la transcripción de genes que codifican diferentes citocinas producidas por macrófagos (IL-1, TNF-α y GM-CSF) y linfocitos T (IL-2, IL-3, IL-6 e IFN-γ).

3) Inhibición de la actividad de la enzima sintasa del óxido nítrico (NOs), que es estimulada por diversas citocinas.

4) Inhibición de la síntesis de IL-2 y de sus receptores.

5) Inhibición del factor de transcripción nuclear AP-1, que es un heterodímero de las proteínas de los protooncogenes c-fos y c-jun y que induce también la síntesis del mRNA del gen de la colagenasa. Nagabhushan, M et al. (2001) llevaron a cabo un estudio con mujeres sometidas a biopsia de mama y analizaron la expresión de AP-1 y NF-kappa B en los linfocitos. Se tomaron muestras de sangre cuando las mujeres fueron informadas de que precisaban biopsia (I) y 7-10 días después de conocer los resultados de la misma (II). El estrés fue evaluado mediante el Inventario de Ansiedad de Speilberger´s y el Perfil de Estados de Ánimo (POMS). En I, las mujeres que informaron de aumentos significativos de ansiedad y alteración del estado del ánimo, los leucocitos expresaron menos AP-1 y NF-kappa B, mientras que en II, en que disminuyó la ansiedad y mejoró el estado de ánimo, aumentó la expresión de

ambos factores de transcripción. Los autores sugieren que el estrés psicológico puede mediar la inmunosupresión alterando la expresión de los factores de transcripción AP1 y NF-kappa B.

La implicación y los efectos de los glucocorticoides sobre el sistema genético de las células se explican por la existencia de receptores en el citoplasma de las células que unen glucocorticoides; estos receptores interaccionan con el ADN induciendo cambios en la conformación del mismo. Así pueden intervenir los glucocorticoides en los mecanismos de síntesis, procesamiento, secreción... de proteínas así como en el crecimiento, división y diferenciación celular, e incluso en la apoptosis (muerte celular programada).

Un estudio de Davidson, RJ et al. (1999) pone de relieve que diferencias individuales en la asimetría de la activación prefrontal están relacionadas con el número y actividad de las células NK. Así, los sujetos en los que se determinó electrofisiológicamente una mayor activación relativa prefrontal derecha mostraban, en condiciones basales, menor actividad de las células NK, y, durante un período estresante, menores niveles y actividad de dichas células (los sujetos con estas características de activación prefrontal informan de mayor disposición al afecto negativo y reaccionan con mayor intensidad a los desafíos emocionales negativos que las personas con mayor activación relativa prefrontal izquierda). Los sujetos con mayor activación prefrontal izquierda mostraron mayor actividad de las células NK antes y después de visionar una película de carácter positivo.

2. Relación sistema inmune-sistema nervioso

Por parte del sistema inmune, los elementos participantes en la relación sistema inmune-sistema nervioso son, fundamentalmente, las citocinas, en particular la IL-1, la IL-6 y el TNF-α, liberadas por las células inmunes durante el proceso de activación inmune y que pueden actuar sobre, y afectar a, la función del sistema nervioso (Figura 13.3).

Dichas citocinas pueden afectar áreas determinadas del cerebro, como el núcleo preóptico del hipotálamo, a cuyo nivel la barrera hematoencefálica es más débil y permite el paso de distintas citocinas, las cuales se unirían a receptores específicos presentes en dichas áreas con la misión de trasmitir información al SNC.

Curiosamente la IL-1 estimula la liberación de CRH por lo que, a través de la vía ACTH-cortisol, quedaría establecido un circuito de retroalimentación negativa, de forma que el cortisol reduciría los niveles de IL-1 además de deprimir la respuesta inmune.

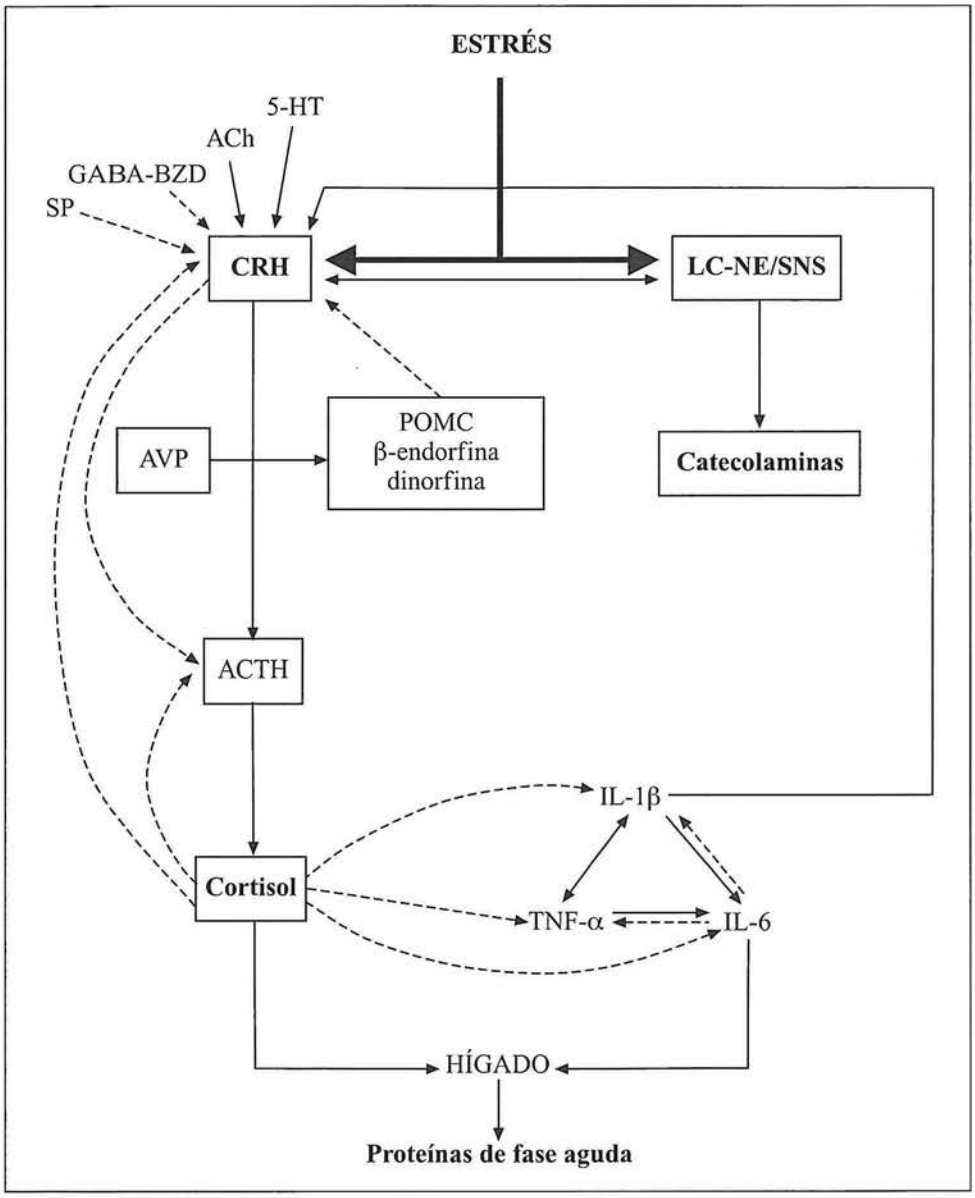


FIGURA 13.3. Representación gráfica de las relaciones entre el sistema de estrés y las citocinas. El TNF-α, la IL-1 y la IL-6 son importantes activadores del sistema de estrés mientras que los glucocorticoides inhiben la producción de las tres citocinas. 5-HT = serotonina; SP = sustancia P. Ach = acetilcolina. AVP = arginina-vasopresina. Las flechas con trazado intermitente indican inhibición; las flechas con línea continua indican estimulación (Modificado de O'Connor, TM et al., 2000).

Estrés y función inmune

Estudios que analizan los efectos del estrés sobre el sistema inmune

Diversos estudios han analizado la influencia del estrés sobre el sistema inmune. Unos se basan en el comportamiento del sistema inmune ante determinadas afecciones víricas; otros han investigado la relación entre factores psicosociales y sistema inmune y, finalmente, otros han analizado las alteraciones inmunológicas ante determinadas afecciones psiquiátricas.

1. Estrés, afecciones víricas y sistema inmune

Un hecho ya conocido es que determinadas afecciones víricas, como catarros de las vías respiratorias altas, afecciones dérmicas por herpes virus, etc., en muchos casos, pueden ser relacionadas con experiencias de estrés. Así, algunos estudios de inoculación del virus del catarro común han mostrado que los eventos de vida estresantes crónicos severos (de un mes o más de duración), en concreto situaciones de desempleo y dificultades interpersonales con familiares y amigos, se asocian con un aumento sustancial del riesgo de enfermedad, en tanto que los sucesos estresantes agudos severos (inferiores a un mes de duración) no se relacionan con el desarrollo de catarro. También se ha informado que una mayor o menor susceptibilidad al catarro común, tras la aplicación de gotas nasales conteniendo rinovirus, está relacionada con una mayor o menor variedad de vínculos sociales, de forma que los que presentan mayor amplitud de vínculos sociales (familiares, amigos, compañeros de trabajo, etc.) son menos susceptibles al catarro común e incluso, en caso de infección, la mucosidad es menor y el aclaramiento del sistema ciliar se muestra más efectivo.

En el caso del herpes simple sabemos que tras la infección inicial el virus permanece latente en las neuronas del individuo afectado, siendo posible su reactivación por procesos tan diversos como fiebre, cambios hormonales y situaciones de estrés, tanto físico como emocional. Aunque existen resultados discordantes, diversos estudios muestran que el estrés percibido subjetivamente hace a la persona más vulnerable a la recurrencia del HSV.

En estudios realizados con distintos virus (herpes simple, de Epstein-Barr, de la influenza, citomegalovirus, rinovirus y HIV-1) se ha encontrado, en situaciones de estrés y con la excepción del HIV-1, un aumento de anticuerpos a los mismos, siendo interpretado esto como la consecuencia de un control deficitario por parte del sistema inmune celular sobre el virus. El nivel de anticuerpos es un reflejo

indirecto de la competencia del sistema celular ya que cuando los virus se mantienen "secuestrados", por así decir, y por tanto, en forma latente, los niveles de anticuerpo no se modifican; por el contrario, cuando el virus escapa como consecuencia de un fallo del sistema celular, se produce un incremento de anticuerpos. En definitiva, existiría una inhibición inmune celular.

Otros estudios que han investigado la respuesta proliferativa de las células T memoria a varios polipéptidos del virus de Epstein Barr (VEB) (Glaser, R et al., 1993), han mostrado que la respuesta proliferativa a 5 de 6 polipéptidos del VEB está significativamente disminuida durante el estrés que suponen los exámenes académicos. Otros autores (Lee, DJ et al., 1992), sin embargo, que estudiaron la relación entre estrés, función inmune y enfermedad viral en 96 cadetes de la Fuerza Aérea de los EEUU, encontraron una significativa disminución *in vitro* de la transformación linfocítica inducida por PHA, pero sin evidencias de serología de reactivación de VEB. Los autores concluyen que la reducción *in vitro* de la capacidad de respuesta inmune durante un estrés moderado no conduce necesariamente a un riesgo aumentado de infección y/o reactivación de VEB en individuos normales.

Glaser, R (1999) investigó, en cadetes de la Academia Militar de West Point (EEUU), los efectos sobre la reactivación de diversos herpesvirus latentes, de dos tipos de estrés: el que conlleva el entrenamiento básico conocido como "Entrenamiento Básico del Cadete" (CBT) y el estrés de los exámenes finales. Se obtuvieron muestras de sangre, antes y después de un período de 6 semanas de CBT y antes de y durante los exámenes finales, para determinar los títulos de anticuerpos del VHS-1, VEB y VHS-6. Los anticuerpos IgG del antígeno de la cápside del EBV (ACV) no experimentaron alteraciones en las muestras de sangre obtenidas antes e inmediatamente después del CBT; sin embargo, en las muestras obtenidas durante la semana de exámenes, los títulos de anticuerpos del VEB fueron significativamente más altos que en el período basal previo al examen y que los títulos de anticuerpos antes/después del CBT. Ninguna de las muestras fue positiva para anticuerpos IgM de ACV del EBV, indicando que los cambios de los títulos de anticuerpos no estaban asociados con infección reciente. Los títulos para VSH-1 o VSH-6 en similares períodos de tiempo, incluyendo la semana de exámenes, no se modificó. Así pues, el estrés académico, pero no el estrés del CBT, produjo reactivación del virus latente del VEB, sin afectación de los virus HSV-1 y HSV-6. Este estudio también sugiere un posible efecto diferencial de diversos tipos de estrés en la reactivación de virus latentes. De hecho estudios experimentales previos (Padgett, DA et al., 1998) han puesto de manifiesto que la ruptura de la jerarquía social en colonias de ratones, que aumenta la agresión entre los miembros (estrés social), origina reactivación del VSH-1 latente en un grado superior al 40%, mientras que el estrés de refrenamiento no activa el virus latente.

Ya se ha indicado anteriormente que el cortisol es una hormona de estrés con acción inmunosupresora celular. Por ello se ha pensado la posibilidad de que los glucocorticoides pudieran estar involucrados en la inducción de virus latentes, como sugieren estudios experimentales. En este sentido estudios *in vitro* han puesto de manifiesto que los glucocorticoides pueden activar el virus latente de Epstein Barr. Glaser, R et al. (1994), llevaron a cabo un estudio con 45 estudiantes de medicina del sexo masculino. Se obtuvieron muestras de sangre para determinar los anticuerpos al ACV, 3-4 semanas antes de los exámenes y durante los mismos. La titulación de ACV estaba aumentada pero no se encontró ninguna alteración significativa en el cortisol. Los autores especulan con la posibilidad de que otros neuropéptidos u hormonas estén involucrados en la inducción del VEB latente. El mismo autor ha mostrado posteriormente (1995) que el genoma del VEB puede reactivarse en linfoblastos con el virus en estado latente con hidrocortisona, dexametasona y otras hormonas del eje HPA como CRH y ACTH. La adrenalina y noradrenalina carecerían de este efecto. La somatostatina también puede aumentar la replicación de algunas cepas del VEB en células sobreinfectadas. Los autores sugieren que múltiples interacciones endocrinas pueden estar involucradas en la reactivación/replicación del VEB latente inducida por estrés.

En resumen, la mayoría de los estudios han puesto de manifiesto una clara relación entre estrés y patogenicidad vírica demostrando que se afecta tanto la inmunidad celular como la humoral.

No hay que olvidar, sin embargo, otros factores que pueden aumentar la vulnerabilidad a las enfermedades víricas, como son los factores genéticos.

2. *Factores psicosociales y sistema inmune*

Son numerosos los estudios que analizan la influencia de factores psicosociales sobre el sistema inmune y que quedan resumidos a continuación:

- Con viudas/viudos: seguramente los primeros estudios sobre la posible repercusión del estrés sobre la función inmune se realizó con viudas, que pusieron de manifiesto la reducción de la actividad mitógena de los linfocitos T y de la actividad de las células NK. Bartrop, RW et al. (1977) demuestran por primera vez en viudos que el estrés severo puede producir alteraciones mensurables de la función inmune (disminución de la respuesta a fitohemaglutinina y concanavalina A) no causada por alteraciones hormonales; Irwin, M et al. (1987), en un estudio con viudas, ponen de manifiesto que la disminución de la actividad de las células NK está relacionada con la depresión por la muerte del marido; además muestran que las mujeres con aflicción y síntomas depresivos presentan también

otras alteraciones como disminución de células T supresorascitotóxicas y aumento de la proporción células Th/células T supresoras citotaxicas. Estudios equiparables en este contexto son los realizados con *gays* HIV positivos cuya pareja había fallecido, si bien hay que tener en cuenta que en estos casos se parte de alteraciones inmunológicas ya establecidas: Kemeny, ME en dos estudios distintos con hombres *gays,* muestra, en un grupo de cuarenta y cinco, la disminución de la respuesta proliferativa a fitohemaglutinina (Kemeny, ME et al., 1994) y, en otro grupo con 85 *gays*, la disminución de las células T CD4, incluso dos años después de la pérdida, que relacionó con algunos aspectos relacionados con la depresión, como los autorreproches (Kemeny, ME & Dean, L., 1995). Goodkin, K et al. (1996) muestran una disminución de la citotoxicidad de las células NK y de la respuesta de los linfocitos T a la fitohemaglutinina.

• Con estudiantes en el momento de un examen y que han aportado diversa información, dependiendo del autor, pero que, en líneas generales, son consistentes con los siguientes resultados: aumento transitorio del número de linfocitos B y T, disminución de la síntesis de anticuerpos [algunos autores han consignado la disminución de IgA secretada - IgAs (Jemmot, JBI et al., 1988; Deinzer, R et al., 2000. Este último pone de manifiesto, en un estudio con estudiantes de medicina, que la disminución de IgAs tras un examen académico importante se prolongó hasta 14 días después) si bien otros autores como Sarid, O et al. (2001) informan de incrementos significativos de IgA salival en estudiantes del sexo femenino durante la realización de exámenes académicos importantes], disminución de la reactividad mitogénica, disminución del porcentaje de células supresoras y totales, disminución de la actividad NK y aumento de anticuerpos a virus herpes simple, de Epstein Barr y citomegalovirus y alteraciones en el factor migración/inhibición de leucocitos. Paik, IH et al. (2000) analizaron en 42 estudiantes universitarios la influencia del estrés de un examen académico sobre la producción de macrófagos, células Th1 y citocinas derivadas de células Th2. El estrés produjo un aumento significativo de IL-1β, IL-6 e IL-10 y disminución de IFN-γ. Según los autores, el estrés académico puede aumentar la actividad de los macrófagos y la inmunidad humoral mediada por células Th2 y disminuir la inmunidad celular mediada por células Th1. A semejantes conclusiones llegó un estudio de Marshall, GD et al. (1998) con 16 estudiantes de medicina en que constataron 48 horas después de los exámenes la disminución de IFN-γ y el incremento de IL-10 con una reducción de la proporción IFN-γ/IL-10. Para los autores, el cambio de equilibrio entre citocinas tipo 1/citocinas tipo 2 producen una desregulación inmune más que una inmunosupresión global y podría explicar, al menos parcialmente, el aumento de incidencia de procesos mediados por células Th-2

como el aumento de infecciones virales y la expresión de virus latentes, reacciones alérgicas/asmáticas y enfermedades autoinmunes.

• Con atletas: a) en corredores de fondo, disminución de la reactividad mitógena; b) en el ejercicio de recorrido a pie, sin modificación de las funciones linfocitarias.

• Con divorciados/as: en estudios realizados con mujeres separadas o divorciadas se ha comprobado una función inmune más pobre que en las casadas, en cinco de seis variables inmunológicas estudiadas; entre ellas, figura la disminución de la respuesta a PHA, el aumento del título de anticuerpos EBV y la disminución de células T colaboradoras y células NK (Kiecolt-Glaser, JK et al., 1987). En hombres en similares circunstancias se han encontrado, respecto de un grupo de casados, títulos de anticuerpos más altos frente a diversos virus como el herpes simple, el citomegalovirus y el virus de Epstein-Barr (Kiecolt-Glaser, JK et al., 1988).

• Con casados con problemas conyugales: aumento del título de EBV y disminución de la respuesta a mitógenos. Estudios de laboratorio llevados a cabo con matrimonios ponen de manifiesto la relación entre las relaciones personales en el matrimonio y el sistema inmune. En un estudio con matrimonios recién casados que fueron invitados a sostener una discusión durante 30 minutos acerca de los problemas matrimoniales, Kiecolt-Glaser, JK et al. (1993) pusieron de manifiesto diversas alteraciones inmunes que estaban en relación con la conducta expresada durante la discusión, de tal forma que en los que presentaban una conducta más negativa u hostil, y respecto a aquellos de conducta menos negativa y hostil, eran evidentes una mayor reducción de la capacidad de lisis de las células NK, menor respuesta blastogénica a dos mitógenos y de la respuesta linfoproliferativa a un anticuerpo monoclonal al receptor T3, así como mayor título de anticuerpos frente al EBV latente; otra alteración hallada fue mayor incremento de linfocitos T totales y de linfocitos Th. Estos cambios inmunes negativos fueron más acusados en las mujeres. Investigaciones posteriores de los mismos autores realizadas con matrimonios de edad avanzada, muestran similares resultados: el conflicto matrimonial, manifestado por conductas negativas y baja satisfacción en el matrimonio, tenía su manifestación inmune expresada como menor respuesta linfocitaria a mitógenos y mayor título de anticuerpos a EBV (Kiecolt-Glaser, JK et al., 1997).

• Con personas al cuidado de enfermos de Alzheimer, que tienen un alto riesgo de depresión, por el cansancio físico y emocional, con deterioro de la función inmune. Se ha comprobado en los mismos: aumento del título de anticuerpos a EBV (virus de Epstein-Barr), reducción del porcentaje de linfocitos T totales y

células colaboradoras y disminución en la proporción de células T colaboradoras/supresoras (Kiecolt-Glaser, JK et al., 1987). Estudios posteriores de este grupo han evidenciado una respuesta deteriorada de los linfocitos a mitógenos (Kiecolt-Glaser, JK et al., 1991), deficiente respuesta de la IL-1 a la estimulación con LPS (Kiecolt-Glaser JK et al., 1995). Glaser R et al. (2001) sugieren un cambio de respuesta de Th1 a Th2 asociado con el estrés crónico de los cuidadores de Alzheimer (recordemos que las células T se dividen funcionalmente en dos subpoblaciones: Th1 y Th2 con un patrón típico de expresión de citocinas y que están involucradas en distintas funciones efectoras de la respuesta inmune). Otros investigadores informan de menor producción de Il-2 y una respuesta deficitaria a los linfocitos al mitógeno PHA (Bauer, ME et al., 2000). Una interesante investigación de Esterlina, BA et al. (1996) muestra que determinados cambios inmunes, como la capacidad disminuida de las células NK para responder *in vitro* a determinadas citocinas recombinantes (rIFN-γ y rIL-2) se mantenían en los cuidadores de pacientes demenciados incluso tres años después de la muerte del enfermo. Algunos autores (Mills, PJ et al., 1997) sugieren que las alteraciones del sistema inmune en los cuidadores podrían estar en relación con un aumento de la sensibilidad de los receptores adrenérgicos β_2 de los linfocitos.

- Con desempleados: se ha visto disminución de las respuestas linfocitarias a PHA y PPD.

- En situaciones catastróficas. Los desastres naturales, especialmente los terremotos, han sido objeto de numerosos estudios para analizar las repercusiones sobre diversos sistemas orgánicos como el cardiovascular o el inmune. El primero es objeto de análisis en otro capítulo (ver Capítulo 14). Sobre el sistema inmune se han descrito niveles elevados de linfocitos CD4+, CD3+ y CD19+ con respuesta disminuida de los linfocitos a PHA tras el terremoto de Northridge (Solomon, GF et al., 1997). Bajos niveles de células NK han sido descritas con motivo del terremoto de Hanshin-Awaji (Inoue-Sakurai, C et al., 2000) y del huracán Andrew (Iroson, G et al., 1997) si bien en el contexto de un cuadro de síndrome de estrés post-traumático (PTSD). Kawamura, N et al. (2001) informan de supresión de la inmunidad celular en pacientes con PTSD.

3. *Afecciones psiquiátricas*

- Estudios realizados con voluntarios sanos en que se analizaron, a lo largo de un año: 1) actividad de las células NK y 2) los sucesos estresantes acaecidos a lo largo de dicho período de tiempo consignando la existencia, o no, de

manifestaciones psiquiátricas sintomáticas relacionadas con los sucesos estresantes, han puesto de manifiesto que la actividad de las células NK dependía de la existencia, o no, de síntomas psíquicos; así, dicha actividad era alta en los que presentaban múltiples sucesos desfavorables pero carecían de manifestaciones de ansiedad y/o depresión; en cambio, la actividad estaba muy disminuida en los que presentaban manifestaciones de tipo psíquico.

- En pacientes con trastornos psiquiátricos, por ejemplo en la depresión, se ha podido comprobar una disminución de linfocitos T y B, de la respuesta a mitógenos, de la actividad de las células NK y de la actividad fagocitaria.

- Con personas que padecen fobias: durante la exposición al estresor se ha encontrado que aumenta la cifra total de linfocitos y de determinados subconjuntos de linfocitos. Estos datos son concordantes con el aumento que experimentan las catecolaminas, inducido por el sentimiento de temor, que es el principal estímulo que origina la fobia en dichas personas.

Otros estudios de aplicación de tareas estresantes en el laboratorio (Goebel, MU & Mills, PJ., 2000) analizan los efectos sobre la expresión y densidad de las moléculas de adhesión de los leucocitos. Cuarenta y cinco voluntarios sanos fueron sometidos a una tarea de hablar en público durante 15 minutos y a una prueba ergométrica durante un período de tiempo similar, evaluándose sus efectos sobre la L-selectina, LFA-1 e ICAM-1 en monocitos, granulocitos y linfocitos. En general, ambos estresores produjeron un incremento en el número de leucocitos circulantes y subconjuntos de linfocitos. El ejercicio físico disminuyó la densidad de L-selectina en los linfocitos; los dos estresores aumentaron la densidad de LAF-1 en los linfocitos, pero no se alteró en monocitos y granulocitos; y, finalmente, la densidad de ICAM-1 no resultó afectada por el ejercicio o la tarea estresante pero sí se incrementó el número de linfocitos, monocitos y granulocitos que expresaban ICAM-1. Es decir, estos datos son indicativos de que tanto un estrés psicológico como uno físico tienen efectos significativos en la expresión celular de moléculas de adhesión en los leucocitos circulantes. Los autores resaltan este hallazgo partiendo del hecho del importante papel que juegan las moléculas de adhesión de las células circulantes en la inflamación.

En resumen, en muchos estudios realizados con humanos se comprueba una constante afectación del sistema inmune celular en situaciones de estrés.

Como factores causales de la depresión de la inmunidad celular hay que citar tanto al propio eje HPA como al sistema nervioso simpático que, según vimos anteriormente, influyen de forma negativa sobre el sistema inmune.

Ahora bien, según se ha podido constatar experimentalmente, el estrés no siempre da lugar a alteraciones de la función inmune. Es más, los efectos del estrés sobre la inmunidad dependen del momento en el que se aplique el estresor con respecto al transcurso de la respuesta inmune. Asimismo, se ha comprobado que los linfocitos reaccionan al estrés según su ubicación en los órganos linfáticos: en ratas Lewis la descarga eléctrica tiene efectos inmunosupresores sólo en los linfocitos del bazo y linfocitos circulantes, pero no en los ganglios linfáticos.

Efecto dual del estrés sobre la función inmune

Actualmente existen evidencias, tanto en humanos como por experimentación animal, de que el estrés psicológico puede suprimir o reforzar funciones inmunes, dependiendo de la naturaleza del estresor y de las variables inmunes que se consideren.

A. El estrés como inmunosupresor

Dos formas de estrés que han mostrado efecto inmunosupresor son el estrés académico y el estrés de los cuidadores del cónyuge demenciado que han sido tratados anteriormente. Los efectos inmunosupresores del estrés se pueden atribuir a los glucocorticoides y a las catecolaminas. Cabe la posibilidad, sustentada por algunos estudios experimentales, de que la producción de citocinas polarizada hacia un patrón Th2 sea el fenómeno que subyace en algunos efectos inmunosupresores del estrés. Datos de un estudio llevado a cabo por Nagabhushan, M et al. (2001) con mujeres en espera de realización de una biopsia de mama y que mostraban aumentos significativos de ansiedad y alteraciones del humor (valorados por el Inventario de Ansiedad de Speilberger´s – STAI y el Perfil de Estados de Humor – POMS, respectivamente) ponen de manifiesto que, en dicha situación, era patente la disminución de la expresión de los factores de transcripción AP-1 y NF-kappa B en los linfocitos de sangre periférica, alteración que revertía al cabo de 7-10 días de conocer los resultados de la biopsia, circunstancia que produjo una significativa reducción de la ansiedad y mejoría del estado afectivo. Aceptando una correlación entre incremento de estrés psicológico e inmunodepresión, los autores sugieren que el estrés psicológico puede mediar la inmunosupresión alterando la expresión de los factores de transcripción, AP-1 y NF-kappa B.

B. El estrés como inmunoactivador

Diversos estudios demuestran un incremento de los procesos inflamatorios o de los niveles de citocinas pro-inflamatorias asociadas al estrés. Así, Deinzer, R et al.

(1999) ponen de manifiesto que el estrés académico puede inducir, entre otras alteraciones, un incremento de los niveles de Il-1 periodontal. En un estudio con 38 estudiantes de medicina, Maes, M et al. (1998) investigaron la posibilidad de que el estrés psicológico pudiera afectar a la producción de citocinas proinflamatorias e inmunorreguladoras unas semanas antes, el día siguiente y unas semanas después de un examen académico. El estrés psicológico aumentó significativamente la producción de TNF-α, IL-6, IL-1Ra (antagonista del receptor IL-1), IFN-γ e IL-10. Los estudiantes con alta percepción de estrés durante la situación estresante tenían una producción significativamente más alta de TNF-α, IL-6, IL-1Ra e IFN-γ que los estudiantes con baja percepción de estrés y los que puntuaron alto en ansiedad mostraron una producción significativamente más alta de IFN-γ y más baja de citocinas inmunorreguladoras negativas (IL-10 e IL-4) que los estudiantes sin ansiedad. Estos hallazgos sugieren que, en humanos, cambios en la producción de citocinas proinflamatorias (TNF-α, IL-6 e IFN-γ) y citocinas inmunorreguladoras negativas (IL-10 e IL-4) participan en las respuestas homeostáticas a estrés psicológico y que la ansiedad inducida por estrés se relaciona con una respuesta tipo Th1. Otro estudio de Maes, M et al. (2000) pone de manifiesto que los niveles de ácidos grasos poliinsaturados (*omega-3* y *omega-6*) son indicadores de la respuesta de las citocinas proinflamatorias al estrés psicológico de tal forma que la disminución de los niveles de ácidos grasos *omega-3* o el aumento de la proporción *omega-6/omega-3* relacionan con niveles incrementados de TNF-α e IFN-γ. Modelos experimentales de estrés animal (mediante la aplicación de un choque eléctrico sólo o tras someter al animal a un sonido o a inmovilización) han evidenciado un incremento de IL-6. Steptoe, A et al. (2001) en un estudio con 12 sujetos expuestos a tareas estresantes de laboratorio ponen de manifiesto que las citocinas inflamatorias (IL-6 e IL-1Ra) responden al estrés mental con un incremento retardado, encontrando una correlación positiva entre la magnitud de la presión arterial y la concentración de Il-6 a los 45 minutos de terminar la tarea y de la IL-1Ra a las 2 horas, sugiriendo que las diferencias individuales en las respuestas de las citocinas están asociadas a la reactividad simpática.

La sustancia P (SP), péptido neurotransmisor del SNS, ha sido implicada en la respuesta proinflamatoria del estrés. Así, Zhu, GF et al. (1996) muestran que un estrés de inmersión en agua fría induce un aumento de producción de IL-6 por los macrófagos peritoneales en respuesta a LPS que es paralelo al aumento de SP en el fluido peritoneal, efecto que resultó bloqueado al destruir con capsaicina las fibras nerviosas liberadoras de este péptido. Por otra parte, se sabe que la inervación peptidérgica es precisa para que tenga lugar la inflamación local en la artritis reumatoide.

En el modelo de aborto por estrés en ratones (inducido por un sonido intenso de 24 horas de duración que se aplica a hembras recién preñadas) han sido

implicados la SP, la IL-1 y el TNF (citocinas pro-inflamatorias): el aborto por estrés requiere la presencia de SP proveniente de fibras nerviosas uterinas, como ha quedado demostrado mediante el uso de antagonistas específicos y destruyendo las fibras nerviosas con capsaicina. Para que tenga lugar el aborto son precisas, asimismo, la IL-1 y el TNF, ya que cuando son bloqueadas disminuye significativamente el efecto abortivo del estrés. Se especula con la posibilidad de que los macrófagos locales produzcan estas citocinas estimuladas por la SP. Posiblemente los linfocitos CD8+ estén involucrados en la protección normal contra el aborto ya que su eliminación aumenta la reabsorción de embriones de igual manera que lo hace el estrés.

El estrés también puede inducir aumento de la inmunidad celular. Se ha demostrado que el estrés agudo induce una rápida y reversible redistribución de los leucocitos sanguíneos a otros compartimentos dentro del organismo, cambios que son mediados por las hormonas suprarrenales de estrés. La piel es uno de los órganos diana de la redistribución leucocitaria inducida por estrés, lo que sugiere que el órgano cutáneo pudiera ser uno de los elementos a través del cual el estrés agudo puede reforzar la función inmune celular. Esta hipótesis fue probada estudiando los efectos del estrés agudo sobre la hipersensibilidad cutánea de tipo retardado (DTH), enfermedad en la que las respuestas antígeno-específicas son mediadas por células inmunes de forma que, dependiendo del antígeno involucrado, la función inmune será beneficiosa (resistencia a virus, bacterias u hongos) o dañina (dermatitis alérgica, autoinmunidad). En ratas, la administración de un estrés agudo, inmediatamente antes de un antígeno, realza significativamente la respuesta cutánea de DTH. En contraste con el estrés agudo, el crónico suprime la hipersensibilidad cutánea retardada. Estos resultados demuestran la relación bidireccional entre estrés y función inmune, que el estrés agudo puede reforzar, en tanto que el estrés crónico puede suprimir una importante clase de respuestas inmunes *in vivo*, y que las alteraciones inducidas por estrés en la redistribución de linfocitos dentro del organismo puede tener un papel importante en la mediación de estos efectos bidireccionales del estrés en la inmunidad celular.

Resumiendo, el estrés puede deprimir la función inmune, lo que se traduce por un incremento de la susceptibilidad, en especial a diferentes enfermedades infecciosas víricas, no estando tan clara su asociación con otros tipos de infecciones. Sin embargo, la redistribución leucocitaria por estrés también puede realzar la inmunidad celular, lo que puede tener su importancia en afecciones como la dermatitis alérgica de contacto o en la respuesta inmune mediada por células.

El estrés psicológico puede alterar la función inmune por varios mecanismos:

1. A través de la inervación directa del tejido linfático por el SNC.

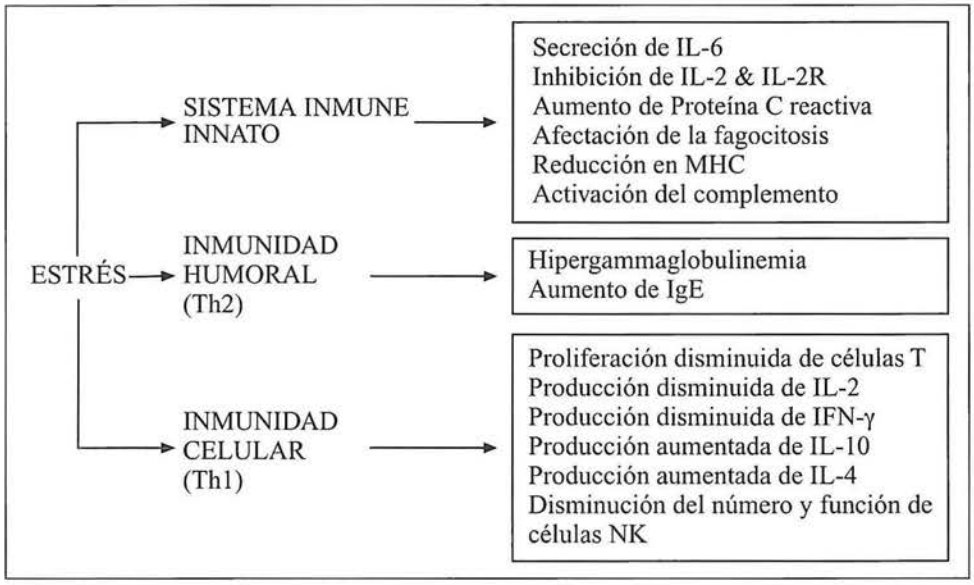


FIGURA 13.4. Resumen de los efectos del estrés sobre los sistemas inmunes innato o inespecífico y específico (humoral y celular).

2. A través de la liberación de hormonas como adrenalina, noradrenalina, cortisol, prolactina, hormona del crecimiento y péptidos cerebrales como melatonina, endorfinas y encefalinas, que se unen a células inmunológicamente activas y alteran sus funciones.

3. A través de cambios conductuales que a menudo tienen lugar como respuesta al estrés. El esfuerzo requerido para manejar las demandas de las experiencias estresantes puede llevar a las personas a adoptar conductas de riesgo como la ingesta de alcohol y el consumo de cigarrillos, cambios en el patrón de sueño, menor ejercicio físico, deterioro de la dieta y disminución de la adhesión a los tratamientos médicos (Cohen, S; Rabin, BS. 1998).

Dos importantes determinantes de la respuesta fisiológica al estrés como son: la ausencia de control del estresor y el esfuerzo mental requerido como *coping*, parecen tener efectos diferenciales sobre la función inmune. Peters, ML et al. (1999) llevaron a cabo, en este sentido, un estudio experimental con el fin de identificar la contribución específica de ambas variables en la respuesta del sistema inmune. El esfuerzo mental aplicado tuvo un efecto inmediato y transitorio de incremento del número de células CD8 y CD16+ y de las células NK, efecto posiblemente mediado por el SNS; la falta de control sobre el agente estresante disminuyó la producción de IL-6 entre 15-30 minutos después de la aplicación del

estresor. Otros autores (Pariante, CM et al., 1997), estudiando el impacto del estrés psicológico crónico (cuidadores de personas impedidas) sobre el sistema inmune confirman el relevante papel de la edad y la severidad del estrés como moduladores de la respuesta inmune. Los cuidadores mostraron, respecto del grupo de control: a) un porcentaje más bajo de células T, más alto de Tc/s y más bajo de la proporción Th/Ts; b) inferior número de células T, de células Th y del título de anticuerpos a CMV en los de mayor edad; y c) la severidad del estrés en los cuidadores correlacionó positivamente con las células Ts/c y negativamente con la proporción Th/Ts.

Modelos de relación entre el estrés y el sistema inmune

La naturaleza de la relación entre estrés y sistema inmune se ha modificado a lo largo del tiempo. Un modelo inicial propiciado por Selye (1975) contempla que el estrés es ampliamente inmunosupresor. Estudios con humanos apoyan este modelo al señalar que el estrés crónico se acompaña de disminución de la citotoxicidad de las células NK, de supresión de la respuesta proliferativa de los linfocitos y atenuación de la respuesta humoral a la inmunización. Estas alteraciones se hicieron responsables de la elevada incidencia de enfermedades infecciosas y neoplásicas encontradas en los individuos crónicamente estresados.

Otro modelo procede de los estudios llevados a cabo por Dhabhar, FE y McEwen, BS (1997, 2001) con ratones, que muestran que en el estrés agudo las células T se redistribuyen selectivamente en la piel para contribuir a realzar la respuesta inmune; por el contrario, durante el estrés crónico las células T eran desviadas de la piel con disminución de la respuesta inmune de la misma.

Surge de esta manera un modelo bifásico según el cual el estrés agudo refuerza la respuesta inmune y el estrés crónico la suprime. Sin embargo, estos modelos no explican determinados hallazgos que relacionan estrés crónico con enfermedades asociadas a una inmunidad inadecuada (infecciones y neoplasias) y enfermedades asociadas a una excesiva actividad inmune (enfermedades alérgicas y autoinmunes). Para resolver esta paradoja, algunos investigadores han optado por enfocar el problema respecto a cómo el estrés crónico puede cambiar el equilibrio de la respuesta inmune. El modelo más conocido supone que el estrés crónico provoca de forma simultánea un realce y una supresión de la respuesta inmune alterando el patrón de secreción de citocinas (Marshall, GD el al., 1998). Las citocinas Th1 que activan la inmunidad celular para proporcionar defensas contra muchos tipos de infecciones y algunas enfermedades neoplásicas, se suprimen. Esta supresión tiene efectos permisivos en la producción de citocinas Th2 que activan la inmunidad humoral y exacerban procesos alérgicos y diversos tipos de enfermedades

autoinmunes. Este cambio puede producirse a través de las hormonas de estrés como el cortisol. El cambio de Th1 a Th2 modifica el balance de la respuesta inmune sin cambiar necesariamente el nivel global de activación o función dentro del sistema. Porque una disminución de la respuesta inmune celular mediada por Th1 parece aumentar la vulnerabilidad a enfermedades infecciosas o neoplásicas y un realce o refuerzo de la respuesta inmune humoral mediada por Th2 puede aumentar la vulnerabilidad a enfermedades alérgicas y autoinmunes. Este modelo de cambio de citocinas puede reconciliar también el patrón de cambio inmune relacionado con el estrés con patrones de enfermedad relacionadas con el mismo.

No obstante, surge la siguiente pregunta: ¿quién es vulnerable a las modificaciones inmunes inducidas por estrés? Aunque la evidencia directa de que la inmunosupresión relacionada con el estrés puede aumentar la vulnerabilidad a la enfermedad en animales, en humanos sanos la evidencia o no existe o es muy pequeña. Incluso grandes cambios inmunes inducidos por estrés pueden tener consecuencias clínicas pequeñas debido a la superfluidad de los componentes del sistema inmune o a que los mismos no persisten lo suficiente para reforzar la susceptibilidad a la enfermedad. Es decir, el sistema inmune es muy flexible y es capaz de experimentar cambios sustanciales sin comprometer por otra parte al huésped sano. No obstante, existen dos factores que pueden comprometer la flexibilidad del sistema inmune: la edad y la enfermedad. El sistema inmune envejece a la par que el resto del organismo. El envejecimiento, más que una disminución de la respuesta inmune, origina una disfunción del sistema inmune, siendo los linfocitos T los más afectados debido a que a partir de los 60 años el timo se ha transformado completamente en grasa y, por tanto, la población de linfocitos que tengamos en ese momento será la encargada de situarse al frente de nuestro sistema inmune. Los cambios en el sistema inmune propios del envejecimiento pueden contribuir a un incremento de la mortalidad (Christou, NV et al., 1989; Wayne, SJ et al., 1995). La capacidad disminuida del sistema inmune para responder a los estímulos es un indicador de su pérdida de flexibilidad. *[Los cambios más relacionados con el proceso del envejecimiento son: A) Inmunidad celular: a) incremento de linfocitos T HLA-DR+, de linfocitos T inmaduros (CD2+CD3–) y de linfocitos T de memoria (CD45RO); b) descenso de los linfocitos vírgenes (CD45RA), manteniéndose prácticamente normales los linfocitos CD4+ con leve disminución de los CD8+; c) disminución de la hipersensibilidad dérmica retardada, de la respuesta citotóxica y en la capacidad de los linfocitos T para ayudar a los linfocitos B a producir anticuerpos; estas tres situaciones están relacionadas con la disminución de la secreción de IL-2 y de la respuesta de los linfocitos a la misma; d) disminución de la respuesta in vitro a mitógenos como la fitohemaglutinina y Con A; e) disminución de la expresión de la molécula CD28 en las poblaciones linfocitarias (la proteína CD28 es un coestimulante de la unión del receptor TCR de la superficie del linfocito con el complejo antígeno-MHC presente*

en la superficie de la célula presentadora de antígeno). B) Inmunidad humoral: a) disminución de la respuesta a antígenos específicos, lo que explica la menor respuesta a las vacunas; b) aumento de autoanticuerpo].

La pérdida de autorregulación también es característica de los estados de enfermedad. En la enfermedad autoinmune, por ejemplo, el sistema inmune trata al propio tejido como un invasor, atacándole y originando patología como la esclerosis en placas, la artritis reumatoide, la enfermedad de Crohn y el lupus eritematoso. También pueden ser exageradas reacciones inmunes y patológicas como el asma que hacen pensar en una pérdida de autorregulación. Finalmente, la infección HIV incapacita progresivamente las células Th con la consecuente disminución de la regulación que normalmente proporcionan estas células. Aunque cada una de estas enfermedades tiene consecuencias clínicas distintas, el cambio de un sistema inmune equilibrado y flexible a otro desequilibrado e inflexible hace pensar en un aumento de la vulnerabilidad a la desregulación del sistema inmune relacionado con el estrés; además, la desregulación en presencia de enfermedad puede tener consecuencias clínicas.

Estrés y células NK

Ya hemos visto las características de las células NK al tratar de las generalidades del sistema inmune.

Una primera idea a consignar es que las células NK son muy influenciables por diversos factores estresantes.

El estrés agudo incrementa las células NK, efecto mediado por el aumento de adrenalina y noradrenalina. El paradigma de este hecho lo tenemos en el ejercicio físico: cuando éste es moderado se incrementan el número y la actividad funcional de las células NK; un ejercicio severo puede incrementar el número de células NK durante la realización del mismo pero posteriormente disminuye, lo que hace a esa persona más vulnerable. Por esta razón, los médicos recomiendan la realización regular de ejercicio moderado ya que, entre otros efectos positivos, incrementa las células NK, con lo que mejora la capacidad defensiva contra enfermedades infecciosas especialmente víricas; en cambio, un ejercicio físico severo (puede ser el caso de corredores de maratón, etc.) puede facilitar el desarrollo de afecciones infecciosas.

Aplicado este hecho a personas infectadas con el virus del SIDA, se ha comprobado que un ejercicio físico moderado regular, siempre que sea factible, se

asocia no sólo a mejoría desde el punto de vista psicológico sino en los parámetros inmunes.

Con respecto al estrés crónico, en que existen niveles crónicamente elevados de adrenalina (ADR) y de noradrenalina (NA), se encuentra reducido el número de células NK. En estudios realizados con mujeres que habían enviudado recientemente se observó que solamente aquellas que tenían manifestaciones depresivas presentaban una reducción de las células NK no sólo respecto al grupo control sino también con respecto al grupo de viudas que no mostraban depresión; incluso estas últimas mostraban una actividad algo superior a la del grupo control. Sin embargo, en un estudio llevado a cabo por Irwin, M et al. (1997) con un grupo de 100 mujeres dedicadas al cuidado de su cónyuge con demencia tipo Alzheimer, no se encontraron, respecto de un grupo de control, de edad y sexo similares, alteraciones en la actividad de las células NK.

Personas en situación de estrés crónico pueden experimentar, en el transcurso del mismo, situaciones de estrés agudo de otra naturaleza que se intercalan, por así decir, con el primero. ¿Qué sucede en estas circunstancias? A este respecto es muy demostrativo el estudio realizado con profesores de Instituto que vivían una situación de estrés crónico y a los que se dividió en dos grupos: con estrés crónico alto y con estrés crónico bajo, además del grupo de control (Benschop, RJ et al., 1994). Se les sometió, en estas circunstancias, a un estrés psicológico agudo. Antes de la aplicación del mismo no había diferencias significativas en los parámetros inmunes. Pero una vez aplicado el estresor agudo se observó que:

- con estrés crónico bajo + estrés agudo = aumento de las células NK y de las células T CD3+;
- con estrés crónico alto + estrés agudo = disminución de las células NK y de las células T CD3+.

Los autores concluyen que la sensibilidad inmunológica a un estresor agudo está relacionada con los problemas experimentados en la vida ordinaria y que el estrés crónico modifica la sensibilidad de los sistemas biológicos a los estresores agudos moderados.

Estos hallazgos son corroborados por otros estudios. Así, Valdimarsdottir, HB et al. (2001) analizaron en mujeres con riesgo familiar de cáncer de mama, que conlleva un cierto grado de estrés crónico, la reactividad a un estresor agudo. Tanto en el grupo de control (32 mujeres con riesgo de cáncer normal), como en la muestra de mujeres objeto del estudio (dieciséis con antecedentes familiares de cáncer de mama), la aplicación de un estresor de laboratorio durante 15 minutos indujo un incremento de *distrés* psicológico, de la frecuencia cardíaca y de la

actividad y número de las células NK, si bien en el grupo de mujeres con riesgo el incremento de todos los parámetros fue significativamente mayor. Gold, SM et al. (2003) muestran que, cuando mujeres con riesgo familiar de cáncer de mama (situación de estrés crónico) son sometidas a pruebas breves de estrés psicológico de laboratorio (discurso y tarea aritmética), se observa una mayor respuesta endocrina consistente en niveles incrementados de adrenalina y de cortisol. Partiendo de esta observación experimental, los autores sugieren que en la vida ordinaria, en situaciones de estrés crónico, son de esperar respuestas similares ante estresores menores; por otra parte, según el concepto de alostasis y carga alostática, respuesta repetidas a los estresores pueden dar lugar a efectos acumulativos y tener consecuencias negativas sobre la salud.

El mecanismo por el cual el estrés agudo actúa sobre las células NK parece estar en relación con el sistema nervioso simpático. Estudios realizados con sujetos sanos sometidos a estrés mental (que indujeron una respuesta simpática, puesta de manifiesto por el aumento de la frecuencia cardíaca y disminución del período pre-eyección) tras la administración de un placebo o un β-bloqueante, como propanolol (Benschop, RJ et al., 1994), han puesto de manifiesto que en el primer grupo tenía lugar un incremento significativo en el número y actividad de las células NK, efecto que no se observó en el grupo tratado con propanolol. En conclusión, el estrés agudo induce activación del sistema nervioso simpático con aumento concomitante en el número de células NK circulantes; este efecto resultó inhibido por un β-bloqueante, lo que indica que el efecto del estrés sobre el número y actividad de las células NK está controlado por un mecanismo β-adrenérgico (Schedlowski, M et al., 1996, han mostrado que adrenalina y noradrenalina modulan la capacidad migratoria de las células NK humanas a través de un mecanismo mediado por receptores β_2 independiente del bazo, ya que la esplenectomía no altera este efecto). Otras situaciones de estrés agudo, como el salto en paracaídas, han mostrado los mismos resultados sobre las células NK si bien la administración de alprazolam inhibió el aumento de actividad de las células NK, pero no el incremento de las mismas (Benschop, RJ et al., 1996). En cuanto al estrés crónico no existen datos fiables al respecto. Algunos autores (Knudsen, JH et al., 1994) han sugerido que la adrenalina puede tener un efecto dual sobre las células NK: un efecto agudo de movilización de las células NK de los depósitos y un efecto crónico de disminución del número de linfocitos y, sobre todo, de las células NK en sangre periférica.

También se ha implicado el sistema simpático en las alteraciones inducidas por estrés de la actividad de las células NK, en particular a través del estímulo de los receptores β-adrenérgicos. Un estudio con ratones (Shakhar, G & Ben Eliyahu, S. 1998) pone de manifiesto que la administración de un agonista β-adrenérgico (metoproterenol-MP) produce incremento del número y supresión de la actividad

de las células NK, en efecto dosis-dependiente. Por el contrario, dos antagonistas β-adrenérgicos (propanolol y nadolol) bloquearon dicha supresión. En un modelo animal de tumor sensible a células NK (MADB106: adenocarcinoma de mama), el MP originó el incremento de células tumorales retenidas en el pulmón un día después de su administración y un aumento similar en el número de metástasis pulmonares. Estos efectos, asimismo, dosis-dependiente, revertieron con nadolol. Las células NK parecen, pues, jugar un papel central mediando los efectos reforzantes del tumor por PM ya que la depleción selectiva de las mismas casi abolió dicho efecto. Vistos en conjunto, estos hallazgos sugieren que, independientemente del aumento transitorio del número de células NK en sangre, un estímulo β-adrenérgico *in vivo* suprime la actividad NK en ratas. Esta supresión es inducida periféricamente y puede comprometer la resistencia del huésped a los tumores NK-sensibles. Datos procedentes de un estudio llevado a cabo con ratones sometidos a estrés de refrenamiento físico durante dos días por períodos de 12 horas ponen de manifiesto una disminución de esplenocitos, posiblemente mediado por apoptosis, y un significativo aumento de la expresión de CD95. Estas modificaciones fueron bloqueadas por naltrexona o naloxona, antagonistas específicos del receptor opioide. La disminución de esplenocitos no pareció estar relacionada con el eje HPA ya que la adrenalectomía no alteró la respuesta indicada, mientras que en ratones con deficiencia en CD95, el estrés crónico no influyó en el número de linfocitos. Los autores sugieren que el estrés modula el sistema inmune a través de apoptosis mediada por CD95, en efecto dependiente de los opioides endógenos (Yin, D et al., 2000). [*El CD95 (fas, APO-1) es una proteína transmembrana que pertenece a la familia del receptor TNF. La interacción de CD95 con su ligando (Fas L) juega un papel fundamental en el control de los linfocitos periféricos induciendo señales que conducen a la apoptosis; constituye, pues, un elemento esencial para la apoptosis de las células T activadas. Es codificada por el gen APO-1/fas*].

Efectos del estrés sobre las células NK del parénquima pulmonar

Aunque los pulmones tienen que enfrentarse a numerosas bacterias y virus e incluso a las metástasis de células tumorales, no está bien documentado el efecto del estrés sobre el sistema inmune pulmonar. Kanemi, O et al. (2005) han investigado los efectos del estrés de refrenamiento en los linfocitos pulmonares, incluyendo las células NK. Ratones C57BL/6 fueron sometidos a dos horas de estrés de refrenamiento. Inmediatamente después se determinó la concentración de adrenalina, que mostró un incremento significativo respecto de los controles, y se realizó una citometría de flujo que puso de manifiesto la disminución de la mayoría de los subconjuntos de linfocitos, incluyendo las células NK, en los pulmones y en la sangre pero no en el bazo. El examen inmunohistoquímico reveló que el número

de células NK disminuyó en la zona intraparenquimatosa de los pulmones, sin que el número de macrófagos alveolares experimentase cambio alguno. La administración del propanolol, β-bloqueante no selectivo, invirtió los efectos observados sobre las células NK pulmonares y sanguíneas, lo que sugiere que el estrés agudo reduce el número de células NK en el parénquima pulmonar a través de la activación de receptores β adrenérgicos. (*La citometría de flujo es una técnica destinada a la cuantificación de componentes o características estructurales de las células, fundamentalmente mediante métodos ópticos. A pesar de que las mediciones se realizan sobre células individuales y por unidad de tiempo, permite procesar miles de células en pocos segundos. La citometría de flujo puede utilizarse para el análisis de los diferentes tipos celulares en una mezcla o suspensión, basándose en la particularidad de que los diferentes tipos celulares pueden distinguirse mediante cuantificación de las características estructurales).*

Estrés psicológico y apoptosis de las células inmunes

Apoptosis

La apoptosis o muerte celular es un proceso biológico activo, ordenado y silencioso, regulado genéticamente, en el que las células están destinadas a morir en un tiempo fijado. No produce ningún tipo de reacción en los tejidos, pero resulta necesario para evitar la sobreproducción celular. Así, por ejemplo, se encuentra estimulado cuando hay células envejecidas o mutaciones neoplásicas. Hay una estrecha relación entre la apoptosis y el ciclo celular. En concreto, la apoptosis puede iniciarse en el tercio final de la fase G1 de la mitosis para evitar que una célula dañada pase a la fase de síntesis, y en la fase G2 para evitar que algunas células aun inmaduras entren en mitosis; de hecho en esta fase G2 existen elementos de detección de inmadurez celular que inducen la apoptosis cuando la célula no está capacitada para entrar en mitosis. El resultado final es que durante el ciclo celular se determina cuándo la célula debe entrar en el proceso de autodestrucción o continuar el ciclo y dividirse, lo que en la práctica supone un equilibrio entre mitosis y apoptosis regulando la población celular de cada tejido.

La apoptosis se considera, por tanto, un proceso de muerte natural fisiológica, que implica un mecanismo de eliminación de células no deseadas, dañadas o desconocidas y que desempeña un papel protector frente a posibles enfermedades.

La apoptosis, por tanto, interviene en algunos procesos fisiológicos, a saber:

1. Las etapas del desarrollo donde se producen células en exceso.

2. La selección de linfocitos, al mediar en la eliminación de los linfocitos que reconocen antígenos propios y en la eliminación de células infectadas o tumorales por histolisis y, también, en los mecanismos de defensa frente a tumores en que intervienen células que incluyen los linfocitos T citolíticos, las células NK y los macrófagos.

El fallo del mecanismo de apoptosis se ha relacionado con el desarrollo de enfermedades neurodegenerativas, autoinmunes y algunos tipos de cáncer. Así, aumentos en áreas del sistema cardiovascular como el nodo sinusal pueden causar arritmias paroxísticas, en el nodo AV o en el haz de His pueden originar bloqueos o reentradas y en el miocardio contráctil conducir a miocardiopatías dilatadas o displasia arritmogénica. En los vasos con lesiones arterioscleróticas, un aumento de los procesos apoptóticos puede ocasionar inestabilidad de las placas y contribuir, asimismo, a la respuesta a la lesión post-angioplastia y originar una displasia fibromuscular focal y degeneración de la capa media de las arterias coronarias. En pacientes con enfermedades neurodegenerativas se ha observado una disminución en el número de células en determinadas poblaciones neuronales. Por ejemplo, en la enfermedad de Alzheimer (EA) aparece una depleción en neuronas colinérgicas del hipocampo, amígdala y corteza, conducente a alteraciones en los procesos de memoria y lenguaje. En la enfermedad de Parkinson (EP) son las neuronas dopaminérgicas de la sustancia negra y ganglios basales las afectadas que se traduce por una modificación en el control y la coordinación del movimiento, mientras que en enfermedades como la de Huntington son las neuronas de los ganglios basales y del tálamo las que originan la disminución en las capacidades intelectuales y aparición de movimientos irregulares e involuntarios de las extremidades o de los músculos de la cara y, por último, en la esclerosis lateral amiotrófica (ELA) se han descrito disminuciones en la población de motoneuronas con la progresiva paralización de los músculos que intervienen en la movilidad, el habla, la deglución y la respiración.

Los cambios morfológicos en la apoptosis incluyen fragmentación del ADN cromosómico, condensación de la cromatina, acidificación del citoplasma y ruptura del núcleo. La célula, finalmente, se encoge y se rompe en fragmentos rodeados por membrana denominados "cuerpos apoptóticos", visibles al microscopio, que son reconocidos y fagocitados por macrófagos o células adyacentes y retirados de los tejidos de forma eficaz.

Etapas de la apoptosis

Durante los procesos de muerte celular se pueden distinguir tres etapas: activación, propagación y de decisión/ejecución.

Fase de activación

La muerte celular por apoptosis es un proceso regulado genéticamente, en el cual intervienen moléculas efectoras y moléculas reguladoras. Muchas de las señales de muerte y supervivencia celular proceden del exterior de la célula a través de receptores de superficie (vía extrínseca) aunque existe otro mecanismo intrínseco de inducción de apoptosis (vía intrínseca), ante la falta de factores de crecimiento o inducidos por alteración intrínseca de mecanismos reguladores de la apoptosis.

A. Vía intrínseca o mitocondrial. La apoptosis intrínseca se produce a partir de señales intracelulares. Esta vía participa fundamentalmente en la muerte celular inducida por deprivación de factores de crecimiento, radiaciones, corticoides, etc. De la vía intrínseca depende la apoptosis de células durante el desarrollo embrionario y la homeostasis celular en condiciones fisiológicas. Se activa por señales que provocan la salida del citocromo C desde la mitocondria, lo que provoca la pérdida de potencial de membrana y desestabilización de la membrana externa de la mitocondria. En el citosol, el citocromo C se une a Apaf-1 (factor activador de la proteasa apoptótica), unión que da lugar al reclutamiento y la activación de la procaspasa 9, que a su vez activa otras caspasas.

La llegada del citocromo C al citosol depende del balance entre las proteínas producidas por los genes Bcl-2 y Bax. El primero es un gen antiapoptótico mientras que el segundo es un gen proapoptótico. La proteína Bax induce la apoptosis aumentando la permeabilidad de la membrana mitocondrial al citocromo C.

Bcl-2 da nombre a una familia de oncogenes en los que se encuentran miembros que favorecen la supervivencia celular (Bcl-X y Bcl-2) mientras que otros (Bid, Bad, Bax) ayudan a la muerte celular. Estas proteínas antagonistas forman dímeros unos con otros, siendo su abundancia relativa la que determina el umbral de desencadenamiento de la muerte celular. La proteína Bcl-2 impide la activación de las caspasas por unión con el citocromo C reduciendo la permeabilidad de la membrana mitocondrial. Junto a estos genes, otra proteína intracelular, la Bcl-x, relacionada con la Bcl-2, se asocia con la inhibición de la apoptosis celular, sobre todo en los linfocitos.

B. Vía extrínseca. Algunos polipéptidos que pertenecen a la familia del TNF actúan como señal de muerte celular programada a través de la activación de receptores. Los receptores que participan en los procesos de muerte celular se pueden clasificar en dos grupos: aquellos cuya activación siempre conduce a la

muerte de la célula, conocidos como "receptores de muerte" (receptor Fas y receptor del TNF) y aquellos que, desempeñando una función fisiológica pueden dar lugar a la muerte celular al ser sobreactivados (receptores de glutamato, de trombina y canales iónicos dependientes de voltaje). Los primeros pertenecen a la familia génica de los receptores del TNF y se caracterizan por presentar un dominio extracelular, rico en cisteína y un segundo dominio de localización citoplasmática conocido como el «dominio de la muerte» que es el responsable de la activación de la maquinaria apoptótica y que, en algunos casos, cumplen funciones diferentes y aún contrapuestas a las de la apoptosis.

Los receptores de la muerte mejor caracterizados son los CD95 (también llamados Fas o Apo-1) y los TNFR1 (también denominados p55 o DC120a).

El receptor CD95 y su ligando fisiológico CD95L juegan un rol importante principalmente en tres tipos de apoptosis fisiológica: (1) supresión periférica de células T maduras al final de una respuesta inmune; (2) muerte de células infectadas por virus y células cancerosas mediada por células T citotóxicas y por células NK; y (3) muerte de células inflamatorias en sitios inmunoprivilegiados tales como el ojo. También están implicados en la supresión patológica de vigilancia de la supervivencia inmune, es decir, eliminación de las células inmunes reactivas a tumores que expresan constitutivamente CD95L.

El TNF es producido principalmente por macrófagos activados y células T en respuesta a las infecciones. Por medio de TNFR1, el TNF activa los factores de transcripción NF-kappa B y AP-1, llevando a la inducción de genes proinflamatorios e inmunoinflamatorios. En algunos tipos celulares, el TNF también induce apoptosis a través de TNFR1.

Fase de propagación

Una vez activados, los receptores transfieren la información al interior celular mediante un sistema complejo de interacciones proteína-proteína que activan diversas cascadas intracelulares. La proteína transmembrana Fas, en su porción intracelular, enlaza con FADD *(factor associated death domain),* activando las caspasas 8 y 10. Este receptor y su ligando desempeñan un papel importante en la supresión periférica de las células T maduras al final de una respuesta inmune, en la muerte de células diana (células infectadas por virus), en la destrucción de células cancerosas mediada por células T citotóxicas y NK, así como la eliminación de las células inmunes reactivas a tumores que expresan constitutivamente el ligando de Fas (FADD, junto a TRADD y Apaf-1 pertenecen a un grupo de proteínas denominadas adaptadores. *[La FADD es una proteína que sirve de puente entre*

CD95 y la procaspasa-8. Para ello posee dos regiones de unión que son las que distinguen a las moléculas adaptadoras. Por una parte, un dominio DD ("death domain") por el cual se une a una región homologa presente en la región intracitoplasmática de CD95, y por la otra, un dominio DED ("death effector domain") que le sirve para unirse a la procaspasa-8].

Fases de decisión y de ejecución

Una vez que la célula recibe una señal de muerte, debe decidir si debe sobrevivir o desencadenar los procesos de muerte. En esta fase de decisión se ha situado a la mitocondria como organelo fundamental. Una vez que la célula ha tomado la decisión de morir, en su interior se produce una serie de procesos bioquímicos que conducen a la degradación de proteínas y de la cromatina.

Entre las proteasas implicadas en los procesos de muerte celular se encuentran las caspasas, las calpaínas, la granzima B y el complejo multiproteico denominado "proteosoma".

Las caspasas son una familia de cisteína-proteasas que juegan un papel clave en el proceso de apoptosis. Son sintetizadas como precursores inactivos que se convierten en la forma activa por rotura proteolítica. Éstas se engloban en tres grupos: a) caspasas implicadas en la producción de citocinas (caspasas 1, 4, 5 y 13); b) caspasas de señalización o de activación de otras caspasas (caspasas 2, 8, 9 y 10); y c) caspasas efectoras de muerte o ejecutoras (caspasas 3, 6 y 7) las cuales hidrolizan sustratos selectivos. La activación de las caspasas puede tener lugar en respuesta a estímulos tanto extracelulares como intracelulares.

Las calpaínas son cisteína proteasas que requieren Ca^{2+} para su traslocación hasta la membrana citoplasmática, rápida autolisis y activación. Entre sus sustratos se encuentran también factores de transcripción, oncogenes, proteínas de membrana y del citoesqueleto. Éstas están sobreactivadas durante procesos excitotóxicos e isquémicos y en patologías como la enfermedad de Alzheimer.

Estrés y apoptosis

Estudios recientes han mostrado que la apoptosis está involucrada en la respuesta de estrés. Un estudio de Yin, D et al. (2000) con ratones sometidos a 12 horas diarias de refrenamiento durante dos días dio origen a una significativa disminución de esplenocitos en efecto probablemente mediado por apoptosis. De forma paralela se observó un aumento sustancial de la expresión de CD95 en los

linfocitos del bazo de los ratones estresados. Anticuerpos contra el factor CD95 y la neutralización del Fas-L bloqueó la disminución de linfocitos inducida por estrés. Asimismo, los cambios inducidos por estrés en la expresión de CD95 y en el número de linfocitos fueron bloqueados por la naltrexona o naloxona. Según estos resultados el estrés modula el sistema inmune a través de la apoptosis mediada por CD95 dependiente de los opioides endógenos.

El hipotálamo lateral (HL) parece estar relacionado con la regulación de la inmunidad celular en el bazo, según se desprende de un estudio de Tsuboi, H et al. (2001). Partiendo de una observación experimental que mostraba una merma notable del tamaño del bazo cuando se lesionaba el HL, dichos autores evaluaron los efectos de la destrucción del HL sobre la apoptosis de los esplenocitos de ratas macho Wistar. Al cabo de 24 horas el peso del bazo y el número de esplenocitos disminuyó significativamente, pero ya en las primeras seis horas se encontró, respecto de animales control, un incremento de la apoptosis de los linfocitos. Este estudio sugiere que el HL puede jugar un papel inmunorregulador afectando a los linfocitos en el bazo por un mecanismo de apoptosis y que puede ser relevante en la vía de la apoptosis inducida por estrés.

En humanos se ha podido constatar, asimismo, que el estrés psicológico induce la apoptosis de linfocitos T. Salami, S et al. (2002-2003) evaluaron en 40 sujetos no fumadores el estrés subjetivo diario a través de una encuesta dirigida a determinar las molestias diarias y analizaron la apoptosis de linfocitos T mediante citometría de flujo en presencia y en ausencia de dexametasona (Dx). Los resultados mostraron que la apoptosis de las células T correlacionaba de manera significativa con el estrés y la edad: en el primer caso la correlación fue positiva en el cultivo de linfocitos sin tratamiento con Dx, mientras que en el caso de la variable edad la correlación fue positiva en el cultivo sin Dx. Estos datos indican que la apoptosis relacionada con la edad y la relacionada con el estrés es modulada por mecanismos diferentes.

El incremento de prolactina se opone *in vivo* a la apoptosis de los timocitos expuestos a los glucocorticoides, lo que sugiere que cuando se encuentran incrementados, como sucede en el estrés, el aumento de prolactina funciona fisiológicamente para mantener la supervivencia y la función de los linfocitos (Krishnan, N et al. 2003).

Efectos del sistema inmune sobre el Sistema Nervioso Central

Algunos tipos de estrés (metabólico, infeccioso, inmunológico) inciden sobre el sistema inmune dando lugar a diversas alteraciones que, a su vez, pueden influir

sobre determinadas estructuras del sistema nervioso. Así, por ejemplo, se ha podido constatar que determinados cambios en el sistema inmune pueden producir cambios en el encendido neuronal y en las monoaminas de neuronas hipotalámicas y del tronco cerebral. Estos cambios dependen del tipo de respuesta inmune; es decir, si la respuesta inmune es primaria, los cambios son mayores que si la respuesta es secundaria.

Uno de los cambios observados en el sistema inmune tiene que ver con las citocinas, en particular con la IL-1. Ésta puede ser un transmisor que informe al cerebro de la activación del sistema inmunitario.

Las citocinas como tales no pueden cruzar la barrera hematoencefálica (BHE), al menos en condiciones fisiológicas. ¿Cómo pueden entonces establecer comunicación las citocinas con las células del cerebro? Cuatro mecanismos han sido propuestos: 1) transporte pasivo de citocinas a través de las zonas circunventriculares del cerebro que carecen de BHE; 2) unión al endotelio vascular cerebral que induciría la generación de segundos mensajeros como prostaglandinas y óxido nítrico; 3) transporte mediado por un portador de citocinas a través de la BHE; y 4) activación por las citocinas de los terminales nerviosos aferentes periféricos de las zonas donde son liberadas las citocinas. Estos mecanismos dependerían, al menos en parte, de la localización del estímulo inflamatorio y del estado patológico del organismo.

La mayoría de las citocinas pueden ser sintetizadas y liberadas en el cerebro por astrocitos y/o microglia, aunque diversas evidencias sugieren que bajo determinadas circunstancias las neuronas también pueden producir citocinas. Entre las citocinas que pueden ser sintetizadas y liberadas dentro del sistema nervioso central se incluyen el IFN (α y γ), el TNF y diversas interleucinas como IL-1 (α y β), IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-10 e IL-12. Asimismo, se han encontrado receptores en el cerebro para la mayoría de las citocinas relacionadas.

La IL-1 se ha encontrado en el hipocampo y en estructuras específicas del hipotálamo, como el NPV y el núcleo arcuato, áreas directamente implicadas en la respuesta de estrés. La producción de IL-1 puede ser inducida por interleucinas periféricas. La IL-1 microglial estimula la proliferación de astrocitos vecinos que, a su vez, producen IL-1. Esto constituye un circuito paracrino/autocrino relacionado con el proceso de cicatrización en situaciones de traumatismo cerebral u otras patologías.

También se ha constatado que en algunas zonas cerebrales, como las áreas circunventriculares, la barrera hematoencefálica es permeable al paso de IL-1 y otras citocinas. Por ello el estímulo inmune puede no sólo propiciar el aumento de

IL-1 en el líquido extracelular sino inducir su producción. Linfocitos T activados pueden entrar, asimismo, en el cerebro de forma transitoria por un mecanismo transendotelial y liberar citocinas localmente.

Diversos estudios experimentales en animales han puesto de manifiesto que:

- la administración de anticuerpos contra el receptor IL-1 da lugar a disminución de ACTH y corticosterona;
- la inyección de IL-1 en los ventrículos cerebrales causa disminución de la respuesta de los linfocitos a mitógenos, disminución de la actividad NK y disminución de la IL-2.

Sabemos que la IL-1 es un potente activador del eje HPA, vía liberación de CRH hipotalámico; de esta manera incrementa la secreción de glucocorticoides y activa el sistema catecolaminérgico central y el periférico (simpático), increpentando el nivel de catecolaminas. El cortisol y la noradrenalina, a su vez, intervienen reduciendo los niveles de IL-1. En el hipocampo produce inhibición sináptica en las neuronas posiblemente ocasionado por somatostatina liberada por IL-1β.

Efectos de las citocinas sobre el SNC

Dentro del cerebro, las citocinas han sido asociadas con varias actividades cerebrales de carácter inmunológico, neuroquímico, neuroendocrino y conductual. El estrés psicológico y físico pueden activar la IL-1 cuyos efectos en el SNC pueden ser el origen de algunas de las manifestaciones inducidas por el estrés. Como la mayor parte de las pruebas experimentales han sido efectuadas con IL-1, analizaremos los efectos cerebrales de dicha citocina.

A. Efectos inmunológicos. En el cerebro, la IL-1 estimula la producción de otras citocinas por parte de los astrocitos y de la microglia. En concreto, la astroglia humana estimulada por la IL-1 produce el factor estimulador de colonias, TNF-α, IL-1 adicional e IL-6. Hay también pruebas de que la administración i.c.v. de IL-1β a ratas se asocia con una disminución en la actividad de las células NK y con la liberación de IL-6 en la circulación sanguínea. La inyección directa en el cerebro de IL-1 puede también estimular la astrogliosis (hipertrofia y proliferación de la astroglia) y originar neovascularizacion.

B. Efectos neuroquímicos. Experimentalmente se ha comprobado que la administración de las citocinas IL-1, IL-2 e IL-6, cuyos niveles se elevan tras la activación inmunológica, tiene un efecto renovador de monoaminas en hipotálamo, hipocampo y córtex prefrontal. En concreto la IL-1 es activa, en este

sentido, sobre las tres monoaminas, observándose un incremento de los metabolitos de noradrenalina, dopamina y serotonina (MHPG, DOPAC y 5-HIAA, respectivamente) en las tres regiones cerebrales estudiadas; la IL-2 no incrementa los niveles de metabolitos de serotonina en el hipocampo, pero sí la de los otros dos y, finalmente, la IL-6 es activa sobre hipocampo y corteza prefrontal pero no sobre hipotálamo. Cuando al animal se le administra un antígeno aparece un incremento de la liberación corticofrontal de serotonina que se evita con supresión inmune. Sin embargo, TNF e IFN no parecen producir tales efectos. Noradrenalina, serotonina y dopamina están, como sabemos, implicadas de manera muy específica en los mecanismos de respuesta al estrés.

C. Efectos neuroendocrinos. Aunque se sabe desde hace tiempo que la infección a menudo se acompaña de un aumento de actividad del eje HPA, el mecanismo exacto sólo ha sido aclarado en los últimos 15 años. Besedovsky, H et al. (1975) fueron los primeros en informar que la respuesta inmune a una inyección de glóbulos rojos de oveja en ratas fue acompañada por un aumento de los niveles plasmáticos de corticosterona, diversos investigadores han informado posteriormente de que la administración de IL-1 se asocia a incremento de CRH, ACTH y corticosteroides (Sapolsky, R et al., 1987; Bernton, E.W. et al., 1987). Existen también pruebas de que la IL-6, el TNF y el IFN son capaces de estimular el eje HPA tanto en roedores como en el hombre (Besedovsky, H et al., 1991). En cambio, para la IL-2 los resultados son ambiguos. Independientemente del mecanismo implicado, la activación del eje HPA y la hipercortisolemia resultante con frecuencia actúan como un mecanismo de regeneración negativo para suprimir una respuesta inmune/inflamatoria por otra parte exagerada iniciada por la cadena de citocinas. Este delicado equilibrio parece formar parte de un mecanismo homeostático cuyo fracaso podría causar trastornos serios como la infección, el cáncer o la enfermedad autoinmune. Como el cerebro juega un papel central en este bucle de retroalimentación, factores tales como las emociones y/o los estresores psicosociales pueden inclinar el equilibrio hacia uno u otro lado. También existen pruebas de que las citocinas pueden modular el eje hipotálamo-pituitario-tiroideo (Rivier, C., 1993) y el eje hipotálamo-pituitario-gonadal (Rivest, S. & Rivier, C., 1993).

D. Efectos conductuales. La respuesta del organismo ante una infección o una herida, por ejemplo, no solo se produce a nivel local, celular y molecular, sino que se extiende a nivel general, es decir, ocurre en todo el organismo e implica comportamientos específicos adaptables. Estos efectos también pueden ser considerados como parte del mecanismo de mantenimiento de la homeostasis. Actualmente sabemos que varios de los comportamientos asociados con la infección, como el aumento de sueño y la disminución del apetito y del apetito sexual que conocemos como "comportamiento de enfermedad", pueden ser

atribuidos, al menos en parte, a acciones específicas de las citocinas. Estos comportamientos pueden ser adaptativos durante el curso de una infección aguda o un trauma, permitiendo al organismo movilizar todos los recursos necesarios para su curación. El mecanismo implicado en estos comportamientos empieza a ser conocido en la actualidad. Así, en el curso de una infección bacteriana, determinados productos procedentes de las bacterias como el muramil péptido y la endotoxina estimulan la liberación de IL-1 que actúa recíprocamente con neurohormonas y neurotransmisores en el cerebro para inducir actividad somnogénica. Diversos estudios han puesto de manifiesto que los niveles plasmáticos de IL-1 alcanzan su punto máximo en el comienzo del sueño de ondas lentas en voluntarios sanos humanos (Moldofsky, H et al., 1986) y los niveles de IL-1 aumentan en el LCR durante el sueño (Lue FA, et al., 1988). Así pues, citocinas específicas parecen desempeñar un papel en la regulación de sueño, en particular durante una infección. Además de la IL-1, el TNF-α y el IFN también parecen tener actividad somnogénica, mientras IL-2, IL-6 y la TNF-β probablemente no (Krueger JM, 1990). Otro comportamiento comúnmente observado durante la infección y el cáncer es la disminución del apetito o la anorexia. Estudios experimentales de Plata-Salaman, CR et al. (1996) muestran que la administración i.c.v. a ratas de IL-1β inducía la disminución de la ingesta de alimento de una manera dosis- dependiente, efecto revertido con la administración de un antagonista del receptor de dicha citosina. La ingesta de agua no resultó afectada en este paradigma. EL TNF-α y la IL-8 fueron menos eficaces que IL-1β en la producción de estos cambios y las citocinas IL-2, IL-4 e IL-10 no produjeron ningún efecto. En estudios humanos, el tratamiento con citocinas a menudo es acompañado por náuseas y anorexia como efectos adversos comunes. Además, hay pruebas de que pacientes con anorexia nerviosa, a pesar de tener una capacidad disminuida para producir IL-2, tienen en su suero uno o varios factores que estimulan la producción de citocinas ya que la administración del suero de estos pacientes a sujetos sanos estimula la producción de IL-2 por las células mononucleares de sangre periférica (Bessler, H. et al., 1993). La IL-6 y el TNF-α tienen algunos de estos efectos: pirógenos y de activación del eje HPA para la primera; pirógeno, de activación del eje HPA y anorexia, para la segunda.

La IL-2 también estimula la secreción de CRH, efecto inhibido por los glucocorticoides.

Al parecer las citocinas pueden actuar directamente sobre hipófisis e incrementar la secreción de ACTH y PRL y disminuir la de FSH, LH y GH.

En resumen, la alteración de la función del sistema inmune afecta a aquellos sistemas del SNC relacionados con la respuesta al estrés.

Estrés, IL-1 y actividad del cerebro

Tanto el estrés psicológico como el estrés físico pueden inducir la activación de la IL-1. Las acciones centrales de la IL-1 en el cerebro incluyen los efectos inmunológicos, neuroendocrinos, neuroquímicos y conductuales descritos anteriormente que pueden explicar muchas de las manifestaciones observadas en el estrés (Figura 13.5).

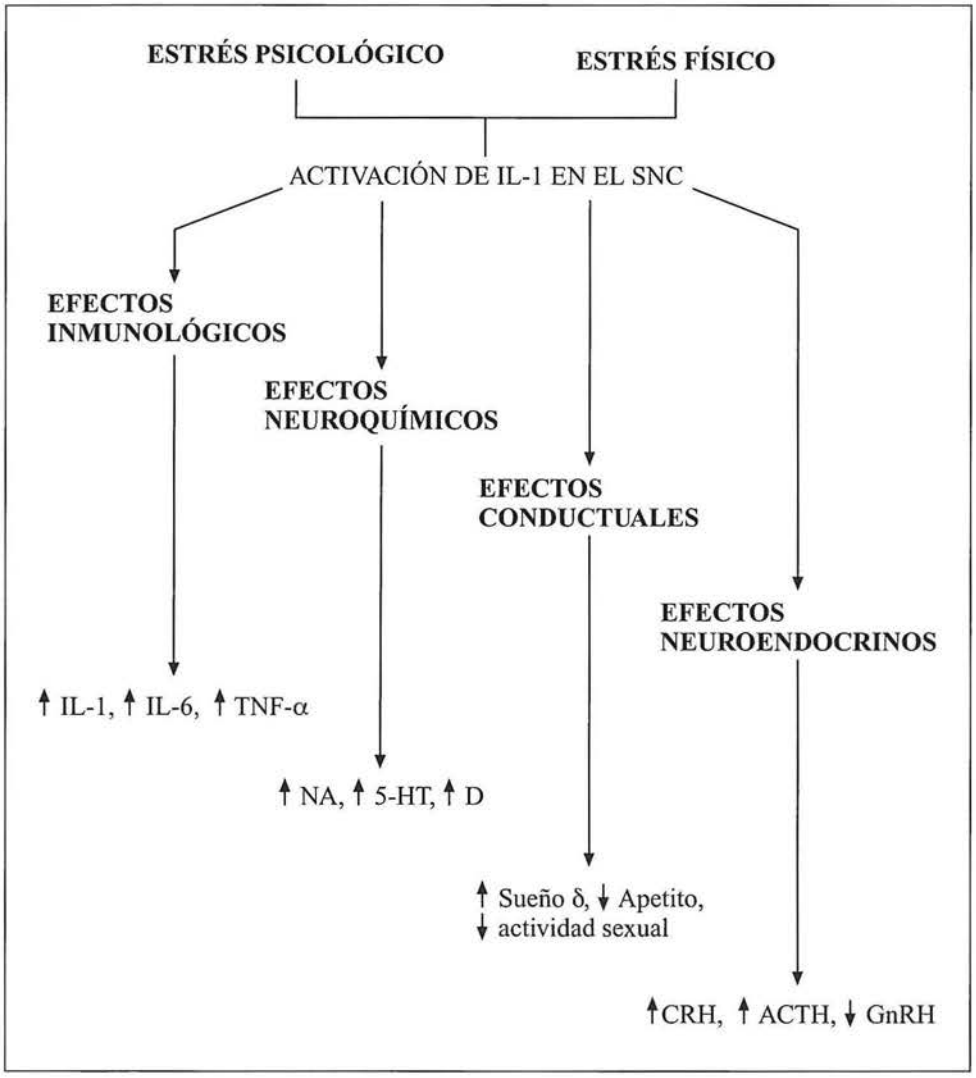


FIGURA 13.5. Activación de la IL-1 en el SNC por estrés y consecuentes efectos de tipo inmunológico, neuroquímico, conductual y neuroendocrino.

Relación entre el estrés psicológico y el sistema inmune humano: estudio metaanalítico

Recientemente se han publicado los resultados de un metaanálisis de 203 estudios independientes realizados entre 1960 y 2001, con un total de 18.941 pacientes, realizado Segerstrom, SC & Millar, GE (2004). Los autores evaluaron los efectos sobre la inmunidad de cinco tipos de estresores: 1. Estrés agudo limitado en el tiempo, como hablar en público o una tarea matemática. 2. Estrés natural breve, como el que suponen los exámenes académicos. 3. Secuencias de eventos estresantes, como pérdida del cónyuge o un desastre natural que suponen un reto para las personas pero en la confianza de que finalizarán en algún momento. 4. Estrés crónico, como el que resulta de cuidar de un cónyuge demenciado o estar en paro. 5. Estrés lejano, relacionado con hechos acaecidos en el pasado y que pueden influir en el sistema inmune como consecuencia de las alteraciones emocionales y cognitivas a largo plazo; es el caso del abuso infantil, del trauma derivado del combate o de haber sido prisionero de guerra.

Un dato interesante es que los parámetros inmunes evaluados dependieron del tipo de estresor considerado, de forma que algunos parámetros eran comunes a los cinco tipos de estresores, pero otros no (Tabla 13.II).

Los *estresores agudos,* que incluyeron situaciones estresantes experimentales con una duración variable entre 10 minutos y 100 minutos, se asociaron, fundamentalmente, con un incremento del número de células NK y de linfocitos granulares grandes junto con una disminución significativa de la respuesta proliferativa estimulada por mitógenos; es decir, los estresores agudos se asociaron con una regulación al alza de algunos parámetros de la inmunidad natural junto a una regulación a la baja de algunas funciones de inmunidad específica. Otros indicadores de inmunidad natural que se mostraron incrementados fueron los neutrófilos en sangre periférica, la citocina proinflamatoria como la IL-6 así como el IFN-γ (potente estimulador de los macrófagos, células NK y células T). Finalmente hay que consignar un incremento de IgA (indicador de inmunidad específica).

Los *estresores naturales breves*, que en su inmensa mayoría incluía estudiantes sanos enfrentados a los exámenes académicos, no afectaron de manera notable al número o porcentaje de células de sangre periférica. Por el contrario, los mayores efectos fueron sobre parámetros funcionales puestos de manifiesto por un cambios en el perfil de la producción de citocinas: disminución de IFN-γ, citocinas tipo Th1 (que estimula la función inmune natural y celular) y aumento de citocinas Th2: IL-6 (que estimula la función inmune natural y humoral) y de IL-10 (que inhibe la

producción de citocinas Th1). La significativa disminución de la respuesta proliferativa de las células T así como de la citotoxicidad de las células NK y el incremento de la producción de anticuerpos a virus latente, en particular del virus de Epstein-Barr, son también consistentes con la supresión de la inmunidad celular, o un refuerzo de la inmunidad humoral, o ambas. La edad influyó en la vulnerabilidad a los cambios inmunes relacionados con este tipo de estresor, dato un tanto sorprendente dado el estrecho rango de edades de los diversos estudios: los participantes de mayor edad era más probable que presentaran una disminución más pronunciada de la citotoxicidad de las células NK, de la proliferación de linfocitos T estimulados con PHA y de la producción de INF-γ.

El análisis de tres estudios que evaluaron el efecto del estrés académico en sujetos con asma muestra un incremento de la liberación de superóxido y una disminución de la citotoxicidad de las células NK, hallazgo que es consistente con un cambio de Th1 a Th2. Sin embargo, en estos casos el estrés produjo un incremento de la proliferación de células T inducida por PHA, lo que no es consistente con dicho cambio. Aunque esto sugiere que los individuos con enfermedades inmunológicas son más vulnerables a la desregulación inducida por estrés, los efectos sobre la proliferación de las células T indica que dicha desregulación puede ser menos estructurada que en sujetos sanos.

Las *secuencias de eventos estresantes* analizados hacen referencia a tres tipos de situaciones: muerte del cónyuge, desastres naturales o biopsia positiva para cáncer de mama. Con la excepción de aumentos significativos del número de células NK circulantes y de anticuerpos para el virus de Epstein-Barr latente, otros parámetros no mostraron cambios inmunes fiables. Es más, para determinados cambios inmunes se obtuvieron resultados estadísticos heterogéneos relacionados con el tipo de estresor. Así, estudios de pérdida de un cónyuge, los más numerosos, pusieron en evidencia el descenso de la citotoxicidad de las células NK sin alteraciones en la proliferación de linfocitos estimulada por Con A y en el número de linfocitos Th o de linfocitos T-citotóxicos en sangre periférica. Los estudios relativos a desastres naturales consignaron un aumento de la citotoxicidad de las células NK, proliferación de linfocitos por estimulación con PHA así como disminución en el número de linfocitos Th y de linfocitos T citotóxicos en la circulación, si bien ninguno de estos efectos fueron estadísticamente significativos, por lo que estos resultados pueden ser considerados sugerentes pero no fiables. Respecto al tercer grupo analizado los resultados no mostraron un patrón inmune alterado consistente.

Los *estresores crónicos* afectaron a la inmunidad natural y específica así como a los parámetros Th1 (por ejemplo, respuesta proliferativa de células T) y Th2 (por

ejemplo, anticuerpos a la vacuna de la influenza); es decir, el estrés crónico se asoció con la supresión de las medidas de respuesta humoral y celular.

TABLA 13.II
PARÁMETROS INMUNES VALORADOS SEGÚN EL TIPO DE ESTRESOR

1. ESTRÉS AGUDO LIMITADO EN EL TIEMPO:
Recuento del subconjunto de linfocitos
Porcentaje del subconjunto de linfocitos
Inmunoglobulinas totales
Niveles basales de citocinas (IL-1β)
Función de las células NK
Proliferación de linfocitos
Producción de citocinas (IL-1β, IL-4, IL-6 e IFN-γ)

2. ESTRÉS BREVE
Recuento del subconjunto de linfocitos
Porcentaje del subconjunto de linfocitos
Inmunoglobulinas totales
Inmunoglobulinas específicas (virus Epstein-Barr y virus del herpes simple)
Complemento (C3)
Función de las células NK
Proliferación de linfocitos
Producción de citocinas (IL-1β, IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, TNF-α e IFN-γ)

3. EVENTOS ESTRESANTES
Recuento del subconjunto de linfocitos
Porcentaje del subconjunto de linfocitos
Inmunoglobulina específica (virus de Epstein-Barr)
Función de las células NK
Proliferación de linfocitos

4. ESTRÉS CRÓNICO
Recuento del subconjunto de linfocitos
Porcentaje del subconjunto de linfocitos
Inmunoglobulina específicas (anticuerpos al virus 1 del herpes simple, anticuerpos post-vacunación de la influenza)
Función de las células NK
Proliferación de linfocitos
Producción de citocinas (IL-2)

5. ESTRESORES PASADOS
Función de las células NK

Respecto a los *estresores pasados*, el único parámetro evaluado con regularidad en este estudio fue la citotoxicidad de las células NK, que no se encontró alterada de forma fiable en las personas que informaron de una experiencia traumática pasada.

Finalmente, los autores encuentran que, en conjunto, la edad y algunas enfermedades influyen en la vulnerabilidad de una persona para presentar disminución de la función inmune relacionada con el estrés. Así, por ejemplo, en adultos con una media de edad superior a los 55 años, los eventos de la vida mostraron una asociación fiable con la disminución de la respuesta proliferativa de los linfocitos a PHA y de la citotoxicidad de las células NK, mientras que los resultados de adultos con edad media inferior a los 55 años fueron menos consistentes. Por otra parte, los estudios que analizaron la respuesta inmune relacionada con la apreciación subjetiva de estrés o pensamientos intrusos no permitieron obtener datos al tratarse de una muestra pequeña.

En resumen: Los estresores agudos (de minutos de duración) fueron asociados con una regulación al alza, potencialmente adaptativa, de algunos parámetros de la inmunidad natural y una regulación a la baja de algunas funciones de la inmunidad específica. Los estresores breves (como los exámenes académicos) tendieron a suprimir la inmunidad celular mientras que preservaron la inmunidad humoral. Los estresores crónicos fueron asociados con la supresión de medidas inmunes celulares y humorales. Los efectos de las secuencias del acontecimiento variaron según la clase del acontecimiento (trauma *vs* pérdida). Los informes subjetivos de la tensión no se asociaron, generalmente, al cambio inmune. En algunos casos, la vulnerabilidad física en función de la edad o la enfermedad también aumentó la vulnerabilidad al cambio inmune durante el estrés.

CUARTA PARTE

INTRODUCCIÓN

¿CÓMO PUEDE PRODUCIR ENFERMEDAD EL ESTRÉS?

Suele ser muy común considerar únicamente al estrés como un factor que distorsiona a la persona, tanto desde el punto de vista psíquico como biológico e incluso como un factor que repercute negativamente en el estado de salud. Sin embargo, hay que tener presente que hacer frente y adaptarse a sucesos estresantes también puede tener efectos positivos en la persona como son:

- crecimiento personal (madurez): el estrés puede resultar una experiencia enriquecedora;
- priorizar de nuevo los objetivos de la vida: no es infrecuente que una vez superadas determinadas situaciones de estrés algunas personas saquen sus propias conclusiones y se replanteen su vida laboral, social, etc.;
- aumento de sentimientos de autoestima y autoeficacia;
- fortalecimiento de las redes sociales.

También es verdad que alguno de estos aspectos concretos como replantearse otros objetivos en la vida, puede ser consecuencia lógica y obligada de alguna patología derivada del estrés; así, la persona que ha sufrido un infarto de miocardio en el contexto de su actividad laboral es normal que lleve a cabo un adecuado ajuste en la misma de acuerdo con su nueva realidad.

De cualquier forma la respuesta biológica al estrés, que se puede resumir en la activación del sistema simpático-adrenomedular y el eje HPA así como elevaciones de la GH, de la prolactina, de opioides endógenos (β-endorfinas y encefalinas), induce muchos estados patológicos asociados con la percepción de estrés como pueden ser, por ejemplo, supresión de la función inmune celular, alteraciones hemodinámicas (aumento de la tensión arterial y del ritmo cardíaco, arritmias...), desequilibrios neuroquímicos que contribuyen al desarrollo de trastornos

psiquiátricos, etc. En definitiva, la alteración del normalmente delicado balance entre las vías HPA/SMA, entre los componentes central/periférico o neuronal/hormonal de la respuesta al estrés, puede ser asociada con la exacerbación o desarrollo de enfermedades.

Según la Asociación Psiquiátrica Americana los factores psicológicos pueden influir negativamente en la salud: 1) Alterando el curso de una determinada enfermedad; es decir, exacerbando, modificando el desarrollo o retrasando la recuperación de la condición médica. 2) Interfiriendo con el tratamiento de la enfermedad al reducir la adhesión al mismo. 3) Constituyendo un factor de riesgo adicional para la salud del individuo.

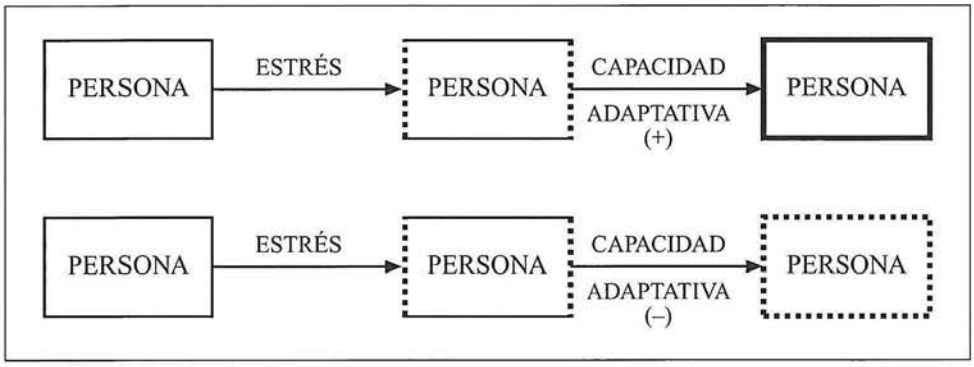


FIGURA I.1. Representación esquemática simplificada de las posibles repercusiones del estrés sobre la persona dependiendo de la capacidad adaptativa. Si esta es positiva, la persona puede salir reforzada, como se refleja por el trazo grueso. Pero si la capacidad adaptativa es negativa, la persona puede sufrir distorsiones, como se expresa gráficamente con el trazo discontinuo.

En líneas generales, el estrés puede influir en la patogénesis de la enfermedad de dos maneras:

- a través de estados afectivos negativos (ansiedad, depresión), consecuencia del estrés mismo, que actúan mediante procesos biológicos hormonales o conductas de riesgo;

- a través de respuestas de coping: hacer frente, de forma activa, al agente estresor implica un esfuerzo de adaptación. Esto puede conllevar, en el primer caso, conductas de riesgo (como fumar, ingerir alcohol, etc.) y, en el segundo, a respuestas biológicas hormonales. De esta forma podría incidir, de forma unilateral, en el desarrollo de enfermedad (Figura I.2)

Estrés y conductas de enfermedad

El estrés puede constituirse en generador de determinadas conductas de enfermedad que se producen según diversas secuencias:

- Mediante el aumento de activación que origina el estrés y que hace que las personas estén más atentas a su estado físico interno.

- A través de la interpretación que la persona con estrés hace de simples sensaciones que no tienen nada que ver con síntomas; experiencias vividas con anterioridad pueden facilitar este hecho, ya que haber experimentado, en otras ocasiones, síntomas en situaciones de estrés puede llevar a equiparar situaciones distintas y que no tengan nada que ver unas con otras.

- El estrés induciría a considerar sensaciones físicas como síntomas de enfermedad.

- Finalmente, el estrés podría conducir a la persona a diversos comportamientos en relación con el proceso de enfermedad:

  – consultas médicas repetidas por síntomas de menor entidad;
  – consultas médicas reiterativas ante el convencimiento de que al médico se le pueden confiar todos los problemas (en el sentir de algunas personas sería como un "confesor");

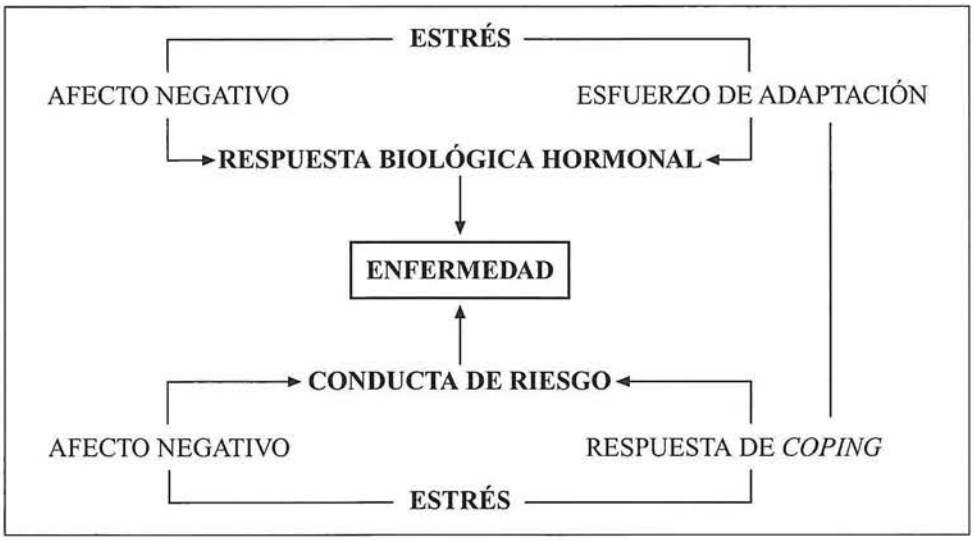


FIGURA I.2.

– aplazar indebidamente una atención médica, necesaria por otro lado;
– no prestar atención debida a síntomas graves que requieren atención médica.

Alostasis y carga alostática

En la búsqueda de una mejor comprensión de la relación del medio ambiente, en constante cambio, con el desarrollo de las enfermedades y de las diferencias individuales en el proceso de enfermar se han desarrollado nuevas hipótesis como son la alostasis y la carga alostática, que vienen a complementar el proceso de estrés y proporcionan un instrumento clínico y paraclínico para estudiar el imparto que sufre el organismo en el proceso de adaptación. Es decir, el modelo de alostasis y carga alostática puede aplicarse para evaluar las diferencias individuales en la respuesta al estrés.

1. Alostasis

Como ya se ha indicado con anterioridad, las respuestas fisiológicas activadas por el estrés tienen como misión primordial proteger al organismo si bien pueden dañarlo también. Tanto el estrés agudo como, y sobre todo, el estrés crónico tienen consecuencias a largo plazo. El organismo dispone de mecanismos de ajuste para afrontar las amenazas al equilibrio del medio interno, por otro lado indispensable, que constituyen la homeostasis. De esta forma, la homeostasis representa el conjunto de fuerzas que regulan funciones destinadas a afrontar las amenazas al equilibrio del organismo. Los sistemas homeostáticos utilizan mecanismos de *feedback* a partir de los cuales comienza el proceso de contrarregulación, por activación de determinados efectores del organismo. Una de las características de este sistema es que conlleva puntos de estabilización rígidos; es decir, que según el concepto clásico de homeostasis, los sistemas biológicos son entendidos como sistemas en equilibrio, de forma que su estado natural es la estabilidad y el equilibrio. Se admite la inestabilidad extrema del organismo pero no como adaptabilidad flexible sino como extrema perturbación, sin tener en cuenta que el organismo necesita cambiar los puntos de estabilización para mantener una adaptabilidad y estabilidad ante demandas constantemente cambiantes. En este contexto surgió el concepto de "alostasis", definido como el nivel de actividad requerido por el organismo para mantener la estabilidad en ambientes que están cambiando constantemente; es decir, el término "alostasis" viene a significar los mecanismos adaptativos que permiten mantener la homeostasis. La "alostasis" está mediada por múltiples efectores con puntos de estabilización variables y no necesariamente constantes y que son menos rígidos y no resultan ser tan críticos

para la supervivencia como lo son el pH, la temperatura o la presión parcial de oxígeno. Los cambios son inherentes al ser humano que busca adaptarse activamente a su mundo interno y a las exigencias del ambiente. La homeostasis se considera como un sistema cerrado mientras que los cambios socioeconómicos, políticos, culturales y tecnológicos nos exigen respuestas adaptativas complejas e integradas de nuestros sistemas nervioso central, autonómico, endocrino e inmune contempladas en el término "alostasis".

El concepto de "alostasis" implica cambios a nivel cognitivo, emocional, mnésico, inmunológico y endocrino, que no se refieren solo a la vuelta al equilibrio anterior, al modo de la homeostasis, sino a un nuevo equilibrio a partir de experiencias nuevas, el registro mnésico de las mismas e incluso eventuales cambios genéticos posteriores.

2. Carga alostática

El proceso de "alostasis" puede conducir a la adaptación o a la patología. Cuando el sistema se ve forzado a adaptarse a situaciones adversas tanto de tipo físico como de tipo psicosocial, se hace hiperactivo y pierde su capacidad de regulación produciéndose de esta manera lo que se denomina *carga alostática*. De forma que la *carga alostática* es el resultado de una "alostasis" excesiva o inadecuada. Dicho de otra forma: sería una consecuencia del desgaste acumulativo resultante de la hiperactividad crónica para adaptarse a las constantes demandas ambientales de todo tipo. La actividad elevada o disregulada de mediadores de la "alostasis" que causan la *carga alostática* se denomina "estado alostático". Estos conceptos quedan expresados gráficamente (McEwen, BS.,1998) (Figura I-3).

Según este esquema los estresores medioambientales (laborales, familiares, sociales, etc.), los sucesos mayores de la vida y eventuales traumas y abusos son evaluados en el cerebro por medio de un proceso cognitivo (evaluación cognitiva) teniendo como fondo las características psicológicas y neurobiológicas individuales. Esta evaluación va a determinar las respuestas fisiológicas y conductuales de un individuo. Y estas respuestas fisiológicas neuro-inmuno-endocrinas son las que van a preparar al organismo para producir la alostasis a los efectos de adaptación. Mediadores sistémicos son: glucocorticoides, catecolaminas, CRH, aminoácidos excitatorios, GABA, citocinas, hormonas, neuropéptidos y DHEA-S.

Los mediadores biológicos constituyen las señales que el cerebro envía con el fin de lograr la activación de los efectores alostáticos y producir el correspondiente ajuste. El exceso de mediadores activados o el mantenimiento prolongado de su acción tendrá efectos deletéreos en el organismo. Respecto a las respuestas

conductuales sucede lo mismo que con los mediadores biológicos; es decir, algunas conductas que intervienen en la alostasis, necesarias para el ajuste y beneficiosas a corto plazo, se pueden convertir en lesivas a largo plazo, como sucede con las conductas de tipo agresivo y de hostilidad que van a producir más carga alostática que conductas sociales de conciliación y cooperación.

Como se observa, dos factores determinan cómo se enfrenta cada individuo a una situación de estrés: la forma como cada uno percibe ese momento y el estado general de salud que viene determinado por factores genéticos, ambientales o estilo

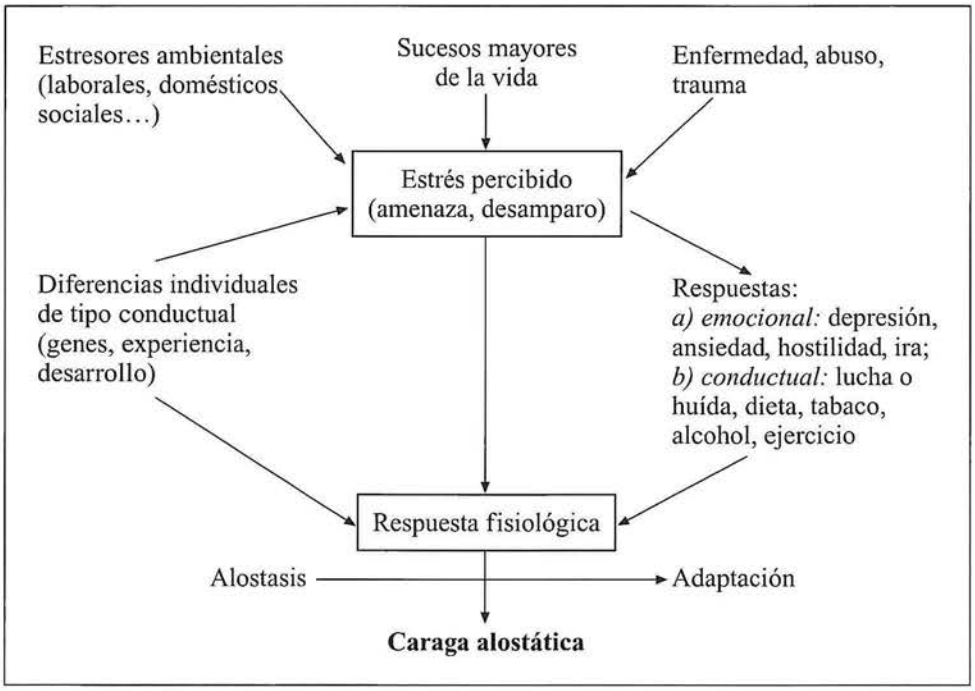


FIGURA I.3. Respuesta de estrés y desarrollo de la carga alostática (Modificado de McEwen). Los estresores ambientales, los sucesos de vida mayores y eventuales traumas y abusos, son traducidos en el cerebro, sobre un fondo psicológico y neurobiológico individual, por medio de un proceso cognitivo: la evaluación cognitiva. Ésta va a determinar las respuestas fisiológicas y conductuales de un individuo. Es decir, un ambiente constantemente cambiante, a partir de la evaluación cognitiva, genera respuestas neuroinmunoendocrinas, condicionadas: por las diferencias individuales determinadas genéticamente, por nuestras experiencias tempranas durante el desarrollo y por patrones de respuesta conductuales que instalemos posteriormente por vía del aprendizaje. Estas respuestas fisiológicas son las que prepararan al organismo para producir la "alostasis" a efectos de conducirnos a la adaptación.

de vida. Un ejemplo claro son las personas que tienen antecedentes familiares de hipertensión y responden con la elevación de la presión arterial tras un suceso estresante. La carga genética puede participar por ello incrementando su susceptibilidad y el riesgo de eventos cardiovasculares. La carga alostática puede ser exacerbada por una dieta inadecuada, por el consumo de alcohol y tabaco o puede ser reducida por una dieta adecuada o el ejercicio físico moderado.

El cerebro, a través de la evaluación cognitiva, traduce la experiencia de las personas en activación de los efectores alostáticos sistémicos para producir el ajuste del organismo.

La respuesta normal de estrés incluye dos períodos: uno durante el cual se produce la respuesta fisiológica y otro de recuperación en el que cesa dicha actividad. La respuesta alostática común involucra el sistema nervioso simpático y el eje HPA y tiene como consecuencia el incremento de catecolaminas, procedentes del sistema nervioso simpático, y de glucocorticoides, procedentes de la corteza suprarrenal. La inactivación hace que tanto cortisol como catecolaminas retornen a los niveles basales. Pero si la inactivación es deficiente, existe sobreexposición a las hormonas de estrés que al cabo de semanas, meses o años puede resultar en carga alostática con sus correspondientes consecuencias fisiopatológicas.

Según McEwen existen cuatro situaciones asociadas con la carga alostática (Figura I.4):

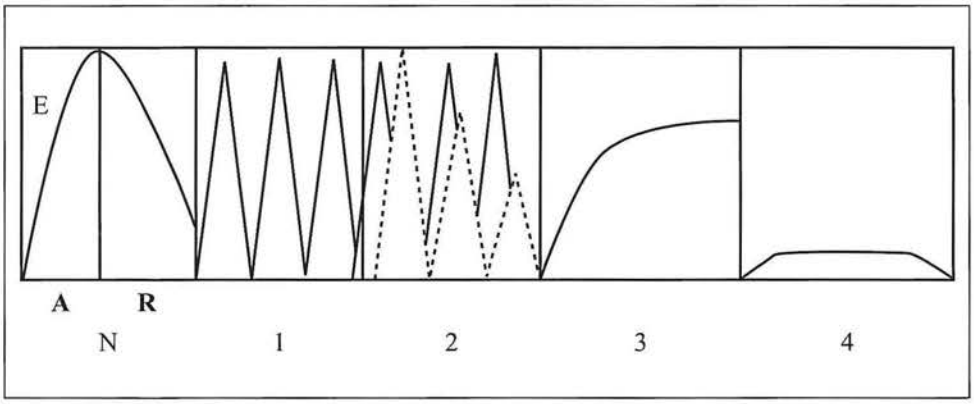


FIGURA I.4. Tipos de respuesta alostática. N. Respuesta normal al estrés en que se diferencian dos fases: una de activación (A) y otra de recuperación (R). 1. Respuesta normal repetida en el tiempo. 2. Falta de adaptación. 3. Respuesta prolongada. 4. Respuesta inadecuada, que conduce a la hiperactividad compensatoria de otros mediadores como una inadecuada secreción de GC que resulta en un incremento de citocinas que normalmente son contrarreguladas por los GC.

1. Situaciones caracterizadas por acontecimientos repetidos con una respuesta normal pero repetida en el tiempo. Por ejemplo, la elevación de la presión arterial puede desencadenar un infarto de miocardio y su repetición durante períodos prolongados puede acelerar la aterosclerosis y constituir así un factor de riesgo de infarto, según se ha visto en primates (Kaplan, JR et al., 1991).

2. Situaciones caracterizadas por la ausencia de adaptación a estresores del mismo tipo, lo que origina una exposición prolongada a las hormonas de estrés. Un ejemplo típico lo constituye la situación de tener que hablar en público: hay personas que no se adaptan nunca y por ello cada vez que se enfrentan a la misma tienen una respuesta de estrés no adaptada. Se considera que determinados profesionales como periodistas, ejecutivos, pilotos o médicos son los que más sufren este tipo de estrés.

3. Situaciones de estrés que conducen a una respuesta prolongada, hiperactiva, no contrarregulada o no frenada, en la que no hay período de recuperación. Un ejemplo es la pérdida de masa ósea de las mujeres con depresión debido al incremento mantenido de los niveles de cortisol.

4. Situaciones caracterizadas por una respuesta inadecuada al estrés que conduce a la hiperactividad compensadora de algunos sistemas; es decir, el funcionamiento deficiente de un sistema lleva a una actividad compensatoria de otros. Por ejemplo, la secreción inadecuada de glucocorticoides puede resultar en un incremento de la concentración de citocinas que son normalmente contrarreguladas por los glucocorticoides.

Los resultados a largo plazo de la *carga alostática* pueden evidenciarse en el cerebro, en el sistema cardiovascular, en el sistema inmune, en el metabolismo y en la conducta. Expuesto de forma concisa:

a) Los efectos en el cerebro están representados por la atrofia, la muerte neuronal y los déficit cognitivos ya que la *carga alostática* afecta particularmente a la función del hipocampo al ser, por una parte, una estructura rica en receptores de corticosteroides por lo que participa de forma activa en la regulación del eje HPA (inhibición) y, por otra, ser fundamental en los procesos de memoria que intervienen en la evaluación cognitiva (El hipocampo participa en la memoria verbal y es particularmente importante en la memoria contextual: tiempo y lugar de sucesos que tienen mayor impacto emocional. El deterioro del hipocampo hace que disminuya la fiabilidad y la exactitud de recuerdos contextuales lo que puede contribuir a exacerbar el estrés al impedir el acceso a la información necesaria para decidir que una situación no es amenazante).

b) Los efectos sobre el sistema cardiovascular, los más estudiados tanto en experimentación animal como en humanos, están representados por la aterosclerosis, el infarto de miocardio, la hipertrofia ventricular y los accidentes cerebrovasculares. Seeman, TE el al. (1997) utilizaron los datos del *MacCarthur Studies of Successful Aging* para determinar los efectos de la *carga alostática* sobre el sistema cardiovascular. Una *carga alostática* elevada implicaba poseer altos niveles de un grupo de variables como presión arterial sistólica, excreción urinaria de cortisol y catecolaminas durante la noche, relación cintura/cadera, hemoglobina glicosilada, relación HDL/colesterol total, DHEA y HDL. El análisis de los datos puso en evidencia que en las personas con una actividad física y mental vigorosas pero con *carga alostática* baja el riesgo de enfermedad cardiovascular, hipertensión y diabetes era reducido, mientras que en las personas con *carga alostática* alta el riesgo de sufrir problemas cardiovasculares así como deterioro físico y cognitivo era alto.

c) En el sistema inmune, los efectos de la *carga alostática* están representados por la alteración de las respuestas del mismo así como por enfermedades autoinmunes o inflamatorias.

d) Entre los efectos metabólicos incluimos la resistencia a la insulina, la obesidad abdominal y alteraciones de la densidad ósea

e) Finalmente, ansiedad y depresión serían consecuencias secundarias de la *carga alostática*.

En un estudio de Seeman, TE et al. (2001), diseñado para validar el impacto en la salud de la *carga alostática*, se llevó a cabo un seguimiento durante 7 años de 1.189 hombres y mujeres de edades comprendidas entre 70 y 79 años. Se evaluaron diez parámetros biológicos: presión arterial sistólica y diastólica (índice de actividad cardiovascular), índice cintura/cadera (índice de tejido adiposo abdominal), cortisol libre urinario (índice de la actividad del eje HPA), adrenalina y noradrenalina en orina (índice de la actividad del SNS), colesterol total y HDL (índices de riesgo incrementado de aterosclerosis), hemoglobina glicosilada (índice del metabolismo glucídico) y DHEA-sulfato (antagonista funcional del eje HPA), y cuatro parámetros de salud: incidencia de eventos cardiovasculares, deficientes funcionamientos físico y cognitivo e incremento de mortalidad. Los resultados obtenidos demostraron que en los sujetos con mayor puntuación y, por tanto, con mayor carga alostática, existía mayor riesgo de mortalidad, de eventos cardiovasculares o deterioro físico y cognitivo. Hay que significar que ninguno de los parámetros considerados individualmente tuvo capacidad de predicción sino que, más bien, el riesgo se relacionó con el impacto producido por la desregulación de múltiples sistemas reflejado por varias de las determinaciones biológicas.

¿Cómo puede el estrés inducir cambios celulares que constituyan la base de futuras enfermedades?

Los correlatos endocrinos del estrés son conocidos, pero el mecanismo a través del cual el estrés puede inducir enfermedad, mediante los correspondientes cambios celulares, permanece desconocido. Sin embargo, recientes estudios llevados a cabo con humanos, animales y cultivos celulares implican a un factor de transcripción, el factor nuclear kappa-B (NF-kappa B), como un posible candidato en la relación estrés/cambios celulares/enfermedad.

Factores de transcripción

Receptores intracelulares activados por sus ligandos se introducen en el núcleo y dan lugar a una modificación o regulación de la expresión génica; pero, de la misma manera, los ligandos que activan receptores de membrana pueden provocar modificaciones o respuestas a largo plazo que regulan la expresión génica. Esta acción se desarrolla en dos etapas: en una primera fase se produce la inducción de genes de acción inmediata o temprana, cuyo ARNm aumenta rápidamente tras la activación del receptor si bien decrece a partir de los 30-60 minutos; esta inducción es mediada por proteíncinasas que penetran en el núcleo donde fosforilan residuos de treonina, serina o tirosina en proteínas de la región promotora de los genes que van a codificar las proteínas que conocemos como ***factores de transcripción***. En una segunda fase, los factores penetran nuevamente en el núcleo donde activan genes de acción tardía, capaces de codificar diversas proteínas: enzimas que intervienen en la síntesis de mediadores, receptores, etc. Así pues, los factores de transcripción son proteínas que se unen en secuencias regulatorias del DNA, habitualmente en regiones promotoras ubicadas hacia el extremo 5' de la cadena, de genes que constituyen el blanco de su acción, originando generalmente un aumento de su tasa de transcripción, si bien a veces la disminuyen. Esto puede dar lugar a la producción aumentada, o disminuida, de proteínas por la célula, alterando su función.

El NF-kappa B, identificado inicialmente en linfocitos B como un factor nuclear unido al promotor de la cadena ligera *kappa* de las inmunoglobulinas, ha sido posteriormente localizado en el citoplasma de casi todos los tipos celulares. Se trata de un complejo multiproteico que regula gran variedad de genes relacionados con la inmunidad, la inflamación y el cáncer. (En los mamíferos, la forma activa de NF-kappa B se presenta como un homo- o heterodímero de los cinco miembros de la familia NF-kappa B-REL que está presente en el citoplasma en forma inactiva. El dímero que se encuentra normalmente se compone de las subunidades p50-p65). En el citoplasma está unido a una proteína inhibidora, IKB, de la que existen varios tipos.

Tiene un papel fundamental y clave en la regulación del crecimiento y la muerte celular, lo que es de gran importancia en el desarrollo de tumores (las vías de señalización que regulan el crecimiento y la muerte celular están asociadas entre sí; las células proliferativas mueren a menos que estén presentes los factores de crecimiento, que proporcionan una protección contra el cáncer: cuando este proceso falla, las células de proliferación pierden el control). El NF-kappa B se activa a través de una secuencia de señales moleculares en las que están implicados los protooncogenes *ras* y *akt*. La activación de NF-kappa B permite la expresión de la proteína *c-myc*, regulador central del crecimiento, muerte y diferenciación celular. Cuando la citada proteína se encuentra sobreexpresada tiene lugar la muerte celular, pero si están presentes los factores de crecimiento, la *c-myc* no resulta letal y sí, por el contrario, proliferativa. Cuando se bloquea la activación de NF-kappa B, los factores de crecimiento no actúan contra el *c-myc*; por otra parte, el NF-kappa B activado es capaz de prevenir los efectos letales de la sobreexpresión del *c-myc*, lo que significa que los factores de crecimiento inducen la proliferación e inhiben la muerte celular a través de la activación NF-kappa B.

La estimulación adecuada produce la liberación del NF-kappa B de la subunidad liberadora (IKB) y su traslocación al núcleo promueve la actividad transcripcional de determinados genes. La propia expresión génica del IKB se encuentra bajo el control de NF-kappa B; es decir, la activación de NF-kappa B lleva a la regulación negativa de su propia activación por la inducción del inhibidor IKB que se une al NF-kappa B ligado al DNA y lo devuelve inactivado al citoplasma.

La activación del NF-kappa B es inducida por múltiples estímulos extracelulares, entre los que hay que destacar:

1) *Virus*: herpes, citomegalovirus, virus de la hepatitis B, HIV, adenovirus

2) *Endotoxina* (LPS, lipopolisacárido bacteriano)

3) *Mitógenos* (suero, fitohemaglutinina, factores de crecimiento)

4) *Luz ultravioleta*

5) *Citocinas* (IL-1, IL-2, TNF-·, IFN)

6) *Proteínas de activación de membrana* (moléculas de adhesión, fibronectina, etc.)

7 *Estrés químico* (estrés oxidativo)

8) *Estrés mecánico*

9) ***Estrés psicológico***, según los resultados de recientes investigaciones.

El NF-kappa B promueve la expresión de gran número de genes implicados en la inflamación como citocinas y moléculas de adhesión. Los genes que regula el NF-kappa B son:

A) Citocinas: IL-1, IL-2, IL-6 y sus receptores (IL-2R); quimiocinas: IL-8, GRO, IP10, entre otras; factores estimulantes de colonias: M-CSF, CM-CSF, G-CSF; TNF-α y β, IFN-β.

B) Moléculas de superficie implicadas en funciones inmunológicas: β_2 microglobulina, moléculas de adhesión (ELAM-1, VCAM-1, ICAM-1, E-selectina, Mad-CAM-1), sistema HLA I y II, cadenas α y β de linfocitos T, cadena αIL-2R.

C) Enzimas inflamatorias: iNOs, ciclooxigenasa 2, 5-lipooxigenasa;

D) Genes de respuesta de fase aguda: amiloide sérico A, angiotensinógeno, complemento, ferritina, metaloproteasas.

E) Genes implicados en la proliferación, ciclo celular, antiapoptosis, factores de transcripción: c-rel, c-myc, IFR, ciclina D1, inhibidores celulares de la apoptosis.

Proceso de activación del NF-kappa B

Tras un estímulo intenso se produce la rápida fosforilación y poliubiquitinalización de IKB y su degradación proteolítica por el proteasoma. Como consecuencia, las secuencias de localización nuclear de NF-kappa B quedan expuestas y se produce la traslocación nuclear del mismo. Los estímulos originan la activación de receptores de membrana que, mediante otras proteínas adaptadoras (por ejemplo, TRAF), activan una cascada de fosforilación de proteínas (proteinasas de la familia MAP) que origina la activación de la cinasa responsable de la fosforilación del propio IKB. En algún punto no determinado de la activación del NF-kappa B participan especies reactivas de oxígeno. (Ésta es la base de la capacidad de ciertas moléculas antioxidantes para interferir con la activación de NF-kappa B). Una vez en el núcleo, los diferentes dímeros de NF-kappa B se unen con afinidad variable a los correspondientes genes, produciendo diversos grados de transactivación de forma que existe una regulación selectiva de diversos genes en respuesta a distintos estímulos en una variedad de estirpes celulares. El NF-kappa B interactúa con otros factores de transcripción siendo la proteína activadora 1 (AP-1) uno de los factores de transcripción asociado más a menudo a NF-kappa B. También interacciona con el receptor de los glucocorticoides: la interacción del NF-kappa B con este receptor impide la unión de NF-kappa B al DNA, evitando la transactivación de los genes implicados.

En resumen: la forma clásica del NF-kappa B es un heterodímero formado por las subunidades p50-p65 que se encuentra en el citoplasma en su forma inactiva, formando un complejo con la subunidad inhibidora IK-B. La activación del NF-kappa B por diversos factores favorece la disociación del IK-B (tras su fosforilación y posterior degradación) y su traslocación al núcleo donde, tras unirse a su secuencia específica del DNA, favorece la síntesis de diversos factores proinflamatorios.

Estudios recientes (Karalis, KP et al., 2004) ponen de manifiesto que la regulación de la actividad de NF-kappa B corticotropo por CRH está relacionado con la activación del gen POMC, pudiendo jugar de esta manera un importante papel en la respuesta de estrés. Los autores sugieren que el efecto inhibidor del CRH en la actividad del ligando DNA-NF-kappa B en la célula pituitaria está relacionado con la activación transcripcional del gen POMC por el CRH.

Otros estudios han puesto de manifiesto que el NF-kappa B tiene un importante papel en la expresión de iNOs en la corteza cerebral. La sobreexpresión de iNOs puede explicar los cambios degenerativos observados en ratas adultas macho al cabo de tres semanas de estrés repetido (Madrigal, JL et al., 2001). Estos autores sugieren que este efecto es mediado por aminoácidos excitatorios (glutamato), con la subsiguiente activación de NF-kappa B. Estudios posteriores muestran que una hora de estrés aumenta los niveles de TNF-α soluble en el cerebro que es precedido por un incremento de la actividad de la TNF-convertasa en la corteza cerebral tras 30 minutos de inmovilización. De esta forma, la activación del receptor de glutamato induce la regulación al alza de la enzima TNF-convertasa con el subsecuente aumento de TNF-α, que al activar la traslocación del NF-kappa B daría lugar al aumento de la expresión de iNOs liberado. La administración de un inhibidor de la TNF-α convertasa inhibe la traslocación del NF-kappa B al núcleo inducida por estrés (Madrigal, JL et al., 2002).

Como indicábamos anteriormente, investigaciones recientes han apuntado al factor NF-kappa B como un posible candidato implicado en la transducción del estrés en diversos cambios celulares que eventualmente pueden producir enfermedad.

Partiendo de la base de que varios genes regulados al alza en la aterosclerosis y también por estrés psicosocial son controlados por el NF-kappa B, Bierhaus, A et al. (2003) llevaron a cabo un estudio combinado *in vivo* e *in vitro* con animales y un grupo de 19 voluntarios adultos. 1. Los voluntarios fueron sometidos a una prueba de estrés de laboratorio (tarea aritmética y discurso en público) con determinación de la actividad del NF-kappa B en células mononucleares periféricas como células ventana del organismo y, sobre todo, por el importante papel que juegan en la

aterosclerosis. En diecisiete de los 19 voluntarios, el NF-kappa B aumentó rápidamente durante el tiempo de estrés de forma paralela al incremento de cortisol y de catecolaminas, regresando a los niveles basales al cabo de sesenta minutos. En los otros dos voluntarios, caracterizados por ausencia de incremento de catecolaminas, ACTH y cortisol dependiente de estrés, no se observó incremento de actividad del factor de transcripción, indicando que la activación de NF-kappa B depende de la respuesta aguda al estrés psicológico. 2. Cuando sometieron a ratas a un estrés de inmovilización el NF-kappa B también aumentó, pero este incremento se redujo cuando fueron pretratadas con prazosín, antañonista α-adrenérgico. 3. Finalmente, para definir el papel de la estimulación adrenérgica en la regulación al alza de NF-kappa B, los autores utilizaron un cultivo de monocitos humanos THP-1 al que trataron con noradrenalina (NA) y adrenalina (ADR). Sólo la NA indujo la expresión de NF-kappa B y de genes dependientes de NF-kappa B, inducción que se redujo con un inhibidor α_1 y β-adrenérgicos. Es decir, la estimulación adrenérgica dependiente de NA dio como resultado la activación del NF-kappa B tanto *in vivo* como *in vitro*. El estudio puso de manifiesto también que el aumento de actividad del NF-kappa B dependía de factores de transducción de señales: proteína G, RAF, proteíncinasa C y activación de la proteíncinasa mitógeno activada (Figura I.5).

Los autores, pues, llegan a la conclusión de que la activación del NF-kappa B representa un efector para las respuestas neuroendocrinas a eventos estresantes de tipo psicosocial y el lazo de unión entre los cambios de actividad del eje neuroendocrino y la respuesta celular, la cual puede mediar los efectos del estrés psicosocial en enfermedades como los trastornos inmunes o cardiovasculares (NF-kappa B activo se ha localizado en placas ateroscleróticas humanas).

Estrés psicológico, longitud del telómero y envejecimiento

Las personas que sufren estrés durante largos períodos de tiempo muestran un aspecto macilento, y se piensa que normalmente el estrés psicológico conduce a un envejecimiento prematuro y al desarrollo en edades tempranas de enfermedades relacionadas con el envejecimiento. Numerosos estudios muestran una relación entre el estrés crónico y una salud deficiente, incluyendo los factores de riesgo de enfermedad cardiovascular y el deterioro de la función inmune. Pero no se conocen bien los mecanismos exactos por los que el estrés ejerce estos efectos ni tampoco cómo el estrés acelera el envejecimiento a nivel celular y cómo el envejecimiento celular se traduce en envejecimiento general. Diversas investigaciones señalan el papel crucial del telómero y de las telomerasas en el envejecimiento celular y potencialmente en la enfermedad.

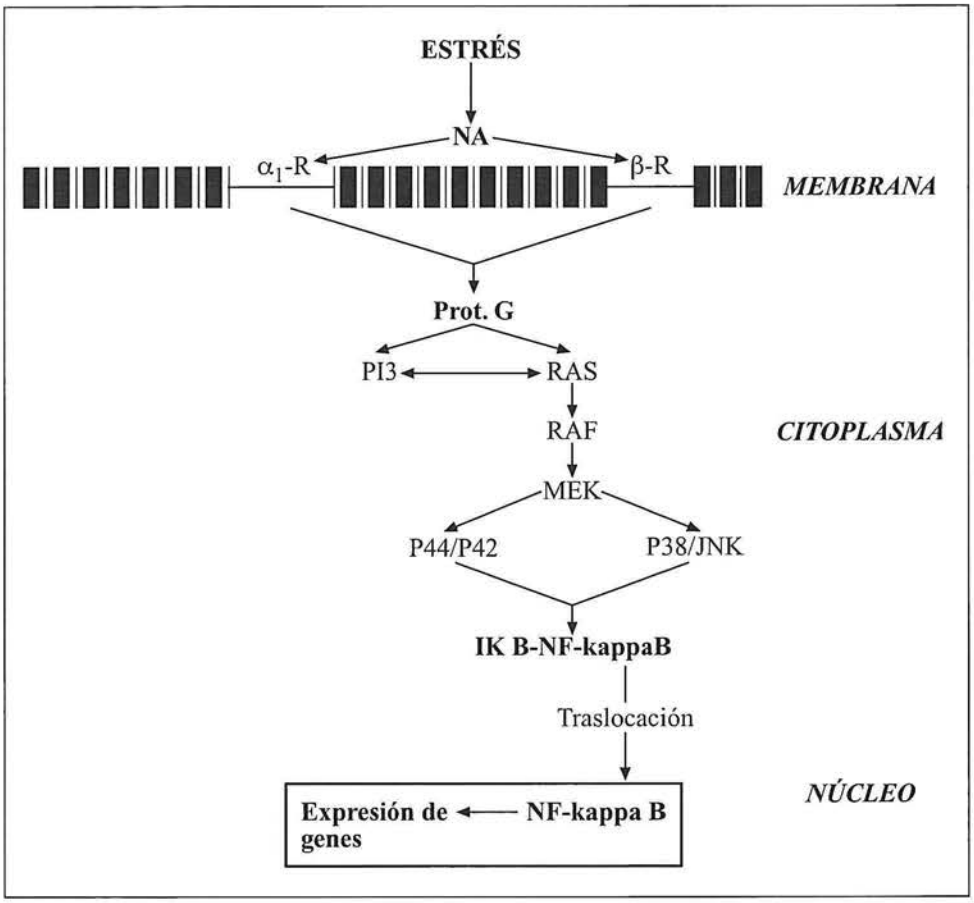


FIGURA I.5. Mecanismo propuesto para la activación del NF-kappa B inducido por estrés psicosocial. El estrés induce noradrenalina (NA) que se une a receptores α_1 y β que, a su vez, reclutan proteínas G sensibles a Ptx. La proteína G activa directa o indirectamente, vía cinasa PI3, el RAS que interactúa con su efector RAF cinasa que fosforila MEK-1 y MECK-2; éstos activan P44/P42-MAPK que produce fosforilación y degradación del inhibidor citoplasmático específico de NF-kappa B. Investigaciones previas de Zhao, J & Karalis, KP (2002), que analizaron el papel del CRH en la activación del NF-kappa B en animales, mostraron que cuando timocitos de ratón eran tratados con CRH tenía lugar la inducción del NF-kappa B, con paralela degradación de su inhibidor IKB. El efecto del CRH no resultó inhibido por dexametasona, actuando como mediadores PK-A y PK-C. También pusieron de manifiesto que la administración de LPS a ratones CRH deficientes reduce la actividad del NF-kappa B a pesar del aumento significativo de citocinas proinflamatorias y los bajos niveles de corticosterona. Los autores, pues, sugieren que la posible vía molecular que media el efecto proinflamatorio periférico del CRH está relacionado con la inducción de la actividad del ligando NF-kappa BDNA.

Los telómeros son estructuras especializadas que forman los extremos de los cromosomas eucariontes. Son regiones de ADN no codificante, altamente repetitivas, que participan en funciones celulares tan importantes como la mitosis, la estabilidad cromosómica y el tiempo de vida de las estirpes celulares. Recientemente se ha demostrado su relación con algunas enfermedades, especialmente con el cáncer. En los seres procariotas, los cromosomas son circulares y no poseen telómeros.

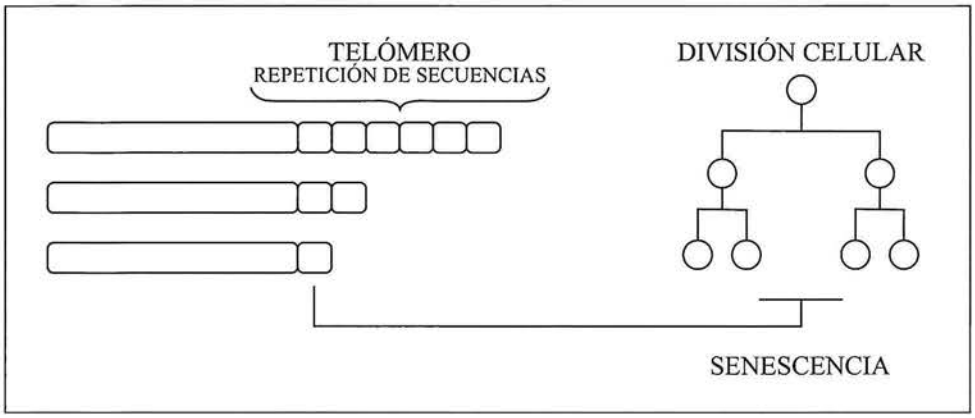


FIGURA I.6

Las teorías del envejecimiento y de la carcinogénesis se basan en que los telómeros son como los relojes o temporizadores de la célula, ya que marcan el número de divisiones celulares, hasta que la célula muere. Los fundamentos de estas teorías son:

1. El ADN contenido en los telómeros no se replica durante la duplicación del ADN, ya que la ADN-polimerasa no puede copiar todos los genes contenidos en los cromosomas, finalizando la replicación al llegar al telómero que se va haciendo cada vez más y más corto en cada replicación.

2. Los telómeros en la mayoría de las especies tanto animales como vegetales y en los microorganismos están constituidos por subunidades cortas de nucleótidos generalmente ricos en timina (T) y guanina (G). En el hombre la secuencia de cada una de estas subunidades es TTAGGG.

3. El número de repeticiones es variable según las distintas células de un mismo individuo; sin embargo el promedio de repeticiones suele ser constante para cada especie. En el hombre se calcula que alcanza aproximadamente las 2.000 repeticiones.

La telomerasa es una enzima formada por un complejo proteína-ácido ribonucleico con actividad polimerasa, producida en células germinales embrionarias, que permite el alargamiento de los telómeros. El mecanismo de acción de la telomerasa se expresa en la Figura I.7.

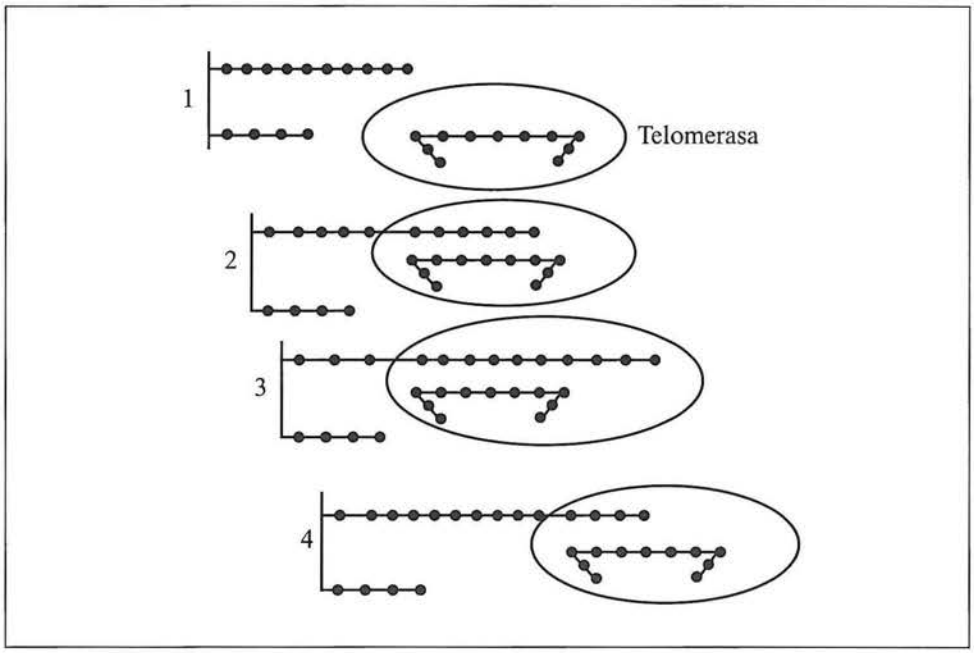


FIGURA I.7. Mecanismo de acción de la telomerasa. 1. La enzima contiene el ARN telomerásico con un sector complementario a la secuencia de los telómeros. 2. La unión del ADN telomérico con el ARN telomerásico se produce por apareamiento de bases complementarias. 3. La enzima alarga el telómero usando como molde el ARN. 4. Al completar un alargamiento la enzima se desplaza y comienza un nuevo ciclo de alargamiento y así sucesivamente.

La telomerasa es reprimida en las células somáticas maduras después del nacimiento, que producen un acortamiento del telómero después de cada división celular. Cuando la longitud del telómero alcanza cierto límite, se interrumpen las mitosis quedando las células en el estadio GO de su ciclo celular.

El desgaste del telómero en el transcurso de ciclos celulares impide su función protectora del cromosoma, con lo que éste se vuelve inestable, se fusiona o se pierde. Las células que presentan estos defectos, no sólo son incapaces de duplicarse, sino que dejan de ser viables y se activan los procesos de apoptosis o muerte celular programada.

Muchas células cancerosas reactivan la actividad de telomerasa, favoreciendo la proliferación de un clon maligno. Se están estudiando fármacos que inhiben la telomerasa para así detener el crecimiento de las células malignas, por lo que podría ser una nueva diana terapéutica del cáncer.

En células T humanas, la actividad de la telomerasa aumenta con la exposición aguda a un antígeno si bien disminuye con la estimulación repetida del antígeno y cuando la célula se acerca a la senectud. En la disqueratosis congénita, un extraño síndrome que provoca envejecimiento prematuro, anemia severa por fallo de la médula ósea, disqueratosis de las uñas, hiperpigmentación de la piel y cáncer, se encuentra disminuida la capacidad de sintetizar telomerasa en cantidades suficientes, con acortamiento de los telómeros. Se considera que en esta enfermedad puede estar la clave para entender el mecanismo que causa el envejecimiento prematuro y el cáncer.

El medio ambiente celular también juega un importante papel regulando la longitud del telómero y la actividad de la telomerasa. Estudios *in vitro* muestran que el estrés oxidativo puede acortar el telómero y que los antioxidantes pueden disminuir la velocidad de acortamiento del mismo. Estudios de Irie, M et al. (2001, 2003) han puesto de manifiesto una relación entre estrés percibido y el 8-hidroxideoxiguanosina (8-OH-dG), biomarcador de daño oxidativo del DNA.

Basándose en estas observaciones, Epel, ES et al. (2004) supusieron que el estrés psicológico puede producir acortamiento del telómero, reducción de la función de la telomerasa y estrés oxidativo en las células mononucleares de la sangre periférica. Para ello dispusieron de 58 mujeres sanas premenopáusicas de entre 20 y 50 años, diecinueve como grupo de control, madres de hijos sanos (madres control) y treinta y nueve con hijos afectados de una enfermedad crónica como autismo o parálisis cerebral (madres cuidadoras), en las que investigaron el estrés objetivo (estatus de cuidadora y cronicidad del estrés de cuidadora basado en el número de años desde el diagnóstico de la enfermedad del hijo) y el estrés subjetivo (estrés percibido), la longitud del telómero, la actividad de la telomerasa y el nivel de F2-isoprostano, un marcador de peroxidación lipídica. El análisis de los datos obtenidos puso de manifiesto que tanto el estrés percibido como la cronicidad del estrés estaban significativamente asociados con el incremento del estrés oxidativo, con menor actividad de la telomerasa y menor longitud del telómero, que son determinantes conocidos de la senectud y longevidad celular, en células mononucleares de sangre periférica. Las mujeres con niveles más altos de estrés percibido tenían un promedio de telómeros acortados equivalente al menos a una década de envejecimiento adicional respecto de mujeres con menos estrés. Es decir, aunque el hecho de ser cuidadora no afectó a la longitud del telómero, la cronicidad del estrés de cuidadora sí se relacionó con la longitud del mismo.

Resumiendo, este estudio aporta evidencias de que el estrés psicológico, tanto el estrés percibido como la cronicidad del estrés, está significativamente asociado con: a) un aumento del estrés oxidativo, b) una menor actividad de la telomerasa y c) una disminución de la longitud del telómero (conocidos determinantes de senectud y de longevidad celular) en células mononucleares de sangre periférica. Estos hallazgos tienen implicaciones para entender como a nivel celular, el estrés puede promover el inicio más temprano de enfermedades relacionadas con el envejecimiento.

CAPÍTULO 14

ESTRÉS Y AFECCIONES CARDIOVASCULARES

A. RESPUESTA CARDIOVASCULAR AL ESTRÉS

Respuestas exageradas de tipo cardiovascular y neuroendocrino al estrés pueden aumentar el riesgo de enfermedad cardiovascular. La hipertensión y la enfermedad coronaria aumentan con el paso de los años, si bien, respecto a la prevalencia del riesgo cardiovascular se produce una disminución en la proporción sexo masculino/sexo femenino en la edad media avanzada de la vida. Las modificaciones de las variables cardiovasculares provocadas por estrés psicológico, como se pueden poner de manifiesto por aplicación de test mentales, son secundarias a la activación del sistema nervioso simpático que se acompaña de un aumento significativo de noradrenalina, adrenalina y del cortisol plasmático, que se puede observar, por ejemplo, a los dos minutos del inicio de un test matemático.

Características de la respuesta cardiovascular al estrés

La respuesta cardiovascular al estrés viene caracterizada por las siguientes alteraciones:

- Incremento de la frecuencia y de la fuerza de contracción cardíaca.
- Alteración de la fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) que parece depender del tipo de estresor. Así, Kiess, MC et al. (1988) que estudiaron 17 voluntarios sanos, pusieron de manifiesto que el estrés emocional produce un aumento del FEVI, comparable al que se observa durante el ejercicio y la ingesta alimentaria, mientras que el frío lo disminuye. Otros autores (Becker, LC et al., 1996), que sometieron a tareas de estrés mental estandarizadas a 15 mujeres y 14

hombres con edades comprendidas entre 45 y 73 años (sin factores de riesgo coronario ni historia de enfermedad coronaria y con test de esfuerzo negativo) con análisis de la función ventricular mediante ventriculografía con radionúclidos, pusieron de manifiesto por el contrario que, además de una respuesta cardiovascular simpática caracterizada por los incrementos de la presión arterial, de la frecuencia cardíaca, del producto frecuencia-presión y del índice cardíaco, con aumento, asimismo de catecolaminas (adrenalina –ADR y noradrenalina– NA), tenía lugar una disminución del FEVI en el 58% de los casos (más del 5% en doce y más del 8% en otros cinco). Esta disminución de la fracción de eyección relacionó positivamente con cambios en la postcarga; es decir, el FEVI puede disminuir en personas normales debido a un concomitante incremento de la postcarga (*El índice cardíaco es la expresión del gasto cardíaco en función de la superficie corporal; el gasto cardíaco es el volumen de sangre que sale a la circulación periférica en un minuto*).

- Vasodilatación músculo-esquelética.
- Venoconstricción.
- Vasoconstricción esplácnica.
- Alteraciones funcionales renales: aumento de la fracción de filtración, disminución de la excreción de sodio y disminución del flujo plasmático efectivo renal; el índice de filtración glomerular no experimenta cambios. Estudios recientes han mostrado un incremento de la excreción urinaria de endotelina-1, 6-ceto-PGF1α y GMPc durante el estrés mental, que indican que la respuesta hemodinámica renal inducida por estrés mental es una compleja reacción en la que presumiblemente intervienen la endotelina-1, prostaglandinas y óxido nítrico.

Estas alteraciones se manifestarán, básicamente, por aumento de la frecuencia cardíaca, de la presión arterial sistólica y diastólica, del producto *presión x frecuencia* y por incremento de las demandas de oxígeno por parte del miocardio. Shapiro, PA et al. (1994) estudiaron a pacientes que habían sufrido un trasplante de corazón con objeto de aclarar si el mecanismo responsable del aumento de la frecuencia cardíaca y de la presión arterial, inducidos por estrés psicológico, era de origen central o periférico. Puesto que el corazón de los trasplantados está denervado y, por consiguiente, carece de la influencia neural central en la respuesta cardiovascular al estrés, los autores compararon las respuestas a dos estresores de laboratorio (prueba aritmética y una tarea de tiempo de reacción) de dichos pacientes con las de sujetos normales de control. El incremento de la frecuencia cardíaca normal durante la tarea resultó estar significativamente atenuada en los trasplantados, mientras que el volumen sistólico aumentó, aunque en menor grado que los sujetos de control. Es decir, la estimulación neural directa al corazón es más importante que los factores circulatorios periféricos para producir taquicardia durante el estrés psicológico.

Factores que pueden influir en la respuesta cardiovascular al estrés

Existen diversos factores que pueden influir en la respuesta cardiovascular al estrés:

1. Antecedentes familiares

Una historia familiar de hipertensión arterial esencial incrementa la probabilidad de que un sujeto responda, por ejemplo, a un estresor psicológico, con un patrón de respuesta cardiovascular de estrés. Algunos autores (Matthews, KA et al., 1993) han sugerido que las personas con riesgo elevado de hipertensión pueden tener respuestas cardiovasculares exageradas inducidas por estrés a edades tempranas. Otros, como De Visser, DC et al., (1995) que estudiaron el mecanismo subyacente de la respuesta presora al estrés mental en dos grupos de adolescentes descendientes de familias en que tanto el padre como la madre eran normo o hipertensos, apoyan la hipótesis de que los sujetos prehipertensos muestran más una respuesta de vasoconstricción que de incremento del gasto cardíaco.

2. Modelo conductual de respuesta al desafío o amenaza

Así, los sujetos con patrón de conducta de tipo A responden al estrés mental con un incremento de la frecuencia cardíaca y de la presión arterial mayor que los sujetos con patrón de tipo B (lo que no sucede con estresores físicos).

3. Personalidad y otros factores psicológicos

Un estilo de personalidad ansioso seha asociado con un incremento significativo de la presión arterial al estrés

4. Edad y sexo

De un estudio llevado a cabo por Steptoe, A et al., (1996) realizado con una muestra de hombres y mujeres sanos, seleccionados al azar, y con dos bandas de edad, una, entre los 30 y los 40 años y, otra, entre los 55 y los 66 años, que fueron sometidos a una serie de pruebas de estrés mental, hay que resaltar los siguientes resultados: a) la presión arterial, tanto sistólica como diastólica, fue mayor en hombres que en mujeres; b) hombres y mujeres, dentro de la banda de más edad, no difirieron entre sí respecto a presión arterial, frecuencia cardíaca o respuesta de sensibilidad barorrefleja; c) la respuesta de la presión sistólica resultó superior en las mujeres de mayor edad respecto a las más jóvenes; d) la presión arterial fue mayor en los varones jóvenes comparativamente con la que presentan las mujeres

jóvenes; e) tanto la presión diastólica como la frecuencia cardíaca fueron mayores en los participantes más jóvenes, de ambos sexos, que en los de más edad; y f) en los hombres de mayor edad la respuesta de presión arterial más alta estaba asociada con la elevación de los niveles de Col-LDL y descenso de Col-HDL.

Según estos datos, la presión arterial sistólica, en respuesta al estrés, aumenta en las mujeres con la edad, pero no en los hombres, y en hombres de mediana edad, una exagerada respuesta al estrés va asociada con un perfil de riesgo adverso.

Otros autores (Uchino, BN et al., 1999) investigaron, en 133 sujetos normotensos de ambos sexos, posibles diferencias relacionadas con la edad y el sexo en la reactividad cardiovascular durante el estrés psicosocial agudo. Los resultados pusieron de manifiesto que a mayor edad, mayor incremento de la reactividad de la presión arterial sistólica, debido al aumento del gasto cardíaco y de la resistencia periférica total durante el estrés. Las personas de más edad presentaron también una mayor supresión vagal durante el estrés respecto de los sujetos más jóvenes (basado en el índice de arritmia sinusal respiratoria). Los resultados fueron análogos en hombres y mujeres. Allen, MT et al. (1993), que han analizado la reactividad cardiovascular al estrés mediante pruebas de laboratorio, sugieren que el patrón de reactividad al estrés de los hombres es más de tipo "vascular", en tanto que el de las mujeres sería más de tipo "cardíaco". En la pequeña muestra utilizada (22 hombres y 20 mujeres), los hombres mostraron un incremento de la resistencia periférica total, con aumento de la presión arterial sistólica y diastólica, mientras que en las mujeres el mayor incremento fue para la frecuencia cardíaca. Resultados similares son consignados por Farag, NH et al. (2006) en un estudio de laboratorio con 25 hombres y 22 mujeres sometidas a pruebas de estrés mental.

Un estudio reciente de Uchino, BN et al. (2006) diseñado para evaluar los efectos del estrés diario en la presión arterial de adultos de edades diversas pone de manifiesto un aumento significativamente mayor de la presión diastólica, registrada mediante control ambulatorio, en los adultos de mayor edad respecto de los más jóvenes. Sin embargo, en dichos sujetos el estrés diario indujo menor incremento del afecto negativo respecto de sus homólogos más jóvenes. Para los autores estos resultados son consistentes con un aumento del riesgo cardiovascular relacionado con la edad, pero resaltan la existencia de complejas relaciones entre el estrés y diversos aspectos del proceso de envejecimiento.

5. Etnia

Diversos estudios ponen de manifiesto que la etnia es un factor que puede influir en la respuesta cardiovascular al estrés y, por tanto, ha de ser tenida en cuenta a la

hora de valorar el riesgo cardiovascular. Dysart, JM et al. (1994) compararon la respuesta cardiovascular a diversos estresores de laboratorio en dos grupos de adolescentes, uno de afroamericanas y otro de raza blanca, con edades similares y antecedentes familiares de hipertensión, evidenciando mayor reactividad de la presión arterial en las afroamericanas. Similares resultados encuentran Barnes, VA et al. (2000) al analizar la respuesta de adolescentes normotensos caucasianos y afroamericanos de ambos sexos y, asimismo, con antecedentes familiares de hipertensión. Otros autores informan de variaciones de la reactividad cardiovascular en adultos, especialmente de la presión arterial, comparando grupos de sujetos afroamericanos y caucasianos (Terrell, DF & Manuck, SB, 1996), indios asiáticos y americanos europeos (Stoney, CM et al., 2002), afroamericanos, americanos caribeños y de raza blanca (Arthur, CM et al., 2004) y americanos asiáticos y caucásicos (Shen, BJ et al., 2004).

6. Hormonas femeninas

Se ha estudiado en mujeres la posible influencia hormonal en la respuesta cardiovascular al estrés, tanto en postmenopaúsicas como en mujeres sexualmente activas y en tratamiento con anticonceptivos orales:

A) Un estudio de Sita, A et al. (1996) que examinó la relación entre estradiol, progesterona y actividad cardiovascular en mujeres jóvenes sanas, tanto en reposo como durante el estrés, y en las dos fases del ciclo menstrual puso de manifiesto que: a) en la fase lútea, el aumento de estradiol se asociaba a un menor incremento del gasto cardíaco en respuesta a diversas pruebas de estrés mental, y a menor ritmo cardíaco y presión sistólica ante un estímulo estresante de tipo físico, como el frío; y b) en la fase folicular, unos niveles superiores de progesterona se asociaban a menor resistencia vascular ante el presor de frío. Estos resultados sugieren que el estradiol (incluyendo los estrógenos exógenos) contribuye a la reducción de las respuestas cardiovasculares al estrés. Algunos autores (Tersman, Z et al., 1991) muestran que la respuesta cardiovascular en la fase lútea es mayor con la aplicación de un estresor físico que cuando se aplica un estresor psicológico. Por otra parte, en la fase lútea el estrés produce mayor incremento de cortisol y aldosterona que en la fase folicular. Un análisis comparativo con el sexo masculino mostró que, en los hombres, la concentración de cortisol era superior a la que presentaban las mujeres en la fase folicular, mientras que lo contrario tenía lugar respecto a los niveles de aldosterona en la fase lútea, en que era claramente superior a la de los hombres. Se ha señalado también que en la fase folicular del ciclo menstrual la reactividad cardiovascular es superior a la del hombre en respuesta a pruebas de estrés mental, mientras que en la fase lútea del ciclo menstrual no existirían diferencias

entre ambos. Otros estudios han constatado que la administración exógena de estrógenos y progesterona puede modificar la respuesta hemodinámica al estrés mental en mujeres jóvenes (Manhen, K et al., 1996). Así, en la fase folicular de mujeres jóvenes, la administración de 6 mg de estradiol, que no alteraba la frecuencia cardíaca o la presión arterial en reposo, dio lugar a un incremento de ambos parámetros al ser sometidas a unas pruebas de estrés (el placebo en las mismas circunstancias no produjo ninguna alteración). La administración de 15 mg de noretisterona indujo ya en reposo un incremento de la frecuencia cardíaca, manteniéndose elevada durante las pruebas de estrés. Es decir, la administración de estrógenos aumenta la respuesta cardiovascular al estrés, mientras que los progestágenos provocan un cambio en sentido ascendente de la frecuencia cardíaca basal que es independiente del nivel de activación.

B) Existen diferencias significativas en la respuesta cardiovascular al estrés en mujeres premenopáusicas y postmenopáusicas. Un estudio con un grupo de mujeres pre y postmenopáusicas (Lindheim, SR et al., 1992), pone de manifiesto un mayor incremento de la presión arterial sistólica en respuesta a diversas pruebas de estrés mental en la mujeres postmenopáusicas que se atenuó con la administración de estrógenos. Los niveles de corticotropina, cortisol, y noradrenalina mostraron un incremento similar en los dos grupos de mujeres. La administración de de estrógenos a mujeres en la perimenopausia también atenúa el aumento de la presión arterial en condiciones de estrés a través de la disminución del cortisol y de las catecolaminas, que se incrementan en el estrés (Komesaroff, PA et al., 1999).

Bairey Merz, CN (1998) llevó a cabo un estudio con mujeres postmenopaúsicas con objeto de evaluar las posibles consecuencias de la deficiencia estrogénica sobre la reactividad cardiovascular. La muestra objeto de estudio incluía sujetos de ambos sexos, voluntarios normales, sujetos de control con dolor torácico o hipertensión pero sin afección coronaria y sujetos diagnosticados de enfermedad de la arteria coronaria. La aplicación de tres tareas de estrés mental, con registros hemodinámicos y de ventriculografía isotópica, puso de manifiesto que, en conjunto, las mujeres presentaban respuestas hemodinámicas de mayor magnitud durante el estrés mental (evaluadas por cambios en la frecuencia cardíaca, presión sistólica y diastólica) respecto a los hombres. En igualdad de condiciones, las mujeres con enfermedad coronaria mostraron, en respuesta al estrés, una frecuencia cardíaca y una presión diastólica superiores a los varones y, finalmente, las mujeres postmenopaúsicas manifestaron una reactividad de la presión arterial sistólica significativamente mayor que los hombres o las mujeres premenopaúsicas. En resumen, las mujeres postmenopaúsicas presentan mayor respuesta cardiovascular al estrés que hombres y que mujeres

premenopaúsicas, lo que hace pensar en la deficiencia estrogénica como un indicador de peor pronóstico en mujeres con enfermedad de la arteria coronaria. La administración aguda de estradiol y progesterona a mujeres postmenopaúsicas sometidas a estrés mental, conduce a la reducción de los niveles de adrenalina, de la frecuencia cardíaca y de la presión arterial diastólica (indicadores de reactividad cardiovascular) que se encuentran incrementados durante el mismo; este efecto no se observa al administrar un placebo. En un estudio con 26 mujeres premenopáusicas y siete postmenopáusicas, Pollard, TM et al. (2006) analizaron si la asociación entre niveles de estrés percibido, presión arterial y frecuencia cardíaca variaba de acuerdo con los niveles endógenos de estrógenos. Los resultados pusieron de manifiesto que en el conjunto de la muestra el estrés percibido mostró una asociación significativamente positiva con la presión arterial, sistólica y diastólica, y con la frecuencia cardíaca. Pero en las mujeres premenopáusicas la reactividad de la frecuencia cardíaca al estrés percibido en la vida ordinaria fue significativamente mayor a niveles superiores de estrógenos. Es decir, la respuesta de la frecuencia cardíaca al estrés varía según los niveles de estrógenos en las mujeres premenopáusicas, pero no así en lo que respecta a la respuesta de la presión arterial.

C) Straneva, P et al. (2000) han investigado los efectos de los contraceptivos orales y el tabaco en la reactividad cardiovascular al estrés. Cuarenta y seis mujeres (veintitrés fumadoras y veintitrés no fumadoras) que tomaban anticonceptivos orales con diversa composición (en lo referente al tipo de gestágeno) fueron sometidas a diversos tipos de estresores, como un cálculo matemático o pronunciar un discurso. Según los datos obtenidos, los anticonceptivos orales en cuya composición figuraba un gestágeno con mayor actividad androgénica dan lugar a una mayor respuesta de la resistencia vascular y de la presión sistólica, sobre todo en fumadoras. Esto sugiere que hay que tener en cuenta el perfil androgénico del gestágeno en la elección de un anticonceptivo oral.

7. Determinadas características bioquímicas

Determinadas alteraciones bioquímicas aumentan la susceptibilidad a la activación neurogénica de los mecanismos aminérgicos centrales. En este sentido, Sung, BH et al. (1997) analizaron la respuesta de la presión arterial a una prueba estándar de aritmética mental en 37 sujetos normotensos pero con colesterol elevado, utilizando como control un grupo de sujetos, de edad y sexo similares, el mismo índice de masa corporal, pero con niveles normales de colesterol. Los primeros tenían una presión sistólica, en condiciones basales, ligeramente superior; pero la respuesta durante la tarea aritmética fue significativamente más alta que en

los sujetos del grupo control. Los cambios máximos en la presión arterial sistólica correlacionaron significativamente con el colesterol, en tanto que otros índices de reactividad cardiovascular como la frecuencia cardíaca y cambios en la presión arterial diastólica no guardaron relación con el colesterol sérico. Para contrastar la posibilidad de que la reactividad de la presión arterial fuese dependiente del colesterol se repitió la tarea matemática tras el tratamiento con 20 mg diarios de lovastatina. Este tratamiento alteró significativamente el perfil lipídico. En condiciones basales, la presión sistólica se redujo ligeramente, pero en cambio durante la tarea matemática disminuyó de forma significativa. En resumen, los pacientes con colesterol alto mostraron una exagerada respuesta de la presión arterial sistólica al estrés mental, en tanto que el descenso del colesterol redujo la reactividad de la presión sistólica.

Otros estudios llevados a cabo con pacientes hipercolesterolémicos han mostrado una respuesta exagerada de la presión arterial ante una prueba de estrés mental y al ejercicio, un aumento de la concentración de Ca^{2+} en las plaquetas, una producción aumentada de óxido nítrico que no se ve afectada por las pruebas de estrés y una disminución del GMPc en condiciones de reposo. La relación GMPc/óxido nítrico, tanto en condiciones de reposo como bajo condiciones de estrés mental fue inferior en los pacientes respecto a los controles sanos. Se ha sugerido, pues, basándose en estos datos, que tanto el aumento de Ca^{2+} intracelular como el nivel desproporcionadamente bajo de la relación CMPc/óxido nítrico pueden estar involucrados en la respuesta anormal de los pacientes hipercolesterolémicos al estrés.

Estos datos, por tanto, sugieren una relación hipercolesterolemia-reactividad cardiovascular, lo que añade un argumento más para un adecuado tratamiento de este tipo de pacientes.

Estudios de experimentación animal y clínicos han puesto de relieve que el colesterol-LDL oxidado puede alterar la vasodilatación en las arterias coronarias y en los vasos periféricos de resistencia, en efecto mediado por el endotelio. La reducción de los niveles de colesterol-LDL en pacientes con hipercolesterolemia mejora la respuesta vasodilatadora, mediada por nítrico, tanto en los vasos coronarios como periféricos. El colesterol-LDL también puede potenciar la respuesta de vasoconstrictores como NA y endotelina-1; su reducción farmacológica reduce la respuesta de la presión arterial a infusiones i.v. de hormonas presoras y al estrés.

En conclusión: los cambios a corto plazo del colesterol-LDL producen alteraciones en la respuesta cardiovascular que pueden influir sobre el desarrollo de acontecimientos isquémicos.

8. Dieta

Experimentos con ratas hipertensas han mostrado que la ingesta de sodio modifica la respuesta cardiovascular a estresores medioambientales. Otros estudios con adolescentes normotensos han mostrado que la respuesta de la frecuencia cardíaca y la presión arterial durante el estrés mental se incrementa con la ingesta de sal pero sólo en los que tienen antecedentes familiares de hipertensión. Sudhir, K et al (1997) estudiaron los efectos de una ingesta baja en potasio sobre la respuesta cardiovascular al estrés en hombres de raza blanca y de color. La ingesta baja en potasio se asoció con un incremento de la respuesta presora sistólica y diastólica al estrés en hombres de color y de la respuesta presora sistólica en hombres de raza blanca; la normalización de la ingesta del potasio atenuó el aumento inducido por estrés de la presión arterial únicamente en hombres de color. West, SG et al. (1999) informan que la administración de suplementos de potasio a personas sensibles a la sal origina una disminución de la presión arterial que se mantiene tras la exposición a situaciones de estrés.

9. Obesidad

La obesidad abdominal, el tipo masculino de obesidad, se asocia normalmente con un perfil cardiovascular caracterizado por aumento de las resistencias periféricas y disminución del gasto cardíaco. En hombres con obesidad abdominal, la activación simpatoadrenal durante el estrés origina una respuesta de vasoconstricción sistémica. En mujeres, estudios de laboratorio han puesto de manifiesto que en la obesidad abdominal la respuesta de estrés cursa con incremento de la presión diastólica y de las resistencias periféricas totales, mientras que en la obesidad de la parte inferior la respuesta al estrés cursa con mayor incremento del gasto cardíaco. Según esto, en las mujeres con obesidad abdominal puede estar incrementado el riesgo cardiovascular al menos en parte por un refuerzo de la respuesta vascular al estrés. Steptoe, A et al. (1999) evaluaron la influencia de la obesidad abdominal y el estrés laboral sobre la respuesta cardiovascular de un grupo de 156 maestros de escuela de ambos sexos a lo largo de una jornada normal de trabajo. Los resultados mostraron que tanto la presión arterial como la frecuencia cardíaca fueron más elevados en los maestros con mayor proporción cintura/caderas (utilizado como índice de obesidad abdominal) y mayor estrés laboral (valorado como bajo control en el trabajo). No se encontró relación entre el índice de masa corporal y la presión arterial o la frecuencia cardíaca durante el día o la noche una vez realizados los correspondientes ajustes según la edad y el perímetro de la cintura. Los autores concluyen que la obesidad abdominal en hombres se caracteriza por una tendencia a una mayor activación fisiológica, pero que esa mayor tendencia sólo se manifiesta en presencia de

apropiados desafíos medioambientales, como el estrés crónico en el trabajo. Un estudio experimental reciente de D'Angelo, G et al. (2006), con ratas Zucker obesas y delgadas, muestra una respuesta presora significativamente mayor y un recuperación postestrés significativamente menor en las ratas obesas, lo que indica que la vasodilatación beta-adrenérgica que facilita la recuperación de la presión arterial tras el estrés está comprometida en un modelo de animal obesidad mórbida, lo que altera la capacidad reguladora de la presión arterial durante el estrés.

10. Tabaco

Girdler, SS et al. (1997) sugieren que fumar cigarrillos puede tener un efecto diferencial en la respuesta cardiovascular al estrés en hombres y mujeres. Para los primeros, la nicotina puede actuar aumentando la reactividad de la frecuencia cardíaca, mientras que para las mujeres existiría un incremento de las resistencias periféricas totales. Otros autores que han estudiado en el laboratorio la respuesta cardiovascular al estrés en fumadoras y no fumadoras tratadas con anticonceptivos orales, informan que la combinación de anticonceptivos, fumar cigarrillos y estrés origina mayor incremento de la presión arterial que en las fumadoras que no utilizaban anticonceptivos (Davis, MC et al., 1999).

11. Fenotipo de Apo E

Algunos estudios han puesto de manifiesto una cierta relación entre el polimorfismo de la Apoproteína E (Apo E) y la reactividad cardiovascular. La Apo E es una glucoproteína esencial para la unión de ciertas lipoproteínas (residuos de quilomicrones, IDL, VLDL y HDL) con receptores específicos localizados en el hígado, para su posterior depuración de la circulación. La Apo E presenta tres alelos que producen tres apoproteínas diferentes: E2, E3 y E4. En la población general podemos encontrar seis fenotipos de Apo E: E2/E2, E2/E3, E2/E4, E3/E3, E3/E4 y E4/E4. Los más frecuentemente hallados son E2/E3, E3/E3 y E3/E4. La Apo E2, debido a la presencia de cisteína en posición 158, muestra una débil capacidad de ligazón con el receptor. La Apo E3 y, especialmente, la Apo E4, muestran mayor afinidad al disponer de arginina en dicha posición (la apo E4 presenta también una molécula de arginina en posición 112). Por ello, las personas con isoforma E2/E2 presentan una defectuosa unión de las IDL y VLDL residuales con el receptor LDL, con el consiguiente incremento de estas lipoproteínas en sangre. En un estudio con un grupo de adolescentes de 16 años (Ravaja, N et al., 1997) se investigó la relación entre polimorfismo de la Apo E y respuesta cardiovascular al estrés mental inducido experimentalmente. Los muchachos con Apo E3/E2 y con Apo E3/E3 mostraron, durante el estrés mental, un aumento de la

frecuencia cardíaca y de la variabilidad de la frecuencia cardíaca más significativo que aquellos con Apo E4/E2, Apo E4/E3 o Apo E4/E4. Así mismo, éstos últimos mostraron una disminución, relacionada con el estrés, de la variabilidad de la frecuencia cardíaca respecto a los niveles basales, mientras que los primeros, con Apo E3/E2 y Apo E3/ E3, mostraron un ligero aumento. Estos resultados sugieren, pues, que el polimorfismo de Apo E está asociado con la sensibilidad cardiovascular al estrés mental.

12. Deficiencia de magnesio

Cuando existe hipomagnesemia, la respuesta cardiovascular puede verse realzada y aumentar, de esta manera, el riesgo cardiovascular (hipertensión, afecciones coronarias y cerebrovasculares, arritmias y muerte súbita). Es conocido el efecto inductor de arritmias del déficit intracelular de magnesio (extrasístoles y arritmias ventriculares y supraventriculares). En las sociedades desarrolladas la deficiencia dietética de magnesio es rara, pero en los casos en que existen desequilibrios dietéticos severos como supone una ingesta abundante de grasas y/o calcio puede acrecentarse la deficiencia de magnesio, especialmente bajo situaciones de estrés. El estrés, bien físico (ejercicio, calor, frío, un trauma accidental o quirúrgico, quemaduras), bien emocional (dolor, ansiedad, depresión, excitación) aumentan las necesidades de magnesio. Uno de los mecanismos posiblemente implicados en la deficiencia de este catión en el estrés sería a través de la formación de complejos magnesio-ácidos grados, estos últimos liberados en la lipólisis inducida por las catecolaminas (Seelig, MS. 1994).

13. Características del estresor

En relación con: a) la intensidad (existe una relación entre intensidad del estresor y amplitud de la respuesta); b) la novedad (estímulos novedosos pueden dar origen a mayores respuestas que estímulos no novedosos e incluso más graves); c) la posibilidad de ser predecible (existe menor respuesta cuando un estímulo se puede predecir); d) la posibilidad de que el estresor se pueda controlar (la falta de control se ha asociado a los efectos negativos del agente estresante).

14. Estrategia de afrontamiento

La reactividad cardiovascular se relaciona con la forma en que afrontamos cada situación de estrés; de tal manera que un afrontamiento de tipo activo conllevará una mayor reactividad del sistema simpático que, principalmente, conducirá al aumento de la presión arterial sistólica y de la frecuencia cardíaca.

Los efectos cardiovasculares del estrés en humanos son a menudo evaluados por la aplicación de estímulos físicos, mentales o emocionales en el laboratorio que, aunque proporcionan una importante información, no dejan de tener sus limitaciones: así, la reproducibilidad de la respuesta cardiovascular al estrés de laboratorio es limitada dentro de cada individuo; hay poca correlación en la respuesta cardiovascular a diferentes estresores que implica que la reacción del individuo al estrés puede ser estimada o valorada de forma diferente según la prueba que se aplique; la tendencia de la presión arterial a variar durante las actividades diarias sólo queda reflejada parcialmente en las pruebas de laboratorio, si bien los registros ambulatorios de 24 horas suponen un acercamiento en este sentido, que marcan diferencia respecto a la reactividad cardiovascular en el ambiente artificial del laboratorio y, finalmente, las variaciones de la presión arterial dependen también de otros factores distintos de los estímulos emocionales.

Estructuras del SNC implicadas en la respuesta cardiovascular al estrés

I. Papel del hipotálamo

Estudios experimentales con ratas de microinyección de diversos agentes en el área hipotalámica, mostraron distintos efectos, sobre la respuesta cardiovascular al estrés, que estaban relacionados con la zona de localización de la inyección y con la sustancia inyectada (Di Micco, JA et al., 1.996).

- la microinyección de antagonistas de receptores $GABA_A$ en el hipotálamo dorsomedial (HDM), que tiene un efecto desinhibidor del mismo, origina respuestas fisiológicas y conductuales que recuerdan a las que se observan en un estrés experimental agudo.
- con la aplicación de muscinol (agonista de receptores inhibitorios $GABA_A$) el incremento de la frecuencia cardíaca y de la presión arterial, inducidos por estrés, quedaron abolidas.
- el bloqueo de los receptores de aminoácidos excitatorios (EEA) en el HDM también originó una atenuación de los cambios inducidos por estrés.
- la inyección de dosis bajas de kainato, AMPA o NMDA en el HDM produce cambios cardiovasculares parecidos a los inducidos por estrés. Paradójicamente, la aplicación de dosis mayores de NMDA o glutamato en esta región no tiene ningún efecto consistente. Estos cambios se atenúan, asimismo, por bloqueo de los receptores de EAA a nivel del citado núcleo hipotalámico.
- en ratas anestesiadas y conscientes, la inyección de antagonistas de los receptores $GABA_A$ y NMDA y/o kainato en diversas áreas hipotalámicas, como

los núcleos dorsomedial, paraventricular (NPV) y área entre los dos núcleos, origina efectos similares en la respuesta cardiovascular, aunque los mayores incrementos de la frecuencia cardíaca y de la presión arterial se producen cuando se inyecta en el HDM y una menor respuesta se observa al inyectar en el NPV. La microinyección bilateral de muscinol en estas tres localizaciones reduce de forma importante los cambios cardiovasculares inducidos por estrés cuando aquella se realiza en el HDM. En NPV no produce ningún efecto y entre los dos núcleos el efecto es intermedio.

En resumen: estos estudios sugieren que los cambios cardiovasculares inducidos por estrés son mediados por el hipotálamo dorsomedial, y que la actividad neuronal del mismo puede estar determinada por el balance entre el tono de los receptores $GABA_A$ y de los receptores EAA.

II. Localización cortical de la respuesta cardiovascular inducida por estrés

Se ha sugerido que la zona cortical que, con toda probabilidad, media la respuesta cardiovascular al estrés es el córtex insular.

Estudios neuroanatómicos y electrofisiológicos demuestran que esta zona de la corteza recibe diversas aferencias:

- Información visceral.
- Información procesada de la corteza de asociación.
- Dicha zona cortical también está interconectada con regiones límbicas subcorticales y autonómicas. Para que la corteza insular pueda representar un lugar crítico en la integración de respuestas emocionales y autonómicas es necesaria la conexión *input* sensorial-límbico/autonómico. El hipotálamo lateral parece ser el lugar primario de sinapsis para las respuestas que se originan en la corteza insular, con la participación de receptores glutamérgicos NMDA y diversos neuropéptidos como el NPY, NT (neurotensina) y opioides (leuencefalina y dinorfina), que tendrían una función moduladora. Cuando en ratas se origina un infarto cerebral que incluye la región insular pueden tener lugar alteraciones cardíacas y autonómicas similares a las producidas por estrés (Cechetto, DF. 1994).

III. Núcleo central de la amígdala

El núcleo central de la amígdala también podría mediar en las perturbaciones cardiovasculares por cambios neuroquímicos crónicos con aumento de opioides, NPY y NT.

IV. Sistema Nervioso Autónomo

El estrés influye sobre la actividad cardíaca, en última instancia, a través del sistema nervioso autónomo. Estudios de aplicación de estresores psicológicos (como hablar, cálculo aritmético, tiempo de reacción a una tarea) y de bloqueo farmacológico de las zonas autonómicas han puesto de manifiesto que, durante el estrés, existe un patrón global de incremento del control simpático y disminución del parasimpático si bien hay que subrayar las sustanciales diferencias individuales en las respuestas autónomas al estrés. El control autonómico en un sujeto normal varía a lo largo del día en función del estrés autoinformado, como se puso de manifiesto en un estudio realizado en sujetos sometidos a control electrocardiográfico ambulatorio: el aumento de estrés se asociaba con una disminución del intervalo RR y el incremento de la relación LF (baja frecuencia-simpático)/HF (alta frecuencia-parasimpático), que es una medida de balance simpatovagal. [Estudios animales y humanos apoyan la hipótesis de que el componente de baja frecuencia – LF – (alrededor de 0,1 Hz), es un marcador de modulación simpática de variabilidad de R-R, mientras que el componente de alta frecuencia – HF – (alrededor de 0.25 Hz), es un marcador de modulación vagal de la variabilidad de R-R. La proporción LF/HF de la variabilidad de R-R es un marcador de equilibrio simpato-vagal]. La utilización de estos conceptos nos lleva a describir el concepto de *variabilidad de la frecuencia cardíaca* para poder entender mejor lo expuesto anteriormente.

Variabilidad de la frecuencia cardíaca

Se entiende como variabilidad de la frecuencia cardíaca (VFC) la variación que tiene lugar en el intervalo de tiempo entre latidos consecutivos y que está determinada por el sistema nervioso autónomo; es decir, la VFC mide las fluctuaciones de los impulsos autonómicos al corazón. La frecuencia cardíaca no es fija a lo largo del día sino que está sometida a diversas influencias y fuentes de cambio: la respiración (la frecuencia aumenta en inspiración y disminuye en espiración), el ejercicio, el estrés psíquico y emocional, la regulación de la temperatura y del tono vasomotor, la acción de sistemas neurohormonales, medicamentos, etc. Por ello, la VFC es un signo de normalidad y una disminución significativa de la misma constituye una manifestación patológica. Su determinación se lleva a efecto mediante registros Holter de 24 horas. En definitiva, aporta información sobre la regulación neurovegetativa del ritmo cardíaco y sobre la sensibilidad del nodo sinusal a las acciones del sistema neurohormonal. De esta manera, la medición de la VFC constituye un marcador cuantitativo de la actividad autonómica, radicando su importancia en el hecho de haber sido relacionada con la mortalidad cardiovascular; por ello se ha convertido

en el método preferido para evaluar los dos componentes del sistema nervioso autónomo y su acción sobre el corazón.

La evaluación actual de la VFC se efectúa mediante el registro del comportamiento de la frecuencia cardíaca en el tiempo (tacograma) y la realización del análisis espectral del trazado obtenido. Con el análisis espectral se obtiene un gráfico en el que se observan los componentes, en frecuencia y amplitud, de una onda compleja. De esta forma se obtienen los siguientes componentes: a) componente de alta frecuencia (HF) con oscilaciones que se dan a una frecuencia de 9 a 24 ciclos por minuto y está relacionado con el tono parasimpático; b) componente de baja frecuencia (LF), con oscilaciones de 2,4 a 9 ciclos por minuto que está relacionado para unos autores con el tono simpático y, para otros, con el tono simpático y parasimpático; c) componente de muy baja frecuencia (VLF), con oscilaciones entre 0,2 y 2,4 ciclos por minuto que se modifica con los cambios posicionales; y d) componente de frecuencia ultra baja (ULF), con oscilaciones entre 1 ciclo por hora y 0,2 ciclos por minuto. Los componentes VLF y ULF marcan la influencia de los sistemas termorregulador, renina-angiotensina y del control vasomotor periférico. Dadas las controversias existentes en el componente LF, algunos autores han propuesto la relación LF/HF como un reflejo del balance simpático-parasimpático o de la modulación simpática.

La VFC correlaciona con las adaptaciones fisiológicas a los cambios, tanto internos como externos, y a la existencia de enfermedades. La estimulación simpática, que produce taquicardia al acelerar la despolarización del nodo sinusal, disminuye la VFC; la estimulación parasimpática, por el contrario, que produce bradicardia al disminuir el ritmo de descarga del nodo sinusal, aumenta la VFC. Cuando la VFC y los componentes de alta y baja frecuencia están preservados es indicativo de que la actividad simpática y parasimpática se encuentra modulada y en niveles fisiológicos en los que pueden responder a los mecanismos regulatorios, en tanto que la disminución de de la VFC y sus componentes indica que las fluctuaciones fisiológicas periódicas del SNA están disminuidas o ausentes.

Entre los factores que afectan a la VFC destacamos los siguientes: 1) El estrés físico y mental, que disminuyen la VFC con incremento del componente LF. 2) La relajación, que produce incremento de la VFC. 3) El sexo: en las mujeres el componente HF es mayor que el de los hombres. 4) El ciclo menstrual: un estudio reciente de Sato, N & Miyake, S (2004) con 14 mujeres sometidas a dos tareas de estrés mental durante las fases folicular y lútea de varios ciclos menstruales (*recordemos que la fase folicular comprende desde el comienzo de la menstruación hasta el día de la ovulación y que la fase lútea comprende el resto del ciclo*). Durante la fase lútea, el componente HF disminuyó más que durante la fase folicular, mientras que el componente LF y la proporción LF/HF fueron

significativamente más altos durante la fase lútea. Estos hallazgos indican que la actividad nerviosa simpática es significativamente mayor en la fase lútea, en tanto que la actividad nerviosa parasimpática predomina en la fase folicular. 5) La edad: la VFC disminuye con la edad. 6) El tabaco, que origina una disminución del componente HF. 7) El alcohol y la cafeína. En patologías como la enfermedad coronaria severa, la insuficiencia cardíaca avanzada y la neuropatía diabética puede estar disminuida la VFC. Algunos autores (Sloan, RP et al., 1996) ponen en duda que el componente LF proporcione información útil sobre la actividad simpática pues, al someter a un grupo de 34 sujetos normales a una tarea aritmética, no encontraron ninguna relación entre componente LF y niveles de NE.

El análisis de la VFC se ha mostrado útil en la valoración del riesgo post-infarto de miocardio: el estudio ATRAMI (*Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction*, 1998) ha evidenciado que el análisis de los reflejos vagales, después de un infarto de miocadio, por medio de la determinación de la VFC y de la sensibilidad barorrefleja tiene una significación pronóstica que es independiente de las arritmias ventriculares y de la FE ventricular izquierda; Kleiger, RE et al (1987), estudiando 808 post-infartados han demostrado un riesgo relativo de mortalidad 5,3 veces superior en el grupo de pacientes con una VFC inferior a 50 mseg respecto del grupo con una VFC superior a 100 mseg.

Lin, LY et al. (2001), que analizaron los efectos sobre el sistema autónomo del estrés emocional producido por un terremoto ocurrido en Taiwan en 1999 (7,3 de la escala de Richter), utilizando una muestra 15 pacientes sometidos a registro Holter, ponen de manifiesto un aumento significativo tanto de la frecuencia cardíaca como del índice LF/HF después del terremoto. Las alteraciones de la repolarización (depresión de ST-T) observadas en el registro Holter correlacionaron con un mayor aumento del componente LF. Los cambios observados en la VFC se recuperaron completamente en los 40 minutos que siguieron al terremoto.

En otro estudio llevado a cabo con 8 pacientes en los que se trataba de identificar una lateralización hemisférica cerebral en el control autonómico cardíaco, como evaluación prequirúrgica de epilepsia del lóbulo temporal, y a los que se administró amobarbital intracarotídea bilateral (que induce inactivación hemisférica), se puso de manifiesto un incremento, estadísticamente significativo, de la relación LF/HF cuando se administró la droga en el lado izquierdo, mientras que cuando se hizo en el lado derecho no tuvo lugar dicha alteración. Esto sugiere, en primer lugar, una lateralización en el control autonómico cardíaco y, en segundo lugar, que sería el hemisferio derecho el que modula, con carácter predominante, la actividad simpática (Yoon, BW et al., 1997).

Se ha sugerido, también, que el estrés mental puede influir en el aumento de la masa ventricular izquierda, en individuos susceptibles; dicho efecto estaría mediado por vasoconstricción, derivada de la activación α-adrenérgica ante determinados estímulos estresantes. Un estudio realizado con un grupo de niños (edades entre 8-10 años) y de adolescentes (edades entre 15-17 años), con un total de 115 participantes de sexo y razas diferentes que fueron sometidos a varias pruebas de estrés de laboratorio en las que se registraron diversos parámetros hemodinámicos (presión arterial, frecuencia y gasto cardíaco, volumen sistólico, resistencia periférica total, período pre-eyección – por método no invasivo – y determinación de masa ventricular izquierda por ecocardiografía), puso de manifiesto que el índice de masa ventricular izquierda estaba asociado con aquellas pruebas que inducen aumento de la vasoconstricción, siendo más significativo en varones adolescentes que en niños y adolescentes del sexo femenino (Allen, MT et al., 1997).

La actividad simpática sobre el músculo liso vascular en humanos parece estar aumentada, durante el estrés, por el ACTH. La administración exógena de ACTH a ocho mujeres sanas dio lugar a un aumento de la frecuencia de descarga de la actividad del sistema simpático muscular, con un efecto máximo a los tres minutos, prolongándose el mismo hasta 10 minutos después de la inyección. La frecuencia cardíaca y la presión arterial no se modificaron significativamente. Este efecto es probablemente mediado por los centros autonómicos centrales y puede contribuir a la respuesta hipertensora al estrés (Dodt, C et al., 1998).

Respuesta cardiovascular a una tarea estresante: efecto del esfuerzo mental y del grado de control de la misma

Se ha investigado, en sujetos sometidos a estrés experimental (Peters, ML et al., 1998), el efecto del esfuerzo mental requerido para la realización de una tarea, y del grado de control sobre la misma, sobre la reactividad cardiovascular (frecuencia cardíaca y presión arterial) y respuesta endocrina (catecolaminas y cortisol). Un esfuerzo alto produjo mayores incrementos en la frecuencia cardíaca, presión arterial y niveles de noradrenalina. La ausencia de control de la tarea condujo a niveles más altos de cortisol, respuesta de noradrenalina y presión arterial; es decir, el esfuerzo tiene efectos claros sobre la actividad simpática, en tanto que el grado de control influye en el sistema nervioso simpático y adrenal (cortisol). De esto se deduce que el control de una tarea que requiere un esfuerzo alto tiene efectos beneficiosos, al menos en lo que respecta a la reactividad simpática y, por tanto, cardiovascular.

La reactividad cardiovascular al estrés también puede verse influenciada positivamente por determinados componentes de la dieta, como es el caso de los ácidos grasos n-3 poliinsaturados. Diversos estudios epidemiológicos han sugerido que estos ácidos grasos están involucrados en la prevención de la enfermedad cardiovascular. Estudios experimentales con ratas Wistar macho (Rousseau, D et al., 1998) han puesto de manifiesto que la administración de ácido docosahexanoico a animales sometidos a estrés psicosocial reduce la frecuencia cardíaca y la presión arterial, tanto sistólica como diastólica.

Pruebas psicofisiológicas de laboratorio utilizadas en el estudio de la respuesta cardiovascular al estrés

La respuesta de estrés puede ser inducida por estímulos de tipo físico o de tipo psicológico, tanto en las situaciones de la vida real como en condiciones de laboratorio. Desde el punto de vista de la respuesta cardiovascular existe una diferencia clara entre ambos tipos de estresores: con el estrés físico se incrementa la respuesta cardiovascular y disminuyen las resistencias periféricas, mientras que con el estrés psicológico se incrementan ambas variables, si bien la respuesta cardiovascular aumenta más moderadamente. La respuesta endocrina e inmune a tareas de afrontamiento activo realizadas en el laboratorio puede ser semejante a la que se produce con la realización de un ejercicio de alta intensidad.

Los principales estresores son de carácter psicológico y, si tenemos en cuenta que el estudio de la posible influencia del estrés en la vida real presenta muchas dificultades, resulta fácil de entender que sean determinadas pruebas de laboratorio las que se hayan constituido en el principal medio de análisis de las respuestas psicofisiológicas al estrés agudo que, por otra parte, tratan de reproducir situaciones de la vida ordinaria. Las principales pruebas de laboratorio utilizadas para estudiar la respuesta psicofisiológica al estrés requieren el afrontamiento activo por parte del sujeto, lo que origina mayor reactividad cardiovascular que las tareas que no conllevan dicha respuesta, lo que, a su vez, las asimila más a las situaciones reales. Desde el punto de vista biológico, los test de estrés psicológico agudo actúan sobre los sistemas adrenomedular e inmune.

Reactividad cardiovascular

Entendemos como reactividad cardiovascular el cambio relativamente rápido y de carácter agudo que experimenta un parámetro cardiovascular (frecuencia cardíaca, presión arterial u otro parámetro hemodinámico) bajo la influencia de un agente estresor. Diversos factores pueden influir en la reactividad cardiovascular al

estrés como son: a) factores genéticos (es el caso de la hipertensión. En este sentido, un metaanálisis llevado a cabo por Fredrikson, M y Matthews, KA pone de manifiesto que en trece de 30 trabajos revisados, los familiares de hipertensos mostraban mayor reactividad cardiovascular, valorada según el aumento de la presión arterial y de la frecuencia cardíaca, respecto de sujetos sin antecedentes familiares en ese sentido); b) variables de comportamiento [es el caso del patrón de conducta tipo A (PCTA), especialmente en la dimensión de hostilidad/ira. Para algunos autores (Bermúdez, J et al., 1997) la hostilidad del PCTA, no está asociada de forma sistemática a una mayor reactividad cardiovascular, sino que depende del valor subjetivo de la situación: a mayor hostilidad, mayor percepción de estrés en situaciones de reto y, en consecuencia, mayor reactividad cardiovascular]; c) la dieta; d) características emocionales de la persona; y e) características del estresor. La importancia de la reactividad cardiovascular al estrés viene determinada por su posible influencia en el desarrollo y mantenimiento de la hipertensión arterial y en el desencadenamiento de eventos cardíacos agudos por la rotura de la placa de ateroma ante elevaciones puntuales de la presión arterial. En un estudio reciente, Lipman, RD et al. (2002) sometieron a 24 hombres sanos, de edades comprendidas entre 51-86 años, a pruebas de estrés mental y relacionaron las respuestas hemodinámicas obtenidas con el grado de rigidez mecánica de la arteria carótida común y la sensibilidad barorrefleja, encontrando que las modificaciones de la frecuencia cardíaca correlacionaban con el grado de rigidez arterial y el incremento de la presión arterial media se asociaba con la rigidez arterial y correlacionaba inversamente con la sensibilidad barorrefleja; los autores sugieren que las reacciones hemodinámicas agudas al estrés mental en adultos sanos vienen determinadas, al menos en parte, por las propiedades estructurales de los vasos arteriales y por la sensibilidad de los barorreflejos arteriales y que estas alteraciones pueden proporcionar un eslabón mecánico o físico entre la fisiología de la reactividad cardiovascular al estrés y el riesgo de eventos cardiovasculares en sujetos de edad media y mayores.

Otra característica a reseñar es que la utilización conjunta de varias pruebas puede incrementar la respuesta biológica: así, por ejemplo, con la utilización conjunta de una prueba de tener que hablar en público y un test matemático se produce la activación del sistema simpático y adreno- córtico-medular.

Los principales estresores psicológicos utilizados en el laboratorio son:

- Tareas de "hablar en público"
- Tareas matemáticas
- Tarea "Stroop"
- Otros: tiempo de reacción, videojuegos, proyección de escenas filmadas, resolución de problemas, etc.

Tareas de "hablar en público"

Se trata de pronunciar discursos, realizar entrevistas estresantes o participar en discusiones sobre temas de índole diversa como, por ejemplo, problemas de la vida cotidiana, etc. Uno de los más utilizados consiste en la preparación y exposición en público de un discurso sobre un tema libre o sobre aspectos de la actualidad social. Este tipo de tareas, generalmente, dan lugar a un incremento de la reactividad cardiovascular, puesta de manifiesto por el aumento de la frecuencia cardíaca y de la presión arterial, así como de la adrenalina y del cortisol; desde el punto de vista psicológico, pueden ocasionar un empeoramiento del estado de ánimo (mayor ansiedad). Variables como la ansiedad, la hostilidad y el estado de ánimo pueden modular la respuesta cardiovascular a estas tareas. Estas pruebas se utilizan para predecir la propensión a patologías cardiovasculares.

Tareas matemáticas

En este tipo de prueba se ofrecen al sujeto objeto de estudio operaciones matemáticas como adiciones, sustracciones o multiplicaciones. Estas tareas inducen activación simpática, hormonal (fundamentalmente adrenomedular) e inmunológicas. La activación de la corteza adrenal, con aumento de la liberación de cortisol, parece ser que sólo se produce en los sujetos con alta reactividad cardíaca al estrés. Este tipo de estresor no parece ejercer ninguna influencia sobre otras hormonas como la prolactina y las hormonas sexuales. Desde el punto de vista cardiológico los tests mentales producen aumento del componente LF de la VFC y la presión arterial sistólica (marcadores de actividad simpática del nodo seno-auricular y vascular, respectivamente) y disminuyen el componente HF de la VFC, marcador de actividad vagal (Pagan, M et al., 1989).

Test "Stroop"

Este tipo de prueba, altamente estresante, se basa en la presentación simultánea de dos estímulos, de los que uno requiere la atención y concentración del sujeto y el otro tiene como única misión provocar la distracción del individuo. Consiste, básicamente, en la presentación de láminas de colores con el nombre de un color que puede, o no, coincidir, con el presentado en la lámina. Existen muchas variedades de este tipo de tarea, pero, en definitiva, todas ellas producen alteraciones similares, consistentes en alteraciones: a) fisiológicas, como el incremento de la frecuencia cardíaca, del ritmo respiratorio, de la actividad electrodérmica y de la tensión muscular; b) psicológicas, como tensión y aumento del estado de ansiedad; y c) bioquímicas, como incremento de catecolaminas. No parece tener, por el contrario, un efecto muy marcado sobre el eje HPA.

Otros estresores

- Tiempo de reacción, consistente en la presentación de estímulos auditivos, luminosos o imágenes ante los cuales el sujeto debe responder lo más rápidamente posible. A veces, las tareas matemáticas o de *Stroop* incluyen como un parámetro más el tiempo de reacción. Otra variante de este tipo de estresor consiste en añadir la amenaza de aplicar un estímulo aversivo en el caso de que se demore demasiado la respuesta.
- Videojuegos, que producen aumentos significativos de noradrenalina, con menor activación adrenomedular.
- Proyección de escenas de cine con motivos que inducen fuerte impacto emocional (holocausto, amenaza de una guerra nuclear, etc). Los efectos biológicos descritos han sido un tanto contradictorios y van desde el aumento del cortisol y la disminución de la testosterona, hasta ausencia de alteración hormonal pero con respuesta de ansiedad.
- Tareas de resolución de problemas y aplicación de diversos cuestionarios, como el test de Eysenck de Inteligencia, vienen a completar la larga lista de estresores de laboratorio para el análisis de las respuestas de estrés.

No todas las tareas psicológicas de laboratorio dan lugar al mismo patrón de respuesta. Así, por ejemplo, una tarea de hablar en público origina mayor activación autonómica y respuestas adreno-cortical y de ansiedad que una tarea aritmética. La combinación de ambas pruebas ha permitido comprobar una respuesta de activación simpática adrenal tanto medular como cortical. Otra diferencia viene marcada por las características de la prueba en cuanto a que requiera afrontamiento activo o pasivo: las primeras originan mayor reactividad cardiovascular que las segundas.

En resumen, las tareas más indicadas para la evaluación de la reactividad cardiovascular son aquellas que exigen a la persona tener control sobre los efectos de la propia tarea (tarea de afrontamiento activo) y, por ello, dan lugar a una mayor influencia simpática sobre el sistema cardiovascular, incrementando principalmente la frecuencia cardíaca y la presión arterial sistólica, con menor repercusión sobre la presión arterial diastólica. Las tareas de aritmética mental, tiempo de reacción, tareas *stroop* y video juegos, entre otras, cumplen estos requisitos.

Otros métodos de análisis de la reactividad cardiovascular

Otros métodos utilizados para evaluar la reactividad cardiovascular son pruebas de tipo físico como exposición al frío y ejercicios dinámicos e isométricos, así como el registro ambulatorio de la presión arterial. El ejercicio dinámico produce,

fundamentalmente, un incremento de la presión sistólica y disminución de las resistencias periféricas; no obstante, esta prueba tiene un valor de predicción limitado en razón de su sensibilidad y especificidad. El ejercicio isométrico que se caracteriza por la contracción muscular sostenida produce aumento de la presión sistólica y diastólica, pero tampoco tiene suficiente valor de predicción. La exposición al frío origina vasoconstricción y ha sido relacionada por algunos autores con un mayor riesgo de accidentes cardiovasculares.

Homeostasis cardiovascular en situaciones de estrés de la vida real

Todas las pruebas anteriormente citadas que analizan la respuesta cardiovascular al estrés en condiciones de laboratorio nos dan una idea bastante aproximada de los efectos del estrés sobre la respuesta cardiovascular. Pero un estudio reciente de Lucini, D et al. (2002) analiza los cambios que tienen lugar en el sistema nervioso autónomo que controlan la presión, la frecuencia cardíaca y la capacidad de contracción en una situación de estrés leve de la vida real como es el representado por los exámenes académicos. En una muestra de 30 estudiantes de Medicina llevaron a cabo una evaluación autonómica, mediante el análisis autorregresivo de la variabilidad del intervalo RR y de la presión arterial sistólica, el mismo día de un examen (30 y 60 minutos antes del examen) y tres meses después, durante el período vacacional. Mediante cuestionarios psicológicos los autores confirmaron que los universitarios estaban estresados. Paralelamente, evaluaron el cortisol en saliva y el perfil de citocinas. Durante el día del examen, la frecuencia cardíaca y la presión arterial aumentaron significativamente, mientras que el intervalo RR disminuyó, asimismo, significativamente; de manera simultánea, el componente de baja frecuencia de la variabilidad RR aumentó, disminuyendo el "índice alfa" (medida de incremento del barorreflejo). Concomitantemente, la respuesta cardíaca a la excitación simpática producida por la situación resultó alterada, con incremento de la sensibilidad vascular y deterioro de la respuesta cardíaca. Los marcadores de la regulación autonómica del nodo sinoauricular correlacionaron con los niveles de cortisol. Con estos resultados, los autores apoyan el concepto de que el estrés leve de la vida real empeora la capacidad de autorregulación del sistema cardiovascular e incrementa la presión arterial y sugieren un nexo de unión entre el estrés psicológico y el incremento de riesgo cardiovascular en la hipertensión.

B. ESTRÉS Y ATEROSCLEROSIS

La aterosclerosis es un complicado proceso biológico que se desarrolla en la pared arterial y en el que intervienen numerosos factores tanto sanguíneos como de la propia pared arterial.

Últimamente se considera la aterosclerosis como un proceso inflamatorio local, distinto al que tiene lugar en las vasculitis que es más difuso y en donde no intervienen los procesos de flujo y cizallamiento, que sí lo hacen en la aterosclerosis.

Hoy se admite, pues, que la aterosclerosis es un proceso inflamatorio crónico de origen multifactorial, de lenta evolución, con complicaciones de carácter agudo y con un elemento estructural característico como es la placa de ateroma. Factores mecánicos, químicos, tóxicos, inmunológicos o de tipo vírico, a través de la lesión del endotelio, estarían implicados en el inicio de la lesión aterosclerótica.

La placa de ateroma se caracteriza:

- por un lento crecimiento;
- por afectar a la pared arterial de forma focal y generalmente excéntrica;
- por afectar a la íntima y, secundariamente, a la media de arterias como aorta, coronarias, carótidas, basilares, ilíacas y femorales;
- por localizarse, preferentemente, en las zonas de bifurcación y ramificación, donde existen fenómenos de turbulencia y enlentecimiento del flujo.

Los elementos sanguíneos y arteriales que participan en el proceso aterosclerótico podemos esquematizarlos del siguiente modo:

I) Sanguíneos:

- celulares:
  - monocitos
  - linfocitos
  - plaquetas
- sustancias diversas:
  - lípidos (LDL)
  - hormonas vasoactivas
  - citocinas
  - factores de crecimiento
  - moléculas de adhesión

- glicosaminoglicanos
- factores quimiotácticos
- factores angiogénicos
- factores estimulantes de colonias

II) Arteriales:

- células endoteliales
- fibroblastos
- células musculares lisas

Fases de la aterosclerosis

Las lesiones ateroscleróticas representan un proceso evolutivo en el que se pueden distinguir, básicamente, tres tipos de lesiones o fases:

- estrías lipídicas
- placas fibrosas
- lesiones complicadas

a) Estría lipídica

Se manifiesta macroscópicamente por áreas planas de un color amarillentogrisáceo, a lo largo de la pared arterial, constituidas por células espumosas, linfocitos T y un pequeño número de células musculares lisas. Representan la fase inicial del proceso arteriosclerótico y se pueden encontrar ya en la lactancia y en zonas en las que posteriormente se localizan lesiones más complicadas.

b) Placa fibrosa

Son lesiones que protruyen en la luz arterial con un aspecto perlado de coloración grisácea. Están constituidas por tres zonas bien diferenciadas:

- cubierta fibrosa intraluminal;
- capa de tejido conjuntivo con células musculares lisas, macrófagos, linfocitos, fibras elásticas y de colágeno y polisacáridos;
- zona central rica en colesterol y ésteres de colesterol.

En estas lesiones es característico el flujo bidireccional de monocitos y de colesterol-LDL. En la placa de ateroma pueden aparecer puntos de calcificación, adyacentes a la media, que pueden ser visibles bajo la forma de una fina lámina. La

formación de la placa aterosclerótica comporta cinco pasos: 1. Acumulación en la íntima de LDL. 2. Oxidación de las LDL. 3. Reclutamiento de monocitos-macrófagos. 4. Captación de LDL-oxidadas por receptores *scavenger* y transformación de los macrófagos en células espumosas. 5. Formación de una cubierta fibrosa que contiene fibras musculares lisas que permite la estabilización de la placa. En cada paso de este proceso están implicadas citocinas inflamatorias que hacen del proceso aterosclerótico la enfermedad inflamatoria crónica como es considerada hoy día (Tedgui, A; Mallat, Z. 1999).

c) Lesiones complicadas

Suelen producir estenosis de los vasos; contienen menos lípidos y no existe el flujo celular o lipídico característico de las placas fibrosas. Se originan a partir de a formación de fisuras en la placa que dan lugar a hemorragia y trombosis, aunque también pueden producirse por la progresión de lesiones más pequeñas.

En resumen, la aterosclerosis es un proceso caracterizado por acumulación de LDL modificadas, respuestas inflamatoria e inmune locales y reducción de la biodisponibilidad del óxido nítrico dentro de la pared arterial. Estos cambios conducen a un trastorno vasomotor del endotelio y a inestabilidad de la placa que puede originar diversos cuadros clínicos como angina estable o síndromes coronarios agudos.

Elementos que intervienen en la aterosclerosis

I) Endotelio

Es un tejido constituido por una capa de células aplanadas que tapiza la superficie interna de los vasos; así pues, las células endoteliales tienen un lado que proyecta a la luz del vaso y otro que contacta con una matriz compuesta por diversas proteínas: glucoproteínas (laminina, fibronectina y tromboplastina), colágeno tipo IV, heparán-sulfato, vitronectina, entactina y factor Willebrand: todo este conjunto proteico conforma la lámina basal. Es un tejido metabólicamente activo con diversas funciones entre las que hay que destacar:

1) Regulación de la adhesión celular

a) De las células endoteliales entre sí,
b) de las células endoteliales con la matriz extracelular,
c) de las células endoteliales con los leucocitos.

a) Las células endoteliales se mantienen unidas entre sí gracias a una serie de moléculas:

- Adhesinas, que son glucoproteínas de membrana. Dos adhesinas iguales, de células del mismo tipo, interaccionan entre sí en un efecto mediado por iones calcio.
- PECAM-1, molécula de adhesión endotelial plaquetaria, que pertenece a la familia de las inmunoglobulinas y se halla también presente en distintas células de la sangre: monocitos, neutrófilos, plaquetas y algunos subtipos de linfocitos T.
- Integrinas, heterodímeros constituidos por dos cadenas polipeptídicas (alfa y beta) que tienen también como misión principal intervenir en la adhesión de las células a la lámina basal.

b) La adhesión de las células endoteliales con la matriz extracelular se lleva a cabo gracias a las integrinas. Las integrinas son glicoproteínas de membrana con dos subunidades alfa y beta asociadas no covalentemente; la cadena beta es común a cada familia. Se expresan en casi todas las células nucleadas, principalmente en linfocitos T no activados y en monocitos. Hasta el momento se han identificado 16 subunidades cadenas alfa y 8 cadenas beta, las cuales dan lugar a 21 integrinas diferentes. De acuerdo a las características de la subunidad alfa, las integrinas se subdividen en 8 familias (beta1–beta8). Entre estas familias de integrinas destacaremos las beta-2 que se expresan exclusivamente en los leucocitos y son críticas en la migración de los mismos a los sitios de la inflamación; también son importantes para su adhesión a otras células y al endotelio vascular. La B2 se conoce también como CD11/CD18: la CD11 se refiere a una cadena alfa diferente y la CD18 a una subunidad beta común. La LFA-1, conocida también como CD11a/CD18, se expresa en todos los leucocitos maduros; es la más versátil de las moléculas de adhesión y participa en la adherencia de leucocitos con ICAM-1 e ICAM-2 (moléculas de expresión endotelial que pertenecen a la superfamilia de las inmunoglobulinas). La integrina beta-1 se expresa en la mayor parte de las células del organismo, con la excepción de los granulocitos. Los linfocitos también expresan integrinas beta-1, algunas de las cuales aumentan significativamente varios días después de su activación; por ello se han denominado también moléculas VLA (antígenos de activación tardía). Otros miembros de esta familia son las moléculas CD11b/CD18 (MAC-1, CR3) que se expresan en fagocitos (neutrófilos, monocitos, macrófagos) y se unen al fibrinógeno y a otras proteínas no necesariamente presentes en las células endoteliales. El CD11c/CD18 (p150-95) también es importante en la adhesión de neutrófilos y monocitos. Los principales ligandos de las integrinas pertenecen a la familia de las superinmunoglobulinas y son los ICAM-1, ICAM-2 y el VCAM-1 que son, esencialmente, moléculas de expresión endotelial.

c) La adhesión de las células endoteliales con los leucocitos tiene lugar en procesos como la respuesta inmune y con células provenientes de un tumor primario, en la diseminación metastásica. Las sustancias que participan en este fenómeno son:

- Selectinas, que es una familia de glucoproteínas, no presentes en el endotelio normal. La selectina E aparece cuando las células endoteliales son activadas, por citocinas o endotoxinas; pueden unirse a monocitos y polimorfonucleares. La selectina P también aparece ante un endotelio activado y facilita la adhesión de plaquetas y monocitos.
- Moléculas de adhesión intercelular (ICAM-1, ICAM-2) y moléculas de adhesión a células vasculares (VCAM). Estas inmunoglobulinas son secretadas únicamente cuando se activa el endotelio, interviniendo en su síntesis el TNF y la IL-1 que, como sabemos, son segregados por los macrófagos. En un estudio piloto con 22 mujeres y hombres sanos, Mills, PJ et al. (1996) analizaron los efectos de seis minutos de estrés psicológico (hablar en público) sobre diversas moléculas de adhesión celular (L-selectina, ICAM-1 e integrinas), poniendo de manifiesto: a) una significativa disminución de la L-selectina; b) el aumento de tres marcadores de las integrinas (LFA-1, LFA-2 y LFA-3) sólo en mujeres, con disminución en los hombres; y c) finalmente, ausencia de efectos, en ambos sexos, sobre la ICAM-1. Sin embargo, en un estudio recientemente publicado, realizado con 18 médicos sanos del sexo masculino que fueron sometidos a una prueba de estrés psicológico agudo (percibido como estresante por los participantes del estudio, con incrementos significativos en la secreción de cortisol), Heinz, A et al. (2002) evidencian un incremento de las concentraciones plasmáticas de ICAM-1 además de IL-1β e IL-2. Como es conocido, la concentración aumentada de ICAM-1 contribuye a la aterosclerosis.

2) Participación en los procesos de coagulación y fibrinólisis

- Propiedad antitrombogénica, por la presencia de heparán-sulfato y la producción de prostaciclina (PG-I2), que es vasodilatador y antiagregante plaquetario; también produce antitrombina III (AT-III), que es un inhibidor de la coagulación, y trombomodulina.
- Actividad procoagulante, debido a la presencia del factor Von Willebrand en el endotelio.
- Actividad fibrinolítica, por la secreción del activador tisular del plasminógeno (t-PA).

3) Regulación del tono vascular

Este efecto es consecuencia de la producción endotelial de sustancias vasoactivas:

- Son moléculas vasodilatadoras: FRDE (factor relajante derivado del endotelio) y PGI2 (prostaciclina).
- Moléculas vasoconstrictoras: endotelina-1 y tromboxano A2.
- El FRDE corresponde al óxido nítrico, que es una molécula gaseosa que se origina por deaminación de la L-arginina con la intervención de la enzima NO-sintetasa, dependiente del Ca^{2+} y calmodulina. La síntesis de esta enzima es inducida por diversas sustancias como vasopresina, histamina, noradrenalina (NA), bradicinina, SP, trombina, ADP, ATP y serotonina. Existen tres isoformas de la NO-sintetasa: la NOS-1(neuronal), la NOS-2 y la NOS-3 (endotelial).

Entre las funciones del NO destacan:

- neuromodulación a nivel del sistema nervioso, vía glutamato-NMDA;
- participación en el proceso de citotoxicidad;
- regulación del tono vascular; en este sentido actúa de dos formas:
- relajando el músculo liso adyacente,
- inhibiendo la adhesión y agregación plaquetaria.

Para ambos efectos es esencial la guanilato-ciclasa que, activada por el NO, origina aumento de GMP cíclico y, con ello, vasodilatación.

El efecto vasodilatador es también el resultado de la producción de prostaciclina.

- Prostaciclina. Se origina del ácido araquidónico por acción de la enzima ciclo-oxigenasa-PGI2-sintetasa. Produce relajación vascular por activación de la adenilatociclasa y formación de AMP-cíclico.
- Endotelina. Péptido procedente de la acción de una endopeptidasa sobre un precursor, la pre-proendotelina. Su síntesis es regulada por diversas sustancias como: NA , AII, vasopresina, trombina y factores físicos (fuerza de cizallamiento, hipoxia, etc). Actúa a través de receptores específicos (ETA - ETB).
- Tromboxano A2, metabolito del ácido araquidónico. Su síntesis y liberación está favorecida, entre otros, por NA, AII y nicotina.

En definitiva, el endotelio se constituye en sensor y transductor de los cambios que experimenta la circulación. Sus células pueden detectar cambios mecánicos ejercidos sobre su superficie como, por ejemplo, los que induce la presión arterial y producir las sustancias vasoactivas en respuesta a estos estímulos. El endotelio

normal propicia la vasodilatación, la anticoagulación y la antiproliferación al inhibir la contracción de las células musculares lisas, la trombosis, la adhesión de leucocitos y monocitos y, mediante la liberación de óxido nítrico, mantener el tono vascular en las circulaciones sistémica y pulmonar y, consecuentemente, la presión arterial.

La función endotelial se puede estudiar con técnicas invasivas (angiografía) o no invasivas. Estas últimas, que requieren el empleo de equipos de ultrasonidos de alta resolución, se han mostrado muy útiles en el estudio de la función endotelial desde su introducción en 1992 por Celermajer, DS y su equipo. Se basa en los cambios del diámetro de la arteria braquial en respuesta a un estímulo mecánico que induce la liberación de óxido nítrico (NO): al cesar la oclusión temporal de dicha arteria llevada a cabo con un manguito de presión colocado en el antebrazo, que origina la oclusión temporal de la arteria humeral, se produce, en condiciones normales, un aumento de flujo que es el que actúa como estímulo mecánico para estimular la liberación de NO, con la consiguiente dilatación y aumento de diámetro de la arteria braquial. La variación en el diámetro arterial a raíz del estímulo, determinado por ultrasonidos, se compara con el diámetro de la arteria en condiciones basales. La vasodilatación arterial producida en estas circunstancias se denomina "vasodilatación endotelio-dependiente" (VDED). Andersen, TJ et al. (1995) encuentran una relación entre la respuesta de la vasodilatación de las arterias braquial y humeral y la respuesta de los vasos coronarios ante estímulos que producen y liberan NO. Neunteufl, T et al. (1997) sugieren que el deterioro de la función endotelial evaluada en la arteria braquial está estrechamente relacionado con la magnitud y severidad de la enfermedad de la arteria coronaria. Schoroeder, S et al. (1999) consideran que el estudio de la función endotelial de la arteria braquial con ultrasonidos puede ser una buena prueba de monitorización para el diagnóstico de enfermedad coronaria.

La disfunción endotelial inducida por los factores de riesgo tiene lugar no sólo en las arterias coronarias epicárdicas sino también en los vasos de la circulación periférica y en la microcirculación, donde se produce un déficit en la disponibilidad de NO, incluso con coronarias normales, debido a una producción anormal de NO, o a su inactivación, secundaria a la producción de radicales superóxido en las propias células endoteliales o en otras células cercanas.

Cuando se altera la función del endotelio, hablamos de *disfunción endotelial* (DE) que representa un fenómeno primordial en el desarrollo de la aterosclerosis. Causas de DE son, entre otras: el aumento de LDL y triglicéridos, la hipertensión arterial, la diabetes, la resistencia a la insulina, los radicales libres originados por fumar cigarrillos, la obesidad, el estrés, el C. Pneumoniae o la infección por herpes, la hiperhomocisteinemia, la hipercoagulabilidad y la inflamación.

La disfunción endotelial supone una pérdida de las funciones homeostásicas del endotelio, que resulta en: a) la adhesión a la pared vascular de plaquetas y células inflamatorias (monocitos y linfocitos T); b) un aumento de la permeabilidad endotelial que permite el depósito de LDL modificadas a nivel de la íntima; c) la liberación de citocinas y factores de crecimiento que producen la proliferación de las células musculares lisas, y c) la atracción de más células de estirpe inflamatoria a la pared arterial alterada. También se produce una pertubación del equilibrio trombolítico-trombótico en el lecho endotelial que promueve el desarrollo de fenómenos trombóticos, así como una regulación anormal del tono vasomotor, secundaria a una menor biodisponibilidad del NO, con la subsiguiente tendencia a la vasoconstricción arterial. En definitiva, la DE origina un tono vascular anormal, el incremento de la adhesión plaquetaria y de leucocitos, la disminución en la producción de inhibidores de factores de crecimiento, el aumento de producción de promotores del crecimiento y el incremento del depósito de lípidos (ver desarrollo del proceso aterosclerótico).

La detección de disfunción endotelial se basa en el empleo de pruebas de vasomotilidad endotelio-dependientes mediante las cuales se analiza la capacidad de dilatación de las arterias coronarias y periféricas, anteriormente comentadas, y en el análisis de marcadores circulantes de función endotelial como endotelina-1, factor von Willebrand, activador tisular del plasminógeno, inhibidor del activador del plasminógeno y moléculas de adhesión.

II) Células musculares lisas

Las células musculares lisas constituyen un componente predominante de la placa aterosclerótica fibrosa. Cuando el endotelio se altera se produce el depósito de plaquetas y la infiltración de monocitos; ambos liberan factores de crecimiento que estimulan la migración de células del músculo liso, desde la media a la íntima, seguido de proliferación (tienen la capacidad de incrementar su actividad de síntesis en respuesta a diversos estímulos) y pérdida de la función contráctil normal (por aumento de la síntesis de cadenas pesadas de miosina no funcionales). Paralelamente pueden originar células espumosas por infiltración de lípidos.

III) Monocitos

Con la adhesión de los monocitos a la superficie endotelial, por la interacción de glucoproteínas de la superficie celular y receptores específicos en la membrana de las células endoteliales, se puede decir que empieza a desarrollarse la aterosclerosis. Este fenómeno no precisa de alteración orgánica del endotelio sino

que es suficiente con la alteración funcional del mismo, que tiene lugar en diversas situaciones como es el caso de la hipertensión arterial, hipercolesterolemia, tabaquismo, inmunocomplejos circulantes, infecciones y en presencia de LDL-oxidada y aminas vasoactivas. Los monocitos, adheridos y una vez en el espacio subendotelial, se transforman en macrófagos que se van cargando de lípidos gracias a la existencia de receptores en su superficie para β-VLDL de sujetos con hipertrigliceridemia y receptores de LDL oxidadas y de VLDL modificadas. Una vez internalizadas estas lipoproteínas se hidrolizan y el colesterol resultante se esterifica de nuevo y se almacena generando la célula espumosa. Ya hemos indicado que además de los macrófagos, las células musculares lisas pueden así mismo cargarse de lípidos y contribuir al *pool* de células espumosas.

También liberan diversas sustancias como interleucinas (IL-1), factores de crecimiento y angiogénesis, factores del complemento y factor de necrosis tumoral (TNF), enzimas (proteasas y elastasas), radicales libres, prostaglandinas y factores quimiotácticos de monocitos (trombina, MCP-1, etc). Estas sustancias tienen efecto quimiotáctico sobre monocitos y linfocitos T. Sabemos que en la placa de ateroma existen linfocitos T (CD4+ y CD8+) cuya activación libera citocinas (IL-1, TNF-α y TGF-β – factor de crecimiento transformante) que regulan la captación de los lípidos por los macrófagos, favoreciendo, pues, la formación de células espumosas, la proliferación de células musculares lisas y la producción de FCOP en las células endoteliales. Otras sustancias liberadas son ADP, serotonina, Factor 4 plaquetario 4 y β-tromboglobulina.

IV) Plaquetas

Estudios experimentales han permitido demostrar el papel de las plaquetas en la aterogénesis. Intervienen cuando existe lesión endotelial, lo que propicia la agregación plaquetaria y la liberación subsecuente de diversos factores como: a) factor de crecimiento de origen plaquetario (FCOP), que actúa propiciando la proliferación de células musculares lisas; b) factor de crecimiento fibroblástico; c) factor de crecimiento epidérmico (FCE); y c) TNF-α.

Todos ellos mitógenos de fibras musculares lisas y fibroblastos.

V) Lipoproteínas oxidadas

La aterosclerosis puede ser influida, en las fases tempranas de la aterogénesis, por lipoproteínas oxidadas como LDL y Lp(a) oxidadas. Se supone que éstas pueden contribuir al desarrollo de la aterosclerosis a través de la inducción de

estrés oxidativo que influye en la viabilidad celular. Estudios realizados con cultivos de células endoteliales humanas de la vena umbilical y del mesangio (Galle, et al., 1999) han puesto de manifiesto: 1) que tanto la LDL-ox como la Lp(a)-ox aumentan la formación de anión superóxido e inducen la apoptosis celular; y 2) que la inhibición de la enzima superóxido dismutasa endógena aumenta la apoptosis, siendo mitigada por antioxidantes como la vitamina C y la N-acetil-cisteína, lo que sugiere que el estrés oxidativo es el estímulo para la apoptosis celular.

Las LDL modificadas mediante oxidación son captadas por los macrófagos que disponen de receptores específicos para ello (receptor *scavenger* o depurador) y que no son regulados, como sucede con el receptor de las LDL normales, por el colesterol intracelular. Esta captación de LDL-oxidadas por los macrófagos y su acumulación es lo que origina las células espumosas.

El fenómeno de oxidación se inicia con la autooxidación de los ácidos grasos poliinsaturados del componente fosfolipídico de las LDL y probablemente no tenga lugar en el plasma puesto que en el mismo existen numerosas sustancias antioxidantes.

Las LDL-oxidadas tienen diversos efectos biológicos: 1. Estimulan la producción de proteínas quimiotácticas de monocitos e inhiben los factores de migración, por lo que los monocitos permanecen más tiempo en el espacio subendotelial. 2. Son citotóxicas y pueden contribuir a la pérdida de integridad del endotelio que acompaña a la formación de estrías lipídicas. 3. Tienen efecto inmunogénico, induciendo la formación de anticuerpos. 4. Inhiben la expresión del factor de necrosis tumoral (TNF) por parte de los monocitos-macrófagos. 5. Estimulan (en concentraciones bajas) o inhiben la producción de prostaciclina por parte de las células musculares lisas. 6. Inducen la expresión de IL-8 en células monocíticas y activan los linfocitos T. 7. Estimulan la liberación de IL-1β de los monocitos-macrófagos. 8. Disminuyen la expresión de proteínas de estrés por los macrófagos. 9. Aumentan la expresión del inhibidor del activador de plasminógeno-1.

Desarrollo del proceso aterosclerótico

La teoría más ampliamente aceptada parte de la lesión del endotelio vascular como inicio del proceso aterosclerótico. Dicha lesión conlleva alteraciones funcionales del endotelio sin que se observen alteraciones morfológicas significativas. Esta alteración es causada normalmente por un efecto de cizallamiento de la corriente sanguínea (estrés parietal), como ocurre en la hipertensión arterial.

Como se ha indicado con anterioridad, otros factores pueden inducir alteración funcional del endotelio como: hipercolesterolemia, LDL-oxidadas, tabaco, mediadores inflamatorios, aminas vasoactivas, inmunocomplejos circulantes, infecciones.

Recientemente se ha mostrado que un incremento de la desaminación de la metilamina por la monoaminooxidasa con la subsecuente producción de formaldehído, por acción de la monoaminooxidasa semicarbazida sensible (MAOSS), puede ser un potencial factor de riesgo de aterosclerosis ya que las células endoteliales son bastante sensibles al formaldehído. Algunos estudios han puesto de manifiesto que la metilamina puede proceder de la adrenalina. Se ha sugerido que la excreción aumentada de esta catecolamina por estrés crónico puede inducir niveles incrementados de formaldehído circulante, pudiendo estar involucrado en la iniciación de la lesión endotelial y posterior angiopatía. En un estudio llevado a cabo con ratones con distinto grado de vulnerabilidad a desarrollar aterosclerosis cuando son alimentados con una dieta rica en grasa o en colesterol (riesgo alto, medio y resistente) (Yu, PH et al., 1998), se analizó la MAOSS, poniéndose de manifiesto que los ratones vulnerables a la aterosclerosis tienen una producción aumentada de dicha enzima. Por otro lado, la metilamina es un constituyente del humo del cigarrillo y un producto final del metabolismo de la nicotina. Experimentalmente se ha comprobado que el nivel urinario de metilamina aumenta significativamente cuando se administra nicotina y que los inhibidores de la MAOSS promueven un incremento de la excreción de metilamina inducido por nicotina. Otros estudios experimentales con ratas *in vivo* (Deng, Y., 1998), han mostrado que tras la administración crónica de metilamina aumenta en orina el nivel de malondialdehído, producto final de la peroxidación lipídica. Según estos datos, la nicotina puede reforzar el incremento de formaldehído mediado por metilamina/MAOSS y el estrés oxidativo y contribuir de esta forma a los efectos adversos sobre la salud.

La disfunción endotelial se manifiesta por un incremento de sustancias vasoconstrictoras respecto a las vasodilatadoras, de forma que se produce aumento de endotelina y prostaglandinas y disminución de NO, prostaciclina y factor hiperpolarizante derivado del endotelio (FHDE).

Esta disfunción endotelial origina:

- Expresión de moléculas de adhesión de superficie de la célula para monocitos, linfocitos y, quizás, para las plaquetas.
- Penetración de los monocitos en el espacio subendotelial, donde se convierten en células espumosas y liberan numerosas sustancias como citocinas, factores del complemento, etc., ya citadas con anterioridad. El resultado de esto

es el incremento de la adhesión de monocitos y linfocitos, mayor lesión endotelial y citolisis y digestión de la matriz extracelular.

• Proliferación y migración de células musculares lisas al espacio subendotelial y proliferación fibroblástica.

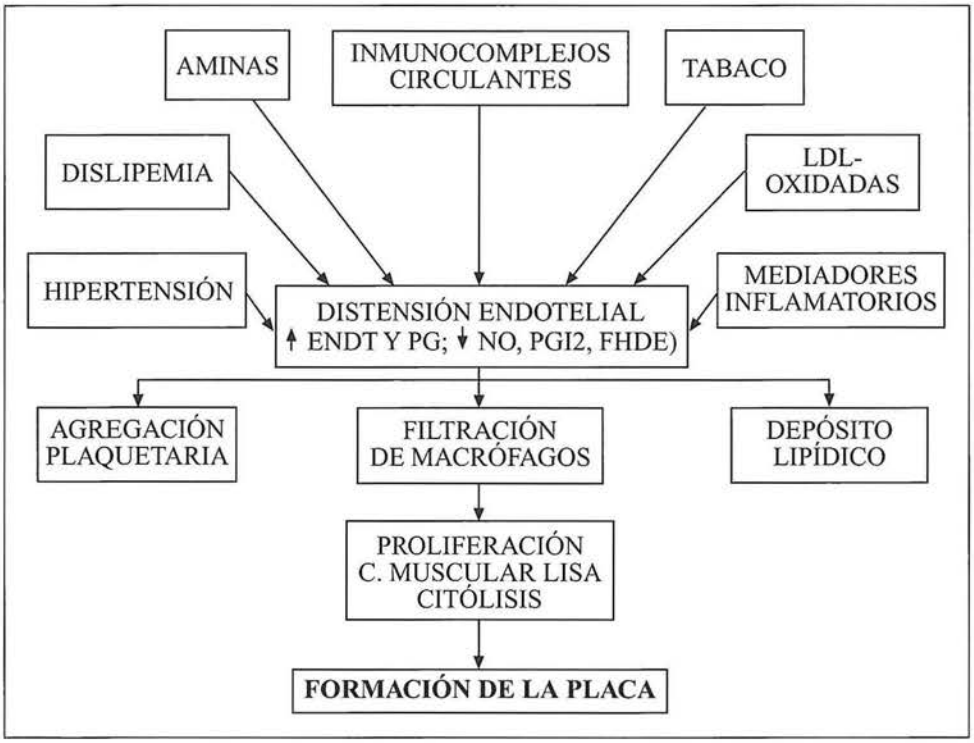


FIGURA 14B.1. Esquema resumido de la formación de la placa de aterosclerosis con los factores que intervienen.

Factores de riesgo de la aterosclerosis

Entendemos como factores de riesgo todas aquellas circunstancias y/o patologías que conllevan una mayor frecuencia en el desarrollo de lesiones ateroscleróticas. Los factores de riesgo se han dividido en factores principales y factores de menor entidad:

- Principales factores:
  - hipercolesterolemia.
  - aumento de LDL
  - hipertensión arterial

- tabaquismo
- diabetes

- De menor entidad, como:
  - sobrepeso y/u obesidad central
  - patrón de conducta tipo A

Estudios recientes sobre la patogénesis de la aterosclerosis y sucesos aterotrombóticos cardiovasculares han permitido identificar un cierto número de factores catalogados como "no tradicionales" que incluyen los siguientes:

- Inflamación crónica y sus marcadores, como la proteína C reactiva.
- Hiperhomocisteinemia.
- Estrés oxidativo.
- Lipoproteína Lp(a).
- Factores psicosociales, como el estrés medioambiental y la capacidad de respuesta al estrés.
- Niveles de insulina en plasma y marcadores de resistencia a la insulina.
- Activación del sistema de renina-angiotensina.

Finalmente, el sexo, la edad y los antecedentes familiares de ateriosclerosis precoz son también considerados como factores de riesgo si bien, respecto a los anteriores, no se pueden modificar (Factores de riesgo no modificables).

Estrés oxidativo y aterosclerosis

Sabemos que el estrés oxidativo, objeto de atención más detenida al tratar el tema "Estrés y cáncer" (Capítulo 27), es la resultante del desequilibrio entre la producción de sustancias oxidantes (especies reactivas de oxígeno- ERO) y la capacidad antioxidante de las células. Algún grado de estrés oxidativo ocurre en la mayoría, si no en todas, las enfermedades humanas. El estrés oxidativo produce depleción de glutatión, lipoperoxidación, daño en la membrana celular y alteraciones del DNA así como activación de proteasas, nucleasas y proteincinasas. El estrés oxidativo asociado con la producción de ERO se cree que está involucrado en la fisiopatología del envejecimiento y en diversas enfermedades como cataratas, aterosclerosis, neoplasias, diabetes, retinopatía diabética, enfermedades crónicas del tracto digestivo, envejecimiento de la piel, enfermedades relacionadas con el cartílago, enfermedad de Alzheimer y otros trastornos neurológicos. Pero sus efectos no son sólo perniciosos para el organismo; antes bien, tienen una participación muy activa en la defensa antimicrobiana, a través de un mecanismo de lisis microbiana por ataque oxidativo a las moléculas bacterianas.

La formación de ERO puede ser estimulada por estrés mecánico, factores medioambientales, angiotensina II, citocinas, LDL nativa y iones metálicos catalizadores. Entre los factores medioambientales que parecen aumentar el estrés oxidativo se incluyen la polución atmosférica, el alcohol, el humo del cigarrillo, las radiaciones ionizantes y el estrés psicológico.

En el caso de la aterosclerosis, diversos trabajos sugieren que el daño oxidativo contribuye de manera importante al desarrollo de la placa. La capacidad de ERO para modificar LDL, y para reaccionar con el óxido nítrico derivado del endotelio, con la subsecuente formación de peroxinitrato, así como para aumentar la expresión de genes importantes para el reclutamiento de leucocitos dentro de la pared arterial (ERO aumentan la adhesión de monocitos y neutrófilos al endotelio), son la base de la teoría del daño oxidativo de la aterosclerosis. Las células endoteliales y las células musculares lisas vasculares son capaces de producir ERO. Éstas últimas contienen NADH/NADPH oxidasa que son responsables de la producción de la mayor parte de superóxido en la pared del vaso. Este aumento de producción de superóxido puede conducir a disminuir los niveles de óxido nítrico, lo que altera la regulación vasomotora del endotelio. Por otro lado, ERO puede inducir apoptosis de las células endoteliales.

Inflamación y aterosclerosis

Ya se ha indicado anteriormente que la aterosclerosis es un proceso inflamatorio crónico de la pared arterial que origina lesiones focales que pueden evolucionar hacia una oclusión gradual de los vasos. Por ello, los monocitos, linfocitos y otras células inmunes así como las citocinas pro- y antiinflamatorias juegan un papel destacado en el desarrollo de la aterosclerosis. La estabilidad de la placa de ateroma depende del balance entre la actividad de las citocinas proinflamatorias (IL-1, IL-6, IL-8, IL-12, IL-18, TNF-α e IFN-γ) y las citocinas antiinflamatorias (TGF-β, IL-1RA, IL-4 e IL-10): las primeras favorecen la progresión y la complicación de la placa, en tanto que las segundas favorecen la estabilidad de la placa al limitar la respuesta inflamatoria.

La **IL-1** induce: a) la expresión de genes para factores de la coagulación y para inhibidores de la fibrinolisis; b) la adhesión y migración de leucocitos a través del endotelio y la síntesis de GM-CSF (factor estimulador de colonias de granulocitos) y M-CSF (factor estimulador de colonias de macrófagos.

La **IL-6**, cuya síntesis es estimulada por la IL-1, tiene potentes propiedades proinflamatorias, estimulando la función de los linfocitos T y B. Entre sus acciones destacan: inducción de la migración y diferenciación de los macrófagos y la

síntesis de enzimas que degradan la matriz extracelular, lo que contribuye a debilitar la cubierta fibrosa de la placa aterosclerótica; promover la expresión de receptores de LDL-colesterol en los macrófagos; activación de los macrófagos para la secreción de MPC-1 (proteína quimiotáctica de monocitos); y, finalmente, regulación de la expresión de moléculas de adhesión. La progresión y la complicación de la placa se ven favorecidas por el efecto estimulante de la proliferación de las células musculares lisas y las propiedades procoagulantes de la IL-6. La IL-6 puede participar en la aterosclerosis por sus características angiogénicas, importante mecanismo en la patogénesis de la aterosclerosis.

La **IL-12**, que promueve la diferenciación de los linfocitos T al fenotipo celular Th1, parece participar en los estadios tempranos de la aterosclerosis, potenciando la respuesta inflamatoria y favoreciendo la inestabilidad de la placa.

La **IL-18** actúa sinérgicamente con la IL-12 para favorecer la diferenciación de los linfocitos T a células Th1, induce la formación de IFN-γ por los linfocitos T, las células NK y los macrófagos.

El **TNF-α**, que es producida por macrófagos, células endoteliales y musculares lisas, células todas ellas presentes en la placa aterosclerótica, favorece la progresión e inestabilidad de la placa al estimular la producción de IL-6 por las células musculares lisas y la expresión de E-selectina, ICAM-1 y VCAM-1 (moléculas de adhesión) por los macrófagos y células endoteliales.

El **IFN-γ**, producido por las células T, ha sido identificado en las placas ateromatosas; participa en la aterosclerosis al incrementar la expresión de VCAM-1 por las células endoteliales, promover la activación de los linfocitos T e inhibir la proliferación de las células musculares lisas y del colágeno, lo que puede favorecer la ruptura de la placa.

La síntesis de las citocinas proinflamatorias está mediada en gran parte por el factor de transcripción nuclear NF-kappa B, que está asociado a la inducción de genes codificadores de proteínas que son vitales para los procesos inflamatorios relacionados con la rotura de las placas ateroscleróticas. Como se hace constar en el apartado Introducción, este factor resulta activado por diversos estímulos como virus, endotoxinas, mitógenos, luz ultravioleta, citocinas, estrés (químico, mecánico y psicológico), etc. Su activación se ha puesto de manifiesto en macrófagos y en células endoteliales y células musculares lisas de las placas ateroscleróticas. Existen trabajos experimentales que demuestran una correlación directa entre la actividad de NF-kappa B y la severidad de las lesiones coronarias. El NF-kappa B se encuentra en forma de un heterodímero inactivo en el citoplasma unido a proteínas inhibidoras denominadas genéricamente IKB. Este heterodímero

consta de 2 subunidades p50 y p65. Cuando la célula es activada por alguno de los agentes mencionados anteriormente, la IKB se fosforila y experimenta ubiquitinación, lo cual actúa como «señal» para su degradación proteolítica. Entonces, el dímero p50/65 se transloca al núcleo y allí activa la transcripción de genes diana que inducen la expresión de TNF-·, IL-1, IL-2, IL-6 e IL-8, factores de crecimiento (M-CSF, GM-CSF, G-CSF), sustancias quimiotácticas (MCP-1), moléculas de adhesión (ICAM-1, VCAM-1, E-selectina) y enzimas (MMP, iNOs, COX-2), que potencian la respuesta inflamatoria local e inestabilizan la placa aterosclerótica.

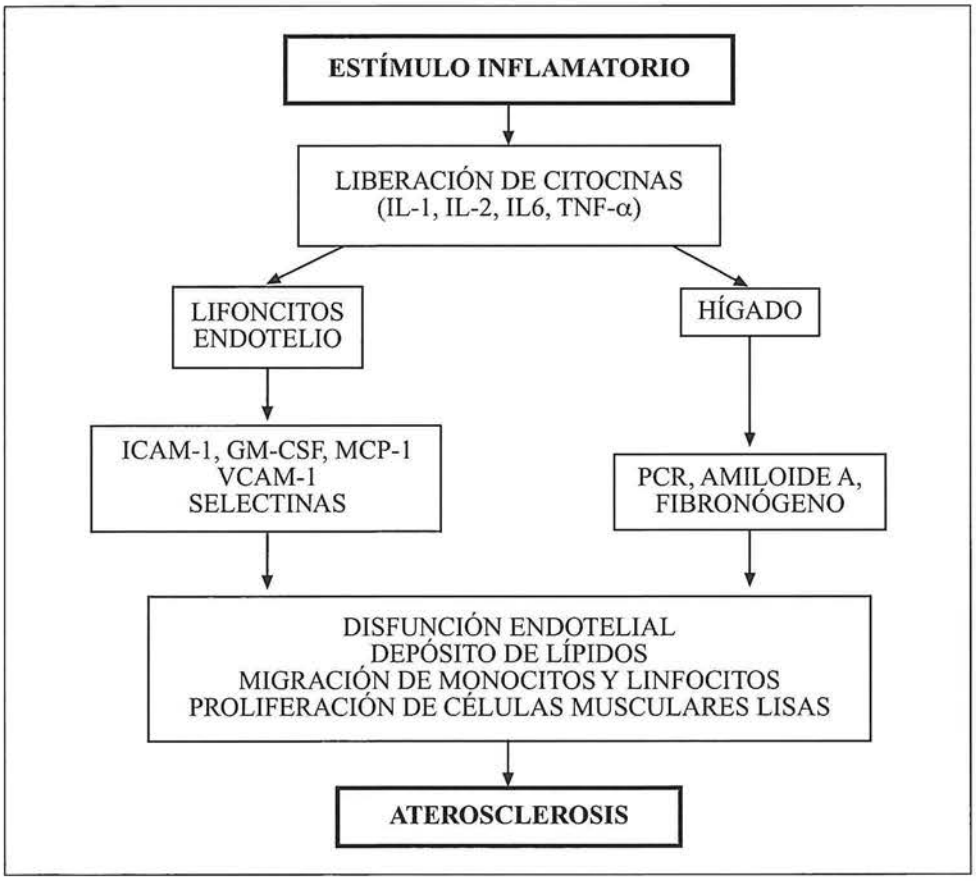


FIGURA 14B.2. Mecanismo de aterosclerosis mediado por la inflamación.

Las citocinas antiinflamatorias (TGF-β, IL-1RA, IL-4, IL-10) frenan la respuesta inflamatoria de la pared arterial. De ellas, la principal citocina antiinflamatoria es la **IL-10**, que es producida por los macrófagos y linfocitos

CD4+ (Th2) y que inhibe la síntesis de citocinas proinflamatorias por los linfocitos T y los macrófagos, habiéndose identificado en las lesiones ateroscleróticas. Su efecto protector viene dado por su capacidad para limitar la respuesta inflamatoria local y reducir la muerte celular en la placa, promoviendo su estabilidad. Un estudio con ratones deficientes en IL-10 ha evidenciado, en los mismos, un aumento en la susceptibilidad para el desarrollo de aterosclerosis (Mallat, Z et al, 1999).

Vulnerabilidad de la placa de aterosclerosis

La placa de aterosclerosis es una estructura dinámica, de forma que existe un equilibrio entre los procesos de síntesis y degradación del colágeno, controlados por los mediadores inflamatorios. Las células musculares lisas sintetizan las proteínas de la matriz extracelular, el principal componente de la cubierta de la placa que proporciona estabilidad a la lesión. Las placas con tendencia a la rotura (placas vulnerables) presentan un núcleo rico en lípidos y células inflamatorias (macrófagos y linfocitos T), con escasas células musculares lisas y una delgada cubierta fibrosa. Los linfocitos T activados producen interferón que inhibe la proliferación de células musculares lisas y su capacidad de síntesis de colágeno. Por otra parte, los macrófagos activados producen, por un lado, enzimas (gelatinasas, estromelisina y colagenasa intersticial) que degradan las proteínas de la matriz extracelular y, por otro, sintetizan el factor tisular, que activa la coagulación, induciendo la trombosis de la placa; los macrófagos también inducen apoptosis de las células musculares lisas con la consiguiente repercusión negativa en la síntesis de colágeno. Monocitos y linfocitos T que son atraídos a la pared arterial por sustancias quimiotácticas, al ser activados producen más citocinas (IFN, TNF-α, IL-1, IL-2, IL-6 e IL-8) y factores de crecimiento que potencian la respuesta inflamatoria local mediante la activación y proliferación de los monocitos presentes en la placa.

Estrés y aterosclerosis

Diversas investigaciones clínicas y epidemiológicas ponen de manifiesto que los factores psicosociales influyen en el desarrollo de la aterosclerosis coronaria y la enfermedad cardíaca isquémica. El estrés psicosocial puede promover y contribuir al desarrollo de la aterosclerosis coronaria a través de tres mecanismos (Figura 14B.3): 1) Promoviendo directamente la aterosclerosis (1). 2) Induciendo conductas de riesgo de enfermedad como el consumo de tabaco o dietas inadecuadas (2). 3) Ocasionando alteraciones del estado de ánimo, como el desaliento que dificultan o impiden modificar las conductas de riesgo (3).

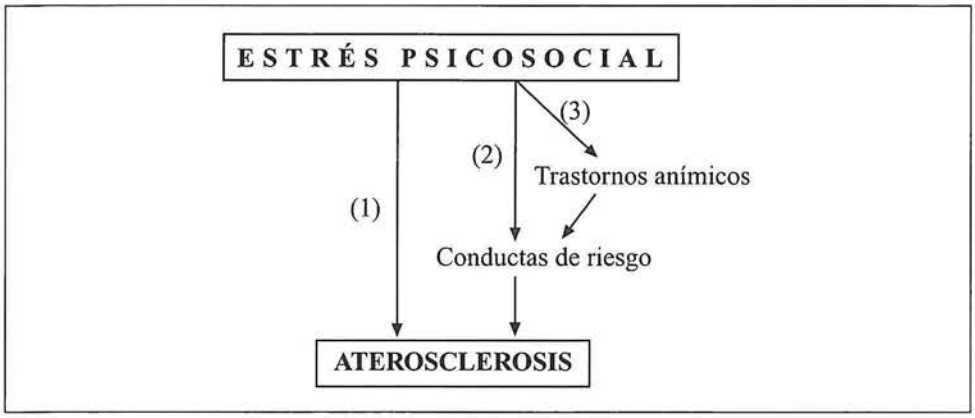


FIGURA 14B.3.

Analizaremos a continuación los efectos del estrés sobre los diversos elementos que intervienen en la aterosclerosis.

I) Estrés y endotelio

Investigaciones llevadas a cabo con monos y conejos ponen de relieve de forma consistente que la lesión endotelial preaterosclerótica y la exacerbación de la aterosclerosis inducida por una dieta lipídica pueden ser potenciadas por activación simpática e inhibidas por β-bloqueo.

- Estudios realizados con monos macacos (*Macaca fascicularis*), a comienzos de la década de los noventa, demostraron que factores psicosociales relacionados con diferencias individuales en el status social y la exposición a una situación social estresante inducen daño endotelial –puesta de manifiesto por acumulación de IgG e incremento de la replicación celular endotelial– y aterogénesis, agravada por la dieta. Estos efectos quedaron inhibidos con la administración de un β–bloqueante como el propanolol o el metoprolol (Strawn, WB et al., 1991). En un estudio reciente llevado a cabo, asimismo, con macacos (Macaca fascicularis), por un equipo integrado por algunos de los investigadores que participaron en el estudio anteriormente consignado (Skantze, HB et al., 1998), se investigó si el estrés psicosocial potenciaba la formación inicial de lesión endotelial y si dichos efectos podían ser prevenidos por bloqueo β-adrenérgico. Un grupo de monos fue sometido a un ambiente socialmente inestable (estrés psicosocial), y de ellos un tercio recibió una solución salina fisiológica, otro un β-bloqueante lipofílico (metoprolol) y el grupo restante un β-bloqueante hidrofílico (atenolol). Otro grupo de monos, formado por el mismo número de individuos, se constituyó en grupo

control con similares condiciones a excepción de la presencia de estrés (grupo sin estrés). La existencia de daño endotelial fue estimado por la existencia de IgG en las células endoteliales de la superficie de aorta torácica y coronarias. El estrés psicosocial aumentó, significativamente, el número de células lesionadas en la aorta torácica descendente; efecto, por otra parte, no demostrado con anterioridad. El bloqueo β-adrenérgico inhibió el efecto del estrés, sin que se observasen diferencias entre los dos agentes β-bloqueantes. Este estudio demuestra, pues, que el estrés psicosocial induce lesión en el endotelio y que este efecto es mediado por la activación de β_1-adrenorreceptores.

- En conejos la estimulación simpática mediante un anestésico como la cloralosa potencia la lesión endotelial en aorta –evidenciada por acumulación intracelular de IgG en el endotelio aórtico–, así como la acumulación anormal de plaquetas. Estos efectos se evitan utilizando un β-bloqueante como el propanolol (Kaplan, JR et al. 1991; Pettersson K et al. 1992).

En resumen, los hallazgos obtenidos en estudios experimentales con animales confirman la hipótesis de que los factores psicosociales influyen en el desarrollo de la aterogénesis, en efecto mediado por el sistema simpático. Al haberse observado, asimismo, una estrecha relación entre variabilidad de la tasa cardíaca y el patrón de lesiones, se ha sugerido que la predisposición a la aterosclerosis podría ser debida a las variaciones hemodinámicas de la activación simpática; de cualquier forma el mecanismo exacto de este efecto no está claro.

En humanos, algunos estudios muestran una relación clara entre el estrés y la disfunción endotelial:

- Sherwood, A et al. (1999) evaluaron la relación entre dilatación arterial endotelio-dependiente (VDED) y las respuestas hemodinámicas (presiones sistólica y diastólica y resistencia periférica) inducidas por estrés mental en un grupo de 40 personas de ambos sexos, sanas y de edades comprendidas entre los 25-44 años. Los resultados mostraron que, en reposo, bajos niveles de presión sistólica y diastólica se asociaron con una respuesta alta de VDED; en cambio, durante el estrés de laboratorio las respuestas de VDED no mostraron relación con la presión arterial y sí, por el contrario, con la resistencia periférica de forma que era significativamente mayor en los sujetos con baja respuesta VDED; es decir, el incremento de las resistencias periféricas durante el estrés puede ser reflejo de la disfunción endotelial.

- Ghiadoni, L et al. (2000) estudiaron los efectos del estrés mental en la función endotelial de 10 sujetos sanos y sin factores de riesgo, mostrando que la dilatación de la arteria braquial, mediada por flujo, estaba significativamente

reducida a los 30 y 90 minutos de la finalización de la prueba, volviendo a la normalidad a las 4 horas. Los niveles de reducción de la dilatación mediada por flujo fueron comparables a los asociados con la disfunción endotelial crónica propia de pacientes diabéticos no insulindependientes. Los autores sugieren que los episodios breves de estrés mental, similares a los que se producen en la vida cotidiana, pueden alterar la función endotelial en sujetos sanos, lo que puede constituir un nexo entre estrés y aterosclerosis. Entre los mecanismos propuestos para explicar esta disfunción endotelial figuran el incremento del estrés oxidativo o la liberación de sustancias vasoconstrictoras, como la endotelina o la angiotensina II.

- Sarabi M & Lind, L. (2001) también investigaron en voluntarios jóvenes de ambos sexos la vasodilatación dependiente del endotelio (VDED) en el antebrazo, y pusieron de manifiesto que una prueba de estrés mental (test aritmético) se opone a la vasodilatación dependiente del endotelio, manifestación de disfunción endotelial.

- Johansson, K (2002), en un estudio con sujetos jóvenes sanos, pone de manifiesto que el deterioro de la VDED inducido por un corto período de estrés mental, como representa una tarea matemática, puede ser bloqueado mediante propanolol, si bien la infusión local en el antebrazo de ADR y NA produjo vasodilatación y vasoconstricción, respectivamente, lo que sugiere que las dos catecolaminas no afectan al tono vascular por un mecanismo endoteliodependiente.

- García Fernández, R et al. (2002) estudiaron la función endotelial en 15 médicos jóvenes en condiciones de trabajo normal y tras una guardia de 24 horas, encontrando una disminución o supresión de la función endotelial tras el estrés de la guardia médica.

- Finalmente, Spieker, LE et al. (2002) investigaron los efectos de una tarea de estrés mental (aplicación de luces de colores teniendo que apretar un botón cada vez que la luz cambiaba de color) sobre la vasodilatación dependiente del endotelio (VDED), mediante ultrasonografía de alta resolución de la arteria radial, en un grupo de 23 voluntarios de edades comprendidas entre los 20 y los 31 años y sin factores de riesgo cardiovascular. La VDED se redujo a la mitad durante cerca de 45 minutos. La infusión previa de un antagonista selectivo de la endotelina A impidió el deterioro de la VDED. Este estudio muestra que el estrés produce una disfunción endotelial prolongada en efecto mediado por la endotelina A.

No obstante, otro estudio muestra resultados divergentes con los expuestos anteriormente, como el realizado por Harris, CW et al. (2000) con 21 personas

jóvenes, 10 hombres y 11 mujeres, con una media de edad de 23,5 años, en que se evidenció un incremento medio del 64% en la respuesta vasodilatadora mediada por el flujo, tanto en hombres como en mujeres.

Algunos autores han descrito diferencias raciales en la respuesta vasodilatadora mediada por el óxido nítrico (NO) bajo condiciones de estrés mental. Cardillo, C et al. (1998) compararon la respuesta del flujo sanguíneo en el antebrazo al estrés mental de 14 sujetos de raza blanca y 12 de raza negra poniendo de manifiesto que en los sujetos de raza negra estaba reducida la actividad vasodilatadora dependiente de NO durante el estrés mental, sugiriendo que estas diferencia pudiera estar relacionada con una reducida sensibilidad de la fibra muscular lisa al efecto vasodilatador del NO. Esta alteración de la respuesta hemodinámica a estímulos estresantes pudiera estar relacionada con la alta prevalencia de hipertensión y sus complicaciones en los sujetos de raza negra.

La mayoría de los estudios sobre las implicaciones del estrés en la función endotelial se han realizado en sujetos sanos, habiéndose contrastado en menor medida los posibles efectos del estrés mental sobre la función endotelial en pacientes con afecciones que originan, por sí mismas, disfunción endotelial, como la hipertensión y la hipercolesterolemia. En este sentido, hay que reseñar el trabajo de Cardillo C. et al. (1998) que evaluaron la VDED en un grupo de pacientes hipertensos e hipercolesterolémicos poniendo de manifiesto que durante el estrés mental únicamente en los hipertensos estaba deteriorada la vasodilatación dependiente del endotelio. Esto es indicativo de la propensión de los pacientes hipertensos al daño vascular cuando están sometidos a situaciones estresantes repetidas.

En resumen: los estudios realizados con humanos sobre la participación del estrés mental en la disfunción endotelial van incrementando la evidencia de un nexo de unión entre ambos y, con ello, también aumenta la convicción de considerar al estrés como un factor de riesgo de aterosclerosis.

Un estudio reciente de Wilbert-Lampen, U et al. (2006), en que analizaron los efectos del CRH en la liberación de endotelina 1 (ET-1) y de óxido nítrico (NO) por las células endoteliales, muestra un aumento significativo de la liberación de ET-1, en efecto mediado por CRH-R2, no resultando afectada la liberación de NO. De esta forma, el CRH-R2, expresado en las células endoteliales humanas, intervendría en la liberación de ET-1. Así, el CRH circulante periférico altera el balance vasoconstricción/vasodilatación en favor de la primera al no encontrar oposición a través de la liberación de sustancias vasodilatadoras.

II) Estrés, factores hemodinámicos y aterosclerosis

Un aspecto que hay que destacar en el contexto de la posible relación entre estrés y aterosclerosis, en el ser humano, es el desarrollo de lesiones ateroscleróticas, especialmente a nivel aórtico y carotídeo, que guardan relación con las características hemodinámicas que se desarrollan a dicho nivel.

La aterosclerosis aórtica se localiza, predominantemente, en aorta abdominal, por debajo de las arterias renales, donde el flujo es bidireccional y el estrés de cizallamiento de la pared tiene carácter oscilante. La reactividad cardiovascular en humanos puede relacionarse con diversos factores que, a su vez, pueden tener una cierta influencia en la patogénesis de la aterosclerosis, como son: el aumento de la actividad β-adrenérgica, el aumento de la fuerza de cizallamiento sobre la íntima de los vasos y los cambios en el flujo pulsátil. En aorta torácica, el flujo y el estrés de cizallamiento es unidireccional, lo que disminuye la incidencia de desarrollo aterosclerótico. En una investigación realizada con monos, alimentados con una dieta aterogénica durante seis meses, fueron estudiadas las zonas de aorta torácica y abdominal en que se desarrollaban placas ateroscleróticas, encontrándose que la proporción de placas de localización aortoilíaca era significativamente mayor que en aorta torácica. En este estudio no se encontró correlación entre niveles de lípidos en sangre, frecuencia cardíaca media y presión arterial media, pero sí se halló una correlación entre estrés hemodinámico y espesor máximo de la lesión arterial. La frecuencia cardíaca y la presión arterial modulan la velocidad del flujo y la oscilación del estrés de cizallamiento, lo que junto a las características del flujo a nivel aortoilíaco pueden explicar esa mayor tendencia a la formación de lesiones ateroscleróticas de localización aortoilíaca respecto a la localización torácica (Bassiouny, HS et al., 1994). Otro estudio (Chappell, DC et al., 1998) ha puesto de manifiesto que el estrés de cizallamiento oscilante prolongado induce la expresión de moléculas de adhesión de leucocitos (molécula-1 de adhesión intercelular y selectina-E) lo que implica que el estrés de cizallamiento oscilante constituye, por sí mismo, un estímulo de adhesión de leucocitos polimorfonucleares y de migración hacia la pared arterial. En este mismo estudio se determinó que la N–acetilcisteína, que tiene carácter antioxidante, reducía o abolía la expresión de moléculas de adhesión, lo que sugiere que en la inducción de la aterosclerosis por el estrés de cizallamiento se encuentra implicado un mecanismo de oxido-reducción.

III) Estrés, reactividad cardiovascular y aterosclerosis

La severidad y progresión de la aterosclerosis también pueden verse influidas por el estrés. En este sentido son significativos varios estudios que evalúan la

influencia del estrés en la evolución de lesiones ateroscleróticas de localización carotídea.

- En uno de estos estudios (Barnett, PA et al., 1997) fue evaluada la posible relación entre reactividad cardiovascular (respuesta cardiovascular a estrés psicológico: tarea cognitiva frustrante) y la severidad y progresión de la aterosclerosis carotídea. El cambio experimentado por las placas ateroscleróticas en las carótidas extracraneales, fue estudiado por ultrasonografía doble. De una muestra de 351 sujetos con diversos tipos de lesiones de aterosclerosis, 273 (78%) presentaban placas en las carótidas, encontrándose que una mayor superficie de la placa estaba significativamente asociada con diversos factores de riesgo como mayor edad, historia de hipertensión, largo período de consumo de tabaco, mayor proporción en el índice Colesterol total/HDL, un menor cambio en la frecuencia cardíaca durante la tarea y una mayor presión sistólica en reposo. El seguimiento durante dos años de 136 pacientes puso de manifiesto que un mayor cambio en la presión arterial sistólica durante la tarea, mayor proporción de la relación colesterol total/HDL, un período pre-eyección en reposo más bajo y un menor índice de masa corporal eran predictores significativos de cambio aterosclerótico. Según estos resultados, las respuestas hemodinámicas bajo condiciones de estrés mental pueden influir en la progresión de la aterosclerosis.

- Otro estudio realizado con 591 trabajadores de edades comprendidas entre 42 y 60 años, con un seguimiento de cuatro años (Everson, SA et al., 1997), examinó la influencia combinada de las demandas del puesto de trabajo y cambios en la presión arterial inducidos por estrés, en la progresión de la aterosclerosis carotídea, evaluando por ultrasonografía el espesor de la íntima y media de la arteria carótida común, derecha e izquierda. Se encontró una significativa interacción entre demandas del puesto de trabajo y reactividad inducida por estrés, con las medidas de progresión de aterosclerosis: los sujetos con mayores cambios en la presión arterial sistólica (igual o superior a 20 mm Hg) y con altas demandas de trabajo presentaron una progresión media superior, respecto de los sujetos con menor reactividad cardiovascular y demandas del trabajo, que osciló entre el 10% y el 40% (con espesor máximo en la íntima-media y a la altura de la placa). Similares resultados se obtuvieron después de excluir a los que presentaban enfermedad isquémica del corazón. Los hallazgos fueron especialmente significativos entre aquellos que tenían, al menos inicialmente, un 20% de estenosis o placa no estenótica; en este subgrupo con altas demandas en el trabajo se pudo constatar que la progresión de la aterosclerosis fue un 46% superior a la experimentada por los otros. En conclusión: los trabajadores que informaron de altas demandas en el trabajo y mayor reactividad de la presión arterial al estrés experimentaron mayor

progresión de la aterosclerosis, lo que sugiere que la reactividad cardiovascular al estrés puede tener un papel en la aterogénesis.

• Estudio ARIC (*Atherosclerosis Risk in Communities*). Este estudio se llevó a cabo, en EEUU entre 1987 y 1989, con 10.801 sujetos, de edades comprendidas entre 45 y 64 años, con el fin de investigar hasta qué punto la organización de trabajo, como elemento de estrés ocupacional, se asociaba con aterosclerosis carotídea subclínica (Muntaner, C et al., 1998). El estrés ocupacional fue definido usando seis indicadores: complejidad de la tarea, demandas físicas, inseguridad en el trabajo, poder de decisión, esfuerzo físico y tarea que requiere habilidades diversas. La aterosclerosis subclínica fue evaluada midiendo el grosor de la íntima-media de la arteria carótida (GIM) por ultrasonografía en modo B. Se observó una asociación negativa de alguno de los indicadores (complejidad del trabajo y tarea que requiere diversas habilidades) con la media de grosor de la pared de la carótida en los trabajadores de ambos sexos, tanto de raza blanca como de raza negra. Pero, entre los sujetos de raza negra, las demandas físicas se asociaron positivamente con la media de GIM, y la inseguridad del trabajo fue positivamente asociado con la media de GIM entre las mujeres blancas y los hombres de color. Estos datos sugieren, pues, que la organización de trabajo, en tanto que elemento estresor, puede jugar un papel en la etiología y progresión de la aterosclerosis.

• En una población finlandesa se investigó si la reactividad cardiovascular y el estado socio-económico bajo tenían efecto sinérgico en la progresión de la aterosclerosis de la carótida (Lynch, JV et al., 1998). El seguimiento durante cuatro años de 882 hombres puso de manifiesto que los que tenían alta responsividad al estrés, habían nacido de familias pobres, habían recibido una pobre educación y tenían unos ingresos más bajos presentaban una mayor progresión de la aterosclerosis (valorada por la progresión de espesor de la íntima-media).

• Otro estudio con 254 mujeres postmenopaúsicas sanas, con un seguimiento de 2.3 años en que se evaluó la asociación de respuestas hemodinámicas inducidas por estrés y aterosclerosis de la carótida (común e interna) se constató que los cambios en la presión y el pulso, inducidos por el estrés mental, podían influir en el desarrollo de aterosclerosis temprana en la arteria carótida de mujeres (Matthews, KA et al., 1998).

• Estudio CARDIA *(Coronary Artery Risk Development in Young Adults Study)*. Matthews, KA et al. (2006) sometieron en 1987-1988 a 2.816 mujeres sanas de edades comprendidas entre los 20 y los 35 años, a dos tareas de estrés de laboratorio para la investigación de la reactividad cardiovascular (trazo de la

estrella en espejo y video juego), con registro de la presión arterial. Trece años más tarde (2001-2001) evaluaron la existencia de calcificación coronaria mediante tomografía computarizada (TC), poniendo en evidencia calcificación de la coronaria en 261 participantes del estudio (9,3% del total de la muestra). Los cambios de presión arterial durante la prueba del trazo de la estrella en espejo no se asociaron con la calcificación coronaria. Pero, por cada 10 mm de variación de la presión arterial sistólica durante el video juego, la probabilidad de presentar calcificación coronaria se incrementó en un 24%, asociación que persistió tras los correspondientes ajustes para la edad, raza, sexo, nivel de educación, hábito tabáquico, consumo diario de alcohol, historia familiar de infarto de miocardio, el índice de masa corporal y presión arterial en reposo; es decir, los cambios de presión arterial durante la tarea del video juego fue un factor de predicción de calcificación coronaria. Este es el primer estudio que muestra que la reactividad de la presión arterial al estrés se puede relacionar con la calcificación de las arterias coronarias.

En resumen, los datos consignados sugieren que en la etiología y/o progresión de la aterosclerosis puede jugar un papel el estrés, en efecto mediado por las alteraciones hemodinámicas secundarias al mismo.

IV) Estrés, lípidos y aterosclerosis

La influencia del estrés sobre el perfil lipídico es objeto de estudio en otro capítulo.

En línea con el último estudio consignado en el apartado anterior, se ha informado recientemente que en el seguimiento efectuado durante dos años de 416 varones de edad media sometidos a estrés ocupacional crónico, el índice aterogénico, [es decir, la proporción entre lipoproteínas de baja y alta densidad (LDL/HDL)], era significativamente más elevado que el que presentaban trabajadores con menos estrés en el trabajo.

V) Estrés, proliferación de células musculares lisas y aterosclerosis

La proliferación anormal de las células musculares lisas vasculares es un evento importante en la fase temprana de la aterosclerosis. En este crecimiento pueden estar involucradas las catecolaminas. Es lo que sugieren los resultados de un estudio realizado con ratas en que se examina el efecto mitogénico de las catecolaminas sobre células musculares lisas de la aorta. La noradrenalina (NA) y la fenilefrina estimularon la incorporación de timidina y el crecimiento de las

células. La yohimbina, el propanolol y, más activamente, el prazosin suprimieron el efecto mitogénico de la NA, lo que indica que el efecto mitogénico de las catecolaminas es mediado por los receptores α_1. La cloroetilclonidina bloqueó completamente la mitogénesis mediada por los α_1-receptores. La activación de éstos activa la hidrólisis del fosfoinositol y, a través de la activación de la enzima proteíncinasa, activadora de la mitogénesis (MAPK), se estimula la síntesis de ADN con la consiguiente proliferación celular.

El aumento de los iones de calcio en el músculo liso puede influir asimismo en el desarrollo de la aterosclerosis. La administración de hormonas de estrés produce aumento de los iones de calcio en el músculo liso de aorta y en el músculo cardíaco. Este proceso se ve reforzado por una dieta rica en grasas y colesterol, que constituye otra forma en que las hormonas de estrés pueden contribuir al desarrollo de aterosclerosis.

VI) Estrés, macrófagos y aterosclerosis

El macrófago se encuentra en el comienzo de una cadena de acontecimientos que empieza con la elevación de la LDL. El estrés puede estar asociado, en particular en los sujetos que presentan hostilidad de fondo, con un incremento de las catecolaminas y de colesterol, el cual será procesado a LDL-oxidado por macrófagos y células endoteliales, contribuyendo de esta manera al desarrollo de la aterosclerosis. Por otro lado, la formación de placas ateroscleróticas puede conducir a una disminución de la respuesta vasodilatadora al óxido nítrico producido por macrófagos y células endoteliales.

De otra parte, es conocido el hecho de que la hipertensión es un factor de riesgo de aterosclerosis. En estudios de aterosclerosis experimental con conejos se ha podido constatar que la expresión de VCAM-1 endotelial y la adhesión de los monocitos están incrementadas en zonas de estenosis con mayores niveles de presión sanguínea y que, en dicha localización, la íntima muestra mayor grosor y acumulación de macrófagos. De esta forma, el estrés, a través de su acción presora arterial, podría constituir una importante plataforma inicial de formación de placas de aterosclerosis al facilitar la adhesión monocítica al endotelio vascular.

Un estudio reciente de Wilbert-Lampen, U et al. (2006) ha evaluado los efectos del CRH extrahipotalámico sobre la adhesión monocito/endotelio (evaluada por la expresión de MAC–1) y la influencia del CRH en la liberación de endotelina 1 (ET–1) y de NO por los monocitos así como los receptores implicados. Los autores muestran que el CRH indujo un significativo aumento de la expresión de MAC-1 en los monocitos y de la adhesión celular. La expresión endotelial de ICAM-1 y de

VCAM-1 no resultó alterada. Además el CRH originó, por un lado, un significativo incremento de la liberación de ET-1 y, por otro, la disminución de la liberación de NO. Este efecto resultó abolido por un antagonista selectivo del receptor CRH. Estos hallazgos realzan la importancia del CRH periférico en determinadas propiedades homeostáticas específicas de los monocitos y añaden un nuevo mecanismo potencialmente patogénico en la relación entre el estrés, la aterosclerosis y la enfermedad coronaria.

VII) Estrés, función plaquetaria y aterosclerosis

La reactividad de las plaquetas in vivo se ve influenciada por diversos factores, entre los cuales hay que señalar la activación simpatoadrenal. Las plaquetas humanas presentan receptores adrenérgicos y dopaminérgicos que se activan por diversas catecolaminas. En la membrana plaquetaria prevalece el subtipo de adrenorreceptor α_{2A}; a través de su estimulación, las catecolaminas potencian el efecto de otros agonistas y, en altas concentraciones, inician la respuesta plaquetaria que incluye agregación, secreción y activación de la ruta del araquidónico. Uno de los factores conocidos de activación simpatoadrenal es el estrés. Éste produce activación de las plaquetas como se pone de manifiesto a través de pruebas que reflejan la función plaquetaria tanto *in vitro* como *in vivo*: a) pruebas que reflejan la función plaquetaria *in vitro* son: agregometría, estudio de la adhesividad plaquetaria, marcadores bioquímicos (AMPc, niveles intracelulares de calcio, incorporación de catecolaminas y serotonina y evaluación de receptores adrenérgicos); b) pruebas de función plaquetaria *in vivo* son: recuento de plaquetas, cambios morfológicos en las mismas, determinación de proteínas específicas liberadas por las plaquetas [β-tromboglobulina (βTG) y factor 4 plaquetario], estudio de agregados plaquetarios circulantes y producción de tromboxano, concretamente de TXA_2 que es usado con frecuencia como marcador de la función plaquetaria, evaluándose bien por eliminación urinaria, por determinación de tromboxano B_2 (TXB_2) en plasma (metabolito específico) o por excreción urinaria del 2,3-dinor-TxB_2.

Diversos estudios han puesto en evidencia que el estrés mental realza la agregabilidad plaquetaria *in vivo* y el recuento de plaquetas y el aumento del TXB_2 (si bien otros estudios sólo han encontrado valores alterados de este parámetro en sujetos hipertensos), pero no altera los niveles plasmáticos de β-TG. En un estudio con 100 estudiantes en que se investigó la respuesta de las plaquetas a una prueba de tiempo de sangría, que fue utilizada como un estresor mental, se observó que el estrés producía un incremento en la respuesta plaquetaria a la serotonina, al ADP y al aumento de catecolaminas. Se puso de manifiesto, así mismo, una correlación significativamente negativa entre la agregación plaquetaria inducida por ADP y

colágeno y el tiempo de sangría. Es decir, el estrés mental demostró un efecto significativo en la agregación plaquetaria. También se pudo constatar que el aumento de agregabilidad plaquetaria estaba asociado con el incremento de las catecolaminas (Pietraszek, MH et al., 1991). Malkoft, SB et al. (1993), aplicando una tarea *Stroop* a 40 jóvenes, pusieron en evidencia un aumento de los parámetros de secreción plaquetaria, índice de activación de las mismas. Naesh, O et al. (1993), aplicando una tarea *Stroop*-color a 8 voluntarios jóvenes y sanos, detectaron un aumento de la β-TG y de serotonina durante la primera hora que siguió a la prueba, indicando que las plaquetas se activan durante el estrés mental, con una liberación postestrés de los componentes vasoactivos de las mismas.

Steptoe, A et al. (2003) analizaron la influencia del estrés psicológico sobre la formación de agregados circulantes de monocitos-plaquetas y neutrófilos-plaquetas, como marcadores sensibles de activación plaquetaria *in vivo*. En 37 participantes, del sexo masculino, no fumadores, encontraron, tras una tarea de carácter estresante, un aumento significativo de agregados plaquetas-leucocitos totales y agregados de plaquetas con monocitos, neutrófilos y linfocitos, siendo mayor el incremento de agregados con monocitos (21%) y neutrófilos (16,7%). El incremento de agregados plaquetas-leucocitos y plaquetas-monocitos se asoció con la respuesta de la presión arterial sistólica al estrés, lo que sugiere una responsabalidad del sistema simpatoadrenal en la formación de estos agregados plaquetarios.

La hiperactivación simpatoadrenal no solamente modifica la función de las plaquetas circulantes, por efecto directo de las catecolaminas, sino que también induce cambios hemodinámicos, inhibe la síntesis vascular de eicosanoides e influye en el patrón lipídico. El efecto de las catecolaminas sobre la función plaquetaria puede estar involucrado en la interacción entre estrés, activación adrenomedular y enfermedades cardiovasculares, como la aterosclerosis.

Se ha indicado que la activación plaquetaria tiene lugar más por acción simpática que adrenal. En un estudio realizado con 22 varones sanos a los que se sometió a estrés mental y de frío se encontró un aumento del factor 4 plaquetario, de la β-tromboglobulina, de las proteínas totales y del valor hematocrito. El aumento de estos dos últimos parámetros correlacionó con el incremento de la presión arterial, mientras que la activación de las plaquetas correlacionó positivamente con la noradrenalina y negativamente con la adrenalina (Patterson, SM et al., 1995). Sin embargo, otros estudios realizados con estímulos estresantes moderados, que no se acompañaban de secreción de adrenalina, han sugerido que el estrés que no se acompaña de activación suprarrenal no induce activación de las plaquetas.

La activación plaquetaria, puesta de manifiesto por incremento en los niveles del factor 4 plaquetario, también ha sido consignada en tareas estresantes que

conllevan una participación activa y pasiva. En un estudio llevado a cabo con 61 médicos residentes se puso de manifiesto, inmediatamente antes de hablar en público, un aumento de la concentración plasmática del factor 4 plaquetario, β-tromboglobulina (βTG) y de catecolaminas (NA y ADR). La fenoxibenzamina y el propanolol, que bloquean los efectos hemodinámicos mediados por receptores α_1 y β_1, así como la aspirina, administrados varias horas antes del ensayo, no bloquearon la secreción de las plaquetas (Levine, SP et al., 1985). Es una constatación experimental de la influencia del estrés emocional sobre la función plaquetaria.

Entre todos los factores considerados anteriormente existe un nexo común que es el sistema catecolaminérgico, que se constituye como un elemento esencial en la relación estrés-aterosclerosis.

Otros factores que hay que significar son los glucocorticoides que sabemos inducen aumento de colesterol y triglicéridos plasmáticos, e incluso incremento de IL-1, IL-2 e Interferón α que, como hemos indicado, regulan, junto al FTCβ, la captación de lípidos por los macrófagos, la proliferación de células musculares lisas y la producción del factor de crecimiento de origen plaquetario (FCOP) en las células endoteliales.

Finalmente, factores con cierto protagonismo en el desarrollo de aterosclerosis y que pueden ser inducidos por el propio estrés como son la hipertensión arterial, la hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia, disglucosis e incluso determinadas conductas de riesgo como, por ejemplo, fumar o comer más (obesidad), deben ser tenidas en cuenta.

En resumen: el estrés potencia la función plaquetaria, pudiendo influir en la formación de trombos y de aterosclerosis a corto y largo plazo, respectivamente.

VIII) Estrés, homocisteína y aterosclerosis

Ya indicamos anteriormente que uno de los factores recientemente relacionados con la aterosclerosis es la homocisteína. Niveles elevados en plasma de homocisteína – hiperhomocisteinemia – se han asociado con riesgo incrementado de trombosis y enfermedad vascular aterosclerótica. Estudios *in vitro* y con animales han mostrado que la hiperhomocisteinemia puede inducir alteraciones del endotelio vascular y proliferación de células musculares lisas de los vasos. Ambos procesos son elementos clave, como sabemos, en el proceso aterosclerótico. Los mecanismos precisos por los que la homocisteína causa lesión endotelial no son conocidos totalmente. La observación de que la homocisteína disminuye la

expresión de enzimas antioxidantes sugiere un mecanismo de estrés oxidativo como causa del daño en la función vascular, si bien no se descartan otros mecanismos.

En sujetos con hiperhomocisteinemia sin manifestaciones clínicas puede estar dañada la vasodilatación dependiente del endotelio. Estudios experimentales con sujetos humanos sanos en que se indujo hiperhomocisteinemia mediante la administración de L-metionina (Kanani, PM., 1999), han puesto de manifiesto una alteración de la función endotelial tanto de los vasos de conducción como de los vasos de resistencia que se evitó con la administración de ácido ascórbico, lo que refuerza la idea anteriormente apuntada de que el estrés oxidativo puede estar implicado en el deterioro de la función endotelial por la homocisteína. Sin embargo, la función antitrombótica y fibrinolítica parecen normales en aquella fase: en pacientes con aterosclerosis e hiperhomocisteinemia parecen estar más alteradas las propiedades antitrombóticas del endotelio que las de pacientes similares pero sin alteración de los niveles de homocisteína. El aumento de la concentración de homocisteína plasmática se ha asociado con un incremento de la rigidez arterial sistémica que puede reforzar la reactividad de la presión arterial al estrés en pacientes hipertensos (Tayama, J et al., 2006).

Un estudio experimental llevado a cabo por Li, H et al. (2002) ha evidenciado que la homocisteína induce la expresión de 3-OH-3-metil-glutaril-CoA reductasa (HMGCR) en las células endoteliales de vena umbilical y en los vasos microvasculares del riñón. Como sabemos, la HMGCR es una enzima que interviene en la síntesis del colesterol, catalizando la conversión de β-hidroxil-β-metilglutaril-CoA (HMG-CoA) a ácido mevalónico. La aplicación de un antioxidante (superóxido dismutasa) invirtió dicho efecto. Al aplicar una estatina a las células umbilicales tratadas con homocisteína, mejoró la producción endotelial de óxido nitroso. Recordemos que las estatina tienen una acción competitiva con la HMGCR, inhibiendo de esta forma la síntesis de colesterol. Estos hallazgos pueden explicar el efecto proaterogénico de la hiperhomocisteinemia, el cual estaría relacionado con la desregulación del metabolismo del colesterol y confirmaría su intervención como factor inductor de estrés oxidativo.

Datos procedentes de un estudio llevado a cabo por Stoney, CM et al. (1999) ponen de manifiesto que el estrés psicológico puede incrementar los niveles de homocisteína en sangre. En el estudio, realizado con un grupo de 34 mujeres sanas de edades comprendidas entre 40 y 63 años en que la mitad eran postmenopáusicas (menopausia natural) sin tratamiento hormonal sustitutivo, y a las que se aplicaron pruebas de estrés psicológico (test aritméticos y de discurso) con determinaciones de homocisteína antes, durante y después de las mismas, se encontró un incremento significativo de este aminoácido durante la realización de las pruebas de estrés con un retorno a las concentraciones basales durante la fase de recuperación. Se ha

sugerido que la elevación de la homocisteína por estrés podría estar mediada por el sistema simpático. Estos datos proporcionan una evidencia preliminar de que la homocisteína puede ser también un factor importante en la relación entre estrés psicológico y riesgo de enfermedades cardiovasculares, si bien serán precisos nuevos estudios que incluyan, lógicamente, una muestra de mayor tamaño así como sujetos de ambos sexos.

Posible papel de las catecolaminas en el desarrollo de la aterosclerosis

Autores como Hauss, WH (1990), basándose en los resultados de determinados estudios experimentales y clínicos, sugieren que tanto la adrenalina (ADR) como la noradrenalina (NA) pueden actuar como mediadores químicos de aterosclerosis en el hombre, contribuyendo de esta manera al desarrollo y subsecuentes complicaciones de la misma. Este investigador y colaboradores de la Universidad de Munster (RFA) llevaron a cabo una investigación sobre los efectos de ADR y NA en cultivos de células de la pared vascular de ratas (I) y los niveles de catecolaminas plasmáticas en personas con factores de riesgo de aterosclerosis, como hipertensos, fumadores y con estrés mental (II), así como en pacientes sometidos a hemodiálisis (III) o tras infarto de miocardio o ictus (IV). I. Cultivos de células endoteliales y musculares lisas de la pared del vaso mostraron una proliferación incrementada cuando fueron expuestos a NA o ADR, indicando que, *in vitro*, las catecolaminas producen activación de las células de la pared vascular. Dicha activación, manifestada como una reacción mesenquimal no específica, constituye un cambio característico predominante en la aterosclerosis, como se ha indicado anteriormente. II. Sujetos fumadores, hipertensos y bajo estrés mental mostraron concentraciones significativamente elevadas de ADR; respecto a la NA, sus niveles estaban, asimismo, significativamente incrementados en los sujetos con estrés mental, si bien los incrementos en fumadores e hipertensos no mostraron diferencias significativas respecto de controles sanos. III. En pacientes sometidos a hemodiálisis, las concentraciones de ADR y NA mostraron una correlación positiva con la actividad del proceso de esclerosis; es decir, las catecolaminas plasmáticas aumentaron con la severidad del proceso. (IV). Los pacientes con enfermedad vascular aterosclerótica persistente, por ejemplo, los que habían sufrido un infarto de miocardio o un ictus, presentaban niveles significativamente elevados de catecolaminas plasmáticas un año después del suceso.

Estrés, sexo y aterosclerosis

Algunos estudios sugieren que pueden existir diferencias de sexo en la relación estrés-aterosclerosis.

Nordstrom, CK et al. (2001) evaluaron, en una muestra constituida por 467 trabajadores de ambos sexos, el estrés laboral y el espesor de la íntima-media de la artería carótida común y las posibles lesiones focales en la misma y en la bifurcación. Tras un seguimiento de año y medio encontraron que en los hombres existía un aumento de las lesiones y del espesor de la íntima-media en el quintil de mayor estrés (prevalencia del 36% *versus* 21% en el quintil de menor estrés). En las mujeres, por el contrario, no se encontró relación entre estrés y espesor de la íntima-media o existencia de lesiones. Los autores concluyen que los hombres con mayor estrés relacionado con el trabajo tienen un riesgo superior de enfermedad aterosclerótica y que las mujeres, o bien que éstas están más protegidas frente a los efectos del estrés, o bien las encuestas actuales en el lugar de trabajo no evalúan con precisión el estrés de las mujeres.

En otro estudio llevado a cabo por Paternini, S et al (2001) se investigaron los efectos de la ansiedad crónica en la progresión de la aterosclerosis carotídea en 726 personas de ambos sexos (429 mujeres y 297 hombres), de edades comprendidas entre los 59 y los 71 años, y sin historia de enfermedad coronaria en la evaluación basal . El espesor de la íntima-media y la existencia de placas se evaluó por ultrasonografía carotídea. A los 4 años del inicio del estudio se observó que, en los hombres, había aumentado el grosor de la íntima-media de la arteria carótida común y la existencia de placa; en las mujeres la ansiedad crónica sólo se asoció con el incremento del grosor de la íntima-media. Aunque estos resultados sugieren que la ansiedad crónica puede ser un factor involucrado en la progresión de la aterosclerosis carotídea, también sugieren una diferencia cualitativa dependiente del sexo.

En definitiva, el estrés parece suponer un mayor riesgo de aterosclerosis para el sexo masculino que para el sexo femenino. La diferencia puede estribar en el efecto cardioprotector de los estrógenos

Otros factores psicológicos relacionados con la aterosclerosis

Diversos estudios muestran una relación entre otros factores psicológicos relacionados con el estrés como desesperanza, ira y actitud hostil con la progresión de la aterosclerosis. En el apartado estrés y cardiopatía isquémica se analizará más detalladamente la relación entre patrón de conducta tipo A, entre cuyas características figuran, precisamente, la hostilidad y la ira.

Everson, SA et al. (1997), en un estudio poblacional con una muestra integrada por 942 hombres de mediana edad, incluidos en el estudio de enfermedad isquémica cardíaca llevada a cabo en Finlandia (*Kuopio Ischemic Heart Disease*

Study), ponen de manifiesto una progresión más rápida de la aterosclerosis, evaluada por ultrasonografía carotídea, en los individuos que informaron de un mayor grado de desesperanza; este efecto fue especialmente significativo en los que tenían una aterosclerosis prematura.

Otro estudio llevado a acabo por Matthews, KA et al. (1998), con mujeres post-menopáusicas, pone de manifiesto que el espesor de la íntima-media carotídea, evaluada por ultrasonografía en modo B, es mayor en las mujeres con rasgo alto de ira, con actitud hostil y en las que reprimen la ira.

Efectos de la reducción de estrés en la aterosclerosis carotídea

Según los datos preliminares procedentes de un estudio reciente (Castillo Richmond, A et al., 2000), la reducción del estrés mediante un programa de Meditación Trascendente tiene efectos positivos reduciendo la aterosclerosis carotídea. Los autores llevaron a cabo una investigación con afroamericanos que tienen una prevalencia mayor de hipertensión y una tasa de mortalidad por enfermedad cardiovascular superior respecto de la raza blanca. La reducción del estrés con un programa de Meditación Trascendente disminuye los factores de riesgo coronario y la mortalidad en los afroamericanos. ciento treinta y ocho voluntarios hipertensos de ambos sexos fueron asignados a un programa de Meditación Transcendente (MT) y a otro de educación de la salud durante un período de seis a nueve meses, llevándose a cabo la evaluación del grosor de la íntima-media de la carótida mediante ecografía en modo B. Del total de participantes, sesenta completaron el estudio encontrándose que en el grupo MT se había reducido el grosor de la íntima-media en 0.098 mm, mientras que en el grupo control se había producido un incremento de 0.054 mm. Para los autores la aplicación de un programa de reducción de estrés a hipertensos afroamericanos mediante la técnica de MT supone una reducción de la aterosclerosis coronaria en comparación con la aplicación de un programa de educación de la salud a similar grupo de población.

RESUMEN

Un resumen de lo expuesto queda bien expresado por Black, PH & Garbutt, LD en una revisión publicada en *J. Psychosom. Res.* (2002). Los autores repasan las evidencias referentes a episodios repetidos de estrés psicológico agudo o al estrés crónico como factores involucrados en un proceso inflamatorio crónico que culmina en aterosclerosis. Según estos autores, los eventos inflamatorios originados por estrés pueden representar hasta un 40% de los casos de

aterosclerosis sin otros factores de riesgo conocido. El estrés, a través de la activación del SNS, del eje HPA, del sistema renina-angiotensina, de la liberación de catecolaminas, corticoides, glucagón, hormona del crecimiento y renina y de la elevación de los niveles de homocisteína, induciría un estado de elevada actividad cardiovascular, de daño endotelial e inducción de moléculas de adhesión en las células endoteliales que reclutarían células inflamatorias y facilitarían su adhesión al endotelio. Por otro lado, se induciría una respuesta de fase aguda, similar a la que tiene lugar en la inflamación aguda, caracterizada por la activación de macrófagos, la producción de citocinas, otros mediadores inflamatorios y proteínas de fase aguda y activación de células plasmáticas que, en conjunto, promoverían el proceso inflamatorio. Este efecto vendría complementado por un perfil lipídico aterosclerótico, inducido por estrés, con oxidación de lípidos y, si el estrés es crónico, con un estado de hipercoagulabilidad que podría inducir trombosis arterial. (*Niveles elevados de AII se asocian con la génesis de estrés oxidativo, pudiendo jugar un significativo papel en las fases tempranas de la aterosclerosis. El papel jugado por la inflamación en la ateroslerosis es amplificado por el sistema renina-angiotensina a través de los efectos en las moléculas de adhesión, factores de crecimiento y moléculas quimiotácticas, que modulan la migración de células inflamatorias en el espacio subendotelial).* Según los autores, la expresión de moléculas de adhesión y la aparición de citocinas y proteínas de fase aguda en la sangre son indicadores tempranos de respuesta de fase aguda inducidos por estrés, que pueden aparecer en la sangre de personas asintomáticas y constituir factores de predicción de futuras enfermedades cardiovasculares.

C. ESTRÉS Y CARDIOPATÍA ISQUÉMICA

Consideraciones anatomo-fisiológicas previas

Como sabemos, son dos las arterias que se encargan de distribuir la sangre al corazón: la coronaria derecha y la coronaria izquierda; esta segunda está constituida por el tronco, y dos ramas: descendente anterior y circunfleja. Los vasos principales tienen un trayecto epicárdico.

La coronaria izquierda irriga la mayor parte del miocardio, por lo que se la considera como la arteria dominante, aunque este concepto de dominancia coronaria se aplique a la arteria que, alcanzando la cruz del corazón, origina la descendente posterior. El tronco común nace del seno de Valsalva coronario izquierdo y es el responsable de la irrigación de la mayor parte del ventrículo izquierdo, con la excepción de la cara posterior y del tabique interventricular posterior que en la mayoría de los casos están irrigados por la coronaria derecha.

La descendente anterior, que es continuación directa del tronco tras la salida de la circunfleja, irriga los 2/3 anteriores del tabique interventricular, la mayor parte de la cara anterior del ventrículo y la totalidad del ápex.

La circunfleja se origina, en ángulo recto, del tronco común siendo variable la zona de irrigación: puede perfundir toda la cara posterior del ventrículo izquierdo, parte del tabique interventricular, los nódulos sinusal y aurículo-ventricular y prácticamente la totalidad de las dos aurículas; o perfundir solamente una parte de la cara lateral del ventrículo izquierdo y parte de la aurícula izquierda.

La coronaria derecha nace del seno de Valsalva coronario derecho e irriga la mayor parte de las cámaras derechas y, según su dominancia el tabique interventricular posterior, la cara posterior del ventrículo izquierdo y parte de la aurícula izquierda.

Estos troncos principales reciben la denominación de vasos de conducción; de los mismos van saliendo pequeñas ramas en ángulo recto que penetran en las paredes ventriculares, en dirección endocárdica, y finalizan en una densa red de arteriolas y capilares. En las arteriolas, que reciben el nombre de "vasos de resistencia", se encuentran esfínteres reguladores de la apertura de estos vasos. Los capilares a su vez forman una rica red anastomótica.

También se constata la existencia de una circulación colateral constituida por vasos arteriales que establecen anastomosis entre troncos principales o ramas de las

arterias coronarias sin que exista una red capilar interpuesta. Estos vasos colaterales, en condiciones normales, presentan un pequeño calibre y carecen de función alguna, pero en situación de isquemia miocárdica crónica aumentan su calibre y desarrollan una gran red colateral.

Fisiología de la circulación coronaria

Factores reguladores del flujo coronario

El corazón, para su normal funcionamiento, depende del aporte continuo de sangre y del ATP y creatincinasa almacenados en el miocardio y producidos por glicólisis aeróbica.

El oxígeno llega al miocardio a través de las arterias coronarias por las que circula la sangre, gracias al gradiente de presión que se establece entre la raíz de la aorta y el seno coronario.

La circulación coronaria presenta tres características esenciales: a) al regar el corazón, que es el órgano que genera la presión arterial sistémica; su alteración puede originar trastornos de la función cardíaca y en consecuencia de la presión arterial; b) hace llegar al miocardio el aporte de O_2 necesario para su función; c) tiene la capacidad de desarrollar circulación colateral.

Los mecanismos que intervienen en la regulación de la circulación coronaria ejercen sus acciones sobre las arteriolas pero están relacionados con el diámetro de las mismas; así, la vasodilatación metabólica tiene lugar en arteriolas de diámetro inferior a 50 micrómetros; la miógena, en arteriolas entre 50 y 100 micrómetros y, finalmente, la inducida por el flujo tiene lugar en arteriolas de diámetro entre 100 y 150 micrómetros.

Los factores implicados en la regulación del flujo coronario son: 1) Presión arterial. 2) Compresión extravascular. 3) Factores metabólicos. 4) Factores endoteliales. 5) Factores nerviosos. 6) Factores humorales.

1. La presión aórtica es el principal responsable de la perfusión miocárdica si bien lo que denominamos "presión de perfusión" es la verdaderamente efectiva. En condiciones normales, la diferencia entre la presión aórtica y la presión del seno coronario se conoce como "presión de perfusión"; sin embargo, cuando la presión de la cavidad ventricular o la presión intramiocárdica superan la presión venosa, entonces la presión de perfusión es la diferencia entre la presión aórtica y la presión

intraventricular o intramiocárdica. Por otra parte, el incremento de la presión arterial produce vasoconstricción, lo que tiende a mantener un flujo sanguíneo coronario constante (autorregulación). La presión de perfusión varía a lo largo del ciclo, ya que durante la sístole la presión del miocardio comprime los vasos intramiocárdicos reduciéndose, por consiguiente, la circulación por los mismos. Este fenómeno tiene lugar, fundamentalmente, en el ventrículo izquierdo, razón por la cual la circulación coronaria tiene lugar, en el mismo, en la diástole. Circunstancias que reducen la presión diastólica como, por ejemplo, la insuficiencia aórtica, pueden originar isquemia.

2. Compresión extravascular. Durante la sístole el flujo arterial de la pared ventricular izquierda disminuye por la compresión vascular que ejerce la propia contracción miocárdica sobre las arterias intramurales, de forma que durante la sístole disminuye el flujo por las mismas y por el plexo subendocárdico, aunque aumenta en las arterias epicárdicas; durante la diástole ocurre todo lo contrario. Sin embargo, en condiciones normales el subendocardio no está hipoperfundido aunque sus niveles de O_2 son algo más bajos que en el epicardio, razón por la cual el subendocardio es más vulnerable a la disminución del flujo sanguíneo, como ocurre en determinadas condiciones patológicas como la estenosis aórtica o coronaria; no obstante, en estas situaciones también existen mecanismos compensadores como son la liberación de óxido nítrico (NO) y mayor sensibilidad a los efectos vasodilatadores de la adenosina.

3. Factores metabólicos. El flujo coronario se ajusta a las necesidades energéticas del corazón de forma que existe una estrecha relación entre aquél y el metabolismo del miocardio. Cuando se incrementa el metabolismo tiene lugar una rápida disminución de la resistencia vascular coronaria. El principal mediador de esta vasodilatación es la adenosina que se produce en los miocitos cardíacos cuando por hipoxia, isquemia o incremento de las demandas energéticas del corazón la degradación del ATP supera su formación al activarse la 5'-nucleotidasa que transforma el AMP en adenosina. Esta sustancia, que tiene un efecto vasodilatador muy potente, actúa sobre las arteriolas de diámetro inferior a 100 micras en efecto mediado por receptores purinérgicos $P1_{A2}$. (Figura 14.C.1) Otros mediadores metabólicos como la prostaciclina, la disminución de O_2, el aumento de CO_2, H^+, K^+, el ácido láctico, NO, el péptido natriurético auricular, parecen tener un efecto vasodilatador. El papel del NO y de los canales de K^+ en la vasodilatación metabólica ha sido destacado recientemente. Los canales de K^+ sensibles al ATP dan lugar a la hiperpolarización de la membrana de las células musculares lisas vasculares y parecen ser efectivas para inducir vasodilatación durante el ejercicio físico, la taquicardia, la hiperemia reactiva y cuando disminuye la presión de perfusión. La disminución de la síntesis de NO produce reducción o desaparición de la vasodilatación inducida por el aumento del metabolismo cardíaco.

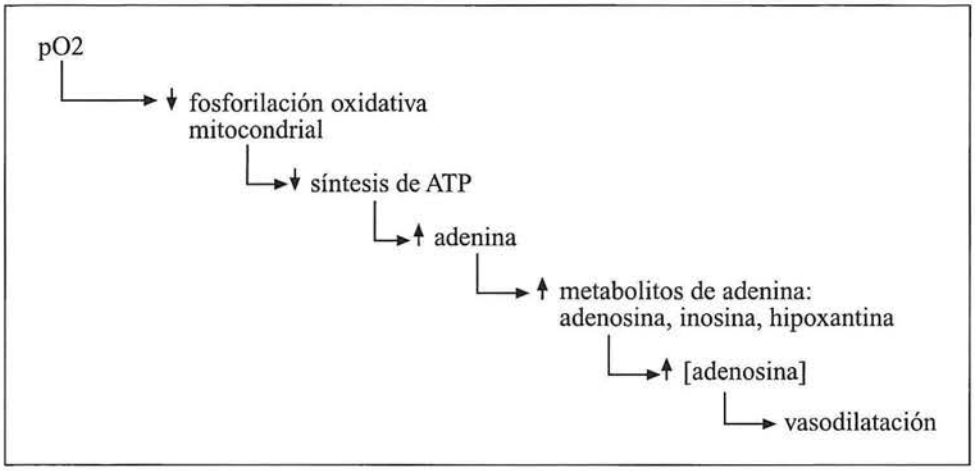


FIGURA 14C.1

4. Factores endoteliales. Sabemos que el endotelio libera sustancias vasoconstrictoras (endotelina y tromboxano A_2) y vasodilatadoras (NO, factor hiperpolarizante derivado del endotelio-EDHF y prostaciclina). La prostaciclina producida en el endotelio tiene un efecto vasodilatador coronario; su producción se incrementa en los enfermos con aterosclerosis en que contribuye al mantenimiento del tono vascular coronario y a la vasodilatación inducida por el aumento del flujo. El factor EDHF, todavía no identificado, origina hiperpolarización a nivel del músculo liso vascular activando canales de K^+. Se considera que la prostaciclina y el EDHF constituyen sistemas de reserva que actuarían para suplir deficiencias en la producción de NO.

Otras sustancias como la acetilcolina, la trombina, la serotonina, el ADP, la histamina, la bradicinina y el ADP también tienen efectos vasculares: la acetilcolina produce vasodilatación coronaria al actuar sobre los receptores muscarínicos endoteliales y liberando NO aun cuando en el endotelio aterosclerótico origine vasoconstricción por acción directa sobre las células musculares lisas; el resto, pueden producir vasodilatación mediada por NO.

De las sustancias vasoconstrictoras hay que destacar la endotelina-1 (ET) cuyo verdadero protagonismo se alcanza en las situaciones en que existe lesión del endotelio en cuyo caso el efecto de la misma se ve potenciado por disminución de la producción de NO. La ET-1 actúa a través de los receptores ETa y ETb localizados en el músculo liso y receptores ETb endoteliales. Este péptido ha sido implicado en la excesiva vasoconstricción o vasoespasmo coronario que se produce en diversas situaciones patológicas. La ET-1 tiene otros efectos (proliferación del

músculo liso vascular y adhesión de los leucocitos) que le confiere un papel en el proceso de la aterogénesis.

5. Factores nerviosos. El flujo sanguíneo coronario es regulado también por fibras procedentes del SNA, simpáticas y parasimpáticas, así como por fibras sensoriales. El sistema simpático libera noradrenalina (NA), NPY y ATP, con efectos vasoconstrictores (efecto directo) y, por otro lado, origina taquicardia y aumento de la contractilidad que induce vasodilatación coronaria (efecto indirecto). En condiciones normales, predomina el efecto indirecto. La activación parasimpática produce vasodilatación directa y, por disminución del metabolismo cardíaco, vasoconstricción indirecta. En los casos de aterosclerosis coronaria, el efecto directo de la estimulación vagal es vasoconstrictor. Los terminales sensoriales liberan SP y CGRP (péptido relacionado con el gen de la calcitonina), péptidos vasodilatadores que contribuyen a mantener el flujo sanguíneo en condiciones patológicas.

6. Factores humorales, es decir, sustancias plasmáticas circulantes que, como la angiotensina II, la vasopresina y la endotelina, son potentes vasoconstrictores si bien su papel fisiológico es motivo de debate dado que sus concentraciones en plasma son generalmente inferiores a las que originan vasoconstricción en el laboratorio. No obstante, estas sustancias se pueden producir también en la pared vascular y actuar sobre el endotelio y el músculo liso vecinos.

Insuficiencia coronaria

Con este término definimos una situación de desequilibrio entre la oferta de oxígeno, por parte de las coronarias, y las demandas del mismo, por parte del miocardio.

Los mecanismos por los que puede producirse una situación de insuficiencia coronaria varían de acuerdo con la existencia, o no, de alteraciones en los vasos coronarios:

- con vasos coronarios normales: tiene lugar un incremento importante de las demandas de oxígeno por el miocardio, por ejemplo en la hipertrofia por miocardiopatía, hipertensión arterial, etc;

- con vasos coronarios alterados, por reducción del flujo en condiciones de ejercicio, en que aumentan las demandas o, en condiciones de reposo, en que la reducción del flujo puede ser de tal magnitud que resulta insuficiente para satisfacer las demandas.

Causas

1) Aterosclerosis de los vasos epicárdicos
2) Espasmo coronario
3) Trombosis coronaria
4) Embolias
5) Disfunción endotelial
6) Otras: enfermedad de los pequeños vasos, arteritis, etc.

Por su interés se expondrán únicamente las características de los procesos más significativos

1. Aterosclerosis coronaria

Ha sido tratada en el capítulo correspondiente.

2. Espasmo coronario

Se sabe que algunos pacientes pueden desarrollar espasmo en una zona determinada de las coronarias, generalmente en una placa de ateroma, aunque también puede observarse en vasos angiográficamente normales.

El espasmo coronario presenta una serie de características:

- Es una reducción transitoria de la luz del vaso.
- Puede tener lugar en una arteria sana o con lesiones ateroscleróticas.
- Produce isquemia miocárdica pasajera (que se traduce, por ejemplo, por alteraciones electrocardiográficas o por gammagrafía con talio-201).
- Puede también traducirse por aumento de la presión telediastólica del ventrículo izquierdo y movimientos anómalos de la pared ventricular.

Entre los factores significados como favorecedores del espasmo coronario se encuentra el sistema nervioso neurovegetativo, aunque su papel es controvertido y su importancia está por determinar; no obstante, se sigue considerando como factor desencadenante la liberación de catecolaminas inducidas, entre otros factores, por el estrés. No se conoce con exactitud su mecanismo, habiéndose indicado que a nivel de la placa de ateroma existiría una hiperreactividad que propiciaría el espasmo por diversos mediadores: catecolaminas, serotonina, histamina, prostaglandinas, etc (ver más adelante el apartado: efecto de la aterosclerosis en la respuesta vasomotora).

Aunque sabemos que el estrés puede inducir angina vasoespástica no disponíamos hasta ahora de evidencias claras de una relación directa entre ambos. Los resultados de un estudio experimental reciente de Hizume, T et al. (2006) representan la primera evidencia del vínculo entre estrés y vasoconstricción coronaria. Los autores administraron cortisol por vía oral a cerdos, lo que dio lugar a un incremento de sus niveles séricos similares, por otra parte, a los que se encuentran cuando son sometidos a un estrés de refrenamiento. Los animales fueron divididos en cuatro grupos: 1) grupo de control (sin cortisol); 2) grupo de cortisol administrado durante nueve días; 3) grupo de cortisol más un antagonista del receptor de glucocorticoides; y 4) grupo de cortisol administrado durante nueve días y seis semanas de supresión. La respuesta vasomotora a la administración intracoronaria de serotonina fue analizada por angiografía coronaria. Únicamente en el grupo de cortisol se pudo objetivar una constricción coronaria con disminución del flujo sanguíneo asociado a cambios isquémicos en el ECG. Asimismo, se constató que estas respuestas resultaron abolidas por la administración de un inhibidor específico de la Rho-cinasa. Es decir, la vasoconstricción inducida por serotonina se asoció con la activación de la Rho-cinasa sólo en el grupo de cortisol. Estos resultados indican que el incremento sostenido de glucocorticoides sensibiliza la respuesta vasoconstrictora coronaria a través de la activación de Rho-cinasa y sugieren una relación directa entre estrés y vasoespasmo coronario (*La proteína Rho, junto a Ras, Rab, Arf y Ran, pertenecen a la superfamilia de las GTPasas pequeñas que, a su vez, está integrada por más de 100 proteínas estructuralmente relacionadas que experimentan cambios en su conformación espacial y su localización subcelular dependientes del nucléotido de la guanina. Las GTPasas pequeñas son activas cuando tienen unido GTP e inactivas cuando contienen GDP. En su estado activado, las GTPasas pequeñas se unen a sus efectores que, a su vez, regulan un gran número de funciones biológicas. Los miembros de la subfamilia Rho que incluye RhoA, RhoB, Rac1 y Cdc42 controlan la formación de las distintas estructuras que conforman el citoesqueleto de la actina. Además, las proteínas Rho regulan otras muchas funciones, entre las que se incluyen la transcripción génica y el metabolismo lipídico. La Rho-cinasa junto a la Rho constituyen un sistema de transducción cuya activación constituye uno de los nuevos y principales mecanismos de contracción de la fibra muscular lisa vascular. La vía de señalización Rho/Rho-cinasa juega un importante papel en la transducción de señales iniciada por muchos agonistas como la angiotensina II, la serotonina, la trombina, la endotelina 1, la noradrenalina, el factor de crecimiento derivado de las plaquetas, ATP/ADP, entre otros. A través de la modulación de sus efectores diana, la Rho-cinasa está involucrada en la contracción de la fibra muscular lisa, a través de la inhibición de la miosin fosfatasa, y en la patogénesis de la aterosclerosis).*

3. Trombosis coronaria

Se desarrolla sobre lesiones ateromatosas, tanto iniciales como ya desarrolladas. En el primer caso puede suceder que no se comprometa la luz del vaso en exceso por lo que puede cursar asintomáticamente. Pero si la luz del vaso ya está comprometida, por una lesión aterosclerótica evolucionada, el trombo puede ocluir totalmente el vaso y dar lugar, si no existe circulación colateral o es insuficiente, a un infarto de miocardio.

4. Disfunción endotelial

Puede ser responsable de la angina microvascular o síndrome X en pacientes hipertensos, hipercolesterolémicos e incluso en postmenopaúsicas con deficiencia de estrógenos. En todos los casos la angiografía muestra vasos aparentemente normales. Su explicación estriba en la disfunción endotelial ocasionada por aquellos factores que alterando la capacidad de generar óxido nítrico tendrían limitada la respuesta vasodilatadora de los vasos coronarios.

Desde el punto de vista clínico las manifestaciones sintomáticas de la isquemia miocárdica por insuficiencia coronaria son la angina de pecho, el infarto de miocardio, la insuficiencia cardíaca o las arritmias. Un cuadro clínico descrito hace relativamente poco tiempo es la isquemia miocárdica silente que, más adelante, trataremos de forma más detallada.

Sistema nervioso simpático y cardiopatía isquémica

El sistema nervioso simpático (SNS) puede estar involucrado en el proceso de la aterosclerosis a través de: a) activación plaquetaria y subsecuente liberación del factor de crecimiento plaquetario (FCOP) que, como indicamos en el apartado anterior, propicia la proliferación de células musculares lisas y b) induciendo lesión mecánica como resultado del aumento de la presión sanguínea e incremento de la velocidad del flujo sanguíneo. El control simpático del tono vasomotor coronario que, bajo condiciones normales no es importante, se vuelve funcionalmente significativo una vez se ha producido la disfunción endotelial de las coronarias. Bajo estas circunstancias, el aumento del tono simpático puede conducir a vasoconstricción coronaria y cuando la demanda miocárdica de oxígeno aumenta, puede tener lugar la isquemia. Alternativamente, la isquémia miocárdica activa varios sistemas neurohormonales como el SNS y, durante una isquemia más severa, el sistema renina-angiotensina. Esto conduce a vasoconstricción sistémica y, posiblemente coronaria, y de esta manera a mayor isquemia miocárdica. Una

prolongada isquémia miocárdica produce una progresiva liberación de NA desde el corazón. Cuando la densidad de β-receptores se eleva simultáneamente puede ocurrir daño miocárdico irreversible, inducido por el sistema simpático, si bien a través del concomitante aumento de actividad de la cinasa del β-receptor, éste puede volverse funcionalmente inactivo.

Cardiopatía isquémica y estrés

El estrés crónico en humanos correlaciona bien con el aumento de la morbididad y mortalidad de la enfermedad isquémica del corazón. Los estudios en humanos, a este respecto, han sido, asimismo, corroborados experimentalmente en ratas.

El estrés a través del aumento de la actividad del sistema nervioso simpático puede originar disminución del aporte sanguíneo coronario y aumentar las demandas de oxígeno; de esta forma en un paciente con insuficiencia coronaria se puede producir una isquemia, ya sea sintomática o silente. Independientemente de la activación simpática, en pacientes coronarios se ha encontrado disminución de la actividad vagal como respuesta al estrés, como han puesto de manifiesto algunos estudio con pacientes afectados de enfermedad coronaria documentada: los que tenían una presión diastólica alta también mostraban, respecto de aquellos en que la misma era inferior, una amplitud significativamente más baja del componente de alta frecuencia (recordemos que el componente de alta frecuencia es representativo de activación vagal).

El estrés mental puede jugar un doble papel respecto a la enfermedad isquémica cardíaca:

- como factor de riesgo de enfermedad de la arteria coronaria (por estrés crónico);
- como desencadenante de accesos agudos de isquemia en pacientes con aterosclerosis coronaria establecida (por estrés agudo).

El primer punto es objeto de otro apartado dentro de este capítulo.

Estrés e isquemia en pacientes coronarios. Estudios de laboratorio

Los estudios de laboratorio se han mostrado útiles para estudiar los efectos del estrés mental sobre la enfermedad coronaria crónica y, a grandes rasgos, podemos decir que el estrés mental puede inducir isquemia miocárdica, si bien en un porcentaje inconstante de pacientes. La prevalencia de isquemia miocárdica, inducida por estrés mental, varía en relación con el tipo de estresor aplicado, con el grupo de pacientes y, sobre todo, con los métodos diagnósticos utilizados.

Strike, PC y Steptoe, A (2003) llevaron a cabo una revisión de estudios publicados entre 1980 y 2002 relativos a la evaluación de la respuesta isquémica miocárdica (IsM) inducida por estresores mentales estandarizados, tanto en el laboratorio como en la clínica, incluyendo pacientes con enfermedad coronaria, pacientes sin coronariopatía y controles sanos. Los estímulos estresantes considerados incluyeron pruebas de aritmética mental, tarea simulada de hablar en público, tarea de resolución de problemas, tarea *Stroop* (palabra/color), evocación de emociones negativas. No se tuvieron en consideración los estudios que utilizaron otro tipo de estresor como el test presor de frío (inmersión de la mano o del pie en agua helada) y las tareas inductoras de hiperventilación, que inducen reflejos fisiológicos que no son de origen psicológico. Los métodos diagnósticos utilizados en los diversos estudios analizados para evaluar la isquemia miocárdica fueron de carácter no invasivo: electrocardiograma (ECG), ecocardiografía, ventriculografía con radionúclidos, análisis de la función ventricular izquierda mediante un chaleco con un dispositivo nuclear (*nuclear VEST*), tomografía por emisión de positrones (PET) y angiografía coronaria.

La incidencia de isquemia fue variable, dependiendo del tipo de técnica diagnóstica utilizada:

1. Estudios electrocardiográficos

Ocho estudios han evaluado la depresión del segmento ST como método primario para valorar la IsM, siendo la prueba de aritmética mental el estresor más comúnmente utilizado. El promedio de incidencia de isquemia en los pacientes coronarios fue de un 30% con un rango entre 12%-55%. La menor incidencia se registró en el único estudio en que los pacientes seguían tratamiento con β–bloqueantes y antagonistas del calcio. En un estudio con una cohorte de hermanos de pacientes con enfermedad coronaria ninguno de los participantes mostró alteraciones de tipo isquémico. Los estudios en los que se hicieron evaluaciones de la IsM mediante exploraciones electrocardiográficas combinadas con estudios de imagen mostraron una menor incidencia de isquemia en los registros con ECG (2-3%) que la sugerida por alteración del movimiento de la pared y/o disminución de la frecuencia de eyección ventricular izquierda (58%). (Goldberg, AD et al. 1996). Otro de los estudios muestra que el 53% de los pacientes exhibieron alteraciones del movimiento de la pared durante la prueba de estrés mental pero sólo el 7% mostró depresión del segmento ST (Andrews, TC et al., 1998).

2. Estudios de ventriculografía con radionúclidos

Constituye el grupo más numeroso de estudios encontrados en la bibliografía, posiblemente por tratarse de un método no invasivo, seguro, ampliamente disponible

y reproducible y que puede aplicarse al análisis tanto del estrés mental como del estrés físico. Los criterios que han servido de base para determinar la existencia de IsM son: alteración del movimiento de la pared ventricular, de nueva presentación o empeoramiento de la existente previamente y disminución de la fracción de eyección (FE) mayor o igual al 5% y al 8%. Utilizando como único criterio de IsM la alteración del movimiento de la pared, la incidencia registrada fue del 46% como promedio, en tanto que, utilizando como criterio la disminución de la FE, la incidencia registrada fue del 29%, si bien algunos autores ponen de manifiesto mayor sensibilidad del registro de la fracción de eyección. El estudio PIMI (*Psychophysiological Investigations of Myocardial Ischemia Study*), utilizando un criterio combinado, informa de una incidencia de IsM del 58% (Goldberg, AD et al., 1996). Los autores, usando el índice más sensible en cada caso, calculan una incidencia global de IsM del 48% en pacientes coronarios con un rango de 34%-74%. En pacientes sin afección coronaria y en controles sanos la incidencia registrada fue del 26%. Becker, LC et al. (1996), que estudiaron comparativamente la incidencia de los tres criterios señalados, sugieren que la disminución de la FE igual o superior al 5% en respuesta al estrés mental puede no constituir un criterio suficientemente riguroso de isquemia miocárdica en ausencia de alteraciones del movimiento de la pared.

3. Estudios de perfusión miocárdica con radionúclidos

Aunque la mayoría de los estudios han utilizado la ventriculografía con radionúclidos para examinar alteraciones de la FE o cambios en el movimiento de la pared, tres estudios han evaluado los efectos del estrés mental en la perfusión miocárdica mediante estudios de imagen de perfusión con radionúclidos. Dos de los estudios se efectuaron en pacientes post-infartados y evidenciaron alteraciones de la perfusión en el 70% y el 89% de los casos, respectivamente. En el primero, la incidencia de isquemia utilizando el criterio de alteración del movimiento de la pared fue del 67% (Mazuelo, G et al., 1989); en el segundo, el registro ECG mostró una incidencia de isquemia del 22% (Bosimini, E et al., 1991). El tercero de los estudios evidenció manifestaciones de isquemia en todos los pacientes estudiados (n = 20), en tanto que el porcentaje fue disminuyendo al 60%, 50% y 30% aplicando criterios de alteración del movimiento de la pared, de la FE o del ECG, respectivamente. No obstante, los pacientes objeto de estudio tenían una enfermedad coronaria relativamente severa con una media de 2.2 vasos afectados. De cualquier forma, este estudio sugiere que los estudios de perfusión miocárdica por imagen son más sensibles de IsM que la disminución de la FE.

4. Estudios ecocardiográficos

Cuatro estudios evaluaron la IsM mediante ecocardiografía, si bien sólo en dos se superó la cifra de 20 pacientes investigados. La incidencia promediada de

isquemia en pacientes coronarios fue de 37% *versus* 2 % de los controles. Por el contrario, el rango osciló entre el 0% y el 61% a pesar de que el estímulo estresante utilizado fue similar. Uno de los estudios incluidos en este apartado mostró una relación entre isquemia y número de arterias afectadas si bien otro estudio no apoyó estos hallazgos.

5. Estudios mediante VEST nuclear

Este sistema no invasivo proporciona una medida continua de la función ventricular izquierda mediante un dispositivo nuclear montado en un chaleco. Seis estudios que utilizaron este procedimiento diagnóstico encontraron una disminución de la fracción de eyección superior o igual al 5% entre el 37% y el 62% de los pacientes coronarios, con un promedio del 41% y del 16% en controles sin afección coronaria.

6. Estudios con PET

Esta técnica diagnóstica proporciona medidas del flujo sanguíneo de la arteria coronaria y de la perfusión miocárdica, si bien no se ha utilizado normalmente para determinar IsM sino para evaluar sus mecanismos. En voluntarios sin enfermedad coronaria conocida, el flujo sanguíneo en reposo es similar en los tres territorios arteriales y el estrés mental origina un incremento del flujo sanguíneo miocárdico de aproximadamente el 30%, aumento que correlaciona con el aumento de los niveles de catecolaminas y del producto frecuencia x presión, sin disminución de la resistencia coronaria. De los cinco estudios consignados, el de Schoder, H et al. (2000) con 17 enfermos coronarios y 17 controles muestra que en los pacientes coronarios tenía lugar una elevación del flujo sanguíneo miocárdico durante el estrés mental pero de menor cuantía si bien este aumento no se observó en las regiones con defectos fijos en la perfusión. Otro estudio con un pequeño número de pacientes (n = 6) que evaluó episodios provocadores de enojo en la vida real, mostró un déficit de perfusión en los segmentos afectados sin evidencia de que el flujo sanguíneo miocárdico durante el estrés mental resultase afectado, si bien hay que reseñar que todos los pacientes seguían tratamiento farmacológico (Benigth, CC et al., 1997). Otro de los estudios con 16 pacientes coronarios puso de manifiesto que un 75% mostró signos de IsM si bien en los 13 voluntarios de control no se evidenciaron signos isquémicos. Curiosamente cuando se usaron criterios electrocardiográficos, en el 38% de estos últimos sí se evidenciaron signos de isquemia (Deanfield, JE et al., 1984).

Del análisis global de los 34 estudios utilizados en esta revisión se deduce que el estrés mental induce IsM con una incidencia que varía según se trate, o no, de pacientes coronarios y dependiendo del método diagnóstico utilizado. A grandes

rasgos, pues, podemos decir que en pacientes coronarios y utilizando el criterio ECG, la incidencia de isquemia es del 30%, entre el 37% y el 41% según los estudios con radionúclidos (disminución de la FE o alteración de la movilidad de la pared) y el 75% con la utilización de PET o escintigrafía. Respecto a pacientes no coronarios o voluntarios sanos el índice de IsM osciló entre un 16%, mediante registro del VEST nuclear y un 21%, con la utilización de ventriculografía con radionúclidos.

Esta variación tan amplia de los resultados puede depender de la distinta sensibilidad del método empleado. No obstante, aún utilizando la misma metodología, otros factores pueden influir en los resultados como: 1. El criterio de selección del paciente: los resultados pueden variar según la severidad de la enfermedad coronaria, la edad del paciente, pruebas positivas durante test físico que incrementan la probabilidad de resultados positivos con el estrés mental. 2. La naturaleza del agente estresor utilizado ya que algunos test son más potentes que otros para desencadenar isquemia; así, por ejemplo, en estudios con radionúclidos, el estrés del discurso en público es más potente que la aritmética mental. 3. El uso, o no, de medicación durante la investigación en curso.

Isquemia miocárdica silente

Se trata de una isquemia miocárdica demostrable objetivamente en ausencia de síntomas clínicos de angor o similares.

Puede presentarse en:

- individuos totalmente asintomáticos
- personas que han tenido infarto de miocardio pero que están asintomáticos
- pacientes con angina y episodios de isquemia silente.

Para hacer el diagnóstico es necesario demostrar, objetivamente, la isquemia miocárdica; de esta forma podemos hablar de isquemia silente en las siguientes circunstancias:

- Test de esfuerzo positivo en individuos de alto riesgo asintomáticos.
- Test de esfuerzo positivo en personas diagnosticadas de enfermedad coronaria.
- Holter positivo, es decir, con alteraciones concluyentes del segmento ST-T, habiendo excluido las causas de falsos positivos.
- Defecto reversible de perfusión miocárdica (por técnicas gammagráficas o PET).

- Alteraciones transitorias segmentarias de la contractilidad, bien sea en reposo o al esfuerzo.

La isquemia miocárdica implica un desequilibrio entre el aporte de oxígeno y las demandas del mismo; como elementos implicados tenemos: aterosclerosis, vasoconstricción coronaria (espasmo) y las plaquetas. La mayoría de los pacientes con isquemia miocárdica asintomática tiene lesiones coronarias fijas. El mecanismo fundamental de la isquemia silente parece ser la disminución del aporte de sangre y con ello de oxígeno al miocardio.

Dos aspectos interesantes de este cuadro son:

1) Que la isquemia miocárdica silente tiene un ritmo circadiano: la mayoría de los episodios tiene lugar entre las seis de la mañana y las doce del mediodía. Este mismo ritmo circadiano lo presentan el sistema simpático, la adrenalina y el cortisol (que sabemos potencia la respuesta vasoconstrictora a las catecolaminas). Otras variables fisiológicas, como presión arterial y frecuencia del pulso, tienen también el mismo ritmo circadiano. De esta forma, el aumento de la presión y de la frecuencia del pulso producen mayores demandas miocárdicas, mientras que el aumento del tono simpático, del tono vasomotor y del cortisol determinan una disminución de la reserva coronaria; el resultado final es la presentación de episodios de isquemia miocárdica transitoria, sintomática o silente.

2) Que el estrés mental también produce activación del sistema de estrés con aumento de catecolaminas (adrenalina y noradrenalina) y cortisol, lo que se traduce por aumento de la frecuencia cardíaca y de las presiones sistólica y diastólica; por otra parte, el aumento de las catecolaminas puede inducir espasmo coronario mediado por receptores α-adrenérgicos. El cálculo aritmético, que como sabemos es una forma de estrés mental, puede desencadenar con facilidad episodios de isquemia silente. El estrés mental agudo puede ser un desencadenante frecuente de isquemia miocárdica transitoria, infarto de miocardio y muerte súbita cardíaca. La mayoría de los episodios de isquemia, inducidos por estrés mental, son clínica y electrocardiográficamente silentes y ocurren a frecuencias cardíacas significativamente menores que los que se producen durante el ejercicio físico. El aumento de las presiones sistólica y diastólica durante la isquemia inducida por estrés mental sugiere que el incremento de la demanda miocárdica de oxígeno juega un papel en la fisiopatología de la isquemia transitoria inducida por estrés.

Entre los estudios llevados a cabo en pacientes con coronariopatía aterosclerótica podemos reseñar:

1) La aplicación de estrés mental a pacientes con aterosclerosis durante la realización de una coronariografía. Esto ha permitido observar vasoconstricción de los segmentos coronarios ateromatosos, en los que lógicamente existe disfunción endotelial, contrastando con los efectos vasodilatadores en los vasos normales.

2) En pacientes con arteriopatía coronaria y angina crónica estable (entre moderada y grave) se ha podido demostrar que, durante la aplicación de un estrés mental, consistente en una tarea de cálculo aritmético, aparecen alteraciones regionales de la perfusión miocárdica e isquemia de carácter silente y a frecuencias cardíacas marcadamente inferiores a las que tienen lugar durante el ejercicio físico. De esta manera, actividad mental e isquemia miocárdica podrían ir asociados, frecuentemente, en la vida ordinaria, lo que podría explicar muchas de las alteraciones electrocardiográficas, de carácter asintomático y transitorio, registrados en los enfermos coronarios que pueden resultar, por otro lado, potencialmente lesivos.

3) Los efectos del estrés psicológico en la exacerbación de isquemia miocárdica sin dolor se ha puesto claramente de manifiesto en un estudio con 30 pacientes coronarios, en que se midieron, bajo monitorización Holter, el número de episodios de isquemia miocárdica que presentaron los mismos, en dos ocasiones: la primera, cuando se discutía con ellos el resultado de la angiografía y se planteaba la necesidad de cirugía; y la segunda, más tardíamente, mientras se daba tiempo al paciente para decidir y prepararse. Se encontraron un total de 515 episodios de isquemia miocárdica de los que 174 se asociaron a dolor y 341 cursaron asintomáticamente. La isquemia silente fue significativamente más frecuente durante el primer período y los pacientes que presentaron mayor número de sucesos de isquemia silente registraron autoinformes de alteración emocional (preocupación, tensión, etc.), a diferencia de lo registrado en la segunda ocasión. Por otro lado, el cortisol urinario, determinado como medida de incertidumbre y preocupación, era significativamente más alto en la primera ocasión y la excreción de noradrenalina fue mayor, asimismo, en la primera ocasión precisamente en los pacientes con mayor número de episodios de isquemia silente y mayor duración de la isquemia (Freeman, LJ et al., 1987). En otro estudio, en veintitrés de 39 pacientes coronarios se pusieron de manifiesto, durante los períodos de estrés, anomalías del movimiento de la pared (determinada por ventriculografía nuclear), la isquemia inducida por el mismo fue silente y tuvo lugar a frecuencias cardíacas más bajas que la isquemia inducida por ejercicio. Los cambios o anormalidades de los movimientos de la pared fueron mayores y más frecuentes durante una tarea de hablar en público que con otras tareas cognitivas, siendo comparables a los inducidos por ejercicio (Rozanski, A et al., 1988).

Vassiliadis, IL et al. (1998) sometieron a 8 pacientes con enfermedad de la arteria coronaria documentada angiográficamente y 8 sujetos sanos a una sesión de 4 h. de monitorización continuada con registros de la función ventricular izquierda, de la actividad eléctrica del corazón y de la presión arterial, durante pruebas de estrés mental y ejercicio físico: A) En el grupo de voluntarios normales, todos mostraron al ejercicio la respuesta normal esperada en la fracción de eyección, frecuencia cardíaca y presión arterial. Durante el estrés mental, dos (25%) presentaron episodios transitorios de disminución de la fracción de eyección que se asociaron con dolor de pecho, con cambios en el segmento T o con cambios en la presión arterial. B) Del grupo de pacientes, cinco (63%) presentaron una respuesta isquémica al ejercicio según ECG y ventriculografía con radionúclidos, con evidencia de dolor de pecho en tres de ellos. Durante la prueba de estrés mental todos presentaron episodios transitorios de disfunción ventricular izquierda. Los episodios cursaron sin dolor, tuvieron lugar a una frecuencia cardíaca baja y, en la mayoría de los casos, se acompañaron de cambios en el segmento ST. El resto de los pacientes, con una respuesta normal al ejercicio, mostraron cambios ligeros en la fracción de eyección respecto de los niveles basales. Estos datos son indicativos del importante papel que juega el estrés mental para provocar isquemia silente.

Algunos investigadores han resaltado la utilidad de la respuesta isquémica a pruebas de estrés mental para predecir la isquemia miocárdica silente en condiciones ambulatorias. Legault, SE et al. (1995) sometieron a 46 pacientes con enfermedad coronaria estable a pruebas estandarizadas de estrés mental y de ejercicio físico con registro ECG ambulatorio de 48 h. y determinación de la fracción de eyección con radionúclidos. También fueron tipificados, mediante entrevistas estandarizadas, el estrés de la vida, el patrón de conducta tipo A y la hostilidad. Un 50% de los pacientes presentaron una respuesta isquémica (disminución de la FEVI igual o mayor del 5%) al estrés mental que se asoció con isquemia ambulatoria (trece de diecinueve con isquemia ambulatoria y diez de veintinueve sin isquemia ambulatoria tenían isquemia inducida por estrés). La respuesta de la FEVI al estrés mental constituyó un indicador significativo de isquemia ambulatoria independiente de la respuesta de la FEVI al ejercicio. Los episodios de isquemia en la prueba ambulatoria en los pacientes con isquemia inducida por estrés mental, tuvieron una duración total mayor y fueron, asimismo, más frecuentes. Los otros factores estudiados (estrés de la vida, conducta tipo A y hostilidad) no se asociaron con el predominio y/o severidad de la isquemia ambulatoria. los autores concluyen que la respuesta isquémica al estrés mental está significativamente asociada con la prevalencia y con mayor duración y frecuencia de los episodios de isquemia ambulatoria.

Otros estudios han puesto de manifiesto que existe una correlación entre isquemia miocárdica silente inducida por estrés mental y severidad de la enfermedad coronaria. Dicho de otra forma, los pacientes coronarios susceptibles al estrés mental tienen una enfermedad coronaria más severa. Legault, SE et al. (1995) sometieron a 47 pacientes con enfermedad coronaria y a 20 controles sanos a una tarea de estrés mental (pronunciar un discurso) y otra de tipo físico. Se obtuvieron registros ambulatorios continuos de la fracción de eyección y de los volúmenes ventriculares. La respuesta isquémica a estrés mental se definió como una disminución de la fracción de eyección igual o superior al 5%. Veintitrés pacientes presentaron una respuesta isquémica temprana al estrés mental, que se mantuvo a lo largo de la tarea y que se asoció con un aumento del volumen sistólico final. El resto de los pacientes presentaron una respuesta ventricular izquierda similar a los controles normales. En los pacientes con isquemia inducida por estrés mental se constató mayor severidad de la enfermedad coronaria (puesta de manifiesto por angiografía y pruebas con talio) y, con mayor frecuencia, angina inducida por el ejercicio así como un mayor incremento de la frecuencia cardíaca y de la presión sistólica durante el ejercicio. Al comparar la respuesta ventricular de los pacientes con isquemia inducida por estrés y al ejercicio se observó que la fracción de eyección era menor bajo estrés mental, con aumentos comparables en el producto frecuencia-presión. La β–endorfina podría ser el neurotransmisor implicado en los accesos de isquemia miocárdica silente experimentados por los pacientes con cardiopatía isquémica y sometidos a estrés psicológico.

En resumen: por un lado, el estrés de las primeras horas de la mañana, que conlleva el inicio de nuestras actividades diarias, puede suponer, a la vista de lo expuesto, un factor importante en el incremento de las crisis de isquemia miocárdica; por otro, el estrés derivado de la actividad mental de la vida ordinaria puede ser causa de isquemias silentes en pacientes con afecciones coronarias ateroscleróticas, con su potencial carga de lesividad miocárdica.

Estrés y enfermedad coronaria

I. Estrés mental y enfermedad coronaria

Diversas investigaciones han permitido determinar la secuencia de alteraciones que ocurren en las personas con enfermedad de la arteria coronaria bajo la acción del estrés mental. Veamos algunas de ellas:

1. Efecto de la aterosclerosis en la respuesta vasomotora de las arterias coronarias al estrés mental

En pacientes coronarios, sometidos a un estrés mental, se han comprobado crisis de angor; en otros casos, durante la realización de un cateterismo y aplicación de un estrés mental se ha podido constatar vasoespasmo en la zona de estenosis.

A un grupo de 26 pacientes sometidos a cateterismo cardíaco se les aplicó un estrés mental de tipo aritmético. Los hallazgos angiográficos permitieron clasificar los segmentos coronarios, según su morfología, en lisos, irregulares o estenosados. La respuesta de las arterias coronarias –en el sentido de constricción– varió según el segmento considerado. Así, los segmentos lisos (n = 25) no mostraron cambios significativos; los segmentos irregulares (n = 20) presentaron una constricción del 9 +/– 3% y los segmentos con estenosis experimentaron una media del 24 +/– 4% de constricción (Yeung, AC et al., 1991). Los resultados de este estudio indican que la aterosclerosis altera la respuesta vasomotora normal (dilatación o no efecto) de las arterias coronarias grandes al estrés mental. En los pacientes con aterosclerosis la constricción paradójica ocurre durante el estrés mental de forma particular en los puntos de estenosis. Asimismo, los datos de este estudio sugieren que en la aterosclerosis la respuesta anormal de constricción de las arterias coronarias es causada por un fracaso local de la dilatación dependiente del endotelio.

2. Estrés, plaquetas y enfermedad coronaria

Sabemos que las plaquetas se activan durante el estrés en acción mediada por el sistema simpático.

En pacientes con angina estable crónica, trabajos realizados para investigar los efectos del estrés mental y físico sobre la función plaquetaria han puesto de manifiesto que el estrés físico aumenta la agregación y secreción plaquetaria (β–tromboglobulina y factor 4 plaquetario , en plasma) tanto en sujetos sanos como en pacientes. Los estudios sobre los efectos del estrés mental en la función plaquetaria de los pacientes de angina estable crónica, en cambio, no han sido tan claramente definitorios como los del estrés físico; así, algunos encuentran que la función plaquetaria no se altera sustancialmente pese a los significativos cambios hemodinámicos y hormonales en plasma; para otros la respuesta plaquetaria (agregabilidad *in vivo* e *in vitro*, secreción de β-tromboglobulina y factor 4 plaquetario) no es muy constante; de cualquier forma sí parece que el estrés mental acorta las lecturas obtenidas por filtragometría (medio de estudio *in vivo* de la agregabilidad plaquetaria): el acortamiento de las mismas implica incremento de la agregabilidad plaquetaria. Un estudio de Strike, PC et al. (2004) con 17 pacientes

diagnosticados de enfermedad coronaria, sometidos a tareas estresantes, pone de manifiesto que la respuesta cardiovascular (presión arterial sistólica) es mayor que en sujetos normales (muestra de control) y que la activación plaquetaria, medida por la existencia de agregados leuco-plaquetarios, a continuación del estrés se elevó tanto en los pacientes como en los controles, si bien sólo en los primeros permaneció elevada al cabo de 75 minutos. Es decir, en pacientes coronarios, el estrés agudo estimula la respuesta cardiovascular junto con una prolongada activación plaquetaria, factores que pueden contribuir a la ruptura de una placa y a la trombogénesis y mediar, en parte, en el desencadenamiento de síndromes coronarios agudos inducidos por estrés.

Estudios en pacientes que han padecido infarto agudo de miocardio ponen de manifiesto que tienen mayor riesgo de morir en los años siguientes si se encuentran sometidos a un estrés importante. Según se ha constatado, la activación de las plaquetas por el estrés puede ser mayor en pacientes que ya han sufrido un infarto de miocardio. Una investigación llevada a cabo con 25 pacientes post-infartados (Grignani, G et al., 1991) puso de manifiesto que, tras una prueba de estrés mental de diez minutos e independientemente de las alteraciones hemodinámicas ya conocidas, se producía un aumento manifiesto de la agregación plaquetaria (inducida por ADP o colágeno), la formación de agregados plaquetarios circulantes y aumento de los niveles de tromboxano B2 en plasma y suero; también se puso en evidencia que, en estas circunstancias, el dipiridamol reducía significativamente la formación de plaquetas inducida por el estrés. Desde otra perspectiva se ha visto en postinfartados, que si se les prestaba una adecuada atención psicológica, las complicaciones (recidiva del infarto, incluso muerte) disminuían, asimismo, de forma significativa.

Un estudio reciente de Sestito, A et al. (2005) con pacientes coronarios y con Síndrome X, en que se investigó la reactividad de las plaquetas en respuesta a una prueba de estrés mental (tarea matemática), pone de manifiesto un incremento de dicha reactividad en los pacientes coronarios y su disminución en los pacientes con síndrome X.

En pacientes coronarios, algunos rasgos de personalidad, como la hostilidad, se han asociado con una mayor reactividad plaquetaria. Según datos de un estudio con post-infartados, la aplicación de un estresor psicológico, que incrementaba la reactividad plaquetaria (medida por el nivel de β-tromboglobulina), mostró una correlación positiva entre las puntuaciones de hostilidad y una mayor reactividad plaquetaria. Otro estudio encontró correlación entre la expresión exterior de ira con agregabilidad plaquetaria aumentada, lo que supone un posible nexo, pendiente de confirmar por otros estudios, entre estos rasgos de personalidad y la enfermedad coronaria.

En resumen, el estrés mental parece propiciar la activación plaquetaria en pacientes coronarios de una forma, quizás, más claramente definida en pacientes post-infartados que en pacientes con angina de pecho estable.

3. Estrés, hiperlipoproteinemia y actividad plaquetaria

Se ha señalado que en pacientes con hipercolesterolemia tipo IIa y, más particularmente, de tipo IIb, es decir, con un aumento combinado de colesterol y triglicéridos, la formación *in vivo* de tromboxano y la secreción plaquetaria se ven reforzadas por un mecanismo desconocido hasta el momento, aunque se sospecha que puede estar involucrado un mediador inflamatorio. En un estudio con pacientes del sexo masculino, hipercolesterolémicos, con fenotipo IIa y IIb (Bröijersén, A et al., 1998), en los que se analizó la función plaquetaria en reposo y durante estrés mental, se pusieron de manifiesto las siguientes alteraciones:

- En orina, mayor excreción de dehidroxitromboxano B2 en los pacientes hipercolesterolémicos que en los sujetos control, aunque mayor en el tipo IIb que en el tipo IIa; la excreción de β-tromboglobulina fue mayor en el tipo IIb que en los sujetos control.

- En sangre, niveles más elevados de β-tromboglobulina (producto de la secreción plaquetaria), durante el estrés mental, en pacientes con fenotipo IIb que en pacientes con fenotipo IIa y que en los controles. En reposo, la agregabilidad plaquetaria (filtragometría) estaba disminuida en los pacientes respecto a los controles. Los niveles de fibrinógeno y el número de leucocitos eran mayores en los pacientes de tipo IIb que en los de tipo IIa y controles. Se encontró una relación positiva entre los niveles de excreción de tromboxano, por un lado y fibrinógeno y número de leucocitos, por otro. En los pacientes con fenotipo IIb, el factor de necrosis tumoral alfa (TNF-α) se mostró, asimismo, elevado.

De acuerdo con estos hallazgos, el aumento combinado de colesterol y triglicéridos, bajo condiciones de estrés, potencian la formación de tromboxano y la secreción plaquetaria *in vivo*, lo que supone, al menos teóricamente, un soporte para la relación entre triglicéridos y enfermedad coronaria.

4. Estrés psicológico y mental y perfusión miocárdica en pacientes con enfermedad arterial coronaria

Los estudios de investigación dirigidos a determinar la posible repercusión de estresores psicológicos en la perfusión miocárdica han ofrecido resultados un

tanto divergentes y se han mostrado relacionados, por regla general, con el tipo de estresor. Así, en un estudio realizado con 126 voluntarios diagnosticados de enfermedad coronaria e isquemia miocárdica inducida por ejercicio (Jiang, W et al., 1996), el estrés mental se asoció con tasas significativamente más altas de acontecimientos cardíacos fatales y no fatales con independencia de la edad, la fracción de eyección ventricular izquierda basal, la existencia de infarto de miocardio previo y la isquemia inducida por ejercicio. Según estos datos existe una relación entre estrés psicológico y acontecimientos cardíacos adversos que pueden estar mediados por la aparición de isquemia miocárdica.

En otro estudio con una pequeña muestra de pacientes con enfermedad coronaria (n = 6) que durante la realización de un PET (tomografía de emisión de positrones) fueron sometidos a una prueba de estrés psicológico (concretamente, recordar una experiencia de ira y otra de ira unida a indefensión), evaluándose la reactividad emocional y cardiovascular (presión sanguínea y ritmo cardíaco) y la perfusión cardíaca regional, se puso de manifiesto que, mientras los dos primeros factores mostraron incrementos significativos, la perfusión cardíaca en segmentos miocárdicos enfermos no mostró diferencias significativas respecto a los controles sanos (Benight, CC et al., 1997). El alivio de la experiencia de ira no originó constricción coronaria, que sí se ha podido constatar en otros estudios previos.

La evaluación de los efectos de estrés mental sobre la microcirculación coronaria en pacientes con afección coronaria y en controles sanos (Darak, N et al., 1995), puso de manifiesto que así como un estrés mental de diez minutos de duración (video-juego) originaba, en pacientes con angiogramas normales, dilatación a nivel microvascular en el territorio vascular coronario estudiado (coronaria descendente anterior izquierda) con disminución de la resistencia vascular coronaria, en los pacientes con enfermedad coronaria no se producían estos efectos; la aplicación intracoronaria de fentolamina a seis pacientes coronarios y estrés mental de 10 minutos dio lugar a una disminución significativa de la resistencia coronaria, cosa que no sucedió con aplicación de dextrosa al 5%.

La isquemia miocárdica inducida por estrés mental está asociada con un incremento significativo de la resistencia vascular sistémica y un aumento relativamente menor en la frecuencia cardíaca y producto frecuencia-presión, comparado con la isquemia inducida por ejercicio.

En resumen, existen suficientes evidencias de que el estrés mental induce isquemia miocárdica en pacientes con enfermedad coronaria.

5. Estrés mental y función diastólica ventricular izquierda en pacientes con enfermedad isquémica cardíaca

El estrés mental puede conducir a un deterioro de la función diastólica ventricular izquierda en enfermos coronarios. Este deterioro parece estar relacionado con la existencia de estenosis coronaria, siendo mayor cuanto mayor es la estenosis. Este hecho ha sido puesto de manifiesto en un estudio con 15 pacientes afectos de enfermedad isquémica cardíaca, en los que la velocidad del flujo mitral (determinada por Doppler) se encontraba significativamente disminuida en un grupo de ocho pacientes post-infartados con estenosis coronaria, mientras que dicha reducción era menor en otros siete pacientes con enfermedad arterial coronaria en que la estenosis coronaria no era significativa (Okano, Y et al., 1998).

6. Estrés mental, rendimiento ventricular izquierdo y vascular periférico

El estrés mental induce, en una proporción significativa de pacientes con enfermedad arterial coronaria (EAC), un descenso de la fracción de eyección ventricular izquierda (VEFI). Esto se acompaña de un incremento de la frecuencia cardíaca, de la presión arterial y del producto frecuencia x presión. No está clara la causa de esta alteración, habiéndose señalado como responsable la isquemia miocárdica [*Kuroda, T et al (2000), tras estudiar 20 pacientes con enfermedad coronaria estable a los que sometieron a test de estrés mental con evaluación de la perfusión miocárdica mediante SPET y ventriculografía con radionúclidos, sugieren que la disminución de la VEFI se debe a isquemia miocárdica transitoria. En este estudio encontraron una correlación entre dicho parámetro y la concentración de adrenalina, pero no con la frecuencia cardíaca ni la presión arterial*] aunque también se ha sugerido una alteración de la precarga o de la postcarga, o bien una combinación de ambas.

En 21 pacientes con EAC (17 varones y 4 mujeres) se estudió la función ventricular por medios no invasivos (angiocardiografía nuclear), en condiciones basales y durante la aplicación de dos pruebas de estrés mental (una, de aritmética mental y otra que producía una respuesta emocional de ira), encontrándose que un 43% de los pacientes (grupo I) respondía al estrés mental con un descenso de VEFI, del gasto cardíaco y, por el contrario, aumento de la resistencia vascular periférica; los pacientes en los que la fracción de eyección no disminuyó (grupo II), el gasto cardíaco aumentó y la resistencia vascular periférica disminuyó. Otros parámetros hemodinámicos experimentaron variaciones comparables entre los dos grupos: la presión sistólica aumentó de forma significativa en los dos grupos y la frecuencia cardíaca y el producto frecuencia x presión también aumentaron en

ambos grupos. El ejercicio físico produjo un incremento similar, en ambos grupos, de la presión arterial, la frecuencia cardíaca, el producto frecuencia x presión y el gasto cardíaco y disminución de la resistencia vascular periférica; en un 33% de pacientes se observó una disminución del VEFI, pero estos cambios inducidos por el ejercicio no eran predictivos de cambios en el VEFI ni otros parámetros hemodinámicos inducidos por estrés mental. De los estresores mentales aplicados, el denominado "estrés de ira" fue el que produjo mayor caída del VEFI y un incremento mayor de la presión diastólica (Jain, D et al., 1998). Estudios anteriores en este sentido (Ironson, G et al., 1992) ya dejaron constancia de que la ira parece ser un estresor psicológico particularmente potente: en dieciocho pacientes con enfermedad coronaria (estenosis en un vaso superior al 50% por arteriografía), una prueba que provocaba ira produjo mayor reducción de la fracción de eyección que el ejercicio y que otros estresores psicológicos (como un cálculo aritmético o pronunciar un discurso corto). Similares resultados son constatados por Burg, MM et al. (1993) que estudiaron en 30 pacientes con enfermedad coronaria crónica estable la relación entre el perfil psicológico y la disfunción ventricular izquierda inducida por estrés mental, determinada por disminución de la FE o del segmento ST en el ECG en ausencia de síntomas, poniendo de manifiesto que la mitad de los pacientes que mostraron una evidente disfunción ventricular izquierda silente, provocada por estrés mental, se distinguieron por un perfil psicológico consistente en reactividad emocional a la interacción social y provocación mental con la ira o cólera como estado afectivo predominante. Más recientemente, Jain, D et al. (2001) constatan también que una tarea que induce cólera es la que origina mayor disfunción ventricular izquierda en pacientes con cardiopatía sintomática, lo que, en opinión de los autores, constituye un signo de mal pronóstico. En resumen: el estrés mental puede inducir descenso del flujo de eyección ventricular izquierdo en pacientes con enfermedad de las arterias coronarias, efecto en el que la isquemia miocárdica y la vasoconstricción periférica, secundaria al estrés mental, pueden jugar un papel significativo.

Un estudio reciente de Akinboboye, O et al. (2005) compara la isquemia miocárdica inducida por estrés en 58 pacientes con enfermedad coronaria con y sin disfunción ventricular izquierda. Del total, veintidós tenían una función ventricular normal (FE >/= 50%); dieciséis tenían una función ventricular moderadamente disminuida (FE entre el 30%-50%) y en el resto existía un importante deterioro de la función ventricular (FE</= 30%). Todos los pacientes fueron sometidos a una ergometría y a pruebas de estrés mental, siendo evaluada la isquemia mediante perfusión miocárdica con escintigrafía. El estrés mental indujo isquemia miocárdica con mayor frecuencia en los pacientes con disfunción ventricular severa (50%) que en los pacientes con función ventricular normal (9%). La frecuencia de la isquemia inducida por ergometría sólo fue diferente en los que presentaban disfunción leve/moderada respecto de los que tenían preservada la

función ventricular (56% *versus* 18%). Al comparar los efectos de ambas técnicas se observó que en los casos de disfunción ventricular severa la frecuencia de isquemia fue mayor con el estrés mental, pero, en cambio, en los casos de disfunción leve/moderada la ventaja fue para la ergometría. No se encontraron diferencias en los casos de función ventricular normal. Estos datos sugieren que la isquemia inducida por estrés mental puede tener importancia clínica particularmente en los pacientes con enfermedad coronaria que presentan disfunción ventricular izquierda.

Mecanismos involucrados en la relación entre estrés y enfermedad de la arteria coronaria

A modo de síntesis, entre los mecanismos que pueden ser involucrados en la relación estrésenfermedad arterial coronaria figuran los siguientes:

1. Aumento de activación del SNS que, a su vez, repercute:
   a) incrementando la isquemia por aumento del consumo de oxígeno por el miocardio;
   b) facilitando la progresión de la aterosclerosis por activación de los macrófagos;
   c) aumentando la agregabilidad plaquetaria (mediada por receptores β_2 plaquetarios);
   d) liberando PDGF (factor de crecimiento derivado de las plaquetas) que juega un papel predominante en la patogenia de la aterosclerosis como principal agente quimiotáctico para las células musculares lisas;
   e) disminuyendo el umbral de fibrilación ventricular;
   f) activando el sistema renina-angiotensina, que origina expansión de volumen, vasoconstricción e hipertensión arterial, hipertrofia ventricular izquierda e hiperplasia vascular;
   g) inhibiendo la lipoproteinlipasa, por activación de los receptores β_1, que dará lugar, a su vez, a un incremento de LDL y TGR y disminución de HDL.

2. Aumento de los glucocorticoides, con sus efectos sobre la expansión del volumen, sobre la presión arterial y el metabolismo lipídico.

3. Alteración de la coagulación y de la fibrinólisis. Un estado hipercoagulable antes de que se produzca una trombosis, resultado de un desequilibrio entre los sistemas de la coagulación y de la fibrinólisis, está relacionado con la progresión de la enfermedad cardiovascular y los síndromes coronarios agudos. Teniendo en cuenta que el estrés psicológico, la depresión y los trastornos de ansiedad están relacionados con la patología coronaria, Von Kanel, R et al. (2001) hicieron una

revisión bibliográfica de 68 artículos publicados desde 1966 relativos a la relación entre factores psicológicos y factores de coagulación, anticoagulación y fibrinólisis, mostrando que: a) en sujetos sanos, el estrés mental agudo activa simultáneamente la coagulación (fibrinógeno y factor de von Willebrand) y la fibrinólisis (activador tisular del plasminógeno) dentro de un rango fisiológico. En sujetos con aterosclerosis y disfunción endotelial, las respuestas procoagulantes a estresores agudos pueden preponderar más que los mecanismos anticoagulantes y con ello promover un estado hipercoagulable; b) por otra parte, estresores psicosociales crónicos (como tensión de origen laboral o un estado socio-económico bajo) están relacionados con un estado de hipercoagulabilidad (aumento de moléculas procoagulantes como fibrinógeno o factor VII) con disminución de la capacidad fibrinolítica.

4. Alteración del intervalo QT [En un estudio experimental con ratas, Ueyama, T et al. (2000) registraron trazados electrocardiográficos durante un estrés de inmovilización y observaron una rápida elevación del segmento ST en II, III, aVF y precordiales con recuperación total tras la supresión del estrés. También se normalizaron dichas alteraciones con la administración de α– y β–bloqueantes, pero no con la administración de un vasodilatador coronario, como la nitroglicerina, o de un calcioantagonista. Los autores sugieren que la activación directa de los adrenorreceptores cardíacos por el estrés puede originar cambios electrocardiográficos de tipo anginoso].

5. Modificación de los factores de riesgo tradicionales debido a las conductas de adaptación o de afrontamiento inducidas por estrés (ver Capítulo 30).

6. Influencia en el comportamiento de la persona, pudiendo ocasionar una conducta de demora en la respuesta a los síntomas cardíacos por factores psicológicos y orgánicos.

7. Niveles incrementados de IL-6. Estudios prospectivos en individuos sanos y en pacientes con angina de pecho inestable o infarto de miocardio han mostrado que los niveles de IL-6 en el cuartil superior del rango considerado normal predice un mayor riesgo de muerte o futuro IAM. La concentración plasmática de IL-6 parece reflejar la intensidad de la inflamación de la placa y puede determinar la vulnerabilidad a la ruptura de la misma. Asimismo, la concentración de IL-6 en el seno coronario aumenta después de la intervención coronaria percutánea (ICP) y la reestenosis posterior correlaciona con un incremento de la concentración de IL-6, lo que indica que la expresión de esta citosina se relaciona no solo con la inestabilidad de la placa de ateroma sino con la reestenosis después de la ICP. Los mecanismos implicados en la relación IL-6/hipertensión quedan reflejados en la Figura 14C.2.

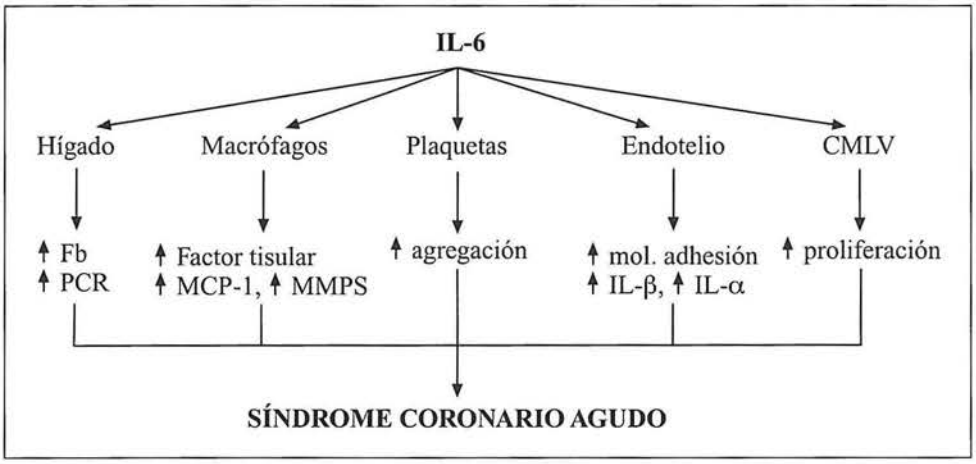


FIGURA 14C2. La IL-6 estimula la expresión del factor tisular, de la proteína quimiotáctica de los monocitos (MCP-1) y la metaloproteinasa de la matriz (MMPs) en los macrófagos, de la agregación plaquetaria, de la proliferación de las células musculares lisas de los vasos y de la producción de PCR y de fibrinógeno por los hepatocitos. También regula la expresión de moléculas de adhesión y de otras citocinas en las células endoteliales, como la IL-1β y el TNF-α que potencialmente realzan la reacción inflamatoria (Ikeda, U et al., 2001).

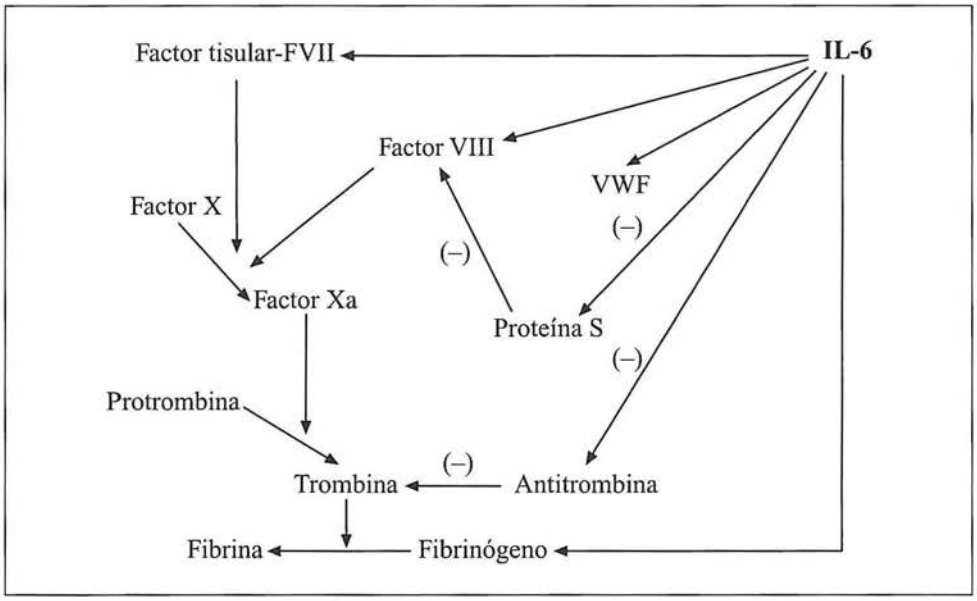


FIGURA 14C.3. Vías a través de las cuales la IL-6 puede influir en la cascada de la coagulación.

Además de sus efectos sobre la síntesis de fibrinógeno y del factor tisular (glicoproteína de membrana), la IL-6 tiene otros efectos sobre la cascada de la coagulación (Figura 14C.3).

En cuanto al tipo de estrés, el estrés agudo puede ser desencadenante de eventos cardíacos mayores como isquemia miocárdica, infarto de miocardio y muerte súbita, en tanto que el estrés crónico se constituye como factor de riesgo primario e independiente de enfermedad arterial crónica y como factor de riesgo secundario en pacientes de menor edad y con mayor compromiso fisiológico.

Desde el punto de vista fisiopatológico, los efectos cardiovasculares del estrés agudo que pueden originar arritmias malignas, isquemia miocárdica e inestabilidad de la placa de ateroma y trombosis se puede esquematizar como se representa en la Figura 14C.4.

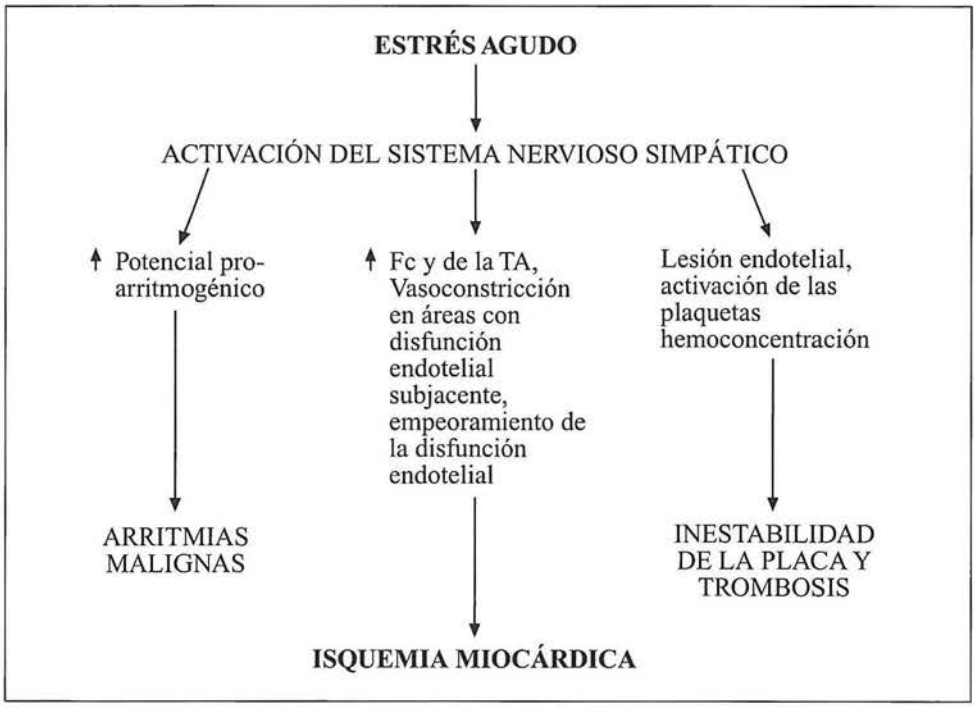


FIGURA 14C.4

Aplicando el modelo de alostasis y carga alostática, el mecanismo de las enfermedades cardiovasculares asociadas al estrés se puede esquematizar de acuerdo con lo expresado en la Figura 14C.5.

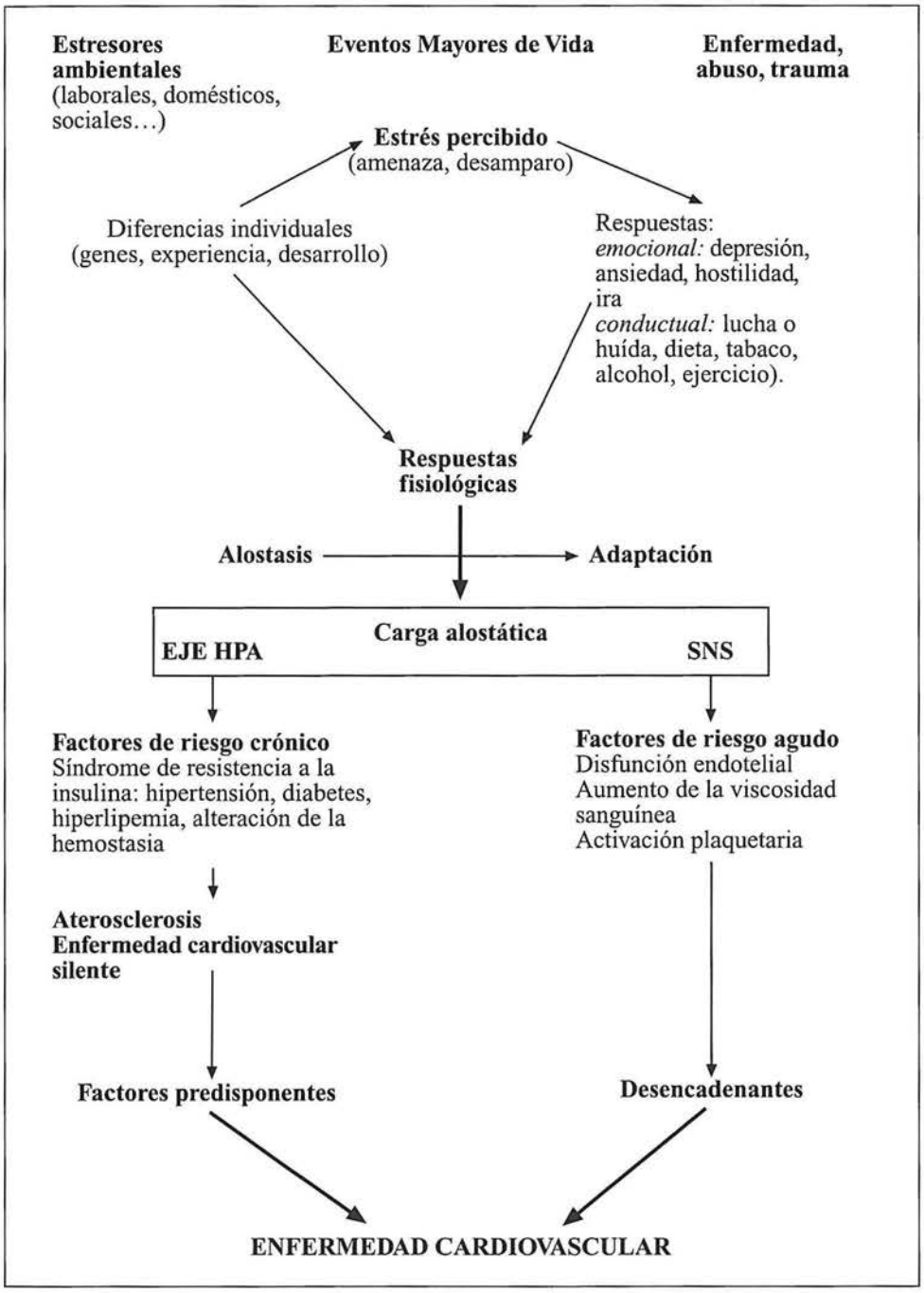


FIGURA 14C.5. Mecanismos de enfermedad cardiovascular según el modelo de alostasis.

Sensibilidad emocional e isquemia miocárdica transitoria

Las personas emocionalmente sensibles pueden presentar un riesgo incrementado de isquemia miocárdica. En un estudio con 136 pacientes diagnosticados de enfermedad coronaria que fueron sometidos a control electrocardiográfico ambulatorio de 48 horas y a pruebas de estrés mental en el laboratorio y angiocardiografía con radionúclidos, Carels, RA et al. (1999) pusieron de manifiesto que los sujetos con alta respuesta emocional presentaban, respecto de los que mostraban menor respuesta emocional, alteraciones del movimiento ventricular en respuesta a la prueba de estrés, así como mayor incidencia de trastornos de repolarización (depresión del segmento ST > o = a 1mm con una duración de un minuto o superior) durante las actividades diarias rutinarias. Es decir, la sensibilidad emocional puede representar una característica individual que se asocia con mayor probabilidad de presentar isquemia miocárdica, tanto en el laboratorio como en la vida ordinaria.

Estrés como factor de riesgo independiente de coronariopatía

Pese a todo lo expuesto anteriormente, no parece tan claro considerar el estrés como factor de riesgo independiente para el desarrollo de enfermedad coronaria. Los posibles efectos directos del estrés en el desarrollo de enfermedad coronaria se muestran poco claros; siendo, en este sentido, más evidentes los efectos indirectos del estrés determinando comportamientos como tabaquismo, sobrealimentación o ser un factor patógeno en el desencadenamiento de la hipertensión, etc, que son reconocidos factores de riesgo coronario. En este sentido, algunos trabajos no han encontrado una relación significativa entre estrés psicológico e incidencia de isquemia miocárdica; es el caso de un estudio prospectivo realizado por Moore, L et al. (1999) con una muestra de 868 habitantes de los alrededores de Quebec, de edades comprendidas entre 42-60 años, con el que se pretendía evaluar la posible relación entre estrés y enfermedad isquémica del corazón. Los sujetos completaron una encuesta de valoración de estrés psicológico en distintos aspectos de la vida y fueron, asimismo sometidos a un estudio médico para determinar los factores de riesgo de cardiopatía isquémica. Entre los años 1981 y 1991 se investigó la incidencia de eventos coronarios, registrándose setenta y nueve nuevos casos (9%) de accidentes isquémicos cardíacos. Los factores de riesgo coronario encontrados fueron: edad, hipertensión, triglicéridos y HDL. Ninguna de las dimensiones de estrés psicológico analizadas alteró significativamente el riesgo de isquemia coronaria. Riese, H et al (2000) estudiaron en un grupo de 165 enfermeras los posibles efectos del estrés laboral, según el modelo de demanda/control/apoyo social, sobre diversos indicadores de riesgo de enfermedad cardiovascular (triglicéridos,

insulina, colesterol total, HDL, fibrinógeno, tPA, PAI-1 y presión arterial), no encontrando ninguna relación entre el estrés laboral y el apoyo social con los citados indicadores de riesgo. De cualquier forma, en la práctica lo que interesa son las consecuencias del estrés sobre la salud, por lo que dejamos en un plano secundario si dicho agente ejerce su acción de una forma directa o indirecta.

En el estudio de la relación estrés-enfermedad coronaria no podemos olvidarnos de la relación existente entre cardiopatía isquémica y personalidad de tipo A (ver *Patrón de conducta tipo A*), por cuanto este tipo de comportamiento hace a las personas de estas características más propensas al estrés, es decir, hace a los individuos más proclives a situarse en situaciones ricas en acontecimientos estresantes. Un hecho ya conocido es que estos pacientes tienen respuestas exageradas del sistema simpático en los test de provocación física o psíquica. Algunos autores (Fredrikson, M; Blumenthal, JA., 1992) señalan que entre los mecanismos que median el patrón de conducta de tipo A y la enfermedad coronaria figuran el aumento de las respuestas cardiovascular (presión arterial y frecuencia cardíaca) y neuroendocrina (ADR, NA y cortisol) al estrés y un perfil lipídico desfavorable (aumento de triglicéridos, índice CT/HDL-Col aumentado). Williams, RB et al. (1988) llevaron a cabo un estudio con 2.289 pacientes con aterosclerosis coronaria documentada angiográficamente para determinar la relación entre el patrón de conducta de tipo A y la aterosclerosis coronaria. El patrón de conducta de tipo A fue evaluado mediante una entrevista estructurada. Si bien se encontró una relación entre severidad de la aterosclerosis coronaria y patrón tipo A, esta relación fue dependiente de la edad; es decir, sólo fue significativa para pacientes de edad igual a o menor de 45 años.

Correlación entre isquemia inducida en el laboratorio e isquemia en la vida ordinaria

Una duda que puede surgir es si todos los pacientes con enfermedad coronaria que presentan isquemia miocárdica inducida por pruebas de estrés estandarizadas en el laboratorio presentarán isquemia con el estrés de la vida ordinaria.

Diversos estudios apoyan la idea de que los pacientes coronarios que muestran isquemia inducida por estrés mental tienen más probabilidades de presentar isquemia durante la vida ordinaria. Blumenthal, JA et al. (1995) evaluaron en 132 pacientes con enfermedad coronaria documentada la correspondencia entre isquemia inducida en laboratorio e isquemia ambulatoria poniendo de manifiesto que en los pacientes con test de esfuerzo positivo la isquemia inducida por estrés mental, definida por anomalías del movimiento de la pared en la ventriculografía con radionúclidos, predice isquemia en el quehacer diario independientemente de la isquemia inducida

por el ejercicio. Además pusieron en evidencia que los pacientes con isquemia evidenciada por monitorización ambulatoria desarrollaron mayor presión diastólica, frecuencia cardíaca y producto presión-frecuencia durante el estrés mental; es decir, las respuestas hemodinámicas exageradas durante las pruebas de estrés mental pueden identificar a individuos con mayores probabilidades de presentar isquemia miocárdica en la vida ordinaria y al estrés mental. Otro estudio llevado a cabo con pacientes diagnosticados de enfermedad coronaria estable, en el que se investigó la posible relación entre la isquemia espontánea durante la vida ordinaria y la inducida por pruebas de estrés en el laboratorio, pone de relieve que 106 pacientes de un total de 183 (56%) que presentaron isquemia al estrés mental (documentada por registro ECG –depresión del segmento ST > o = a 1 mm o por ventriculografía isotópica– trastorno reversible ventricular izquierdo) tenían con mayor frecuencia isquemia durante sus tareas ordinarias (puesta de manifiesto por registro ECG ambulatorio durante 48 horas) que los pacientes sin respuesta isquémica al estrés mental. Los autores concluyen que la isquemia en respuesta a estrés mental predice más la isquemia durante las actividades rutinarias que otros marcadores. (Stone, PH et al., 1999). Asimismo, un estudio de Sheps, DS et al. (2002) llevado a cabo con 196 pacientes diagnosticados de enfermedad de la arteria coronaria documentada angiográficamente e isquemia inducida por ejercicio y que fueron sometidos a una prueba de estrés de laboratorio (tarea de discurso), pone de manifiesto que la existencia de isquemia inducida por estrés mental aumenta el riesgo de eventos cardíacos mortales.

Por otro lado, un estudio reciente de Ramachandruni, S et al. (2006) con veintiún pacientes de ambos sexos (edad media de 67 años), con historia documentada de cardiopatía isquémica y con prueba de esfuerzo y test de estrés farmacológico con adenosina negativos, pone de manifiesto, en seis de los 21 sujetos estudiados (29%), una isquemia reversible cuando fueron sometidos a una prueba de estrés mental (exposición pública de una situación interpersonal difícil). Los autores concluyen que el estrés mental puede producir isquemia en algunos sujetos con enfermedad coronaria y con resultados negativos en la prueba de esfuerzo y de estrés farmacológico.

En resumen: la isquemia inducida por estrés mental ocurre en una proporción variable de pacientes con arteriopatía coronaria (40%-70%), no suele ser detectada mediante registro electrocardiográfico en condiciones basales, suele ser de tipo silente, ocurre con frecuencia cardíaca inferior a la originada con el ejercicio, el doble producto (presión x frecuencia cardíaca) suele estar aumentado en comparación con el ejercicio, puede aparecer incluso en pacientes con test de esfuerzo o de estrés farmacológico negativos y es predictiva de pronóstico adverso.

Respuesta cortical cerebral al estrés mental en pacientes con enfermedad de la arteria coronaria (EAC)

Estudios de Soufer, R et al. (1998) han puesto de manifiesto que, en pacientes con EAC, el estrés mental produce una activación cortical diferente a la que tiene lugar en pacientes sanos. Utilizando tomografía de emisión de positrones (PET) como instrumento de medida para determinar la correlación cerebro-estrés mental (inducido por tareas aritméticas de sustracción consecutiva), tanto en sujetos normales como con EAC se constató que, en dichos pacientes, el estrés mental conduce a hiperactivación en diversas áreas cerebrales que incluyen: corteza parietal izquierda [giro angular, paralelo al *sulcus* (área 39)], corteza cingulada anterior izquierda (área 32), corteza de asociación visual derecha (área 18), giro fusiforme izquierdo y cerebelo. En sujetos sanos, la activación sólo fue significativa durante el estrés mental en el giro frontal inferior izquierdo. Asimismo, se observaron también descensos en el flujo sanguíneo en sujetos con EAC en respuesta al estrés mental y en comparación a sujetos normales, en el tálamo izquierdo (lateral dorsal y lateral posterior), giro frontal superior izquierdo (áreas 32, 24 y 10) y giro temporal medio derecho (área 21) - en la región de la corteza de asociación auditiva. De particular interés resultan los hallazgos en un subgrupo de pacientes con EAC que presentaron isquemia miocárdica silente durante la prueba de estrés mental que, comparativamente con los pacientes que no tuvieron dichos episodios de isquemia, presentaron: a) hiperactivación en el hipocampo izquierdo y lóbulo parietal inferior (área 40), giro frontal superior (área 8) y medio izquierdo (área 10), polo temporal y corteza de asociación visual (área 18); b) disminución concomitante de la activación en giro cingulado anterior bilateral, giro frontal superior y medio derecho y corteza visual de asociación derecha (área 18). Este estudio aporta pruebas de que los pacientes con EAC presentan una respuesta cortical cerebral exagerada de carácter asimétrico al estrés.

Estrés y función cardiovascular en pacientes con bypass coronario

La respuesta cardiovascular al estrés psicológico en pacientes con enfermedad de la arteria coronaria que han sido sometidos a un *bypass*, parece que presenta algunas características diferentes de la de los pacientes que no han sido sometidos a cirugía de revascularización. En un estudio llevado a cabo con 25 varones con enfermedad arterial coronaria, antes y después de practicar un *bypass* coronario, se constató que el estrés psicológico originó un aumento de la frecuencia cardíaca, de la presión arterial, del volumen sistólico, del gasto cardíaco y de la contractilidad miocárdica; pero así como la resistencia periférica, antes del *bypass*, no se modificó con respecto a los niveles basales, después del *bypass* se halló significativamente reducida (McFetridge, JA et al., 1997). Algunos autores no han

encontrado alteraciones de los niveles de catecolaminas (ADR y NA) en la sangre arterial de pacientes con *bypass* coronario sometidos a una tarea de *Stroop* (Stanford, SC et al.,1997).

Manejo de estrés e isquemia miocárdica

El manejo del estrés y el entrenamiento físico se han asociado con una reducción de isquemia miocárdica por estrés mental. En ciento siete pacientes con enfermedad arterial coronaria e isquemia desencadenada por estrés mental, documentada por monitorización electrocardiográfica ambulatoria, se llevó a cabo un programa de entrenamiento físico o manejo dirigido de estrés durante cuatro meses, registrándose los eventos cardíacos durante un período de seguimiento de cinco años. Dentro de los eventos cardíacos fueron incluidos el fallecimiento, el reinfarto y la cirugía de revascularización. Del total de pacientes indicado, veintidós (21%) experimentaron un suceso cardíaco en el período comprendido entre los 38 +/– 17 meses siguientes. El manejo de estrés se asoció con un riesgo relativo de 0.26 respecto al grupo control y con una reducción de la isquemia inducida por estrés mental. El riesgo relativo para el grupo de entrenamiento físico también fue menor que el grupo control, pero no alcanzó significación estadística. Estos datos son sugerentes de que intervenciones conductuales suponen un beneficio adicional al tratamiento médico en el control de los pacientes con isquemia miocárdica (Blumenthal, JA et al., 1997). Algunos autores (Turner, L et al., 1995) que han estudiado los efectos de una terapia combinada de ejercicios de rehabilitación con un programa de manejo de estrés, han observado una reducción de la reactividad de la presión arterial a una prueba de estrés psicológico, mejor estado de salud percibido y reducciones significativas de los triglicéridos sin cambios en la HDL. Pacientes a los que sólo se aplicó la rehabilitación física no mostraron modificaciones en las cifras de triglicéridos y sí, en cambio, disminución de la HDL.

Otro estudio, que llevó a cabo una revisión de los datos bibliográficos relativos al posible papel del estrés y del respaldo social sobre la incidencia de la enfermedad coronaria y su mortalidad, puso de manifiesto que tanto el estrés como el respaldo social demuestran tener una influencia mayor sobre la mortalidad de la enfermedad coronaria que sobre la incidencia inicial de la enfermedad clínica, siendo, por otra parte, mayor la influencia del respaldo social que el estrés en este sentido, mostrando los mayores efectos el respaldo emocional (Greenwood DC, et al., 1996). En un metaanálisis de 20 ensayos controlados que evalúan el impacto de tratamientos psicosociales en pacientes con enfermedad coronaria, se pone de manifiesto que los pacientes sometidos a tratamiento mostraron mayores reducciones en la TA, Fc, colesterol sérico y tensión psicológica (ansiedad,

depresión) que los controles. El análisis de la morbididad y mortalidad, disponible únicamente en la mitad de los estudios, indica que los pacientes no tratados mostraron mayor mortalidad y eventos recurrentes durante los dos primeros años del seguimiento (Linden et al, 1996). Posteriores estudios publicados arrojan resultados contradictorios respecto al infarto de miocardio y muerte cardíaca. Son de destacar los estudios de Jones, DA & West, RR (1996) y de Frasure-Smith, N et al. (1997) que con un número alto de participantes no encuentran ninguna relación entre reducción de eventos agudos y aplicación de un programa de intervención psicosocial. Esta disparidad se ha interpretado de manera diversa: o bien las intervenciones no han sido eficaces o bien la metodología aplicada no ha sido la correcta. Un aspecto a destacar de los estudios con resultados negativos, incluyendo los dos últimos citados, es que el método utilizado no redujo el *distress* psicológico (ansiedad, depresión). En opinión de algunos autores (Krant, DS; McCeney, MK) ésta podría ser la razón para la relación negativa descrita entre intervención psicosocial y ausencia de morbididad y/o mortalidad coronaria.

II. Estrés e infarto de miocardio

El estrés puede jugar un papel importante como desencadenante de ataques de isquemia aguda.

La mayoría de los estudios realizados para evaluar la relación entre estrés psicosocial y riesgo de infarto de miocardio han sido efectuados en Norteamérica y Europa. Sin embargo, Rosengren, A et al. (2004) han publicado recientemente los datos procedentes de un estudio caso-control efectuado con una muestra de población perteneciente a 52 países de Asia, Europa, Medio Oriente, África, Australia, Norteamérica y Sudamérica diseñado para evaluar la relación entre factores psicosociales y riesgo de infarto de miocardio. Del total de participantes, 11.119 eran pacientes que habían sufrido un primer infarto de miocardio y 13.648 constituyeron el grupo de control. El estrés psicosocial fue evaluado por medio de cuatro preguntas referentes a la existencia de estrés laboral, estrés doméstico, estrés financiero y eventos de vida mayores en el último año. Las personas con infarto de miocardio informaron de mayor prevalencia en los cuatro factores de estrés, siendo el de mayor relevancia estadística el estrés laboral. Los autores concluyen que la presencia de estresores psicosociales se asocia con mayor riesgo de infarto agudo de miocardio.

Estudiando los efectos del estrés psicológico (prueba de tipo aritmético) y físico (frío), sobre diversos parámetros hematológicos (factor 4 plaquetario, tromboglobulina (TB), proteínas totales, hematocrito y hemoglobina) en veintidós personas sanas del sexo masculino, SM, Patterson et al. (1995) pusieron de

manifiesto que los dos estresores indujeron un significativo aumento del factor 4 plaquetario (PF4) y de la tromboglobulina. (*Recordemos que estas dos sustancias se encuentran contenidas en los gránulos alfa de las plaquetas y que son liberadas por las mismas durante la agregación plaquetaria en el proceso de la hemostasia: a) el PF4 tiene una acción antiheparina, estimula la liberación de histamina, es quimiotáctico sobre neutrófilos, monocitos y fibroblastos y activa las plaquetas facilitando su agregación; b) la TB tiene también, entre otros, un efecto quimiotáctico*). También aumentaron el hematocrito y las proteínas totales del plasma. El análisis de correlación puso en evidencia que hematocrito y concentración de las proteínas totales del plasma se relacionaron con el aumento de la presión arterial media inducida por estrés, mientras que la activación de las plaquetas correlacionó positivamente con noradrenalina y negativamente con la adrenalina. Estos resultados indican que los aumentos de la activación plaquetaria, del hematocrito y de las proteínas totales del plasma por estrés agudo pueden jugar un importante papel en la trombosis e isquemia.

La incidencia de las principales manifestaciones de enfermedad isquémica miocárdica como son depresión del segmento ST, infarto de miocardio (IAM) y muerte súbita es mayor a primeras horas de la mañana, después del despertar, cuando el estrés mental es más alto y, con ello, la actividad simpática. Además la agregación plaquetaria y la actividad del inhibidor-1 del activador del plasminógeno alcanzan su punto máximo en torno al período de despertar, en tanto que el activador endógeno del plasminógeno alcanza su punto más bajo en dicho período (Cooke-Ariel, H., 1998). En un estudio realizado con 1.194 pacientes, proyectado inicialmente para determinar los factores de estrés (físicos y acontecimientos inusuales de la vida) relacionados con el infarto de miocardio, se encontró que durante las tres horas iniciales que siguen al despertar la incidencia de IAM fue casi el triple respecto a otros momentos del día. El ejercicio físico apareció también, sobre todo en individuos no entrenados, como un factor de riesgo de infarto, mientras que los sucesos inusuales de la vida mostraron tener menor importancia (Willich, SN et al., 1994).

La existencia de un período del día en el que el riesgo de infarto de miocardio está incrementado (lo que podríamos denominar "período circadiano de vulnerabilidad") puede sumarse a los efectos de un estrés emocional y aumentar la incidencia de infarto. Un estudio llevado a cabo por Brown, DL (1999) muestra los efectos diferenciales del estrés emocional que implica un terremoto, según la hora del día en que éste tiene lugar: en 1989, un terremoto afectó al área de la Bahía de San Francisco hacia las 5:04 h. PM; en 1994 tuvo lugar un terremoto en Northridge a las 4:31 h. AM. Es decir, el primero tuvo lugar en un período circadiano de vulnerabilidad reducido para el desarrollo de IAM, mientras que el segundo se originó en un período de alta vulnerabilidad, lo que supuso la superposición de dos

factores de estrés: el estrés del terremoto con el estrés del despertar. Se revisaron los archivos clínicos buscando los ingresos por IAM la semana anterior, el mismo día y los seis días posteriores a dichos terremotos; no se encontró un aumento significativo en la incidencia de IAM en el área de San Francisco el día del terremoto en comparación con los días anteriores y posteriores al mismo o respecto al mismo día del año siguiente. En cambio, en el Condado de los Ángeles el índice de ingresos por IAM el mismo día del seísmo fue del 110% con respecto al promedio de los siete días anteriores; respecto al mismo día del año siguiente la proporción fue superior en un 80%. En conclusión, el estrés emocional extremo se sobrepuso al estrés de despertar, lo que dio como resultado un refuerzo del desencadenamiento de IAM. Cuando el estrés emocional tuvo lugar en un período de menor vulnerabilidad, no se produjo un aumento significativo en la incidencia de IAM. Similares resultados han sido consignados por Tsai, CH et al. (2004) que, tras evaluar los efectos del terremoto sufrido en la región de Ji-Ji (Taiwán) en 1999 acaecido a las 1:47 h. AM en la incidencia de infartos de miocardio, informan de un mayor número de ingresos hospitalarios por IAM durante las seis semanas posteriores al seísmo, respecto de similar período del año anterior, sugiriendo que el estrés emocional extremo se sobrepuso al estrés del despertar para aumentar la incidencia del IAM.

Otras situaciones de carácter estresante grave, como los conflictos bélicos, han servido para poner de manifiesto que, durante los mismos, existe un aumento en la incidencia de infartos de miocardio y de muerte súbita. Meisel, RS et al. (1991) encontraron que durante los primeros días de la guerra del Golfo, en que tuvieron lugar los bombardeos iraquíes sobre Israel, se produjo un fuerte incremento de infartos en un hospital de Tel-Aviv respecto de diversos períodos anteriores que fueron utilizados como períodos de control. Así, por ejemplo, si durante la semana de los ataques con misiles se registraron doce nuevos infartos de miocardio, en el mismo período del año anterior e incluso ocho días antes, se habían registrado únicamente cuatro casos. Curiosamente, parece que la mayor parte de los infartos fueron de pared anterior. Después de esta fase inicial de la guerra, la incidencia de infartos revirtió a las cifras normales.

En un estudio prospectivo de pacientes con infarto agudo de miocardio, con un seguimiento de tres años (Tennant, CC et al., 1994), se encontraron importantes asociaciones entre estresores agudos y crónicos, por un lado, y riesgo de IAM y fallecimiento durante dicho período de tiempo, por otro. En la muestra completa los riesgos relativos de reinfarto, con significación estadística, fueron de 2.5 para acontecimientos agudos y 2.4 para sucesos crónicos. Cuando se consideraron únicamente los sujetos admitidos con un primer IAM, los riesgos relativos de reinfarto fueron de 3.1 para los sucesos agudos y 4.1 para los acontecimientos crónicos.

El estrés crónico ha sido correlacionado con un riesgo incrementado de enfermedad isquémica cardíaca, además de aumentar la morbi/mortalidad de la enfermedad isquémica cardíaca. Un estudio experimental llevado a cabo con ratas Sprague-Dawley macho para determinar si el estrés crónico tenía alguna influencia en el tamaño del infarto (Scheuer, DA et al., 1998) puso de manifiesto que el tamaño de la necrosis era mayor en ratas sometidas a estrés crónico de restricción que en ratas control, siendo mayor, además, la incidencia de arritmias severas en el primer grupo que en el segundo. Estos datos constituyen una corroboración experimental de lo que sucede en humanos.

Algunos autores sostienen que el infarto de miocardio desencadenado por estrés emocional parece tener una localización preferentemente inferior. Esto sugiere un estudio realizado con 1.481 pacientes de infarto de miocardio (750 con IM anterior y 731 con IM inferior) (Miric, D et al., 1997), en el que no se evidenciaron factores desencadenantes en el 67% de casos de infarto de miocardio anterior (IMA) y en el 44% de infarto de miocardio inferior (IMI). Los factores desencadenantes encontrados en el resto, para ambos tipos de localización, fueron diversos, como se expresa en la tabla 14C.I. Estos resultados, por otra parte, apoyan la tesis de que en el desencadenamiento del infarto de miocardio inferior juega un papel importante el tono vegetativo.

TABLA 14C.I

	% IMA	**% IMI**
• ejercicio físico	22	16
• factores meteorológicos (*)	2	9
• estrés emocional	3	10
• tras una comida abundante	3	13
• abuso de nicotina	1,5	6

(*) Algunos autores informan que existe un modelo estacional en la incidencia de IAM, caracterizado por un nivel máximo en el invierno y mínimo en los meses de verano, lo que indica que el clima puede constituir una variable independiente (Spencer, FA et al., 1998). Otro estudio realizado en la zona de costa de Dalmacia (Croacia) con una muestra de 1.306 pacientes muestra una relación entre incidencia de IAM y temperatura y humedad relativa aumentadas (Miric, D et al., 1993).

Se ha señalado también que el estrés mental puede alterar la función de bomba ventricular de pacientes post-infartados. En un estudio practicado con 88 post-infartados (media de 44 +/– 16 días tras el infarto) durante la realización de un cateterismo y aplicación de una prueba aritmética de estrés mental con una

duración de tres minutos para 66 pacientes y de diez para los otros veintidós (Mazzuero, G et al., 1991) se puso de manifiesto un incremento de frecuencia cardíaca, presión sistólica media, presión diastólica media y presión pulmonar, mientras que el volumen sistólico disminuyó. Estos cambios persistieron durante el tiempo que duró la prueba mental. No se encontró correlación entre los cambios de la presión pulmonar, durante el estrés mental, y los hallados con la realización de una prueba ergométrica, realizada tras la prueba mental. Según estos datos el estrés mental puede causar deterioro hemodinámico central que puede ser independiente de los cambios en la frecuencia cardíaca y la presión arterial y que no predice cambios inducidos por el ejercicio.

Un estudio reciente con un modelo múrido de aterosclerosis, diseñado para caracterizar el intervalo entre estrés e IAM y determinar los posibles cambios electrocardiográficos previos al desencadenamiento del IAM inducido por estrés, pone de manifiesto que todos los animales sometidos a estrés mental desarrollaron cambios isquémicos transitorios (la isquemia fue calculada por el área STU, determinada por el cambio del segmento ST respecto de la línea isoeléctrica), que regresaron a la normalidad al cesar el estrés. Sin embargo, durante la fase de recuperación, el 50% de los ratones estresados manifestaron un incremento de la variabilidad del área STU seguido por drásticas elevaciones del segmento ST y muerte espontánea entre las 12-24 horas siguientes. Este estudio sugiere que en el desarrollo del infarto inducido por estrés existen dos fases: una fase inicial que comprende una respuesta isquémica transitoria que activa una segunda fase más tardía de isquemia e infarto (Hemdahl, AL et al., 2005). (*El modelo múrido se consigue mediante la deleción de los genes que regulan el metabolismo del colesterol, más concretamente de los genes de la Apo E y del receptor de LDL que da como resultado una aterosclerosis severa con la formación de lesiones similares a las encontradas en humanos. Los estudios que usan este modelo demuestran que la aterosclerosis se inicia por la hipercolesterolemia que conduce a la acumulación del colesterol en la pared de la arteria, inflamación vascular con activación local de macrófagos y células T, y una respuesta fibrótica que implica a las células musculares lisas).*

Mecanismo cardioprotector ante la anoxia y la isquemia miocárdica y mecanismo facilitador de reperfusión

Estudios experimentales con ratas Wistar en que se investigó, entre otros aspectos, la actividad de la fosfolipasa C, la función contráctil del corazón *in vivo* y su resistencia a la anoxia aguda, así como la resistencia del corazón aislado a la reperfusión en la lesión isquémica, han puesto de manifiesto que en la adaptación a

la experiencia de estrés repetido se desarrolla un mecanismo adaptativo de estabilización de estructuras.

Este fenómeno se ha observado en corazones aislados de animales adaptados, habiéndose puesto de manifiesto lo mismo en núcleos y organelas citoplasmáticas de los cardiomiocitos, que adquieren una gran resistencia a un amplio espectro de factores nocivos. El desarrollo del fenómeno adaptativo de estabilización de estructuras (PhASS) y su efecto cardioprotector respecto a la anoxia, isquemia y reperfusión se asocian con un incremento del efecto inotrópico positivo y activación miocárdica de la fosfolipasa C, con su acción sobre la cascada de inositol-trifosfato-diacil-glicerol (ITP-DAG). En la adaptación a largo plazo estas dos alteraciones desaparecen, incluyendo el PhASS. En resumen: se ha sugerido que la cascada ITP-DAG parece tener un importante papel en el mecanismo cardioprotector de adaptación a la exposición a estrés repetido y, de forma particular, a la resistencia del corazón a la isquemia y la subsecuente reperfusión.

Mecanismo implicado en el desencadenamiento del síndrome coronario agudo por estrés emocional y estrés mental

Los estados emocionales negativos pueden provocar un síndrome coronario agudo (SCA) pero no se conoce con exactitud el mecanismo involucrado. Entre los factores que se ha supuesto pueden jugar un papel figuran el aumento de activación de las plaquetas y factores hemodinámicos locales, como el estrés de cizallamiento, inducidos por estrés agudo. Strike, PC et al. (2006) investigaron en 34 pacientes del sexo masculino que habían sobrevivido a un SCA documentado si el evento cardiovascular agudo había sido precedido de una reacción aguda de ira, de estrés o de depresión y se practicaron pruebas de estrés laboratorio (test de Stroop y una tarea de hablar en público) para evaluar las variables hemodinámicas y la activación plaquetaria durante la prueba y dos horas después del estrés. De los 34 pacientes, 14 habían experimentado una emoción negativa dos horas antes del inicio de los síntomas. Estos pacientes presentaron, respecto del otro grupo, incrementos significativamente mayores de agregados de monocitos, de leucocitos y de neutrófilos con plaquetas inducidos por el estrés; por otra parte, los agregados de monocitos-plaquetas permanecieron elevados hasta 30 minutos después de las pruebas de estrés. Asimismo, este grupo mostró también una recuperación post-estrés retardada de la presión sistólica y del gasto cardíaco. Estos resultados sugieren que algunos pacientes con enfermedad coronaria pueden ser particularmente susceptibles a presentar un SCA por estrés emocional debido al aumento de la activación plaquetaria acoplada a una alteración de la recuperación hemodinámica post-estrés (*Los síndromes coronarios agudos constituyen un conjunto de entidades clínicas que tienen un denominador común: la obstrucción*

parcial o total de una arteria por un trombo provocado por la rotura o erosión de una placa vulnerable, que se traduce en complicaciones clínicas secundarias a la isquemia o en necrosis miocárdica. Se clasifican en: a) síndromes isquémicos sin elevación del segmento ST, como son la angina inestable e infarto de miocardio sin supradesnivel del segmento ST, y b) con elevación del segmento ST, como es el infarto de miocardio con supradesnivel del segmento ST).

Respecto al estrés mental, un estudio reciente de Bacon, SL et al. (2006) sugiere que la disminución del volumen plasmático inducido por estrés puede aumentar el riesgo de eventos coronarios agudos. Los autores sometieron a 25 pacientes con enfermedad coronaria a tareas estresantes y encontraron que en los pacientes con isquemia la disminución del volumen plasmático fue superior a la de los pacientes no isquémicos.

Patrón de conducta tipo A

Son conocidos desde hace tiempo diversos factores básicos de riesgo de enfermedad coronaria: a) factores biológicos: hipertensión, tabaquismo, dislipemia, obesidad, diabetes, etc; b) factores psicológicos: patrón de conducta tipo A; y c) estrés.

La persona con patrón de tipo A presenta cuatro características que definen un estilo personal, una forma de relación y comportamiento y un nivel de vigilancia: 1) Estilo personal: son personas ordenadas, organizadas, seguras de sí mismas, impacientes, ambiciosas, con una arraigada noción de la urgencia del tiempo y una tendencia a reprimir las emociones. 2) Forma de relación: suelen ser competitivos en el trabajo y en otros aspectos, incluso los lúdicos; agresivos, hostiles y con elocución explosiva. 3) Forma de comportamiento: tienen necesidad de control de los acontecimientos, son muy cumplidores, incapaces de relajarse, sienten gran insatisfacción en el trabajo, prefieren trabajar solos ante situaciones de desafío, tienen tendencia a la hiperactividad. 4) Nivel de vigilancia: hipervigilancia

En el patrón de tipo A se han señalado dos perfiles diferentes que tendrían un distinto valor predictivo:

1) Uno denominado "carismático", que sería una persona caracterizada por un dinamismo natural y con cualidades de relación positivas.
2) El denominado "subgrupo defensivo" que en realidad son personas con baja autoestima de la que tratarían de protegerse mediante una constante rivalidad, imponiéndose objetivos cada vez más elevados y con una constante premura en la realización de sus actividades. Serían los que tienen mayor riesgo desde el punto de vista coronario.

¿Qué características fisiológicas podemos encontrar en el patrón de conducta de tipo A?

- En primer lugar, según se ha indicado con anterioridad, presentan hiperreactividad del sistema simpático a estímulos diversos.
- Reaccionan con un aumento de colesterol tras situaciones de estrés específicos.
- Presentan niveles de colesterol y triglicéridos significativamente más altos que los del patrón de conducta tipo B (*El patrón de conducta B es el opuesto al patrón de conducta de tipo A. La importancia de estos patrones de conducta radica, fundamentalmente, en la diferente activación que producen en el organismo las situaciones de estrés y en las consecuencias que pueden derivarse de esta activación*).
- Los niveles de hormona de crecimiento son significativamente más bajos que en el patrón de conducta de tipo B.
- La hostilidad y la cólera se asocian en el tipo A con mayor aumento de noradrenalina que en el tipo B.
- Ante retos o desafíos moderados, la presión arterial y la frecuencia cardíaca son mayores que en el patrón de tipo B.
- Ante una situación estresante los individuos de tipo A experimentan un incremento de la presión arterial sistólica mayor que los de tipo B.

Finalmente, la hostilidad latente y la cólera (ira) contenida se consideran elementos básicos del patrón de tipo A para predecir el riesgo cardiovascular.

La ira es un estado afectivo que se ha asociado, la mayor parte de las veces, a isquemia, infarto de miocardio y arritmias que ponen en peligro la vida de las personas. En EEUU se cifra, según datos de un estudio reciente, en 36.000 los ataques cardíacos precipitados anualmente por este estado emocional. En un estudio llevado a cabo con 183 estudiantes de Psicología, Alicia Breva et al. (2000) investigaron la posible influencia de la ira-hostilidad sobre la reactividad cardiovascular en una situación de estrés real. Previa aplicación de la escala compuesta del Cuestionario de Hostilidad de Cook y Medley, que permitió obtener dos grupos: I) de alta ira-hostilidad y II) de baja ira-hostilidad, se registró la frecuencia cardíaca mientras se examinaban de la asignatura (situación de estrés real), tanto durante el período de adaptación, como de realización de la tarea y de recuperación. Los sujetos del primer grupo (alta ira-hostilidad) presentaron mayor activación cardíaca en las tres fases y, además, tardaron más tiempo en adaptarse a las exigencias de la tarea y presentaron una recuperación más lenta a sus niveles basales. Según los autores, este estudio resulta sugerente si tenemos en cuenta que tanto la frecuencia con que se producen respuestas cardiovasculares al estrés como

la intensidad y la duración de las mismas deben tenerse en cuenta en la relación estrés-hostilidad-enfermedad.

La hostilidad y la ira han sido relacionadas también con la severidad de la enfermedad coronaria y con la reestenosis y la presentación de eventos recurrentes, respectivamente, tras una angioplastia coronaria transluminal percutánea (ACTP). Gidron, Y et al. (2002), que realizaron una evaluación de 73 pacientes con historia familiar de enfermedad coronaria respecto a tres factores psicológicos (hostilidad, desesperación y molestias diarias antes de la realización de una angiografía coronaria), encuentran una correlación positiva entre hostilidad y severidad de la enfermedad coronaria cuando la historia familiar es positiva en coronariopatía, pero no cuando la historia es negativa; los autores sugieren un papel sinérgico, en relación con la severidad de la enfermedad coronaria, entre hostilidad y antecedentes familiares de la enfermedad, proponiendo como prevención primaria y secundaria de enfermedad coronaria la puesta en marcha de programas de reducción de hostilidad en pacientes con hostilidad alta y antecedentes familiares de coronariopatía. Goodman, M et al. (1996), que estudiaron a 41 pacientes coronarios sometidos a ACTP, pusieron de manifiesto que los pacientes con alta puntuación en hostilidad, obtenida mediante entrevista estructurada, tenían un riesgo 2,5 veces mayor de sufrir reestenosis que los pacientes con baja puntuación. Mendes de León, CF et al. (1996), en un estudio con 123 pacientes con ACTP, informan que los pacientes con mayor expresión de ira, especialmente del sexo masculino, tenían un riesgo tres veces mayor de presentar recurrencias. Resulta interesante señalar el papel de los cambios inflamatorios mediados por citocinas en la patogénesis de la reestenosis post-ACTP (Tashiro, H et al., 2001).

Además de la ira, el miedo y la ansiedad también han sido relacionados con la cardiopatía isquémica. Los pacientes con enfermedad isquémica cardíaca, en estas situaciones afectivas y por efectos mediados por el SNC y SNS, presentan taquicardia aguda, hipertensión, deterioro de la perfusión miocárdica e inestabilidad eléctrica del corazón.

Algunos estudios sugieren que los sujetos hostiles desarrollan peor conducta de salud que va en proporción con el grado de hostilidad: a mayor hostilidad, peor conducta de salud. Así, en una investigación llevada a cabo con personas jóvenes ha puesto de manifiesto que una puntuación alta en hostilidad, medida a través del MMPI (*Minnesota Multiphasic Personality Inventory*), es un factor que predice el desarrollo de conductas de riesgo de enfermedad coronaria. Así, en un estudio de seguimiento a gran escala con 4.710 estudiantes universitarios, de ambos sexos, con edades próximas a los 19 años, los que puntuaban más alto en la Escala de Hostilidad tenían mayores probabilidades de presentar, hacia los cuarenta años de edad: a) mayor consumo de cafeína; b) mayor índice de masa corporal; c) incremento de la

proporción Colesterol/HDL; y d) mayores consumos de alcohol y de tabaco (Siegler, IC et al., 1992). Otro estudio transversal con 5.115 adultos jóvenes pertenecientes a diversas áreas urbanas (con edades comprendidas entre 18 y 30 años) ha mostrado que los que tenían puntuación de hostilidad dentro del cuartil máximo tenían mayor probabilidad de ser fumadores y de consumir más calorías que los que puntuaban en el cuartil más bajo (Scherwitz, LW et al., 1992).

Otra de las conductas de riesgo está representada por el consumo incrementado de sal. Un estudio de Miller, SB et al. (1998) ha permitido determinar el efecto de la hostilidad y el estrés interpersonal sobre el consumo de sal y la reactividad cardiovascular. Un conjunto de 69 estudiantes de sexo masculino fue dividida en dos grupos: con alta y baja hostilidad, siendo sometidos a pruebas de estrés mental (tarea matemática con fatiga, tarea matemática sin fatiga y período de control de descanso); a los sujetos se les ofreció consumir una sopa sin sal, poniendo a su alcance un salero pero sin que se hiciesen comentarios o aclaraciones sobre su uso; la ingesta de sal se determinó al final de la tarea. Los sujetos con mayor hostilidad consumieron más sal que los sujetos con baja hostilidad; los sujetos que experimentaron más fatiga presentaron mayor rendimiento cardíaco, presión sistólica y flujo de sangre en antebrazos que el resto. Es decir, si bien pudiera deducirse de estos datos que puede existir una relación entre consumo de sal y hostilidad, no se puede concluir que el estrés indujera aumento del consumo de sal. No obstante, la combinación de mayor consumo de sal y estrés, en este tipo de pacientes, puede contribuir al aumento de la reactividad cardiovascular.

Hombres y mujeres hostiles presentan similares respuestas cardiovasculares al estrés mental aunque el tipo de estresor y el nivel de hostilidad pueden influir en el grado de reactividad cardiovascular (en mujeres con personalidad de tipo A y hostilidad alta, por ejemplo, se ha comprobado que el estrés que supone un examen académico oral genera mayor reactividad cardiovascular que una tarea de tiempo de reacción). Sin embargo, sí se han encontrado diferencias en la respuesta cardiovascular, entre hombres y mujeres, con la supresión de la ira (Fichera, LV et al., 1998). En un estudio realizado con 33 mujeres y 31 hombres seleccionados entre 105 voluntarios según las puntuaciones de una escala de hostilidad, se observó que, en mujeres, la represión de ira se asoció positivamente con cambios en la presión diastólica y negativamente con respuestas de presión sistólica; en hombres, en cambio, la represión de la ira se asoció negativamente con cambios de la presión diastólica, sin respuesta de la presión sistólica (Harralson, TL et al., 1997).

Algunos autores, que han estudiado los efectos del estrés mental en la variabilidad de la frecuencia cardíaca de personas con hostilidad y han evidenciado que esta característica de la personalidad influye en la modulación vagal del

sistema cardiovascular, sugieren que la alteración del control autonómico es un mecanismo patogénico que relaciona hostilidad con enfermedad coronaria.

Estudios realizados con pacientes hipertensos para investigar si la conducta de tipo A representa un riesgo de hipertrofia ventricular han concluido que la conducta de tipo A constituye un factor de riesgo independiente de hipertrofia ventricular izquierda en pacientes del sexo masculino con hipertensión arterial esencial (Munakata, M et al., 1999). Ragland, DR y Brand, J (1988) que estudiaron la posible influencia del tipo de conducta (evaluado mediante entrevistas estructuradas antes de que tuviera lugar un accidente coronario agudo) en la supervivencia de 231 pacientes del sexo masculino, encontraron en los pacientes con patrón de conducta tipo A, respecto de los pacientes con patrón de conducta tipo B, un índice de mortalidad post-infarto significativamente menor. Es decir, los individuos con patrón tipo B tendrían un riesgo de mortalidad tras el infarto de miocardio significativamente más elevado que los sujetos con patrón de tipo A. Otros autores (Friedman, M et al., 1985) ponen de manifiesto que el patrón de conducta tipo A con poca capacidad de expresión no verbal tienen un pronóstico más desfavorable que los que se caracterizan por una expresividad fácil, mientras que en el patrón de conducta tipo B, la secuencia sería la inversa, es decir, el aumento de morbididad estaría relacionado con una marcada expresividad.

Influencia de las intervenciones sobre la conducta de tipo A en el resultado del infarto de miocardio

Diversos estudios han mostrado los beneficios de terapias de modificación de conducta de tipo A sobre la morbididad y mortalidad del infarto de miocardio o sobre la recurrencia en pacientes post-infartados. M Friedman et al. (1982) estudiaron 1.035 post-infartados que mediante una entrevista estructurada habían mostrado, casi en su totalidad, un patrón de conducta de tipo A, con el objeto de analizar los efectos de la modificación de conducta sobre los índices de infarto y muerte cardiovascular. Hicieron tres grupos: primer grupo, formado por 300 sujetos que recibieron únicamente el consejo cardiológico; un segundo grupo, integrado por 600 pacientes que recibieron consejo cardiológico y de modificación de conducta y, finalmente, un tercer grupo de control. En el primer año, únicamente disminuyó la incidencia de infarto y de muerte en el grupo segundo. Otro estudio con una muestra de 862 post-infartados de los que 592 recibieron consejo cardiológico y de modificación de conducta puso de manifiesto que la recurrencia de infarto de miocardio no fatal disminuyó significativamente a los tres años (7,2 v 13) respecto al grupo que sólo recibió consejo cardiológico (Friedman, M et al., 1984). Otro estudio con una muestra de 1.013 pacientes post-infartados, controlados durante 4,5 años, permitió demostrar que la modificación de conducta

hacía disminuir la morbididad y mortalidad cardíacas (Friedman, M et al. 1986). El seguimiento del consejo de modificación de conducta durante 4,5 años y su posterior interrupción durante un año no modificó el índice de recurrencia de eventos cardíacos (Friedman, M et al. (1987). Algunos autores (Case, RB et al., 1985) no han encontrado ninguna influencia del patrón de conducta tipo A en los resultados a largo plazo del infarto de miocardio.

Personalidad de tipo D y coronariopatía

La personalidad de tipo D (*distressed*) ha sido recientemente descrita como factor de mal pronóstico en la enfermedad coronaria. Se caracteriza por la existencia de dos componentes: tendencia a experimentar emociones negativas, incluyendo depresión, e inhibición social en la expresión de estas emociones. En un estudio realizado por Denollet, J et al. (1996) 268 hombres y 35 mujeres de edades comprendidas entre 31-79 años, con enfermedad coronaria documentada por angiografía, completaron un cuestionario de personalidad antes de entrar en un programa de rehabilitación, y se evaluó la supervivencia de los pacientes tras un período de 6 a 10 años. Las muertes por causa cardíaca fueron cuatro veces superiores en los pacientes con personalidad de tipo D, incluso después del control de otros factores asociados con la mortalidad, como la alteración de la función ventricular izquierda, la enfermedad de los tres vasos, la baja tolerancia al ejercicio y la ausencia de terapia trombolítica en la fase aguda del infarto. Es decir, en este grupo de pacientes la personalidad de tipo D fue un indicador independiente de muerte cardíaca y no cardíaca. Los autores concluyen indicando que en los pacientes con enfermedad coronaria establecida, la personalidad de tipo D es un indicador significativo de muerte a largo plazo, independiente de factores de riesgo biomédico. Un estudio posterior del mismo grupo de investigadores (Denollet, J et al., 2000) con una muestra de 319 pacientes y un seguimiento a cinco años puso de manifiesto que tres factores (la fracción de eyección ventricular izquierda igual o inferior al 50%, la personalidad de tipo D y la edad igual o inferior a 50 años) fueron indicadores independientes de eventos cardíacos, fatales o no; la convergencia de estos factores se constituyó en indicador de ausencia de respuesta al tratamiento instaurado. Estos datos apoyan la importancia de estas características psicológicas como factor pronóstico en los pacientes con enfermedad coronaria.

Otros factores psicológicos/psiquiátricos y coronariopatía

Finalmente, diversos factores psicológicos y/o psiquiátricos suponen un riesgo de cardiopatía isquémica pudiendo, asimismo, influir en el pronóstico de la afección coronaria. Así, se ha señalado que en personas con *aislamiento social* un

nivel de estrés elevado durante el período de infarto de miocardio es predictivo de un mayor riesgo de mortalidad de hasta cuatro veces superior durante los tres años post-infarto. Se ha relacionado la *ansiedad* con un riesgo incrementado de complicaciones en el infarto de miocardio (Moser, DK; Dracup, K., 1996). Otros estudios han mostrado una sobremortalidad ligada a causas cardiovasculares en casos de *trastorno de pánico y ansiedad fóbica.* (Kawachi, I et al. 1994); un estudio con 581 hombres libres de enfermedad coronaria y diabetes pone de manifiesto que niveles altos de ansiedad fóbica relacionaban positivamente con menor variabilidad de la frecuencia cardíaca, lo que sugiere que la ansiedad fóbica se asocia con una alteración del control autonómico cardíaco y de un aumento del riesgo de muerte súbita (Kawachi, I et al., 1995). Mansour, VM et al. (1998) describen tres casos de pacientes sin afección coronaria documentada angiográficamente que presentaron angina de pecho, en dos con progresión al infarto de miocardio, en el curso de un ataque de pánico. La *depresión* ha sido, asimismo, relacionada con un mayor riesgo de cardiopatía isquémica y muerte por infarto de miocardio (Frasure Smith, N et al., 1993, 1995 y 1998; Sesso, HD et al., 1998; Ford, DE et al., 1998; Glassman, AH et al., 1998). En esta relación, especialmente en el incremento de mortalidad hallada en pacientes deprimidos con infarto de miocardio, podría estar implicado el sistema nervioso autónomo: incremento de actividad del simpático y decremento de la actividad del parasimpático (Veith, RC et al. 1994; Guinjoan, SM et al., 1995). Carney, RM et al. (1999) estudiaron un grupo de pacientes con cardiopatía isquémica (cincuenta con depresión y treinta y nueve sin depresión) poniendo de manifiesto que la depresión se asociaba con una frecuencia cardíaca elevada, tanto en reposo como en respuesta al ortostatismo, manifestación de una alteración de la actividad autónoma en los pacientes coronarios con depresión. Para algunos autores (Whooley, MA et al., 1998) los efectos de la depresión como factor de riesgo coronario, al contrario que los de la ansiedad, no son inmediatos, si bien un estudio reciente de Steptoe, A et al. (2006), con 295 hombres y mujeres con síndrome coronario agudo verificado, muestra que el 18,5% de los pacientes había presentado un estado de ánimo deprimido, relacionado con un acontecimiento estresante reciente, dos horas antes del evento coronario agudo. Los autores concluyen que un estado de ánimo deprimido agudo puede inducir respuestas biológicas (disfunción del endotelio vascular, liberación de citocinas inflamatorias y activación plaquetaria) que pueden actuar como desencadenantes de eventos cardíacos potencialmente amenazantes para la vida. El *agotamiento vital*, parecido a la depresión, que se caracteriza por fatiga, desmoralización e irritabilidad, predice infarto de miocardio en la población normal, incluso con el control de factores de riesgo tradicionales como el tabaco, la presión arterial y el colesterol (Appels, A; Mulder, P, 1988). Otras emociones negativas experimentadas durante la vida ordinaria como tensión, frustración y tristeza se han relacionado con un riesgo dos veces mayor de presentar isquemia miocárdica en la hora subsecuente (Gullette, EC et al., 1997).

Posible influencia negativa del estrés en la eficacia del tratamiento médico de la cardiopatía isquémica

Muy poca es la información de que disponemos al respecto. Pero un estudio llevado a cabo por Rutledge, T et al. (1999) sugiere que el estrés puede tener un efecto negativo global en la eficiencia del tratamiento médico de la cardiopatía isquémica. En una muestra de 80 pacientes diagnosticados de enfermedad coronaria y con isquemia inducida por el ejercicio y episodios isquémicos comprobados por registro ECG ambulatorio de 48 horas, los autores evaluaron mediante pruebas psicológicas estandarizadas la hostilidad, la depresión y el estrés diario cuatro veces durante un período de 12 semanas mientras estaban sometidos a tratamiento médico con atenolol, amlodipino, solos o combinados, y placebo. El tratamiento combinado tuvo unos efectos significativamente positivos para todas las variables estudiadas: mejoría del 20,3% en el test de ejercicio físico, un13% menos de angina y una reducción del 64% en los episodios isquémicos. Sin embargo, el 90% de los pacientes con más estrés informaron de episodios anginosos mientras que sólo el 40% del total de pacientes presentaron crisis de angina. Asimismo, mientras el conjunto de la muestra mostró un promedio de 5,5 episodios menos de isquemia, las personas estresadas tuvieron un promedio de 4,4 episodios menos. Los autores concluyen indicando que los factores psicológicos pueden tener un efecto negativo en el curso de la enfermedad pese al tratamiento médico. Este estudio, con evidentes limitaciones que no permiten sacar conclusiones definitivas, anima, no obstante, a ampliar el horizonte del tratamiento de muchas enfermedades y a cuestionar la eficacia de los tratamientos exclusivamente farmacológicos de enfermedades en que existen evidencias de que el estrés puede influir en su desencadenamiento, evolución o pronóstico.

Significado clínico e importancia pronóstica de la isquemia inducida por estrés mental

La mayoría de los estudios no han encontrado una relación entre grado de severidad de la enfermedad de la arteria coronaria, estudiada por angiografía, e isquemia inducida por estrés mental. De ahí que se haya sugerido que la isquemia transitoria inducida por estrés mental no es simplemente un reflejo de la severidad de la enfermedad sino que puede constituir un indicador de una susceptibilidad particular a los factores psicológicos.

Respecto al pronóstico, estudios de seguimiento de pacientes sometidos a pruebas de estrés mental encuentran una relación positiva entre isquemia inducida por estrés y un pronóstico adverso. Specchia, G et al. (1991) en un seguimiento durante 51 meses con dos grupos de pacientes de similares características clínicas

y funcionales: uno, integrado por 61 pacientes con IsM inducida por estrés mental y otro, con 211 pacientes con test negativo, ponen de manifiesto que el 65,5% de los componentes del primer grupo precisaron cirugía de revascularización en comparación con el 38.3% de los pacientes del segundo grupo. Jain, D et al. (1995), en un estudio de seguimiento a un año de 30 pacientes con angina de pecho estable, encuentran que el 60% de los que presentaron disfunción ventricular izquierda inducida por estrés mental evaluada con el método *VEST nuclear* o bien presentaron un infarto de miocardio no fatal, o bien muerte cardíaca o evolucionaron a una angina inestable que precisó hospitalización A los dos años, diez de los 15 pacientes (67%) con test de estrés mental positivo y sólo cuatro de los 15 con test negativo tuvieron eventos cardíacos adversos. Otro estudio de Jiang, W et al. (1996) con 126 pacientes con un seguimiento de 44 meses muestra que el 27,4% de los que tuvieron una respuesta de isquemia inducida por estrés y el 11,9% con test negativo fallecieron o tuvieron infarto no fatal o precisaron cirugía de revascularización. Un estudio más reciente efectuado con 196 pacientes coronarios participantes en el estudio PIMI (Sep, DS et al., 2002) muestra que el índice de mortalidad cardíaca fue del 16,2% para los pacientes con test positivo al estrés mental en comparación con el 6,6% para los pacientes con test negativo.

De cualquier forma, se han señalado diversos factores que pueden limitar la validez de estos resultados:

1. Ausencia de datos relativos a la duración de la respuesta isquémica inducida por estrés.

2. Muchos estudios incluyen un pequeño número de pacientes con ausencia de grupo control en algunos casos.

3. Datos procedentes de la bibliografía resaltan otros aspectos de la respuesta psicofisiológica en los pacientes con enfermedad coronaria como diferencias en el balance autonómico, en la función endotelial y en la activación plaquetaria que deben ser integrados en las investigaciones de IsM inducida por estrés.

Resumen y conclusiones

En resumen, existen suficientes y convincentes pruebas de que los factores psicosociales, en concreto la depresión, la ansiedad, la personalidad, el aislamiento social y el estrés crónico de la vida, contribuyen significativamente a la patogénesis y expresión de la enfermedad de la arteria coronaria (EAC). Los mecanismos fisiopatológicos involucrados en la relación factores psicosociales-

EAC pueden implicar, por un lado, una mayor frecuencia de conductas adversas para la salud como, por ejemplo, una dieta inadecuada o el consumo de tabaco, y, por otro, la activación neuroendocrina y plaquetaria. Modelos experimentales animales sobre todo con monos *cynomolgus*, ponen de manifiesto que el estrés psicosocial crónico puede conducir a una exacerbación de la aterosclerosis coronaria así como a una disfunción endotelial transitoria e incluso a necrosis, probablemente a través de la activación excesiva del SNS. La aplicación de las nuevas tecnologías a la investigación en modelos de animales demuestra que el estrés agudo desencadena isquemia miocárdica, promueve arritmogénesis, estimula la función plaquetaria y aumenta la viscosidad de la sangre a través de la hemoconcentración. En presencia de aterosclerosis subyacente, como ocurre en los pacientes con EAC, el estrés agudo también causa vasoconstricción coronaria que parece ser el resultado, al menos en parte, de disfunción y daño endotelial inducidos por estrés agudo. El aumento de la respuesta del SNS a estímulos psicológicos, puesta de manifiesto por una exagerada frecuencia cardíaca y de la presión arterial, es una característica intrínseca de algunos individuos. Datos actuales vinculan una respuesta exagerada del SNS con el desarrollo acelerado de la aterosclerosis coronaria en humanos y con exacerbación de la aterosclerosis carotídea y coronaria en monos.

Así pues, el estrés psicosocial a través de diversos mecanismos fisiopatológicos, como disfunción endotelial, isquemia miocárdica, ruptura de la placa de aterosclerosis, trombosis y arritmias malignas, se constituye en un factor de riesgo no tradicional de enfermedades cardiovasculares. Las intervenciones dirigidas a reducir o invertir los efectos perjudiciales del estrés, junto con el control de los factores de riesgo tradicionales, sobre los que el estrés ejerce su propia influencia, pueden llevar a una reducción de la morbididad y mortalidad de la patología cardiovascular.

El estrés agudo puede desencadenar eventos cardiovasculares mayores como isquemia miocárdica, infarto de miocardio y muerte súbita cardíaca.

El estrés psicosocial crónico es un factor de riesgo primario independiente para el desarrollo de enfermedad arterial coronaria. En los pacientes de menor edad y con menos compromiso fisiológico constituye un factor de riesgo secundario.

Y un aspecto interesante a tener en cuenta en la relación isquemia/estrés es que pacientes con isquemia miocárdica inducida por estrés tienden a presentar mayor puntuación en las medidas de agresividad, ira y hostilidad. Estos rasgos psicológicos se relacionan con una mayor reactividad cardiovascular, con un mayor y más rápido aumento de la frecuencia cardíaca y de la presión arterial después de la exposición al estrés (ver apartado Patrón de conducta de tipo A).

Podemos concluir, pues, diciendo que:

1. El estrés mental induce IsM entre el 30% - 50% de los pacientes con enfermedad coronaria.
2. Las respuestas isquémicas no son inducidas por estrés emocional muy severo sino por desafíos conductuales similares a los que pueden encontrarse en la vida ordinaria.
3. La IsM inducida por estrés mental tiene un carácter típicamente silente.
4. La IsM inducida por estrés mental ocurre a niveles más bajos de demandas de oxígeno que la isquemia inducida por el ejercicio.
5. Los cambios hemodinámicos inducidos por estrés, en particular el aumento de la resistencia vascular sistémica, la vasoconstricción de la arteria coronaria y los cambios microvasculares, pueden contribuir al patrón de isquemia.
6. Existe una considerable variabilidad en la respuesta al estrés mental que todavía no se entiende bien.
7. Existen evidencias, todavía limitadas, de que la respuesta inducida por estrés origina resultados coronarios adversos con independencia de los factores de riesgo.
8. Las pruebas de estrés mental pueden proporcionar un medio de evaluar el papel de los factores emocionales en los síndromes coronarios agudos y muerte súbita cardíaca.
9. Los mecanismos a través de los cuales el estrés mental puede inducir isquemia miocárdica son: a) aumento de las demandas de oxígeno del corazón; b) aumento de la frecuencia cardíaca; c) aumento de la presión arterial; y d) probable aumento de la resistencia vascular coronaria en respuesta a una verosímil constricción de los vasos coronarios mediada por activación α-adrenérgica y reducción de la liberación de NO por el endotelio dañado.
10. El síndrome coronario agudo puede ser desencadenado por estrés emocional en efecto mediado por el aumento de la activación plaquetaria acoplada a una alteración de la recuperación hemodinámica post-estrés.

D. ARRITMIAS Y ESTRÉS

Datos fisiológicos básicos

La función contráctil cardíaca básica tiene como soporte un sistema específico de generación y transmisión de impulsos que está sujeto a influencias nerviosas y humorales.

Este sistema específico está constituido, esquemáticamente, por los siguientes componentes:

- nódulo sino-auricular, situado cerca de la desembocadura de la cava superior;
- sistema de conducción entre nódulo sino-auricular y nódulo aurículo-ventricular, bien a través del propio miocardio auricular o por vías preferenciales de conducción internodal (haces internodales anterior, medio y posterior) y entre las aurículas (posiblemente a través de un haz interauricular haz de Backman);
- nódulo aurículo-ventricular, situado en la parte inferior del tabique inter-auricular.
- haz de His, que surge del anterior y que se divide en dos ramas: derecha e izquierda, éste ultimo con dos fascículos, anterior y posterior;
- red de Purkinje, constituida por fibras que se originan de las porciones más distales de las ramas del haz de His y que se ramifican subendocárdicamente en el miocardio.

1. Activación normal del corazón

El estímulo cardíaco se origina en el nódulo sinusal. Las células del mismo son las que tienen mayor automatismo al tener mayor pendiente de despolarización. El impulso originado se transmite con rapidez y de forma uniforme por las aurículas; cuando llega al nódulo A-V el impulso se retrasa, debido a una menor velocidad de conducción de las células del mismo y, posteriormente, el impulso llega al miocardio a través del haz de His y sus ramas y, finalmente, de la red de Purkinje.

La activación ventricular tiene lugar en tres fases: primero el tabique interventricular; segundo, de forma simultánea, las paredes ventriculares; y, finalmente, la base ventricular. La fase de activación va seguida de la fase de recuperación.

2. Inervación del corazón

El sistema nervioso autónomo controla el automatismo y la conducción cardíaca. Pero sabemos que el sistema nervioso central controla también la función

cardiovascular, de forma que estímulos procedentes de áreas específicas de córtex, diencéfalo y tronco producen gran variedad de respuestas cardiovasculares (alteración de la presión sanguínea, modificaciones del ritmo cardíaco, etc.). De esta forma, el estrés emocional o el miedo, por ejemplo, pueden inferir respuestas vagales excesivamente intensas y arritmias cardíacas. Los impulsos corticales y subcorticales descienden por el tronco cerebral para terminar en los núcleos de origen de las fibras preganglionares de los sistemas simpático y parasimpático.

2.1. Sistema simpático: los nervios simpáticos con destino al corazón tienen su origen en los segmentos torácicos superiores del asta lateral de la médula espinal, distribuyéndose por todo el corazón. Receptores β_1 localizados en el mismo se estimulan tanto por la noradrenalina, procedente de estos nervios simpáticos, como por la adrenalina, procedente de la médula adrenal. Estos receptores median la activación de los canales lentos de calcio por parte de las catecolaminas. Las acciones del sistema nervioso simpático se llevan a cabo sobre:

- nódulo sinusal, que produce un aumento de la frecuencia de disparo;
- nódulo A-V, que responde con un aumento de la velocidad de conducción, lo que facilita, a su vez, la transmisión del impulso de la aurícula al ventrículo;
- tejido de conducción, aumentando su excitabilidad y su velocidad de conducción;
- finalmente, sobre la fibra muscular, resultando en un aumento de su contractilidad.

2.2. Sistema parasimpático: la inervación parasimpática predomina en aurículas, nódulo sinusal y A-V, siendo menor en ventrículos. La rama derecha inerva la aurícula derecha y nódulos seno-auriculares; la rama izquierda inerva el nódulo A-V. La acetilcolina aumenta la conductancia para el potasio e inhibe los canales lentos de calcio. La activación del vago produce:

- sobre el nódulo sinusal: depresión del automatismo, disminución de la conducción y prolongación del período refractario del tejido circundante al nódulo sinusal;
- sobre el nódulo A-V: disminución de la velocidad de conducción, prolongando el período refractario del mismo;
- sobre el tejido de conducción: disminución de la excitabilidad y velocidad de conducción;
- sobre fibras musculares: disminución de la contractilidad.

Normalmente el corazón está bajo el control regulador de ambas ramas del sistema nervioso autónomo. Este equilibrio puede alterarse en condiciones fisiológicas; así, por ejemplo, en el esfuerzo toma el control de la situación el

simpático cursando con taquicardia y dilatación de las arterias coronarias; en otra circunstancia, como la inmersión en agua, el control corre a cargo del vago, resultando en disminución de la frecuencia cardíaca.

Centros Superiores de Integración del Sistema Nervioso Autónomo Cardiovascular

Corteza cerebral, sistema límbico (amígdala), hipotálamo y los núcleos del tracto solitario y parabraquial son los centros superiores encargados de integrar los estímulos cardiovasculares, aferentes y eferentes.

1. Núcleo del Tracto Solitario (NTS): este núcleo integra aferencias periféricas procedentes del sistema cardiovascular a través de los nervios vago, glosofaríngeo y sistema simpático, y centrales procedentes de la corteza cerebral, hipotálamo, sistema límbico, núcleos del tronco cerebral y núcleo parabraquial (con el que mantiene numerosas conexiones recíprocas). Las eferencias del NTS van dirigidas a neuronas parasimpáticas preganglionares de los núcleos dorsal del vago y ambiguo en el bulbo, a neuronas simpáticas preganglionares en la columna intermediolateral de la médula (D1 a D5) y a interneuronas del bulbo ventrolateral y núcleos serotoninérgicos del rafe que modulan la actividad simpática.

2. Núcleo parabraquial: situado en la región dorsolateral del puente, mantiene, como hemos indicado anteriormente, abundantes conexiones con el NTS. También proyecta a tálamo y de aquí a corteza cerebral (frontal, parietal, insular –a la que envía fibras directamente–, cingulada e infralímbica). Otras conexiones son con el hipotálamo lateral y la amígdala.

3. Hipotálamo: además de su importante conexión con la corteza cerebral recibe proyecciones del sistema cardiovascular periférico a través del NTS y del núcleo parabraquial. La estimulación del hipotálamo puede producir alteraciones electrocardiográficas y arritmias que pueden evitarse con el uso de beta-bloqueantes.

4. Amígdala: a través de las relaciones recíprocas entre el núcleo central de la amígdala y los centros de integración cardiovascular de corteza y tronco cerebral, la amígdala lleva a cabo la integración entre los sistemas límbico (emociones) y cardiovascular.

5. Corteza cerebral: la estimulación de determinadas zonas de la corteza cerebral (frontal, polo temporal, giro cingulado y de la ínsula) origina

alteraciones electrocardiográficas. Sin embargo, es la corteza insular la que parece tener un papel fundamental en el control cardiovascular, según se deduce de sus importantes conexiones con el hipotálamo lateral, NTS, núcleo parabraquial y sistema límbico. Trabajos de experimentación animal han puesto de manifiesto que la estimulación de esta zona de la corteza provoca una serie de alteraciones, registrables en el ECG: bloqueo A-V, prolongación del intervalo Q-T, alteraciones de la repolarización ventricular, extrasístoles ventriculares, incluso muerte por asistolia.

Un dato interesante a consignar es que un excesivo estímulo noradrenérgico puede producir una lesión cardíaca característica consistente en una lesión subendocárdica con pequeñas áreas focales de necrosis (necrosis miofibrilar o necrosis en banda de contracción).

Medida de la actividad del sistema nervioso autónomo (SNA): variabilidad de la frecuencia cardíaca y sensibilidad barorrefleja

Actualmente, se reconoce el papel que juega el SNA en la mortalidad cardíaca súbita. Las alteraciones del balance simpático/parasimpático, con predominio del primero, se ha relacionado de manera clara con un riesgo mayor de arritmias ventriculares malignas.

Entre las técnicas utilizadas para la medida del SNA cabe destacar la variabilidad de la frecuencia cardiaca (VFC) y la sensibilidad barorrefleja (SBR).

1. Variabilidad de la frecuencia cardíaca

Aunque ha sido tratada con mayor amplitud en el apartado 14.A repasaremos los datos más significativos en relación con el tema que nos ocupa. Como sabemos, en condiciones normales, la frecuencia cardíaca (Fc) depende del nódulo sinusal el cual presenta una rica inervación por fibras procedentes del SNA, que regula su frecuencia de descarga. La Fc final es la resultante del efecto neto de ambas ramas del SNA: simpático y parasimpático. El primero tiende a incrementar la Fc mientras que el parasimpático tiende a disminuirla.

En reposo, la actividad eferente de las dos ramas está presente de forma tónica, si bien con predominio de la actividad vagal. Con el ejercicio y otras situaciones de estrés fisiológico, disminuye la actividad vagal, aumenta la simpática y, por ende, la Fc. Esto implica que a lo largo del día varía la Fc como consecuencia de las fluctuaciones del tono autónomo que, a su vez, dependen de la influencia que ejercen

múltiples factores en los centros del SNA como son el control vasomotor, la respiración, los reflejos barorreceptores y quimiorreceptores, los procesos de termorregulación, el ejercicio, el sistema renina-angiotensina y el estrés psicológico-emocional.

Métodos de análisis de la VFC

La VFC se puede analizar de dos formas: en el dominio del tiempo y en el dominio de la frecuencia. La primera se basa en el análisis de los intervalos RR o ciclos cardíacos y la segunda analiza los ritmos intrínsecos de la señal de frecuencia cardíaca descomponiendo la misma en sus componentes de frecuencia más relevantes, midiendo su intensidad relativa o potencia. Cuando se analiza el espectro de potencia pueden definirse cuatro bandas de frecuencia característicos (alta, baja, de muy baja frecuencia y de frecuencia ultrabaja), que difieren en su significado fisiológico. La banda de alta frecuencia (HF), que oscila entre 0,2 y 0,4 Hz en adultos, esta relacionada con las fluctuaciones de la actividad parasimpática asociada con la respiración. La banda de baja frecuencia (LF) que presenta frecuencias que oscilan entre 0,04 y 0,2 Hz, ha sido relacionada por unos autores con el tono simpático y otros con el tono simpático y parasimpático. De cualquier forma, se puede decir que, aunque está modulada por ambos sistemas del SNA, predomina el simpático. El cociente entre la potencia de baja frecuencia y de alta frecuencia es considerado una medida del balance simpático-vagal.

Una VFC disminuida correlaciona con la existencia de una alteración del balance en el SNA, con predominio de la actividad simpática respecto de la parasimpática. Diversos estudios han demostrado que una baja VFC es un potente factor de predicción de mortalidad por todas las causas, tanto en pacientes con un infarto de miocardio previo como en pacientes con miocardiopatía dilatada y otras patologías extracardíacas. En los pacientes con infarto de miocardio reciente, la disminución de la VFC es un factor de predicción más potente que otras variables como la fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI), la frecuencia y complejidad de los extrasístoles ventriculares y el hallazgo de potenciales tardíos (PT) en el ECG con premediación de señales, entre otros. El valor predictivo positivo de la disminución de la VFC cuando es considerada por sí sola es de alrededor del 30%, pero mejora significativamente cuando se utiliza combinada con otros predictores como los anteriormente señalados (FEVI, PT, etc.).

2. Sensibilidad barorrefleja (SBR)

Valorar el efecto sobre la frecuencia cardíaca de la estimulación de los barorreceptores arteriales constituye otra forma de estudiar la actividad del SNA.

El reflejo barorreceptor es un componente importante en la modulación de la frecuencia cardíaca. Tres son las técnicas que se han utilizado para ello: 1) utilización de agentes vasoconstrictores como la fenilefrina (que elevan la presión arterial) para examinar el tono vagal reflejo; 2) utilización de agentes vasodilatadores como el nitroprusiato (que disminuyen la presión arterial) para examinar el tono reflejo simpático; y 3) estimulación directa de los barorreceptores carotídeos mediante succión en el cuello. La más empleada de las tres ha sido la primera con la que se representan los cambios del intervalo RR en función de los cambios de la presión arterial.

La SBR está disminuida en pacientes con infarto agudo de miocardio, y una disminución severa de la misma es capaz de poner en evidencia un subgrupo de pacientes con alto riesgo de arritmias.

Parece ser que la VFC y la SBR miden aspectos distintos de la actividad del SNA. La SBR expresa la actividad fásica o barorrefleja y la segunda mide la actividad autonómica de una forma más global, incluyendo la actividad fásica o refleja y las influencias tónicas. El estudio ATRAMI (*Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction*), de carácter multicéntrico, que incluyó a 1.284 pacientes con un infarto de miocardio reciente, valoró el posible valor pronóstico adicional de la SBR frente a la VFC, mostrando que una disminución de la SBR se asociaba a un riesgo aumentado de la mortalidad cardíaca total, de forma independiente a la VFC aunque la combinación de la disminución de ambas ofrecía un valor pronóstico adicional.

Arritmias. Clasificación y patogenia

Entendemos como "arritmia" todo ritmo cardíaco, bien sea regular o irregular, distinto del ritmo sinusal normal. Las arritmias cardíacas son el resultado de la alteración de la formación del impulso, de la conducción o combinación de ambos.

Electrofisiología celular

Las células cardíacas tienen cuatro propiedades electrofisiológicas: excitabilidad, refractariedad, conductibilidad y automatismo.

Excitabilidad. Hace referencia a la capacidad que poseen las células cardíacas de responder a estímulos de suficiente intensidad para alterar transitoriamente la relación intracelular/extracelular de cargas eléctricas. Los estímulos deben ser lo suficientemente intensos para despolarizar la célula y generar un potencial de

acción cardíaco. El potencial de acción de una célula miocárdica auricular y ventricular, cuyo aspecto es claramente diferente del que se produce en los nódulos sinusal y AV, consta de cinco fases en las que se producen diferentes corrientes iónicas: Fase 0, de despolarización rápida, que se origina por una corriente de entrada rápida de Na^+, denominada *INa* , al ser activado el canal de sodio por voltaje. Fase 1, de repolarización precoz, que es controlada por una corriente de salida de potasio, denominada *Ito*. Las células auriculares, junto a las epicárdicas ventriculares, son las que expresan en mayor medida este tipo de corriente, lo que explica que las células auriculares tengan un potencial de acción de inferior duración a las ventriculares. Fase 2, de meseta o repolarización lenta, en la que intervienen fundamentalmente la corriente de entrada de calcio ICa y las corrientes de salida de K^+, IK1 e IKr (rectificadora retardada), así como una corriente de Cl^- y el intercambiador Na^+/Ca^{2+}. Fase 3, de repolarización rápida final originada por la corriente de salida de K^+, IKr, que es la principal corriente de despolarización, y la IKs. Al final de la repolarización se activa la IK1 que es la encargada de mantener el potencial de reposo. Todas las células miocárdicas excepto las del nodo sinusal y AV presentan esta corriente de potasio. Fase 4, de reposo de membrana o fase diastólica, que es controlada por corrientes de potasio IK1. El potencial de reposo depende de manera crítica de la concentración extracelular e intracelular de potasio: su incremento a nivel extracelular o su disociación a nivel intracelular, por ejemplo, por isquemia produce una despolarización celular que, a su vez, provoca un potencial de acción de menor amplitud y de mayor lentitud de propagación (Figura 14D.1).

El potencial de acción de las células que forman parte del nodo sinusal y AV (células automáticas o de respuesta lenta) difiere claramente del anteriormente indicado, estando constituido por tres fases: de despolarización rápida, de repolarización y fase diastólica con capacidad automática.

Refractariedad. El tiempo que tardan las células en recuperar su excitabilidad se denomina período refractario, que puede ser absoluto (PRA) o relativo (PRR). El PRA corresponde a la fase durante la cual la célula permanece inexcitable por intenso que sea el estímulo. El PRR corresponde a una fase en que la célula es excitable por estímulos de intensidad superior a la de la fase de reposo (fase 4). Esto ocurre durante el final de la fase 3, en que un estímulo puede despolarizar algunas células, pero no todas, debido a la inhomogeneidad en la duración de los potenciales de acción cardíacos. Antes de la fase diastólica se abre un pequeño intervalo de supernormalidad o fase de excitabilidad supernormal, que se encuentra entre el PRR y la fase 4 de reposo diastólico.

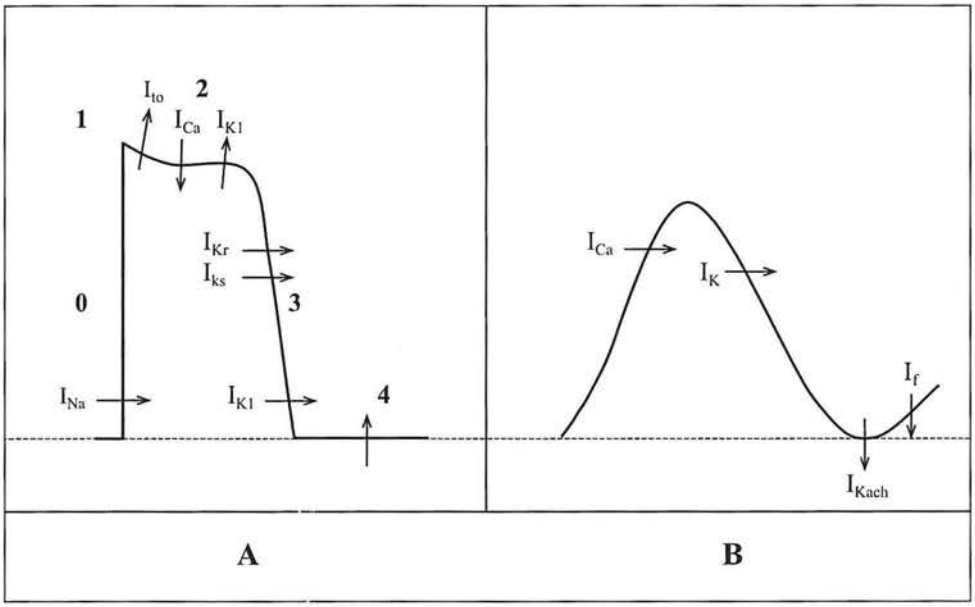


FIGURA 14D.1. A. Potencial de acción transmembrana de un miocito ventricular. Los números indican las cinco fases del mismo y las flechas muestran la dirección de las corrientes iónicas. B. Potencial de acción de una célula del nódulo sinusal con las tres fases: despolarización lenta, repolarización y fase diastólica con capacidad automática.

Conductividad. Las fibras cardíacas pueden conducir los estímulos a las estructuras vecinas. La activación de una célula produce pequeñas corrientes que, a través de los discos intercalares (*gap junctions*), fluyen a las células y al espacio extracelular. La velocidad de conducción de las fibras cardíacas depende de la rapidez de despolarización de la fase 0 y del número de discos intercalares que existen entre las fibras. La existencia de tejido conectivo o fibroso intercalado entre las fibras dificulta la conducción.

Automatismo. A) El tejido de conducción tiene una propiedad común que es el automatismo, es decir, la capacidad de generar, por sí mismo, impulsos eléctricos, que son capaces de propagarse (Figura 14D.2).

El automatismo corresponde a las células denominadas de respuesta lenta, en las que el potencial de reposo no es estable sino que, de forma espontánea, pueden alcanzar el potencial umbral; en contraposición a esto se encuentran las células de respuesta rápida (células contráctiles y del sistema de conducción intraventricular) que precisan de un estímulo eléctrico externo para que su potencial de reposo disminuya y pueda producir un potencial de acción.

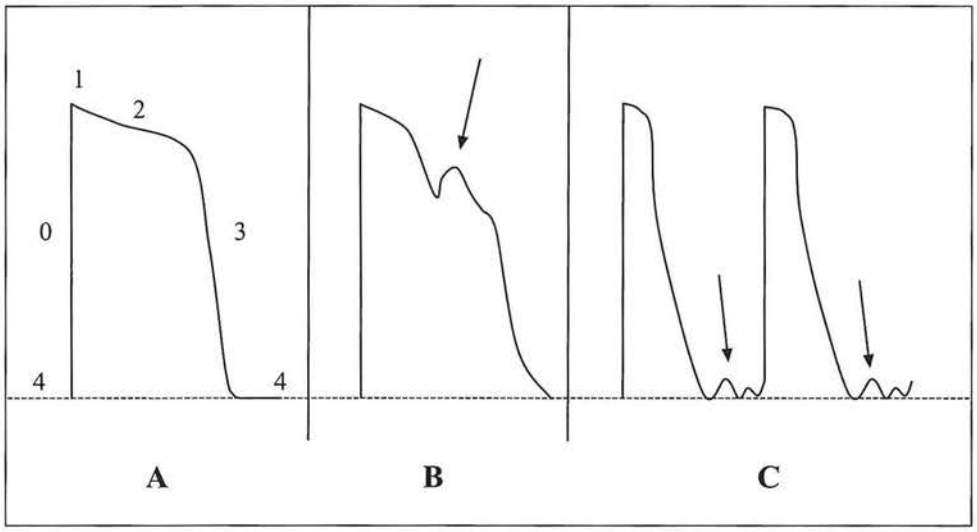


FIGURA 14D.2. A) Fases del potencial de acción. 0 = despolarización rápida; 1 = repolarización rápida corta duración; 2 = repolarización lenta; 3 = repolarización rápida; 4 = período diastólico isoeléctrico. B) Post-potenciales tempranos. C. Post-potenciales tardíos.

El automatismo normal del corazón corre a cargo de las células del nódulo sinusal, aunque el nódulo A-V e incluso el sistema His-Purkinje (zonas donde son mucho menos abundantes las células de respuesta lenta) pueden, en determinados casos, como por ejemplo cuando disminuye el automatismo sinusal, tomar el mando del corazón. Los latidos de la unión o ventriculares, que aparecen en los casos de depresión del automatismo sinusal, se denominan latidos de escape, que pueden constituir un ritmo de escape cuando son repetitivos. En los casos en que existen impulsos con frecuencia superior a la sinusal, éstos pasan entonces a comandar al corazón, originando algunos tipos de extrasistolia o parasistolia (si son impulsos aislados) o distintos tipos de taquicardia por foco ectópico (si son repetidos).

Otra alteración del automatismo o generación de impulsos lo constituye el mecanismo o actividad desencadenante. Se explican por postpotenciales (tempranos y tardíos). Hablamos de postpotenciales cuando un potencial de acción es seguido de una oscilación de voltaje. Estas oscilaciones pueden producirse antes (postpotenciales tempranos) o después que se haya completado el potencial de acción (postpotenciales tardíos). Los postpotenciales tempranos aparecen durante la fase 3 del potencial de acción. Los postpotenciales tardíos aparecen cuando ya se ha completado la repolarización pudiendo causar determinadas arritmias cardíacas.

Los postpotenciales precoces son bradicardia dependiente y constituyen el mecanismo involucrado en la génesis de las taquicardias helicoidales o *torsades des pointes*. Los postpotenciales tardíos son taquicardia dependiente y podemos verlos en la isquemia y en la intoxicación digitálica, entre otras situaciones. Ambos casos pueden ser inducidos, entre otros, por las catecolaminas.

B) Alteraciones de la conducción. Las fibras cardíacas tienen la capacidad de conducir a las zonas vecinas los estímulos originados en el marcapasos.

Las alteraciones de la conducción pueden ser de dos tipos:

B.1. Conducción mayor o más rápida de lo previsto: conducción supernormal y "fenómeno de brecha". La primera, ocurre cuando es bloqueado un estímulo precoz en tanto que otro, todavía más precoz, es conducido; el segundo consiste en la conducción de un estímulo prematuro mientras que otro menos prematuro queda bloqueado.

B.2. Conducción más lenta: bloqueo propiamente dicho, aberrancia, conducción oculta y reentrada.

Vamos a considerar únicamente el fenómeno de reentrada por ser el responsable de la mayoría de las arritmias supraventriculares y ventriculares.

Se entiende como reentrada, la reexcitación de una zona determinada por un impulso que vuelve nuevamente a la zona previamente excitada, cuando se encuentra fuera de la fase refractaria; de esta forma, un impulso se autoperpetua, dando vueltas alrededor de un circuito cerrado.

Los requisitos para el fenómeno de la reentrada son:

1. Que exista un circuito por donde pueda circular el impulso. Este circuito puede estar situado: A) en una pequeña zona de la red de Purkinje o en la unión de las fibras de Purkinje con el músculo (microentrada); este es el origen de la mayor parte de las extrasístoles ventriculares; B) en el nodo A-V: reentrada intranodal que puede ser el origen de extrasístoles supraventriculares; C) entre el sistema de conducción normal y una vía anómala, por ejemplo el haz de Kent (macroentrada).

2. Que en una zona del circuito exista bloqueo unidireccional, de forma que el estímulo no puede atravesar esta zona.

3. Que la velocidad de conducción sea lenta ya que tiene que estar fuera del período refractario toda la parte del circuito.

Entre las arritmias que pueden obedecer a este mecanismo tenemos:

- taquicardias en el síndrome de Wolff-Parkinson-White (WPW)
- taquicardias ventriculares en postinfartados
- taquicardias paroxísticas auriculares
- fibrilación y flutter auriculares

Sistema nervioso autónomo y arritmias

El automatismo sinusal es más sensible a la influencia parasimpática; en cambio, la conducción A-V se muestra más sensible a la actividad del SNS y, consecuentemente, de las catecolaminas.

En el ventrículo, los efectos del sistema autónomo sobre la vulnerabilidad ventricular a la fibrilación ventricular son los siguientes:

- sistema parasimpático: aumento del umbral;
- sistema simpático: en efecto mediado por receptores α y β, reducción del umbral y por ello inductor de arritmias. Este resultado también se obtiene por disminución de la acción parasimpática.

En la génesis de arritmias ventriculares está implicado especialmente el sistema nervioso simpático que puede actuar en este sentido:

1. Por aumento del automatismo. El estímulo simpático aumenta la pendiente de la fase 4 del potencial de acción de las células autónomas, lo que puede ocasionar que, en células alteradas por isquemia u otro factor, se produzcan automatismos anormales.
2. Por activación de la actividad desencadenada (*triggered activity*), ya que el simpático facilita la aparición de post-potenciales precoces y tardíos.
3. Por reentrada. El simpático acorta el período refractario, aumentando su dispersión en los tejidos isquémicos.

En los casos de isquemia e infarto se produce denervación aferente y eferente neurovegetativa. Esta provoca falta de homogeneidad en las propiedades electrofisiológicas cardíacas, pudiendo ser más sensibles a la acción de las catecolaminas y, por ello, ser zona más vulnerable a las arritmias.

Efectos del estrés

En primer lugar se ha demostrado que el condicionamiento aversivo clásico e instrumental reduce la estabilidad eléctrica, incluso del corazón normal. Este

efecto depende del SNC ya que el bloqueo del sistema de acceso talámico o de la salida de córtex frontal al tronco cerebral anula el efecto arritmógeno de diversos tipos de estrés. Estudios animales han mostrado que la susceptibilidad a la fibrilación ventricular puede ser reforzada por la presencia de un estímulo aversivo condicionado y reducirse mediante la adaptación al ambiente aversivo.

Los factores psicológicos si bien pueden causar grados extremos de taquicardia o bradicardia, no tienen normalmente efectos deletéreos en el corazón normal. Sin embargo, en el corazón enfermo las consecuencias pueden ser otras: los factores emocionales pueden originar o incrementar las arritmias ventriculares, aumentando la frecuencia cardíaca y la isquemia, como sucede en la enfermedad coronaria. En los animales de experimentación el umbral de fibrilación ventricular disminuye en condiciones aversivas.

Un aspecto debatido ha sido hasta qué punto las alteraciones del ritmo son consecuencia de ajustes inespecíficos en la actividad autónoma que acompañan a determinados procesos psicológicos o estados emocionales o hasta qué punto podrían ser el resultado de una influencia cortical directa sobre los centros reguladores cardíacos. Se sabe que en diversas enfermedades del SNC se pueden producir alteraciones electrocardiográficas y arritmias cardíacas. Estudios de estimulación directa del hipotálamo y otras estructuras subcorticales han sugerido que el papel del SNC en la alteración del ritmo cardíaco se limita a una activación de las vías nerviosas autónomas. No obstante, algunos estudios han sugerido que estímulos corticales moderados pueden provocar arritmias en ausencia de activación autónoma general. Así, los trastornos del ritmo provocados por los estímulos naturales de una reacción de orientación, sugieren que el ritmo cardíaco puede ser modificado por acontecimientos corticales al margen del contexto emocional de ese momento.

Episodios únicos de estrés grave se manifiestan, fundamentalmente, por alteraciones de la bicapa lipídica de la membrana, de la bomba de sodio y potasio del sarcolema, de la bomba de calcio del sarcoplasma y por perturbaciones concurrentes limitadas de los sistemas de suministro de energía al corazón (glicólisis y creatincinasa). Estas alteraciones originan pequeñas lesiones miocárdicas focales y reducen la excitabilidad eléctrica del corazón: así aumenta la actividad ectópica y disminuye el umbral de fibrilación. En situaciones de estrés repetido este daño localizado sobre todo en el sistema de conducción, que representa una abundante inervación, se acumula causando perturbaciones aún mayores de la estabilidad eléctrica y arritmias graves. Paradójicamente, estas alteraciones reseñadas se presentan a pesar del incremento del flujo coronario que tiene lugar en situaciones de estrés grave; es decir, no tienen relación con una supuesta isquemia. La vulnerabilidad o, por el contrario la resistencia del corazón al estrés está ligada a los

sistemas limitadores de estrés como son el opioidérgico, gabaérgico, colinérgico, adenosinérgico y otros. La activación de estos sistemas por adaptación al estrés repetido o a otros factores evita lesiones graves del corazón en los casos de estrés severo. La disfunción de los mismos (bien genéticamente determinada o bien adquirida) predispone, pues, a arritmias graves y muerte repentina.

Cardiopatía isquémica, estrés y arritmias

Se sabe que en la evolución de la isquemia o del infarto de miocardio, el estrés puede precipitar arritmias importantes, incluyendo la fibrilación ventricular. Tavazzi, L et al. (1986) sometieron a 19 pacientes post-infartados a pruebas de estrés mental (test aritmético) mostrando una disminución del período refractario ventricular y taquicardia ventricular no sostenida en siete pacientes; los autores sugieren que el estrés mental puede inducir modificaciones electrofisiológicas cardíacas que pueden inducir la aparición de arritmias amenazantes para la vida. Un estudio con pacientes post-infartados sometidos a una experiencia de estrés psicológico bajo control electrocardiográfico (Holter) mostró que, durante el experimento, se producían e intensificaban arritmias ventriculares, tanto desde el punto de vista cuantitativo como cualitativo (Ochotny, R et al., 1989). El corazón que sufre isquemia aguda muestra, frecuentemente, inestabilidad eléctrica. En estas circunstancias los efectos inotrópicos, cronotrópicos y presores de las catecolaminas pueden aumentar las exigencias de oxígeno por parte del miocardio y, por ello, son potencialmente arritmogénicos (el SNS puede influir sobre el ritmo cardíaco alterando el equilibrio entre el suministro de oxígeno miocárdico y la demanda). James PR et al. (2000), que estudiaron en un grupo de pacientes coronarios documentados angiográficamente los efectos de pruebas de estrés psicológico (test cognitivos cronometrados) sobre la dispersión de QT, JT y QRS, pusieron de manifiesto en la mayoría de los pacientes con enfermedad de las arterias coronarias (14 de 17) una marcada dispersión de QT, reflejo de la dispersión de JT, sugiriendo que en los enfermos coronarios, el estrés puede inducir cambios en la dispersión de la repolarización a través de cambios en la duración del potencial de acción inducidos por la isquemia. Se han reconocido dos patrones comunes en la iniciación de arritmias mortales en pacientes con cardiopatía isquémica: taquiarritmia ventricular desencadenada por isquemia miocárdica aguda en pacientes con o sin cicatriz previa y taquiarritmia ventricular relacionada generalmente con cicatrices de infartos anteriores pero sin isquemia miocárdica activa o cuando menos clínicamente manifiesta.

La provocación de estados emocionales como la ira han mostrado que pueden reducir el umbral del período vulnerable entre un 40% y un 50%; dado que tras la interrupción de la ira, y durante un período que oscila entre uno y tres minutos,

existe una importante anomalía de la perfusión miocárdica, es fácil suponer la importancia del período post-estrés por el peligro que supone dicha alteración.

Factores que pueden modular la acción pro-arrítmica del estrés

Los estresores psicológicos pueden inducir cambios en el control autónomo de la actividad eléctrica del corazón, con predominio simpático o parasimpático, en relación con la naturaleza del estresor; así, en un estudio con ratas sometidas a un estresor social (derrota) y otro no social (refrenamiento), se puso de manifiesto, al analizar la incidencia de arritmias, la variabilidad del intervalo R-R y los niveles de catecolaminas en plasma, que el estresor social produjo una mayor incidencia de arritmias (principalmente latidos ventriculares prematuros), una mayor reducción y una menor variabilidad del intervalo promedio R-R, así como una mayor elevación de catecolaminas que el estresor no social; es decir, el estresor social originó una mayor activación simpática, lo que supone un riesgo mayor de arritmias ventriculares (Sgoifo, A et al., 1997). Otro estudio de los mismos autores con ratas Wistar y ratas salvajes, que se suponía diferían en la sensibilidad autonómica al estrés, puso de manifiesto que al ser sometidas a una experiencia de estrés social (derrota), en las ratas salvajes el incremento de todos los parámetros estudiados (variabilidad del intervalo RR –medida indirecta del equilibrio simpato-vagal–; cambio en el intervalo medio de R-R, noradrenalina en plasma) era mayor, presentando, asimismo, mayor incidencia de arritmias (extrasístoles ventriculares). Es decir, estos datos indican una mayor elevación y sensibilidad del tono simpático y un menor antagonismo parasimpático en lasa ratas salvajes como respuesta a la activación inducida por estrés. Los autores sugieren que este modelo experimental puede ser muy valioso para estudiar los mecanismos responsables de la susceptibilidad a las arritmias de sujetos sanos expuestos a situaciones estresantes (Sgoifo, A et al., 1998). En resumen, los estudios experimentales sugieren que la incidencia de arritmias bajo condiciones de estrés puede depender, entre otros factores, de la susceptibilidad individual desde el punto de vista neurovegetativo y del tipo de estresor.

Fácilmente se puede comprender, pues, que los efectos del estrés en el desencadenamiento de arritmias es mediado, fundamentalmente, por el sistema nervioso simpático. Todos los mecanismos electrofisiológicos de las arritmias son sensibles a las influencias del sistema nervioso autónomo en especial a la rama adrenérgica.

Los niveles circulantes de catecolaminas parecen jugar un papel menor como desencadenantes de arritmias cardíacas por estrés según se desprende de un estudio de Insulander, P et al. (2003). Los autores evaluaron a 10 voluntarios sanos desde el

punto de vista electrofisiológico y hemodinámico durante un test de estrés mental de laboratorio (prueba de *Stroop* palabra-color) y tras la infusión de epinefrina. El estrés mental produjo efectos significativos sobre las caracteresticas electrofisiológicas del corazón con acortamiento de todas las variables determinas a excepción de las auriculares, con efectos más marcados en los nódulos sinusal y auriculoventricular. Los efectos sobre el miocardio ventricular derecho y el sistema de His-Purkinje fueron menos pronunciados. Durante la infusión de epinefrina, los correspondientes efectos solo se pudieron reproducir a niveles plasmáticos muy altos.

Diferencias de género en los efectos electrofisiológicos del estrés mental

Existen cada vez más evidencias de la existencia de diferencias electrofisiológicas y electrocardiográficas entre hombres y mujeres, lo que puede explicar, asimismo, diferencias en el tipo y severidad de diversas arritmias. Las mujeres presentan mayor frecuencia cardíaca en reposo que el hombre junto con un intervalo QT corregido más largo y un menor tiempo de recuperación del nódulo sinusal. (La mayor predisposición en mujeres se explica porque poseen una respuesta más intensa a las drogas que bloquean los canales I_{KR}. Los estrógenos facilitan la bradicardia que induce a prolongación del intervalo Q-T y, al contrario, los andrógenos acortan el intervalo QT). Arritmias como la taquicardia AV por reentrada nodal, la taquicardia en *torsade de pointes* inducidas por drogas y el síndrome de QT largo sintomático son más frecuentes en las mujeres. Por el contrario, la fibrilación auricular y la muerte súbita cardíaca tienen mayor incidencia en los hombres. Es posible que las diferencias en la presentación de arritmias entre hombres y mujeres estriben en la diferente modulación de la repolarización del miocardio por las hormonas sexuales.

Tse, HF et al. (2001) muestran que la estimulación auricular induce una respuesta electrofisiológica auricular dependiente del sexo: menor reducción del período refractario efectivo en mujeres que en hombres, en efecto probablemente mediado por los efectos de los estrógenos en las propiedades electrofisiológicas de la aurícula. Liu, S et al. (2001), que estudiaron 96 pacientes de ambos sexos y afectados de diferentes tipos de arritmias, ponen de manifiesto diferencias relacionadas con el sexo en las propiedades de conducción del sistema AV. También estudios con ratones han evidenciado que los estrógenos prolongan la conducción en el nódulo AV y el período refractario efectivo en el ventrículo derecho (Saba, S et al. 2002).

Estas diferencias de género también se han puesto de manifiesto con el estrés mental. Insulander, P & Vallin, H (2005) sometieron a 23 voluntarios sanos (once del sexo masculino y doce del femenino) a un estudio electrofisiológico y hemodinámico durante la realización de un test de conflicto palabra/color o prueba

de *Stroop*. Durante su desarrollo los varones mostraron mayor acortamiento de los intervalos QT y JT, mientras que las mujeres mostraron menor refractariedad en el tejido auricular y en el nódulo AV. Es decir, el estrés mental produce en las mujeres un efecto marcado en los nódulos sinusal y AV, mientras que en los hombres tiene un efecto más pronunciado en las propiedades electrofisiológicas ventriculares. Estas diferencias pueden explicar en parte por qué determinadas arritmias ocurren más a menudo en mujeres que en hombres.

Alteraciones del ritmo en relación con el estrés

1. A nivel auricular

Las arritmias a considerar son las extrasístoles auriculares, que pueden originar taquicardia paroxística auricular, fibrilación y flutter auriculares.

1. A. Fibrilación auricular

La fibrilación auricular es una arritmia que se puede presentar en casi todas las cardiopatías aunque las más frecuentes sean la valvulopatía mitral, la cardiopatía aterosclerótica, la cardiopatía hipertensiva y el hipertiroidismo. La fibrilación auricular paroxística, en pacientes con o sin cardiopatía, que representa, aproximadamente, una cuarta parte de los casos de fibrilación auricular, y en que existen crisis paroxísticas recurrentes, pueden tener dos orígenes mediados por el sistema nervioso neurovegetativo: a) de origen vagal, por lo que la crisis se inicia ante un ritmo cardíaco más lento, tras una fase de reposo o por la noche; b) de origen simpático, en que la crisis aparece coincidiendo con una taquicardia, por el día, durante un ejercicio físico intenso o por emociones fuertes; suele confluir con la taquicardia auricular. La fibrilación auricular obedece a un mecanismo de reentrada y suele estar precedida de extrasístoles auriculares precoces. Hansson, A et al. (2004) informan de que de 100 pacientes hospitalizados que sufrían fibrilación auricular paroxística, el estrés psíquico fue el factor desencadenante de la arritmia más comúnmente reconocido (54%), seguido del ejercicio físico (42%), el cansancio (41%) y, con menor incidencia, el alcohol (34%), el café (25%) y las infecciones (22%).

1.B. Flutter auricular

También es originado por un mecanismo de reentrada y en ocasiones alterna con la fibrilación originando un fibrilo-flutter.

1.C. Taquicardias auriculares

Pueden ser debidas a reentrada (sinoauricular o reentrada intraauricular) o aumento del automatismo.

2. A nivel de la unión A-V

Hay que tener en cuenta las taquicardias de la unión producidas por un extrasístole, ya sea auricular o ventricular, en que el estrés juega algún papel. Las taquicardias de la unión pueden ser por reentrada intranodal y circulares, por reentrada en que existe una vía accesoria (haz de Kent) como parte integrante del circuito. Fenici, R et al. (1996), en un estudio con 40 pacientes con síndrome de WPW, ponen de manifiesto que una prueba de estrés mental tenía efecto proarrítmico (fibrilación auricular entre otras) únicamente en sujetos con determinados rasgos de personalidad (ausencia de integración de la agresividad) o una deficiente capacidad de *coping,* lo que, en opinión de los autores, es importante tener en cuenta para evaluar los rasgos individuales de personalidad y el estilo de *coping* para evitar el desarrollo de arritmias peligrosas en pacientes con WPW especialmente ligados al deporte o en ocupaciones que implican fuerte carga emocional.

3. A nivel ventricular

Con independencia de las extrasístoles ventriculares, el sistema catecolaminérgico puede tener alguna influencia sobre el desencadenamiento de otras arritmias, como:

3. A. *Taquicardias ventriculares* del tipo *torsades des pointes* (o taquicardia helicoidal) del síndrome QT largo congénito. La taquicardia helicoidal es una taquicardia ventricular polimórfica (es decir, con complejos QRS de diferente forma dentro de la misma taquicardia). Se atribuye a un mecanismo de reentrada desencadenado por la mayor dispersión de los períodos refractarios; es decir, el alargamiento del potencial de acción de algunas células es más pronunciado que el de otras, lo que produce una dispersión de la repolarización que conduce a arritmias reentrantes que pueden provocar síncope y muerte súbita. Cursa, desde el punto de vista clínico, con una frecuencia cardíaca muy alta, lo que provoca disminución del volumen minuto y, en consecuencia, crisis sincopales. Desde el punto de vista electrocardiográfico, se caracteriza por salvas generalmente cortas, autolimitadas, de ritmo ventricular rápido con cambios progresivos y repetidos de la polaridad del QRS.

El *síndrome de QT largo* se caracteriza por una alteración de la repolarización ventricular que se manifiesta en el ECG por la prolongación del intervalo QT (Qtc >440 mseg) y, en el aspecto clínico, por una predisposición a síncopes y arritmias ventriculares malignas. Puede ser primario (idiopático) o secundario. (*El intervalo QT del ECG representa un índice aproximado de la duración del potencial de acción. Un intervalo QT largo deriva del registro de potenciales de acción ventriculares de larga duración).*

La forma idiopática se considera como enfermedad hereditaria, con dos formas clínicas, en relación con la existencia o ausencia de sordera. (*Las dos formas descritas hasta el momento de síndromes de QT largo hereditario son: 1. Síndrome de Romano-Ward, el más común, que parece ser trasmitido en forma autosómica dominante; se caracteriza por un QT prolongado y un complejo sintomático de síncope, muerte súbita y, en algunos casos, convulsiones. 2. Síndrome de Jervell y Lange-Nielsen es una forma hereditaria relativamente rara que se transmite en forma autosómica recesiva, tiene las mismas características clínicas si bien cursa, además, con sordera neurosensorial. Estos síndromes se asocian con mutaciones en los genes de los canales de potasio o de sodio del miocardio).*

La forma secundaria suele ser inducida por fármacos (antiarrítmicos, antidepresivos tricíclicos), alteraciones metabólicas, enfermedad miocárdica o afecciones cerebrovasculares. Dos diferencias importantes entre la forma adquirida y congénita de este síndrome vienen dadas por la diferente respuesta al sistema simpático y a los agonistas/antagonistas β-adrenérgicos.

En el síndrome de QT largo idiopático, la taquicardia ventricular aparece generalmente durante situaciones de estrés físico o emocional y es exacerbada o bloqueada por los agonistas β y antagonistas β-adrenérgicos, respectivamente. Esta forma idiopática representa un ejemplo único de muerte cardíaca súbita relacionada con el estrés. En el síndrome de QT largo secundario, la taquicardia ventricular es precipitada por ciclos o pausas ventriculares largas no mostrando relación, por regla general, con el esfuerzo físico o el estrés emocional. Las manifestaciones clínicas de este síndrome incluyen: a) episodios de síncope o presíncope desencadenados por ansiedad, miedo, dolor, ejercicio físico o ruidos bruscos e intensos; b) palpitaciones, manifestación de taquicardia helicoidal o fibrilación ventricular; y d) muerte súbita, que puede suceder con el primer episodio sincopal aunque lo más común es que existan previamente episodios de síncope repetidos. El sistema nervioso simpático juega un importante papel en la génesis de las arritmias ventriculares malignas del síndrome de QT largo. Factores implicados en el desencadenamiento y/o mantenimiento de las taquicardias ventriculares de tipo helicoidal son: post-potenciales ventriculares

precoces, *triggered activity* y la dispersión aumentada de la repolarización ventricular (favorecido por la prolongación de la repolarización).

Existe la posibilidad de que el estrés emocional pueda inducir un alargamiento del intervalo QT en personas normales. Un estudio con un grupo de 17 hombres y mujeres mostró que una discusión de carácter estresante inducía, en la mayoría, una reacción de ira y resentimiento asociada con un acortamiento del intervalo QT; pero, en dos de ellos, que experimentaron sensación de abatimiento y agobio, se registró un intervalo QT alargado (Huang, MH et al., 1989). Merz, NB & Pardo, Y (2000) refieren el caso de un médico que estando sometido a un registro Holter por presentar palpitaciones, tuvo un brusco despertar manifestando que había fallecido su cuñado. El ECG mostró una taquicardia sinusal y una marcada prolongación del intervalo QT.

Un raro síndrome que hay que incluir dentro del apartado de las arritmias cardíacas congénitas, como las que integran el síndrome del QT prolongado, es el *Síndrome de Brugada*, descrito por primera vez en el año 1992 en pacientes que experimentaban muerte súbita con fibrilación ventricular. Constituye una de las principales causas de muerte súbita en adultos jóvenes. Consiste en un trastorno electrofisiológico de carácter familiar cuyo origen radica en una mutación genética que se expresa como una disminución de la densidad o una alteración de la conductancia de los canales de sodio en el miocardio. (Hasta el momento hay descritas tres mutaciones distintas en el cromosoma 3). La existencia de canales de sodio alterados provocaría trastornos de conducción y períodos refractarios ventriculares heterogéneos, que serían los causantes de las arritmias y que también explicarían la repolarización prematura de algunas regiones epicárdicas del ventrículo derecho que se manifiesta en el ECG por elevación del segmento ST en precordiales derechas. Desde el punto de vista electrocardiográfico se caracteriza por bloqueo incompleto de rama derecha y elevación persistente del segmento ST de V1 a V3, aunque en algunos pacientes se pueden normalizar transitoriamente estas alteraciones, espontáneamente o por estimulación β-adrenérgica. Los episodios arrítmicos suelen ocurrir en reposo o durante el descanso nocturno y como mecanismos desencadenantes de las arritmias ventriculares se han descrito la bradicardia nocturna, la ingestión de alcohol y **el estrés**.

3. B. Arritmias en procesos diversos. En determinadas afecciones como miocardiopatía dilatada, prolapso valvular mitral, displasia arritmógena del ventrículo derecho y en la insuficiencia coronaria pueden producirse arritmias ventriculares por acción catecolaminérgica.

3. C. *Muerte súbita*. la causa de la mayoría de los fallecimientos por muerte súbita suele ser una taquicardia ventricular monomórfica que degenera en

fibrilación ventricular (FV). Se consideran elementos fundamentales para este proceso los siguientes:

- Sustrato arritmógeno, que es un tejido con propiedades electrofisiológicas anómalas donde se pueden generar y mantener fenómenos de reentrada. Este sustrato puede tener carácter permanente como sucede en la fase crónica postinfarto de miocardio, o bien carácter transitorio, como sucede en el infarto agudo de miocardio.

- Factores desencadenantes que inician la reentrada: impulsos ventriculares prematuros aislados, salvas cortas de taquicardia ventricular o episodios de isquemia por espasmo coronario, oclusión coronaria aguda, placas coronarias que pueden provocar embolismos coronarios periféricos o isquemia en el ejercicio.

TABLA 14D.I. CAUSAS DE MUERTE SÚBITA

A) Cardiopatía estructural
- Cardiopatía isquémica
- Miocardiopatía hipertrófica
- Miocardiopatía dilatada
- Cardiopatías valvulares
- Cardiopatías congénitas
- Miocarditis aguda
- Tumores cardiacos
- Displasia arritmogénica del ventrículo derecho
- Enfermedades sistémicas:
  - Sarcoidosis
  - Amiloidosis
- Otras

B) Corazón estructuralmente sano
- Síndrome de Wolff-Parkinson-White
- Síndrome de QT largo congénito
- Síndrome de QT largo adquirido
- Síndrome de Brugada
- *Conmotio cordis*
- Taquicardia helicoidal (QT largo adquirido, secundaria a bradicardia)

En estos acontecimientos puede estar implicado el sistema nervioso autónomo, especialmente como factor inductor de isquemia miocárdica transitoria. En un estudio con 18 pacientes que presentaban taquicardia ventricular y fueron

sometidos a una prueba de estrés mental se observó que cuando la noradrenalina (NA) se incrementaba más del 50%, todos los pacientes mostraban alguna alteración en la taquicardia ventricular: bien de la longitud del ciclo, bien de la terminación de la arritmia. Los autores sugieren, pues, que el estrés mental puede ocasionar muerte súbita a través de la facilitación de arritmias ventriculares fatales (Lampert, R et al., 2000).

Aunque actualmente ha disminuido el riesgo de muerte súbita a largo plazo en los pacientes que han sufrido un IAM, gracias al avance en las medidas terapéuticas, sigue siendo elevado en algunos subgrupos de pacientes. La identificación de estos pacientes se hace, pues, necesaria; para ello disponemos de una serie de pruebas *invasivas* y *no invasivas* que son de utilidad como predictores de muerte súbita. Entre las *no invasivas* tenemos: la determinación de la función ventricular por ecocardiograma o ventriculografía con contraste o radioisótopos, la monitorización Holter, la variabilidad de la frecuencia cardíaca, la sensibilidad barorrefleja y el ECG con señal promediada. La técnica *invasiva* por excelencia es el estudio electrofisiológico consistente en la estimulación del tejido miocárdico con catéter-electrodo introducido percutáneamente. De acuerdo con los datos suministrados por estas técnicas se consideran predictores de muerte súbita:

a) una fracción de eyección ventricular izquierda menor de 0,40,

b) extrasístoles ventriculares frecuentes en la monitorización Holter,

c) potenciales tardíos en el ECG con señal promediada,

d) reducción de la variabilidad de la frecuencia cardíaca,

e) sensibilidad barorrefleja anormal,

d) taquicardias ventriculares monomórficas sostenidas inducibles durante estudios electrofisiológicos.

Los pacientes que han sufrido un IAM tienen riesgo de muerte súbita a largo plazo sobre todo por taquiarritmias ventriculares y, aunque la isquemia aislada puede ser el origen de arritmias ventriculares, en general, se requiere un sustrato anatómico secundario al IAM previo que está constituido por células miocárdicas lesionadas con propiedades electrofisiológicas anormales, con áreas de cicatrización que generan zonas de conducción lenta. Sobre dicho sustrato actúan factores desencadenantes y moduladores que favorecen la aparición de arritmias. En pacientes sin cardiopatía isquémica o miocardiopatía

subyacente, las taquicardias ventriculares polimórficas y las *torsades de pointes* causadas por una variedad de anormalidades cardíacas genéticas o adquiridas, tales como el síndrome de QT largo adquirido, anormalidades en los canales iónicos o hipertrofia ventricular izquierda, contribuyen al inicio de la arritmia grave. En algunos casos, como ocurre en el síndrome de WPW, una fibrilación auricular puede generar una frecuencia ventricular alta que culmine en paro cardíaco.

Diversos estudios realizados con animales y con humanos muestran una relación entre estrés psicológico y muerte súbita.

La respuesta al estrés psicosocial en sujetos vulnerables parece ser el resultado de influencias cerebrales corticales deletéreas en el control autonómico del corazón que le hace más vulnerable a la FV inducida por isquemia. Estudios en cerdos (animal que es conocido por su susceptibilidad a la muerte súbita como resultado del estrés medioambiental) han demostrado que influencias cerebrales corticales sobre centros autonómicos, juegan un papel central en la vulnerabilidad a la FV después de la oclusión coronaria. Así, en un estudio realizado con estos animales (Carpeggiani, C et al., 1991), se constató que al ser sometidos a una situación de estrés psicológico (consistente en mostrarles alimento, después de un período de ayunas, y aplicarles refrenamiento durante tres minutos) no se registraban fenómenos isquémicos o de arritmia en el corazón normal, aun cuando existiera vasoconstricción coronaria; pero cuando se provocaba una oclusión de la arteria coronaria descendente anterior y se sometía a los animales a la prueba de estrés, en todos los animales bajo estas circunstancias se desencadenaba una FV en menos de dos minutos. La oclusión coronaria aislada y con carácter transitorio, pese a producir una isquemia marcada, no originaba arritmias ventriculares con riesgo para la vida. En este modelo, la incidencia de FV puede ser disminuida por adaptación psicológica del animal a su ambiente, por bloqueo criogénico de las vías corticales frontales hacia el tallo cerebral y por la administración de propanonol. En perros a los que se impide el acceso a la comida, con la consecuente reacción de agresividad, se produce una disminución del umbral de FV hasta en un 50%. La administración a dichos animales de precursores de la serotonina (L-triptófano o 5-OH-triptófano) junto a IMAO aumenta la estabilidad eléctrica del miocardio y, por consiguiente, disminuye la vulnerabilidad a la FV (Rabinowitz, SH et al., 1978). Este efecto es el resultado de la disminución del tono simpático en el corazón. Así mismo, el refuerzo de la neurotransmisión setononinérgica puede reducir significativamente la vulnerabilidad a la FV durante la oclusión de la arteria coronaria. En ratas Wistar macho, un estrés agudo de inmovilización de treinta minutos induce la expresión de genes inmediatos tempranos (c-jun y c-fos, que indican activación celular) en el miocardio y fibras musculares lisas de las

arterias coronarias, lo que supone una evidencia histológica de la activación por estrés de las células que juegan un papel en la fisiopatología de la isquemia cardíaca y la muerte súbita cardíaca. (Ueyama, T et al., 1996). Finalmente, estudios con hámsters afectados de miocardiopatía han mostrado que la aplicación de estrés de frío-inmovilización produce la muerte, durante o después del mismo, de una proporción elevada de los animales, efecto que se previene con la administración previa de propanonol.

Con objeto de identificar los mecanismos cerebrales por los que el estrés puede inducir arritmia cardíaca a través del impulso simpático eferente, Critchley, HD et al. (2005) estudiaron a 10 pacientes en los que analizaron la actividad cerebral mediante técnicas de PET, que informa del flujo sanguíneo cerebral regional, y el estado proarrítmico cardíado mediante ECG en respuesta a pruebas de estrés mental y físico. Se observó una asimetría en la actividad cerebral, en el mesencéfalo, con lateralización a la derecha y anormalidades proarrítmicas de la repolarización cardíaca. Ambos parámetros mostraron una fuerte relación positiva. Los autores sostienen que esta asociación proporciona un soporte empírico para la relación muerte súbita-estrés. La asimetría del impulso central autonómico llevaría a un desequilibrio de la actividad de los nervios simpáticos cardíacos derecho e izquierdo, lo que a su vez se traduciría por la ruptura de la homogeneidad electrofisiológica de la repolarización ventricular. (Se sabe que la vulnerabilidad a las arritmias puede estar influenciada por dos circunstancias: variación dinámica de la repolarización y un estado de heterogeneidad de la repolarización). Stilli, D et al. (2004) estudiaron en ratas el papel arritmogénico de la heterogeneidad de la duración del potencial de acción poniendo de manifiesto que los animales sometidos a estrés social agudo presentaron mayores valores de heterogeneidad de la duración del potencial de acción, llegando a la conclusión de que, aunque en el corazón normal dicho factor no es en sí mismo arritmogénico, sí puede predisponer al desarrollo de arritmias ventriculares bajo ciertas situaciones como es la activación autonómica.

Investigaciones llevadas a cabo en humanos han determinado que los factores psicosociales generadores de estrés pueden conducir a arritmias ventriculares y muerte súbita cardíaca. En este sentido hay que significar los estudios que analizan el impacto en la incidencia de muerte súbita cardíaca (MSC) de catástrofes naturales como los terremotos que implican un estrés emocional importante:

1. Terremoto de Tesalónica (Grecia) en 1978: durante los dos días que duró el terremoto (19 y 20 de junio, con una intensidad de 5,2 y 6,4 de la escala de Richter, respectivamente) y el siguiente, la mortalidad tanto cardíaca como de otras causas aumentó significativamente. El riesgo relativo estimado fue de 3

para la enfermedad cardíaca aterosclerótica y de 1,6 para otras enfermedades (Katsouyanni, K et al.; 1986).

2. Terremoto de Atenas de 1981. Los días del terremoto se registró un mayor número de fallecimientos por causa cardíaca que en el mismo período de tiempo de los años anterior y posterior al seísmo. El incremento de mortalidad, que fue más evidente en los casos con cardiopatía aterosclerótica subyacente, tuvo un crecimiento paulatino durante los tres días posteriores al terremoto (Trichopoulos, D et al., 1983).

3. Terremoto de Newcastle (Australia) en diciembre de 1989 con una intensidad de 5,6 en la escala de Richter. El número de muertes por causa cardíaca aumentó significativamente el día del terremoto y los tres días posteriores, pero no se evidenció riesgo incrementado durante los cuatro meses siguientes (Dobson, AJ et al., 1991).

4. Terremoto de Los Angeles en 1994, con una intensidad de 6,7 en la escala de Richter. Los autores del estudio (Leor, J et al., 1996) revisaron los registros de muerte súbita cardíaca la semana antes del terremoto, el día del terremoto, seis días después y en un período de control correspondiente a los tres años anteriores. Partiendo de un promedio diario de 4,6 MSC en la semana precedente, se elevó a veinticuatro el día del terremoto. Durante los seis días posteriores al seísmo, el número de fallecimientos disminuyó a los valores basales. Asimismo, este terremoto supuso un incremento del 35% en el número de ingresos por IAM en las unidades coronarias (Leor, J & Kloner, RA., 1996).

5. Terremoto de Hanshin-Awaji (Japón) ocurrido en 1995. Kario, K y Ohashi, T (1997) investigaron en la región de Tsuna, epicentro del seísmo, en la que un 31% del total de 64.000 residentes tenían una edad igual o superior a los 60 años, la incidencia de muerte súbita cardíaca por IAM. El número de pacientes con IAM aumentó en aproximadamente 3,5 veces en las cuatro semanas posteriores al seísmo en algunos distritos (Suzuki, S et., 1997). En el período comprendido entre el día del terremoto (17 de enero) y el 30 de abril el número total de muertes por enfermedad coronaria fue de cuarenta y cinco, significativamente más alto que el del mismo período del año anterior (31 muertes). La media de edad de los pacientes fue de 72,5 +/– 2,8 años y la proporción de mujeres afectadas fue significativamente mayor que en años anteriores. Como mecanismo subyacente fue implicada una alteración reológica asociada con el incremento de la presión arterial, de la viscosidad sanguínea debida a la hemoconcentración y del nivel de fibrinógeno. Estas alteraciones, a su vez, darían lugar a una disfunción endotelial prolongada puesta de manifiesto por los niveles elevados del factor de von Willebrand, del activador tisular del

plasminógeno y del complejo inhibidor de la plasmina y un acelerado *turnover* de la fibrina como resultado de niveles altos de D-dímero hasta 4-6 meses después del seísmo (Kario, K et al., 2003). El aumento de estos parámetros causados por estrés mental y físico podría originar una trombosis en las arterias coronarias de las personas de más edad después del terremoto (Matsuo T et al., 1998).

6. Parati, G et al. (2001) tuvieron la ocasión de estudiar los efectos sobre la presión arterial (PA) y la frecuencia cardíaca (Fc) del terremoto que afectó el centro de Italia en marzo de 1998. En un paciente que estaba siendo sometido a estudio de monitorización ambulatoria de la PA se pudo constatar que durante el seísmo la PA sistólica y diastólica se elevó a 150 mm Hg y 122 mm Hg, respectivamente y la Fc a 150 l.p.m. Al cabo de una hora de haber finalizado el temblor de tierra la PA volvió al nivel normal si bien durante las siguientes seis horas mostró una pronunciada variabilidad. Los autores concluyen que el incremento combinado de PA y Fc por la activación del SNS, puede representar un importante mecanismo fisiopatológico para el aumento de los eventos cardiovasculares durante un terremoto.

La duración de los efectos cardiovasculares producidos por los terremotos no es uniforme. Así, en los terremotos de Atenas, de Australia y de los Angeles, el incremento de muertes se limitó a unos días; incluso en el de los Ángeles, la proporción de fallecimientos descendió por debajo de los niveles basales pasados esos días. Sin embargo, en el seísmo de Hanshin-Awaji el aumento de muertes cardiovasculares persistió durante por lo menos cuatro semanas (alrededor de 3,5 veces), especialmente en mujeres. Esta diferencia habría que achacarla a las características de la población objeto de estudio y/o a la duración del agente estresor. En el terremoto de Newcastle sólo se investigaron los fallecimientos en adultos de 70 años o menos, mientras que en el de Hanshin-Awaji más del 30% superaban los 60 años y más del 90% que murieron de eventos cardiovasculares después del terremoto tenía 70 años o más; además el estudio quedó circunscrito al área más dañada.

Como factores implicados en la muerte súbita cardíaca inducida por un desastre natural hay que considerar, en primer, lugar al sistema nervioso simpático que a través de la secreción de catecolaminas originaría vasoconstricción, agregación plaquetaria y cambios reológicos sanguíneos que actuando sobre el sistema de conducción, el tejido miocárdico y las arterias coronarias podrían ser responsables de arritmias malignas debido a la inestabilidad eléctrica generada, a insuficiencia cardíaca por disfunción ventricular izquierda y a trombosis obstructiva por inestabilidad de la placa. (Figura 14D.3).

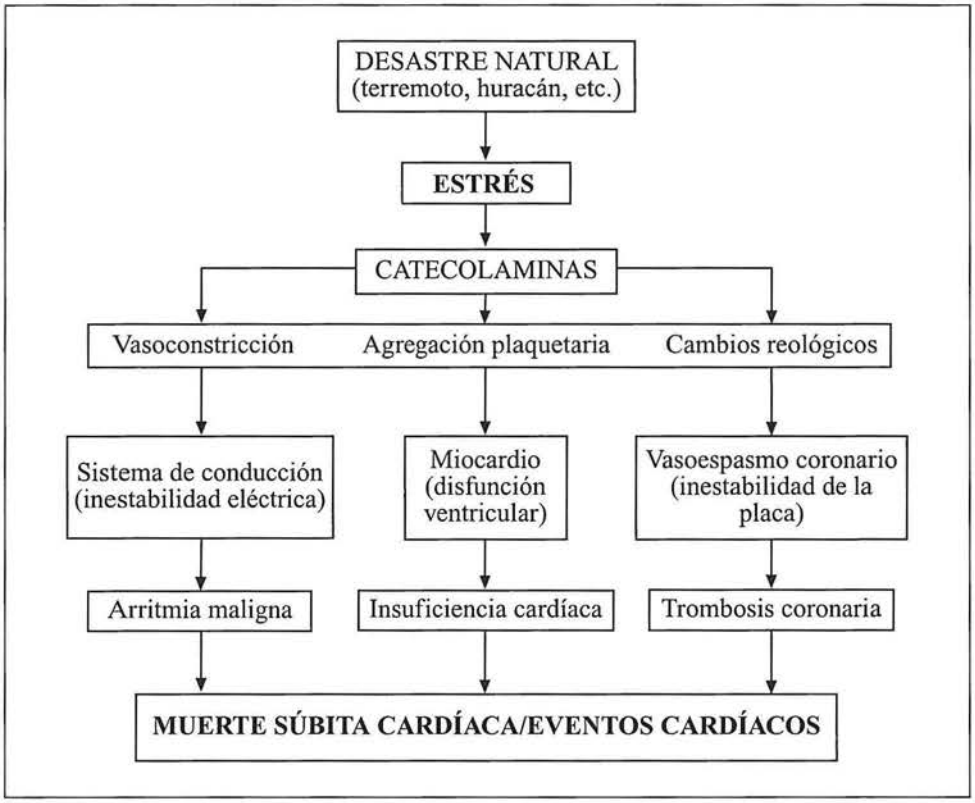


FIGURA 14D.3. (Modificado de Kurita, A et al., 2001)

Otras emociones fuertes, como el miedo, pueden producir muerte súbita. En animales de experimentación, situaciones de miedo pueden provocar inestabilidad eléctrica y fibrilación ventricular. En un interesante estudio llevado a cabo por Phillips, DP et al. (2001) se analiza la influencia del estrés emocional en el desencadenamiento de muerte súbita. Los autores se basaron en una vieja superstición china y japonesa según la cual las palabras *muerte* y *cuatro* se pronuncian de forma muy parecida en japonés y en dos idiomas hablados en China: mandarín y cantonés. Por ello, originan aprensión en mucha gente de ambos países, que eluden su uso en la numeración de edificios, teléfonos, etc., e incluso les induce a no viajar los días cuatro de cada mes o vivir en un cuarto piso, etc. (se trata de una superstición similar al número 13 de los países occidentales). Analizando las muertes ocurridas en Estados Unidos en el período comprendido entre 1973 y 1998, comprobaron que el número de fallecimientos por causa cardíaca aumentaba, en la población china y japonesa, un 13% el día 4 de cada mes. Haciendo las oportunas correcciones para descartar otras posibles

causas que pudieran influir en dicho fenómeno, como cambios en la dieta, aumento del consumo de alcohol, drogas o ejercicio, no encontraron causa justificable para el indicado aumento en el número de fallecimientos. Los autores sugieren que sus resultados suponen un nexo de unión entre estrés psicológico y muerte cardíaca.

También situaciones emocionales como el mal humor han sido relacionadas con el desencadenamiento de arritmia ventricular. Lampert, R et al. (2002) llevaron a cabo un estudio de seguimiento a tres años con 240 pacientes que tenían implantado un desfibrilador automático implantable para evaluar los eventos o emociones que preceden a la taquicardia o fibrilación ventricular determinados por las descargas necesarias para controlar la arritmia. Los pacientes fueron registrando en un diario los estados de humor y todas sus actividades así como el ejercicio físico habitual. Del total de pacientes investigados, 42 pacientes (un 78% de los cuales tenían enfermedad coronaria) registraron un total de 107 arritmias ventriculares que precisaron de descarga para restaurar el ritmo normal. En los quince minutos anteriores a la descarga y en un 15% de los casos *versus* 3% en el período de control se registró una situación (discusión, participación en un juegos de azar, conducir, escuchar malas noticias) que provocó enfado o mal humor. Por el contrario, la ansiedad, la tristeza, el desafío o la sensación de control no afectaron al riesgo de arritmia.

En un estudio prospectivo con 125 pacientes post-infartados se estudió la relación entre estrés psicológico y ectopia ventricular. Los pacientes se agruparon según la incidencia (n = 59) o no (n = 65) de arritmia ventricular, realizándose el seguimiento durante un año; se encontró una relación directa entre tensión auto-informada e incidencia de latidos ectópicos, lo que sugiere la importancia de los factores psicosociales en la presentación de arritmias en post-infartados y, probablemente, de muerte súbita (Follick, MJ et al., 1988). Hofmann, B et al., (1999) estudiaron a tres pacientes varones de edades comprendidas entre 60-68 años, que contaban con un dispositivo de cardioversión-desfibrilación, gracias al cual habían controlado con éxito crisis de taquicardia ventricular. Este dispositivo permite documentar con exactitud los episodios de arritmia y el momento de su inicio, con lo que se puede diferenciar el tipo de arritmia así como las circunstancias que rodean la misma. En los tres casos se pudo comprobar que las crisis de taquiarritmia estaban en relación con situaciones estresantes (hablar en público, anticipación cognitiva de un resultado desfavorable...). Los autores de un estudio retrospectivo realizado con 117 pacientes que fueron recuperados tras haber sufrido una FV (Lown, B et al., 1980), encuentran la concurrencia de tres factores como desencadenantes de la arritmia ventricular: 1) Inestabilidad eléctrica del corazón condicionada por la existencia de una cardiopatía isquémica. 2) Un estado psicológico designado

como "atrapamiento sin salida" (que indica la ausencia de perspectivas positivas en la vida). 3) Un conflicto emocional seguido de una respuesta de ira. La viudedad, sobre todo en hombres, y la jubilación se han encontrado asimismo asociadas con muerte súbita cardíaca. Otro autores (Brackett, ChD et al., 1988), basándose en los datos procedentes de un estudio prospectivo (Proyecto de Prevención Coronaria Recurrente), iniciado San Francisco en 1978, con un seguimiento de cuatro años y medio y una muestra total de 1.012 pacientes postinfartados, muestran que los factores predominantemente psicosociales (como el patrón de conducta tipo A o un estado socioeconómico bajo) eran predictores de muerte súbita cardíaca, mientras que para la muerte cardíaca no súbita y las recurrencias no fatales de infarto, los predictores eran esencialmente biológicos (como, por ejemplo, la severidad de la angina). El patrón de tipo A mostró ser un predictor independiente de muerte cardíaca súbita en esta población.

Estrés psicológico y FV en personas con corazón normal

Como hemos visto anteriormente, el estrés emocional es un factor desencadenante de muerte súbita en el contexto de la enfermedad coronaria. Pero su papel en pacientes con corazón aparentemente normal no es bien conocido. Con objeto de determinar el papel del estrés psicosocial como precipitante de parada cardíaca en sujetos sin aparente afección cardíaca (fibrilación ventricular idiopática, FVI), Lane, RD et al. (2005) entrevistaron a 25 personas (12 hombres y 13 mujeres) que sobrevivieron a una FVI y 25 pacientes emparejados respecto a los eventos de la vida sufridos seis meses y 24 horas antes del evento cardíaco. El grupo de control lo constituyeron pacientes con IAM o angina de pecho que requirieron angioplastia pero que no sufrieron parada cardíaca. Durante los seis meses anteriores al evento cardíaco, 20 pacientes con FV sostenida presentaron eventos estresantes calificados como severos/moderados y cinco pacientes presentaron eventos estresantes de bajo nivel; en el grupo de comparación, 10 pacientes sufrieron estrés severo/moderado y quince, estrés sostenido bajo. En las 24 horas precedentes, 9 pacientes con FVI tenían estrés severo/moderado y dieciséis, estrés de bajo nivel; respecto al grupo de control solo dos presentaron estrés severo/moderado y veintidós, estrés bajo. Estos datos sugieren que el estrés psicosocial puede ser un factor desencadenante de fibrilación ventricular idiopática y jugar, por tanto, un papel en la parada cardíaca, por otra parte, inexplicada.

Estrés y alternancia de la onda T

La alternancia de la onda T (AOT) es un marcador efectivo del riesgo de muerte súbita cardíaca. Este parámetro se describe como la variación de morfología y

voltaje de la onda T de latido a latido en el ECG, indicativo de heterogeneidad en la repolarización (inestabilidad eléctrica). No es visible en el trazado electrocardiográfico estándar de 12 derivaciones siendo preciso, pues, aplicar técnicas especiales de grabación del ECG. Es una prueba provocada que hace necesaria la elevación gradual de la frecuencia cardíaca por encima de los 100 latidos por minuto. La alternancia de la onda T es un marcador de inestabilidad eléctrica en la isquemia aguda donde puede preceder a la taquiarritmia ventricular, si bien también puede preceder a la arritmia en condiciones no isquémicas. La presencia de AOT ha sido investigada como factor de riesgo para arritmias fatales y muerte súbita cardíaca en pacientes con historia de IAM o cardiomiopatía. Como ya ha sido constatado, las arritmias cardíacas malignas pueden ser desencadenadas por el ejercicio y el estrés mental en pacientes vulnerables. Diversos estudios han analizado los efectos del ejercicio físico como inductor de AOT, pero los efectos del estrés mental no han sido investigados hasta muy recientemente. En este sentido Kop, WJ et al. (2004) evaluaron los efectos del estrés mental (tarea matemática y rememoración de un suceso que indujo ira) y el estrés físico en la inducción de AOT en un grupo de pacientes con desfibrilador automático implantable y enfermedad coronaria documentada (n = 23) y en un grupo control (n = 17). La alternancia de ondas T se incrementó durante el estrés mental y el ejercicio siendo superior en los pacientes con enfermedad coronaria. Datos adicionales significativos fueron que la respuesta de alternancia de la onda T al estrés mental tuvo lugar a frecuencias cardíacas sustancialmente más bajas que con el ejercicio físico y que tanto la fracción de eyección ventricular como la isquemia miocárdica inducida por estrés no fueron asociadas con AOT. En otro estudio, Lampert, R et al. (2005) sometieron a 33 pacientes coronarios a pruebas de estrés de laboratorio (un test de enojo y una prueba de aritmética) con objeto de analizar los efectos del estrés psicológico en los índices de repolarización asociados a la arritmogénesis. Se evaluaron la alternancia, la amplitud y el área de la onda T, presión arterial, frecuencia cardíaca y noradrenalina. En todos los pacientes se incrementaron los citados parámetros durante el estrés mental, si bien únicamente se encontró una correlación entre la alternancia de la onda T y los cambios de la presión arterial sistólica, de la frecuencia cardíaca y de las catecolaminas. Los autores concluyen que los cambios de la repolarización mediados autonómicamente pueden constituir el eslabón fisiopatológico entre emoción y arritmias en pacientes susceptibles. Conclusión: el estrés mental puede inducir inestabilidad eléctrica cardíaca, evaluada por el estudio de AOT, en pacientes con vulnerabilidad arrítmica y que puede involucrar vías de los sistemas nervioso central y autonómico diferentes a las involucradas en las arritmias inducidas por el ejercicio.

En resumen, entre los factores psicosociales generadores de estrés, que representan un riesgo de muerte súbita, podemos citar los siguientes:

- Pacientes con patrón de tipo A (en concreto con el componente de hostilidad). También se ha comunicado que, en pacientes post-infartados, el patrón de conducta tipo B representa un riesgo significativo de muerte o parada cardíaca.
- Sentimiento de "atrapamiento sin salida", es decir, sentimiento de una ausencia total de perspectivas positivas.
- Pérdida de un ser querido.
- Pacientes con depresión sometidos a situaciones de estrés.
- Ausencia de apoyo social.

E. ESTRÉS E HIPERTENSIÓN ARTERIAL

Preliminares fisiológicos

La presión arterial es el resultado de la interacción de dos factores: el gasto cardíaco y la resistencia periférica total, cada uno de los cuales depende, a su vez, de otra serie de factores:

A) Gasto cardíaco

Está determinado por la frecuencia cardíaca y el volumen sistólico por latido.

- La frecuencia cardíaca depende básicamente del balance entre las influencias simpáticas y parasimpáticas.
- El volumen latido está en relación con el volumen de sangre existente en el ventrículo al final de la diástole dependiente, a su vez, del tiempo y presión de llenado y de la distensibilidad miocárdica, y del volumen al final de la sístole en relación con la postcarga y la contractilidad miocárdica. La presión de llenado depende, fundamentalmente del volumen de sangre aportado por el sistema venoso (en relación con la capacidad y el gradiente de retorno del mismo). La distensibilidad ventricular está condicionada a la integridad del miocardio. Finalmente, la contractilidad miocárdica depende, también, de la integridad del miocardio y de influencias del sistema nervioso vegetativo.

B) Resistencias periféricas

Vienen determinadas por influencias neurovegetativas y hormonales así como por la interacción local de sustancias vasodilatadoras y vasoconstrictoras.

Regulación nerviosa de la presión arterial

I) Mecanismos mediados por reflejos

Este proceso tiene lugar a través de receptores, localizados en diversas áreas vasculares, y que dan lugar a una respuesta que se hace efectiva a través del sistema nervioso vegetativo.

Los receptores fundamentales son:

- barorreceptores arteriales
- quimiorreceptores
- receptores cardiopulmonares

*A) **Barorreceptores arteriales** (receptores de alta presión)*

Localizados en la adventicia de la pared vascular del arco aórtico y del seno carotídeo. Las fibras procedentes del arco aórtico se integran en el nervio vago y las procedentes del seno carotídeo se integran en el glosofaríngeo. Ambas terminan en el núcleo del tracto solitario (NTS). Este es un importante centro integrador de entradas sensoriales de múltiples vías y es el que lleva a cabo la modulación de los reflejos cardiovascular y respiratorio. Además de las aferencias de los barorreceptores recibe otras procedentes de receptores de músculos esqueléticos, de los nervios vestibular y trigémino y del hipotálamo y locus cerúleus. Dada su proximidad al sistema ventricular es influido por cambios humorales en sangre y L.C.R. Las eferencias del mismo van: 1) al núcleo preganglionar vagal medular y núcleo preganglionar simpático en el núcleo intermediolateral de la médula; 2) al núcleo parabraquial y formación reticular; 3) al hipotálamo y amígdala.

Se piensa que neurotransmisores como catecolaminas, sustancia P, serotonina y glutamato pueden mediar en esta primera sinapsis, siendo el neurotransmisor más valorado, en este sentido, el glutamato.

Los barorreceptores son sensibles a los cambios de presión y se estimulan tanto por deformidad al estiramiento longitudinal como al circunferencial. La respuesta del barorreceptor depende de la amplitud y frecuencia de la onda del pulso. Los receptores aórticos son menos sensibles a los cambios de presión que los del seno carotídeo y ambos lo son más a los aumentos que a los descensos.

Este sistema constituye una forma de control de la presión a corto plazo. La respuesta a los incrementos de presión conlleva la activación de los centros y vías inhibidoras de bulbo y médula, lo que significa predominio parasimpático vagal que induce vasodilatación periférica, bradicardia e inotropismo negativo y, por consiguiente, el ajuste de la presión arterial. Un descenso tensional supone el efecto contrario. En general, este sistema es fundamental en los cambios posturales y determinadas actividades físicas.

*B) **Receptores cardiopulmonares** (receptores de baja presión)*

Se trata de receptores sensibles a los cambios de volumen sanguíneo, localizados en aurículas, ventrículos, arterias coronarias y pericardio. Se pueden clasificar, según la velocidad de conducción de las eferentes, en:

- Receptores A y B, de conducción rápida; localizados en la unión de la vena cava con aurícula derecha y venas pulmonares con aurícula izquierda. Los

receptores A descargan durante la sístole auricular; los receptores B al final de la sístole y en la diástole auricular; son muy sensibles a los cambios de presión venosa central. Su estimulación produce aumento de la frecuencia cardíaca a través del sistema simpático aferente al corazón.

- Receptores C, de conducción lenta; localizados en aurículas y ventrículos; responden a la distensión y a la transfusión. Conectan a través de fibras aferentes vagales con el tallo cerebral o por vía simpática con la médula espinal.

C) Quimiorreceptores

Se localizan en lo cuerpos carotídeos (en la bifurcación de las carótidas comunes) y en el arco aórtico. Son muy sensibles a la reducción de la pO_2, al aumento de la pCO_2 y disminución del pH, incrementos de temperatura y a sangre hipertónica. Las eferencias van destinadas, como primera sinapsis, al NTS. Su estimulación provoca hiperventilación, bradicardia (acción parasimpática), vasoconstricción (vía simpática) a nivel del músculo esquelético, vasodilatación cutánea en extremidades y coronarias.

II) Mecanismos mediados por el sistema nervioso

Los vasos sanguíneos y el corazón están controlados por el sistema nervioso autónomo, siendo más importante el simpático que el parasimpático, ya que este último sólo regula la función cardíaca, por lo que tiene un papel menor en la regulación circulatoria. El sistema nervioso simpático inerva los vasos sanguíneos y el corazón. Las fibras simpáticas procedentes de la médula espinal, a través de los nervios espinales, se dirigen a la cadena ganglionar simpática y desde aquí siguen dos trayectos diferentes: uno hacia el corazón y los vasos de las vísceras, por los nervios específicos; otro hacia los vasos periféricos, a través de los nervios espinales.

A. Inervación simpática de los vasos

Arterias, arteriolas, vénulas y venas reciben fibras simpáticas; las metaarteriolas, capilares y esfínteres precapilares carecen de estas fibras y, por tanto, del efecto de las catecolaminas propias de este sistema. Una excepción la constituyen los vasos arteriales de resistencia del músculo esquelético, que presentan una inervación simpática mediada por acetilcolina, cuya estimulación ocasiona vasodilatación activa: este mecanismo media la vasodilatación periférica que tiene lugar en el estrés emocional.

B. Inervación simpática del corazón

El sistema simpático tiene, sobre el corazón, un efecto crono- e inotrópico positivos, es decir, aumenta la frecuencia y la fuerza de contracción cardíacas.

C. Inervación parasimpática del corazón

Al corazón llegan fibras vagales donde producen, fundamentalmente, una disminución de la frecuencia cardíaca (efecto cronotrópico negativo), teniendo una pequeña influencia sobre la fuerza de contracción.

Regulación central de la circulación

Centro vasomotor

Se trata de un área situada en la formación reticular del tercio inferior de la protuberancia y del bulbo. En esta área se han identificado tres zonas:

- Área vasoconstrictora (C-1), en el bulbo superior (antero-externa y bilateral). Las neuronas de esta área, que utilizan noradrenalina (NA) como neurotransmisor, conectan con el sistema simpático periférico, produciendo un estímulo de vasoconstricción.
- Área vasodilatadora (A-1), en la misma localización que la anterior, aunque más caudal, ejerce una influencia inhibidora sobre el área constrictora, que se traduce por vasodilatación.
- Finalmente existe el área A-2 (de localización posteroexterna de bulbo y protuberancia), en relación con el NTS, que recibe aferencias mediadas por el vago y glosofaríngeo (entre otras, las de los barorreceptores) y cuyas eferencias controlan las áreas vasoconstrictora y vasodilatadora.

El centro vasomotor controla, asimismo, la actividad cardíaca: impulsos simpáticos, a través de las fibras específicas, llegan al corazón produciendo aumento de frecuencia y contractilidad cardíaca. Medialmente situada y asociada al núcleo ambiguo y núcleo motor dorsal del vago, se encuentra un área que, vía vagal, induce disminución de la frecuencia del corazón.

En resumen: habría que distinguir un área presora con dos centros: cardioestimulador y vasoconstrictor, y otra depresora con un componente periférico (vaso-dilatador). Los efectos se traducirán por:

- área presora: vasoconstricción y taquicardia,
- área depresora: vasodilatación y bradicardia.

Control superior del Centro Vasomotor

Se ejerce fundamentalmente por el hipotálamo y la corteza cerebral.

Hipotálamo

El hipotálamo tiene efectos tanto estimuladores como inhibidores. Los lleva a cabo a través de las conexiones con los centros cardiovasculares y con las neuronas preganglionares vagales y simpáticas. La vía excitatoria descendente del hipotálamo sigue dos tractos: uno, que proyecta a las neuronas de la médula espinal activando así las fibras simpáticas; otro, que proyecta directamente a las neuronas simpáticas preganglionares. La vía inhibidora descendente, media la vasodilatación colinérgica, cursando, bien directamente desde el hipotálamo a los núcleos simpáticos preganglionares o bien participando en el reflejo barorreceptor.

– La estimulación del hipotálamo anterior produce bradicardia y vasodilatación, posiblemente mediado por el vago, al conectar directamente con el NTS.

– La estimulación del hipotálamo posterior origina hipertensión, taquicardia y vasoconstricción a nivel cutáneo, renal, intestinal, pero en cambio produce vasodilatación de los músculos esqueléticos.

Corteza cerebral

Se sabe que diversas áreas cerebrales, como corteza motora, lóbulo temporal anterior, áreas orbitarias del córtex frontal y circunvolución del cuerpo calloso tienen una acción sobre el centro vasomotor inhibidora o estimuladora, según la zona donde se aplique el estímulo o según la intensidad del mismo. Por ejemplo, la estimulación de la corteza motora es excitadora y al parecer controla, vía hipotalámica y bulbar, las fibras simpáticas colinérgicas de los vasos de los músculos.

Otras zonas del encéfalo con influencia sobre el centro vasomotor son las estructuras del sistema límbico: amígdala, hipocampo y septum.

Papel del sistema nervioso en el control cardiovascular

El sistema nervioso permite un ajuste rápido de la presión arterial gracias a la puesta en marcha simultánea de tres mecanismos:

- constricción arteriolar, en la mayor parte del organismo,
- constricción venosa y de grandes vasos,
- aumento de la frecuencia cardíaca por estímulo simpático.

Además, en otras circunstancias especiales, como el ejercicio físico, se produce la activación de las áreas vasoconstrictora y cardioestimuladora del centro vasomotor. Otra circunstancia de participación del sistema nervioso en este sentido tiene lugar en el estrés.

Neuronas colinérgicas de diversas regiones cerebrales han sido implicadas en la regulación de la presión arterial. Una de las regiones más importantes del sistema nervioso central donde las neuronas colinérgicas juegan un papel en la patogénesis de la hipertensión está localizada en el bulbo ventrolateral rostral (área vasomotora), fuente esencial de actividad eferente simpática. Estudios fármacológicos y bioquímicos han revelado que la liberación de acetilcolina en el bulbo ventrolateral rostral (VLR) se incrementa en la hipertensión experimental y que el aumento de liberación de acetilcolina conduce a hipertensión. El núcleo parabraquial lateral, otra importante área del rombencéfalo (o cerebro posterior) involucrada en la regulación de la presión arterial y que se encuentra localizado en la protuberancia, junto a la vía principal de salida del cerebelo, es responsable del aumento de la liberación de acetilcolina en el VLR en animales hipertensos. Recientes estudios han demostrado la participación del hipotálamo medial (representado por los núcleos supraóptico, paraventricular y supraquiasmático, que interviene en la reacción de defensa y que se cree involucrado en la hipertensión inducida por estrés), en la liberación de acetilcolina en el VLR. Entre hipotálamo y núcleo parabraquial se han demostrado conexiones directas.

Regulación hormonal de la presión arterial

Es un sistema de regulación a largo plazo, en cierta medida sometido al control del sistema nervioso autónomo. Unas hormonas actúan elevando la presión y otras actúan disminuyéndola.

1. Hormonas presoras

- Catecolaminas: la hipotensión induce estimulación del sistema nervioso simpático con liberación de noradrenalina y adrenalina.
- Sistema renina-angiotensina: la hipotensión determina el aumento de secreción de renina por el aparato yuxtaglomerular renal. En el territorio vascular la renina cataliza la formación de angiotensina I que, en la circulación pulmonar se

convierte en angiotensina II, induciendo aumento de la presión arterial gracias a su efecto vasoconstrictor. A su vez la AII o la AIII (su metabolito) estimula la glándula suprarrenal para producir aldosterona que induce retención de sodio en el túbulo renal distal y con ello aumento del volumen sanguíneo; también estimula la actividad del sistema nervioso simpático a nivel central y periférico. Existen tres mecanismos por los que tiene lugar la formación/liberación de renina: 1) A nivel renal, gracias a la existencia de un barorreceptor situado en la arteriola aferente, sensible a los cambios de perfusión renal, y un receptor tubular, en la mácula densa, sensible a los cambios de concentración del cloruro sódico en el túbulo distal. 2) Por un mecanismo mediado por el SNS. 3) Por interacción con determinadas sustancias como son adrenalina, noradrenalina, sodio, potasio, AII, ADH y factor natriurético auricular.

- Vasopresina: ejerce una acción vasopresora a través de acciones vasculares (vasoconstricción) y renales (aumento de la resorción de agua a nivel del túbulo colector).

2. Hormonas hipotensoras

Son fundamentalmente las prostaglandinas y las cininas (bradicinina).

- Prostaglandinas (PGs): resultan de la oxidación y ciclación del ácido araquidónico (ácido graso esencial poliinsaturado), a nivel vascular por acción de la enzima ciclooxigenasa. La mayoría de las PGs son potentes vasodilatadoras como la prostaciclina y la prostaglandina E2 (esta última con efectos renales, aumentando la excreción de sodio y agua).

- La cinina proviene de la acción de una proteasa (kalicreína) sobre el cininógeno, teniendo una potente acción vasodilatadora.

- Péptido natriurético auricular: tiene una acción reguladora de la presión arterial, así como una acción excretora renal de sodio y agua.

- Recientemente se ha identificado en extractos de feocromocitoma humano un nuevo péptido con propiedades vasodilatadoras y natriuréticas, la adrenomedulina (ADM). Este péptido de 52 aa. comparte cierta analogía estructural con el CGRP (péptido relacionado con el gen de la calcitonina). La ADM procede del péptido preadrenomedulina (PAMP), precursor de 185 aa. Tanto el ADM como el PAMP son sintetizados y secretados en las células endoteliales y musculares lisas. El efecto vasodilatador y natriurético de la ADM es mediado a través del AMPc, el óxido nítrico y el sistema de prostaglandinas renales. El PAMP inhibe la trasmisión nerviosa en los nervios simpáticos terminales periféricos. Se ha localizado ADM en tejidos cardiovascular, pulmonar, renal, gastrointestinal, cerebral y endocrino. El ADM puede funcionar como una hormona y como un

mediador autocrino/paracrino en la regulación del sistema cardiovascular y la función renal. Circula en plasma, aumentando su concentración en diversas enfermedades como la hipertensión, insuficiencia renal, insuficiencia cardíaca crónica y en la sepsis. Se han localizado ADM y PAMP en el eje HPA de humanos, cerdo y rata. Estudios experimentales han puesto de manifiesto que el estrés de refrenamiento produce un aumento significativo de ADM en la hipófisis, glándulas suprarrenales y plasma. Estos efectos hacen pensar en un papel regulador y/o protector del ADM que se opondría a la activación del HPA por diversos estresores fisiológicos y psicológicos.

Estrés e hipertensión

Existe suficiente evidencia que relaciona firmemente un aumento de la actividad del sistema nervioso simpático en la hipertensión temprana y, especialmente, en familiares de primer orden de pacientes hipertensos. Un antecedente familiar de hipertensión esencial incrementa la probabilidad de que un sujeto responda a un estresor psicológico con un patrón de respuesta de estrés cardiovascular, que incluye las siguientes alteraciones:

- aumento de la frecuencia y fuerza de contracción cardíaca
- vasodilatación de los músculos esqueléticos
- venoconstricción
- vasoconstricción esplácnica
- vasoconstricción renal y
- disminución de la excreción renal de sodio

Recientemente se ha sugerido que, independientemente de la respuesta cardiovascular al estrés, la recuperación cardiovascular al estrés puede tener un papel potencial en la patogenia de la hipertensión. Resultados procedentes de un metaanálisis sobre 69 estudios (Schuler, JL., 1997) indican que los individuos de alto riesgo muestran una recuperación cardiovascular retrasada en comparación con los individuos de bajo riesgo (retraso en la recuperación de la presión diastólica y ritmo cardíaco). En otro estudio llevado a cabo con 60 sujetos (20 normotensos; 20 con presión en el límite y 20 hipertensos no tratados) sometidos a diversas pruebas de estrés mental y a una tarea variable con libertad en la toma de decisiones (según el modelo de estrés laboral de Karasek) y con registro de diversas variables como presión arterial y frecuencia cardíaca, actividad electrodérmica e incluso un registro ambulatorio de 24 h. de la presión arterial (Seibt, R et al., 1998), no se pusieron de manifiesto diferencias significativas en su reactividad ante los diversos estímulos (estresores mentales y tarea), pero sí, en cambio, se encontraron diferencias significativas en el período correspondiente a

los 10 minutos posteriores a cada estresor: en los hipertensos la presión diastólica y sistólica no recuperó durante este período. Aunque los autores de este estudio cuestionaron la validez de los estresores mentales de laboratorio como predictores de cambios cardiovasculares, apuntaron el posible papel de los procesos de recuperación después del estresor en el desarrollo de la hipertensión esencial. La raza y el género parecen tener un cierto papel en la recuperación al estrés según sugieren los resultados de un estudio realizado con hombres y mujeres de razas negra y blanca en que, tras la aplicación de diversos estresores, se observó que la mayor o menor recuperación de la presión arterial (sistólica y diastólica), de la resistencia periférica y de la frecuencia cardíaca variaba de acuerdo con el sexo y la raza y también según el tipo de estresor mental aplicado (Gillin, JL et al., 1996).

Sistema autónomo central en la hipertensión humana

Hoy día existe clara evidencia de cierto incremento de la actividad simpática en la hipertensión arterial esencial. Entre los mecanismos de la activación simpática puede jugar algún papel, probablemente no específico ni definitivo, el barorreflejo arterial aunque también se ha implicado una respuesta excesiva del hipotálamo al estrés.

Los barorreflejos arteriales son estabilizadores de la presión arterial pero sus funciones no son siempre estables. Así, durante situaciones estresantes que incluyen lucha/huída, defensa/ataque, nocicepción somática y visceral, ejercicio y estrés mental los barorreceptores arteriales son inhibidos al objeto de conseguir un reajuste dinámico de la circulación que es precisa para hacer frente a esas situaciones. Como estructuras anatómicas implicadas en esta inhibición se han propuesto: corteza motora, sistema límbico (amígdala e hipocampo), sustancia gris periacueductal (S.G.P), núcleo parabraquial y vermis del cerebelo.

Los barorreflejos arteriales son facilitados durante el sueño tras un ejercicio de resistencia, entre otras condiciones, lo que permite la restauración de la energía consumida durante una fase estresante. Esta facilitación es mediada por la corteza prefrontal medial, hipotálamo preóptico/anterior, SGP y núcleo magno del rafe.

Así pues, según parece, la inhibición y facilitación de los barorreflejos arteriales tienen lugar, probablemente, de forma alternativa en respuestas a condiciones estresantes y recuperación del estrés, respectivamente.

Estrés mental e hipertensión

También existen numerosas evidencias que relacionan el estrés psicógeno con la presentación de hipertensión. Seguramente para la mayoría de los médicos esta

relación puede resultar incuestionable si no en su desencadenamiento, sí al menos como factor que incide en la descompensación de la presión arterial, pese a un correcto tratamiento y seguimiento, aparentemente adecuado, del mismo por parte del paciente. En un individuo se puede iniciar la hipertensión como consecuencia de situaciones de mayor estrés, si bien también puede producirse como resultado de una forma especial de reacción al mismo; así, las personas con carga genética de hipertensión reaccionan al estrés mental con una frecuencia cardíaca mayor y reducción de la excreción urinaria de sodio, lo que indica que dichas personas presentan una mayor respuesta del sistema simpático.

Hemos mencionado aquí un primer elemento importante de la relación entre estrés e hipertensión: la historia familiar de hipertensión en los parientes de primer orden (padres); pero encontraremos otros pacientes diagnosticados de hipertensión en que el estrés, y otros factores como obesidad, alcohol, etc, actúan de forma sinérgica para su desencadenamiento.

Las personas con riesgo de hipertensión pueden mostrar una elevada presión arterial en reposo y durante el estrés mental. Los factores hemodinámicos de esta respuesta no están bien caracterizados, si bien en un estudio con sujetos de alto y bajo riesgo (definido por los antecedentes familiares y la presión sistólica en reposo), la aplicación de tareas de estrés mental originó incremento de las cifras tensionales, sistólica y diastólica, y de la resistencia vascular periférica en los sujetos de alto riesgo, con mínimas diferencias en la frecuencia cardíaca, gasto cardíaco y volumen sistólico. Estos hallazgos sugieren que el elemento alterado en el control de la presión arterial, de los sujetos de alto riesgo, es la resistencia vascular (Marrero, AF et al., 1997).

El estrés mental produce incrementos de la presión arterial especialmente en sujetos reactivos, lo que puede ponerse de manifiesto en controles basales o ambulatorios de 24 horas. En un estudio con 82 varones sanos (Rubino, VE et al., 1991), aparentemente sin enfermedad cardiovascular, fueron seleccionados dos grupos de acuerdo con la respuesta cardiovascular (presión arterial) a una prueba de estrés mental: uno, formado por 13 sujetos (considerados sujetos reactivos) que presentaron un incremento de la presión arterial media por encima de los valores medios de la muestra total (más del 20% frente a 17,8%), y otro, constituido por 15 sujetos escogidos al azar y que presentaban un incremento de la presión arterial equivalente a la media de la muestra total (17,8%). Ambos fueron sometidos a control ambulatorio de la presión y a una prueba ergométrica. Los sujetos reactivos presentaron valores de presión, tanto sistólica como diastólica, significativamente más altos que los sujetos de control. Durante la prueba ergométrica la tendencia fue similar en los dos grupos. Esto sugiere que el estrés mental, en sujetos reactivos, incrementa la presión arterial y que las pruebas de

estrés mental pueden constituir un indicador de la respuesta anómala del sujeto al estrés, en general.

En otro estudio con varones hipertensos, con una media de edad de 19 años, fue analizada la respuesta presora del estrés mental (Kawabe, H et al., 1994). Para ello los sujetos fueron divididos en dos grupos según las cifras tensionales obtenidas en un examen médico rutinario. En el primero, los sujetos presentaban cifras tensionales, iguales o superiores a 140/90 (grupo I). En el segundo, constituido por 26 varones, sólo presentaban presión arterial sistólica elevada - igual o superior a 140 mm HG (Grupo II). El grupo control estaba constituido por 12 varones, de edades similares y con cifras tensionales normales inferiores a 140/90 (grupo III). Los tres grupos fueron sometidos a un test aritmético (estrés mental), complementándose la prueba con la determinación de catecolaminas (NA y ADR). Los resultados fueron los siguientes: Grupo I: incremento significativo de la presión sistólica y de la noradrenalina plasmática. Grupo II: presión sistólica incrementada pero inferior al primer grupo y sin diferencias estadísticamente significativas respecto al grupo tercero; la NA no experimentó cambio alguno. Grupo III: sin alteraciones significativas de la presión sistólica y de la NA. La adrenalina no experimentó cambios significativos en ninguno de los tres grupos. Este estudio puso de manifiesto que los varones jóvenes con cifras tensionales basales elevadas son hiperreactivos a estrés mental, en efecto mediado por el sistema nervioso simpático.

Noll, G et al. (1997), estudiando un grupo de sujetos normotensos con y sin padres hipertensos a los que sometieron a una prueba de estrés mental, pusieron de manifiesto un incremento de actividad del sistema simpático y de los niveles de noradrenalina y endotelina, así como de la presión arterial únicamente en los descendientes de padres hipertensos. Los autores sugieren que estas manifestaciones presentes en los descendientes de padres hipertensos dependerían de una regulación anormal del sistema nervioso simpático ante ciertos estímulos estresantes, genéticamente determinada.

Mecanismos de hipertensión por estrés

Básicamente, el estrés puede incrementar las cifras tensionales e inducir hipertensión a través del sistema nervioso simpático, de los glucocorticoides, de la vasopresina y de otros factores, como electrólitos, NPY, catecolaminas cerebrales y opioides endógenos.

1. Sistema nervioso simpático

El sistema nervioso simpático puede incrementar la presión arterial por varios mecanismos (Figura 14.E.1):

A. Por aumento del tono vasoconstrictor renal: en hijos normotensos de padres hipertensos, sujetos con prehipertensión y en los hipertensos esenciales existe un aumento del tono vasoconstrictor renal en el que estarían involucrados la AII y el SNS. La AII es el resultado de la puesta en marcha del sistema renina-angiotensina que, aparte de su acción vasoconstrictora, estimula la secreción de aldosterona que produce aumento de la retención renal de sodio con el consiguiente aumento del volumen sanguíneo. El efecto vasoconstrictor renal del SNS llevaría consigo también un aumento de la retención de sodio y del volumen sanguíneo. De esta forma aumentaría la precarga y secundariamente el gasto cardíaco.

B. Por aumento de la secreción de renina: la renina es producida por las células YG del aparato yuxtaglomerular del riñón, que presentan inervación simpática con receptores específicos. Aunque algunos estudios niegan la influencia del estrés psicológico en los niveles de renina, otros estudios han mostrado un aumento significativo de renina en respuesta a dicho estresor. Así, en exámenes académicos orales la renina se incrementó en más del 100% sobre las cifras basales, permaneciendo alta hasta 22 minutos después de la prueba académica (Meyerhoff, JL., 1990); con estrés mental (cálculo aritmético) se han observado cifras de renina que duplicaban el valor basal, volviendo a los valores basales al cabo de los 30 minutos (Kosunen, KJ., 1977). Así pues, el estrés psicológico puede producir elevaciones rápidas de los niveles de renina, siendo considerados el miedo, la novedad y la anticipación como factores adicionales de modulación de la liberación de la renina. El estrés estimula la secreción de renina a través del sistema nervioso simpático, si bien no parece ser un mecanismo exclusivo. La respuesta de la renina al estrés psicológico no es suprimida por ansiolíticos benzodiacepínicos y sí por bloqueantes selectivos β_1.

Algunos autores sostienen que la hiperfiltración glomerular inducida por estrés puede desencadenar hipertensión arterial o contribuir a su desarrollo. Schmieder, RE et al. (1997) analizaron en 45 jóvenes normotensos y 37 con hipertensión esencial moderada diversos parámetros: índice de filtración glomerular (GFR), flujo plasmático renal (RPF), fracción de filtración (relación entre FG y FPR), actividad de la renina plasmática, concentración de AII y aldosterona en suero, tanto en condiciones de reposo como de estrés mental. En reposo, todos estos parámetros fueron similares en los dos grupos de jóvenes. Después del estrés la presión se incrementó de manera similar en los dos grupos

y la disminución del RPF fue, asimismo, semejante. Pero los aumentos de GFR, de la fracción de filtración y de AII fueron más marcados en el grupo de hipertensos. El aumento de GFR durante el estrés mental correlacionó con el aumento de AII. El bloqueo del sistema renina-angiotensina por un IECA atenuó el incremento de GFR durante el estrés pero sólo en hipertensos; es decir, incluso en la hipertensión esencial la hiperfiltración glomerular, mediada por vasoconstricción glomerular, es evidente durante la activación del SNS.

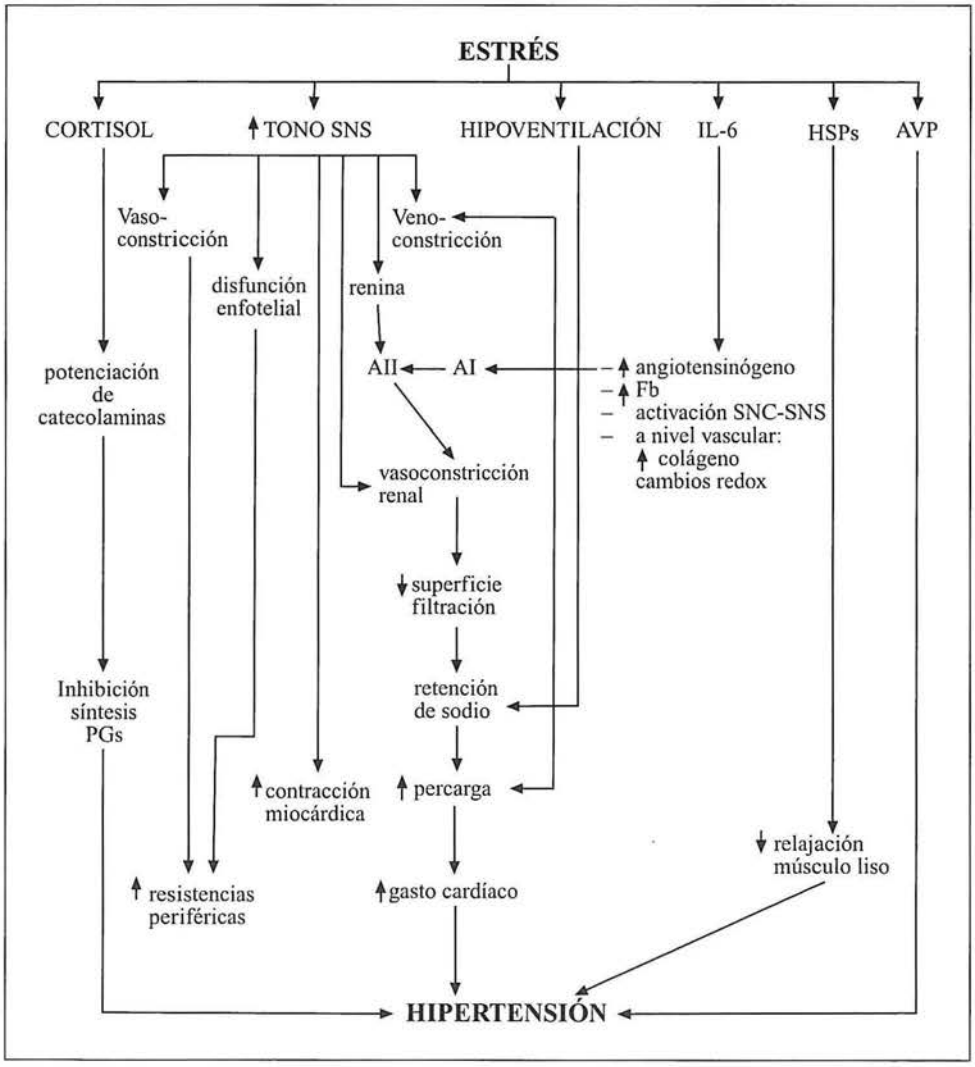


FIGURA 14E.1. Posibles mecanismos implicados en el desencadenamiento, mantenimiento o exacerbación de la hipertensión inducida por estrés.

C. Por aumento de las resistencias periféricas.

D. Por venoconstricción.

E. Por aumento de la contractilidad cardíaca.

F. Y, quizás, a través de la disfunción endotelial que pueden originar las catecolaminas. Dicha disfunción origina, como comentamos al tratar el tema de la aterosclerosis, un desequilibrio entre factores vasodilatadores (prostaciclina, óxido nítrico y EDHF) y vasoconstrictores (endotelina-1, AII y prostaglandinas constrictoras), con predominio del efecto constrictor, lo que se traduce en aumento de las resistencias periféricas totales y, por ende, en hipertensión. La disfunción endotelial a nivel renal alteraría la producción o la liberación de óxido nítrico; esto se traduciría en una falta de modulación de las acciones renales de la AII, a nivel glomerular. De esta forma existiría una situación de vasoconstricción aferente, manteniéndose la tasa de filtración glomerular y con una fracción de filtración aumentada (hechos normales en el hipertenso esencial).

2. Glucocorticoides

Sabemos que el cortisol aumenta el efecto presor de las catecolaminas; asimismo, el cortisol inhibe la síntesis de prostaglandinas; entre ellas, la prostaciclina que, como sabemos, tiene un efecto vasodilatador. Estudios experimentales con ratas consistentes en la microinyección de corticoides en el bulbo ventrolateral rostral (área vasomotora) han puesto de manifiesto un efecto presor y taquicardizante, realzando la respuesta presora a la estimulación del área hipotalámica de defensa. Este efecto se relaciona con un aumento anormal de la actividad colinérgica y activación de los canales de calcio (Zhu, DN et al., 1996).

3. Vasopresina

De conocidos efectos vasopresores podría intervenir también a través de su efecto sinergizante de secreción de CRH y, por tanto, de ACTH-cortisol e interfiriendo en el circuito de retroalimentación glucocorticoides-ACTH, al reducir la inhibición de la secreción de la corticotropina por los glucocorticoides.

4. Otros mecanismos

Finalmente, otros mecanismos que podrían estar implicados en el desarrollo de la hipertensión por estrés implican a electrólitos, al neuropéptido Y (NPY), a

catecolaminas cerebrales y al sistema opioide endógeno. Diversos estudios experimentales nos aproximan a ello.

A) Electrólitos

En ratas sometidas a estrés de inmovilización de una hora se analizaron electrólitos en suero (sodio, potasio, calcio y magnesio), glóbulos rojos y diversos órganos como corazón y riñones (Mahbood, T et al., 1996). El estrés agudo produjo elevación de la presión arterial que se asoció con las siguientes modificaciones:

- en glóbulos rojos: aumento de sodio y disminución de potasio,
- en suero: aumento de magnesio y disminución de calcio,
- en corazón y riñones: aumento de sodio y calcio con disminución de magnesio.

B) Neuropéptido Y (NPY)

Experimentalmente se ha constatado, en ratas, que un estresor crónico de frío (4º C) produce un incremento sostenido de la presión arterial media tanto en animales normo- como hipertensos. Esta elevación fue invertida de forma significativa por el antagonista del receptor Y1 del NPY. También se encontró, en adrenales, incrementos del ARNm del NPY e inmunorreactividad NPY. Por otro lado, el estrés crónico potenciaba, en ratas, la respuesta presora con una prueba de estrés agudo en la que se ha demostrado desempeñaba cierto papel el NPY. Estos hallazgos sugieren que la hipertensión inducida por un estrés crónico de frío es mediada por aumento del tono vascular y de la liberación de NPY, resultado del incremento de la expresión genética de NPY y su almacenamiento (Han, S et al., 1998).

C) Catecolaminas cerebrales, sistema HPA e hipertensión arterial heredada

En ratas con hipertensión arterial heredada e inducida por estrés y en ratas Wistar normotensas, fueron analizados cambios en la presión relacionados con la edad, la actividad del sistema HPA y los niveles de noradrenalina (NA) en hipotálamo y bulbo (Maslova, LN et al., 1998). La deficiencia de NA observada en estas estructuras de ratas con hipertensión heredada, a la edad de cuatro semanas, ha sugerido que se encuentra implicada en la patogénesis de la hipertensión y en las alteraciones del sistema HPA por estrés. El incremento transitorio de la síntesis de catecolaminas en el cerebro a las cuatro semanas condujo a la reducción prolongada de la presión arterial y a la recuperación de la respuesta del sistema HPA al estrés en animales adultos. La normalización de la presión arterial y de la

función del sistema HPA se acompañó de normalización de los niveles de NA en el hipotálamo y bulbo y en el número de receptores adrenérgicos α_1 en el bulbo.

D) Sistema opioide endógeno

Los péptidos opioides parecen modular la respuesta circulatoria y endocrina al estrés. Experimentos de laboratorio sugieren que los opioides endógenos inhiben la respuesta de presión arterial durante el estrés, aunque parecen existir considerables diferencias individuales en la eficacia de la inhibición de la presión arterial por los opioides. Estas diferencias pueden estar involucradas en la distinta expresión de riesgo para la enfermedad cardiovascular. Diversos estudios realizados en este sentido pueden ser ilustrativos.

D.1. Sujetos sanos fueron clasificados según el porcentaje de aumento de la presión sistólica (PS) a una prueba aritmética (PAM), en bajos respondedores (n = 15; D PS = 9.3-15.1%) y altos respondedores (n = 15; D PS 35.1-45.4%). Durante la PAM los bajos respondedores mostraron incrementos significativos en plasma de β-endorfina, cortisol, catecolaminas y factor natriurético atrial, con disminución de los niveles de endotelina-1; los respondedores altos mostraron aumento de met-encefalina, dinorfina B y catecolaminas. Un pretratamiento con naloxona produjo las siguientes respuestas:

- Bajos respondedores: aumento de los parámetros hemodinámicos (PS, frecuencia cardíaca), NA, cortisol y endotelina-1 y disminución del factor natriurético atrial.
- Altos respondedores: disminución de los parámetros hemodinámicos, NA y endotelina-1.

Así pues, según estos datos una activación desigual del sistema opioide endógeno puede justificar diferencias individuales en la respuesta endocrina y hemodinámica al estrés (Fontana, F et al., 1997).

D.2. Otro estudio llevado a cabo por Fontana, F et al., (1997) evaluó la implicación de los opioides endógenos en los incrementos agudos de la presión arterial en pacientes hipertensos. Se investigaron la β-endorfina, met-encefalina, dinorfina B, catecolaminas, factor natriurético atrial y endotelina-1, antes y después de la administración de naloxona i.v. Los sujetos fueron distribuidos en tres grupos: a) primer grupo, de 25 pacientes hipertensos con un incremento agudo de la presión arterial inducido por estrés; b) segundo grupo, 10 pacientes con hipertensión arterial moderada y c) tercer grupo, de control, constituido por 10 sujetos normotensos. Los pacientes del primer grupo tenían niveles

significativamente más altos del factor natriurético atrial, catecolaminas y opioides en plasma, que los sujetos del segundo grupo, los cuales tenían un patrón hormonal similar a los normotensos. La endotelina-1 era similar en los tres grupos. La naloxona, en el primer grupo, redujo de forma significativa los niveles de presión arterial, ritmo cardíaco y determinaciones hormonales alrededor de 10 minutos después de su administración, aunque sus efectos desaparecieron a los 20 minutos. En los otros dos grupos no se alteró ninguno de los parámetros considerados. Esto sugiere que, en los pacientes hipertensos, los episodios agudos de presión arterial inducidos por estrés son mediados por los péptidos opioides endógenos a través del sistema nervioso simpático.

D.3. En 30 sujetos sometidos a estrés en el laboratorio y en condiciones ambulatorias, se estudiaron los efectos de la naltrexona sobre la respuesta de presión arterial. Los resultados obtenidos en el laboratorio no mostraron ningún efecto significativo de la naltrexona sobre los niveles de presión arterial. En la prueba ambulatoria y durante los períodos de bajo estrés autoinformado tampoco se observó ningún efecto aparente sobre la presión arterial bajo la acción de la naltrexona. Pero durante los períodos de estrés alto, el bloqueo opioide se tradujo por un incremento de la presión arterial (McCubbin, JA et al., 1998).

Algunos autores han investigado experimentalmente la posible relación entre la incidencia de hipertensión inducida por estrés crónico y los mecanismos colinérgicos en el bulbo ventrolateral rostral (VLR). La microinyección a ratas anestesiadas de escopolamina en el VLR produjo una respuesta depresora mucho mayor en ratas con hipertensión inducida por estrés que en ratas normotensas. Los efectos bradicardizantes de esta aplicación fueron similares en ambos tipos de ratas. Por otro lado, la determinación por RIA de colinoacetiltransferasa (enzima que interviene en la síntesis de la acetilcolina) y de acetilcolina en el VLR mostró un significativo aumento de ambas en las ratas hipertensas. Estos resultados sugieren que se pueden activar los mecanismos colinérgicos en el VLR durante el estrés crónico y que dicha activación puede estar involucrada en la patogénesis de la hipertensión inducida por estrés crónico (Lin, Q & Li P., 1990).

Estrés emocional e hipertensión: estructuras neurales implicadas

En el cerebro muchos núcleos están involucrados en la reacción emocional y en el estrés. Entre estos núcleos el de mayor importancia es el núcleo central de la amígdala (NCA) que, como sabemos, establece conexiones con otros núcleos que intervienen en la emoción y el estrés, como los núcleos hipotalámicos ventromediano (NVM), dorsomediano (NDM), paraventricular (NPV), etc. (ver Capítulo 4). En los cuerpos celulares, las terminaciones nerviosas y los correspondientes receptores de

estos núcleos se puede constatar la existencia de CRH y SP inmunorreactiva. Diversos estudios han mostrado que la microinyección de CRH o SP en estos núcleos induce una respuesta presora. Ku, YH et al. (1998) inyectaron CRH y SP en diversos núcleos de ratas macho Wistar (NCA, NPV, NVM, región hipotalámica lateral perifornical, sustancia gris periacueductal, núcleo parabraquial, *locus cerúleus* o área bulbar ventrolateral rostral) obteniendo respuestas presoras. Otro estudio experimental de Wu, JS et al. (1999) ha puesto de manifiesto que la respuesta presora de algunos de estos núcleos puede ser aminorada por antagonistas del CRH o de la SP: a) del NCA al glutamato por la inyección previa de un antagonista del CRH o de la SP en el NVM; b) del NVM por antagonistas del CRH o de la SP y c) del NCA, del NVM y del NDM por pre-inyección con antagonistas del CRH o de la SP en el NPV o en el bulbo ventrolateral rostral. Estos resultados indican que la activación del NCA puede excitar indirectamente el NPV y el área bulbar ventrolateral rostral, vía NVM-NDM, para inducir una respuesta presora; esta vía utilizaría el CRH y la SP como neurotransmisores.

Estrés, IL-6 e hipertensión

Se ha informado que pacientes hipertensos presentan niveles incrementados de IL-6 y de fibrinógeno de forma similar a lo observado en personas sometidas a estrés psicológico crónico. Y estudios de laboratorio han demostrado que el estrés psicológico agudo induce un aumento de IL-6 y fibrinógeno. Estos datos permiten establecer una hipotética relación entre estrés, IL-6 e hipertensión, de forma que otro mecanismo mediante el cual el estrés psicológico puede inducir un incremento de la presión arterial implicaría la participación de la IL-6. Revisemos previamente la posible relación entre esta citocina y la presión arterial.

Citocinas e hipertensión arterial

Algunos estudios nos permiten poder establecer una relación entre citocinas proinflamatorias (IL-6 y TNF-α) e hipertensión arterial. Chae, CU et al. (2001) investigaron en 508 hombres aparentemente sanos la asociación entre la presión sanguínea y las concentraciones plasmáticas de dos marcadores inflamatorios, la molécula-1 de adhesión intercelular (ICAM-1) y la interleucina-6 (IL-6), poniendo de manifiesto que tanto la presión arterial sistólica como la presión arterial media y la presión del pulso mostraban una estrecha relación con los niveles de IL-6 y de ICAM-1; los autores sugieren que la hipertensión arterial puede significar un estímulo para la inflamación y que éste puede ser un mecanismo subyacente para la relación entre la hipertensión y la enfermedad aterosclerótica. Sin embargo, en el estudio de Fernández-Real, JM et al. (2001), la IL-6 relacionó con la presión

arterial sistólica y diastólica en mujeres pero no en hombres. Asimismo el polimorfismo del gen promotor de la IL-6 ha sido relacionado también con la HTA por Humphries, SE et al. (2001), Jeng, JR et al. (2005) en un estudio con población china y por Tanaka, C et al. (2005) en otro estudio con población japonesa. Sin embargo, Pola, R et al. (2002) no encuentran relación entre el polimorfismo del gen promotor de la IL-6 e hipertensión arterial en una muestra de italianos de edad avanzada. Orshal, JM & Khalil, RA (2004) demuestran que un aumento en el plasma IL-6 en ratas preñadas se asocia con un deterioro de la relajación dependiente del endotelio, con un incremento de la contracción vascular y con hipertensión. Vázquez-Oliva, G et al. (2005) ponen de manifiesto que el tratamiento de la hipertensión normaliza los niveles circulantes de IL-6 en pacientes jóvenes.

Diversos mecanismos pueden ser implicados en la relación entre IL-6 e hipertensión arterial: 1) A través del efecto estimulador del SNC y SNS que tiene dicha citocina en efecto mediado, fundamentalmente, por las catecolaminas (Papanicolaou, DA et al.; Besedovsky, HO y Del Rey, A., 1996). 2) Por un cambio en el estado redox vascular: la IL-6 puede aumentar conjuntamente con la modificación del estado redox de la pared vascular en la hipertensión crónica, como ocurre en algunos modelos animales (Gonzalez, W et al., 2000) y que en los vasos puede dar lugar a un aumento de colágeno (Greenwel, P et al, 1995). 3) Incrementando los niveles de fibrinógeno y, consecuentemente, de la viscosidad de la sangre (Lowe, GD y Rumley, A., 1999). 4) Aumentando la expresión de angiotensinógeno: un estudio experimental de Takano, M et al. (2000) muestra un incremento de angiotensinógeno en el hígado tras la inducción de inflamación aguda mediada por IL-6. El angiotensinógeno es el precursor de la angiotensina II que posee un potente efecto vasoconstrictor (Figura 14E.2).

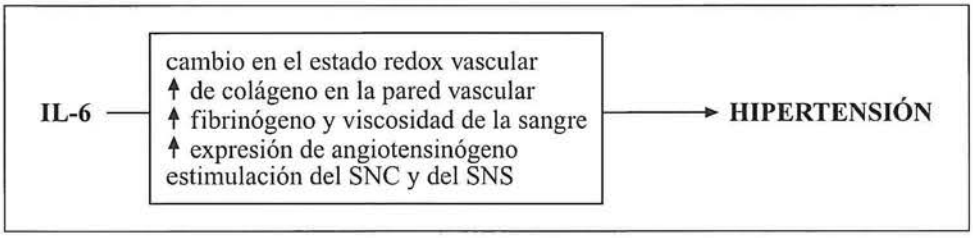


FIGURA 14E.2. Posibles mecanismos implicados en la relación entre IL-6 e hipertensión.

En resumen, parece quedar bien establecida la relación entre IL-6 e hipertensión.

Por otra parte, la participación de la IL-6 inducida por estrés en el desarrollo de hipertensión ha sido motivo de estudio por diversos investigadores.

Lee, DL et al. (2004), en un estudio con ratones, investigaron la hipótesis de la posible participación de dicha citocina en la hipertensión inducida por un estrés psicológico agudo. Utilizando ratones C57BL6 y ratones IL-6 *knockout* (IL-6 KO) a los que se implantó un dispositivo de biotelemetría para controlar la TA media, la frecuencia cardíaca (Fc) y la actividad motora, pudieron comprobar que cuando eran sometidos a un estrés psicológico tenía lugar un incremento de la TA en ambas cepas de ratones si bien el aumento estaba significativamente atenuado en los ratones IL-6 KO. Tanto la Fc como la actividad motora aumentaron de manera similar en ambas cepas y no se encontraron tampoco diferencias significativas en el incremento de la renina y en la concentración de NA plasmática entre ambos tipos de ratones. Así pues, la respuesta de hipertensión aguda al estrés psicosocial depende de manera significativa de la IL-6, efecto que parece ser específico de la presión arterial y no de un deterioro global como respuesta al estrés.

Brydon, L & Steptoe, A (2005) llevaron a cabo un estudio longitudinal para investigar la relación entre respuesta inflamatoria inducida por estrés y la presión arterial. La muestra seleccionada fueron 153 participantes del estudio Whitehall II. Fueron evaluados la presión arterial (TA), la IL-6 y el fibrinógeno (Fb) plasmáticos en respuesta a un estresor agudo de laboratorio y en una ocasión posterior un estudio ambulatorio monitorizado de la TA. A los tres años, diferencias individuales en la presión sistólica, IL-6 y Fb en respuesta al estrés predijeron la TA ambulatoria, de forma que los niveles superiores de TA correspondieron a los mayores niveles de IL-6 y de Fb inducidos por estrés, con independencia de los niveles de T anteriores, de la respuesta de la TA al estrés agudo, de la edad, del sexo, del índice de masa corporal y del hábito tabáquico. Los autores sugieren que el estrés psicológico puede promover hipertensión a través de la estimulación de proteínas inflamatorias y que la IL-6 y el Fb juegan un importante papel en la fisiopatología de la hipertensión.

Pero esta relación entre IL-6 inducida por estrés e hipertensión no parece quedar limitada al adulto sino que la exposición prenatal a la IL-6 puede traducirse por una disfunción neuroendocrina (desregulación del eje HPA) y también por hipertensión en la etapa adulta. Un estudio experimental de Samuelsson, AM et al. (2004) con ratas sometidas a estrés fetal inducido por exposición prenatal a IL-6 evidenció que diversos estímulos como un ambiente nuevo, un estrés de inmovilización y la estimulación con CRH se traducía por una respuesta de hipertensión en las hembras ya a las cinco semanas de vida.

Otras citocinas (IL-1β, TGF-β1, TNF-α) parecen jugar también un papel en la hipertensión (Figura 14.E.3). Asimismo, la leptina parece ser un regulador de la presión arterial a través del receptor de la leptina, como ponen de manifiesto estudios con animales: la infusión de leptina produce un incremento de la presión

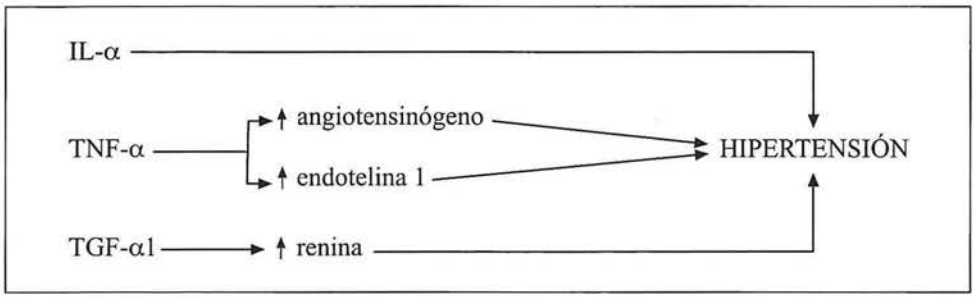


FIGURA 14E.3

arterial (Shek, EW, et al., 1998) y ratones transgénicos que sobreexpresan leptina presentan hipertensión que se normaliza con bloqueantes α-adrenérgicos (Aizawa-Abe, M et al., 2000). Estudios en humanos ponen de manifiesto una relación de la presión arterial con el polimorfismo del gen receptor de la leptina que explicaría por qué no todos los obesos son hipertensos (Rosmond, R et al., 2000).

Alteración de la relajación vascular por estrés e hipertensión

Sabemos que el estrés conduce a la activación del eje HPA con la producción y liberación de catecolaminas. A nivel celular, el estrés se asocia con la inducción de un grupo de proteínas denominadas "proteínas de choque térmico" o proteínas de estrés (*heat shock proteins*, HSPs). Estas proteínas de estrés fueron puestas en evidencia por primera vez en células de las glándulas salivares de *Drosophila* tras la exposición a 37° C de temperatura durante 30 minutos y a continuación a su temperatura normal de 25° C. En estas circunstancias se produjo un aumento de síntesis de proteínas con peso molecular de 70 y 26 kDa. Desde entonces se ha determinado que la expresión de HSP pequeñas (HSPp) puede ser inducida por otros factores, además del calor, como catecolaminas circulantes, metales pesados, arsenito sódico, infecciones microbianas, hipoxia, radicales libres y estrés osmótico.

Las HSPp se han dividido en 5 familias mayores teniendo en cuenta la función y el peso molecular. Y aunque las funciones precisas de estas moléculas no son conocidas, muchas HSPp actúan como chaperones moleculares y ayudan al ensamblaje y al desensamblaje, estabilización y transporte interno de proteínas intracelulares. Las células estresadas resultado de una agresión moderada son más resistentes a un estrés subsecuente y esta respuesta denominada "tolerancia al estrés" es mediada por HSPp. Es decir, la inducción de proteínas de estrés protege al organismo de estresores repetidos. Incluso se ha mostrado que protege al corazón de la isquemia (Marber, MS et al, 1995).

Moléculas pequeñas de HSP (20-30 kDa de masa molecular) pueden jugar un papel en la regulación del tono del músculo liso. HSP27 y HSP20 son expresadas en el tejido muscular. La fosforilación de HSP27 ha sido asociada con la contracción del músculo liso. Anticuerpos anti-HSP27 inhiben la contracción inducida por bombesina de las células musculares del esfínter rectal. La fosforilación de HSP20 se ha asociado con la dilatación dependiente del nucleótido cíclico de las fibras musculares lisas vasculares y la inhibición dependiente del nucleótido cíclico de la contracción inducida por agonistas. También el aumento de HSP20 se ha asociado con vasodilatación dependiente del endotelio.

La HSP20 fue identificada primero como un derivado procedente de la purificación de HSP27 y las dos HSP coexisten en agregados macromoleculares. Así, HSP20 y HSP27 pueden tener funciones interrelacionadas modulando el tono del músculo liso y la función de estas proteínas puede depender del estado de fosforilación y de asociaciones macromoleculares de estas proteínas.

El estrés conductual se asocia con diversas enfermedades vasculares que incluyen hipertensión, aterosclerosis y enfermedad coronaria. Para estudiar los efectos del estrés conductual se han utilizado ratas hipertensas límite (BHR), la primera generación de descendientes de ratas hipertensas espontáneamente (SHR) y ratas macho Wistar Kyoto (WKY), dada su sensibilidad para los desafíos ambientales. La exposición prolongada de BHR al estrés conductual resulta en una hipertensión sostenida que persiste después de la supresión del estrés.

Fuchs, LC et al. (2000) han demostrado que el estrés crónico altera la contracción y la relajación vascular en ratas BHR adultas. Estas alteraciones de la relación vascular inducida por estrés pueden contribuir a la patogénesis de la hipertensión. Teniendo en cuenta que las HSP son conocidas moduladoras del tono vascular y son inducidas *in vivo* por diversos tipos de estresores, los autores analizaron si en ratas BHR sometidas a estrés se alteraban la relajación dependiente del nucleótido de células musculares lisas vasculares y la expresión y fosforilación de HSP27 y HSP20. En ratas BHR sometidas a estrés prolongado tiene como resultado una hipertensión sostenida que persiste después de finalizado el estrés. Pero estudios previos pusieron de manifiesto que, cuando, estando conscientes, eran sometidas a un estrés de chorro de aire durante diez días, no se alteraba la TA en reposo, lo que permitía la determinación de cambios inducidos por estrés en la reactividad vascular aórtica y la expresión de HSP antes del desarrollo de la hipertensión. En este estudio, el estrés produjo un deterioro de la relajación del músculo liso aórtico a dos sustancias que activan sendas de señalización dependiente del nucleótido cíclico, como son el forskolin que activa la adenilciclasa y el nitroprusiato sódico que activa la guanilciclasa. Esta disminución de la capacidad de relajación del músculo liso vascular, que podría contribuir al

desarrollo de hipertensión inducido por estrés, se asoció con un incremento de la expresión de la isoforma fosforilada de HSP27 (P-HSP27) y una disminución de la isoforma fosforilada de HSP20 (P-HSP20). Este efecto podría ser debido o al estrés de refrenamiento, o de chorro de aire o a ambos. La fosforilación de de HSP20 se ha asociado con la relajación vascular dependiente del nucleótido cíclico y del endotelio, mientras que la fosforilación de HSP27 se ha asociado con el deterioro de la relajación vascular dependiente del nucleótido cíclico. Datos adicionales que demuestran una asociación entre fosforilación de HSPp y el tono del músculo liso incluyen el hallazgo de altos niveles de HSP27 y P-HSP27 en el músculo liso de la arteria umbilical y que es singularmente refractaria a la relajación dependiente del nucleótido cíclico.

Los hallazgos del presente estudio proporcionan evidencia adicional de que las HSPp modulan el tono vascular, si bien el mecanismo de esta modulación no se conoce. Los autores sugieren que las funciones de HSP20 y HSP27 pueden ser dependientes de asociaciones macromoleculares entre sí y con formas fosforiladas de HSPp. También pueden actuar ambas con elementos específicos del sistema contráctil. La HSP27 es una proteína que se une a actina y modula los filamentos dinámicos de actina (recordemos que el citoesqueleto celular está formado, principalmente, por tres tipos de filamentos: microtúbulos, filamentos de actina o microfilamentos y filamentos intermedios). La HSP27 también ha sido asociada con proteínas reguladoras de filamentos como tropomiosina, caldesman y calponin. HSP20 une actina *in vitro* y la asociación con la actina es dependiente del estado de fosforilación de HSP20. Así, HSPp pueden modular el tono del músculo liso actuando recíprocamente con elementos específicos del aparato contráctil como el filamento delgado de actina y/o proteína reguladora de filamentos y por modulación de la función de estas proteínas.

Estos datos muestran que el aumento de P-HSP27 y la disminución de P-HSP20 se asocian con una disminución de la relajación del músculo liso vascular dependiente del nucleótido cíclico en respuesta al estrés *in vivo*, lo que refuerza la evidencia de que las HSP podrían jugar un papel en determinadas enfermedades vasculares, como la hipertensión.

Alteraciones renales inducidas por estrés

Anteriormente hemos indicado que entre los efectos del estrés figuran la vasoconstricción renal y la disminución de la excreción renal de sodio con sus efectos sobre las cifras tensionales. Pero Ducher, M et al. (2002) han llevado a cabo un estudio más exhaustivo de las alteraciones renales inducidas por estrés en los tres grupos de sujetos que nos podemos encontrar en la clínica diaria; a saber:

sujetos normotensos (NT) sin antecedentes familiares de hipertensión y sujetos hipertensos (HT) y normotensos descendientes de padres hipertensos (NDH). Los parámetros evaluados, en reposo y durante períodos de estrés, fueron: la presión arterial sistólica y diversos parámetros de función renal, como el índice de filtración glomerular (IFG), el flujo plasmático renal (FPR), la fracción de filtración (FF) y la excreción de sodio (Exc. Na^+). Los resultados encontrados bajo condiciones de estrés fueron:

A. Sujetos NT:
- aumento de la presión arterial sistólica
- ligera reducción del IFG
- disminución significativa del FPR
- aumento significativo de la FF
- significativa disminución del índice de Exc. Na^+

B. Sujetos HT:
- aumento de la presión sistólica
- disminución del IFG
- disminución del FPR
- FF sin alteraciones
- disminución del índice de Exc. Na^+

C. Sujetos NDH:
- aumento de la presión sistólica
- sin alteraciones significativas en el IFG
- ausencia de modificaciones del FPR
- ausencia de alteraciones del índice de Exc. Na^+

La reactividad al estrés de la presión sistólica fue significativamente mayor en los NDH que en los otros dos grupos; la reducción del índice de filtración glomerular fue significativamente mayor sólo en los HT; el FPR disminuyó significativamente en NT y en HT, mientras que no se modificó en NDH y la FF sólo aumentó significativamente en NT.

Los autores concluyen que las alteraciones renales inducidas por estrés se caracterizan por vasoconstricción eferente y un aumento paradójico de la reabsorción de sodio en la parte proximal de los túbulos renales en sujetos normotensos. En los sujetos normotensos con riesgo genético de hipertensión, las alteraciones basales renales pueden explicarse por diferente comportamiento renal inducido por estrés; y en los hipertensos, el aumento de reabsorción de sodio inducido por estrés puede estar involucrado en el nivel sostenido de la presión arterial.

Estrés, respiración e hipertensión

Anderson, DE & Chesney, MA (2002) sostienen que el estrés crónico puede potenciar el desarrollo de hipertensión, sobre todo en mujeres, a través de la inhibición de la función excretora renal, en efecto mediado por la hipoventilación que, a través de sus efectos sobre pCO_2 y el equilibrio ácido-base, puede causar la disminución de la excreción renal de sodio. Se sabe que trastornos respiratorios tales como la apnea del sueño aumentan la incidencia de hipertensión arterial y que, por el contrario, la práctica regular de técnicas de relajación mental basadas en el control de la respiración conduce a una disminución de la misma. Estudios con animales sugieren que la hipercapnia inducida conductualmente puede participar en la regulación de la presión arterial a través del aumento de intercambio renal Na^+/H^+ y de la retención renal de sodio (Anderson, DE, 1996). Asimismo, estudios de laboratorio con humanos muestran que el mantenimiento de un $PetCO_2$ (*end tidal* pCO_2 o presión de CO_2 al final de la espiración medida por el capnógrafo; se considera que este parámetro correlaciona con la pCO_2) cercano al rango superior normal hace que disminuya la excreción renal de sodio y se incrementen los inhibidores plasmáticos de la bomba de sodio así como la actividad de la misma y que el aumento de presión del CO_2 al final de la espiración es un factor de predicción independiente de presión arterial sistólica en mujeres, particularmente de edad avanzada. (Anderson, DE, 1995, 1998). Algunos estudios han mostrado una asociación entre $PetCO_2$ y sensibilidad de la presión arterial a una carga de sodio en adultos mayores (Anderson, DE et al., 1996) y grosor de la íntima-media de la arteria carótida común en mujeres (Anserson, DE et al., 2001). Se ha informado, asimismo, de una asociación entre alto estrés percibido y una frecuencia respiratoria significativamente más baja en reposo sobre todo en mujeres con independencia de la edad, raza e índice de masa corporal; además, se ha asociado una frecuencia respiratoria lenta también de forma independiente con mayor pCO_2 al final de la espiración, tanto en hombres como en mujeres.

En suma, los factores conductuales pueden participar en formas de hipertensión sensibles al sodio a través de una cascada de respuestas fisiológicas desencadenadas por inhibición condicionada de la respiración.

Cuando disminuye la ventilación lo suficiente para que aumente la pCO_2 pero sin que resulten activados los quimiorreceptores, el pH del plasma disminuye temporalmente y estimula un mecanismo renal que puede inducir la expansión del volumen plasmático vía retención de sodio. La combinación de alta pCO_2 en reposo y una ingesta elevada de sodio aumenta la presión arterial en reposo en animales y en humanos sanos. Este mecanismo parece ser más importante en mujeres respecto a los hombres en condiciones normales debido a las diferencias existentes entres ambos en la expresión de ira. Un estudio previo de Scuteri, A et al.

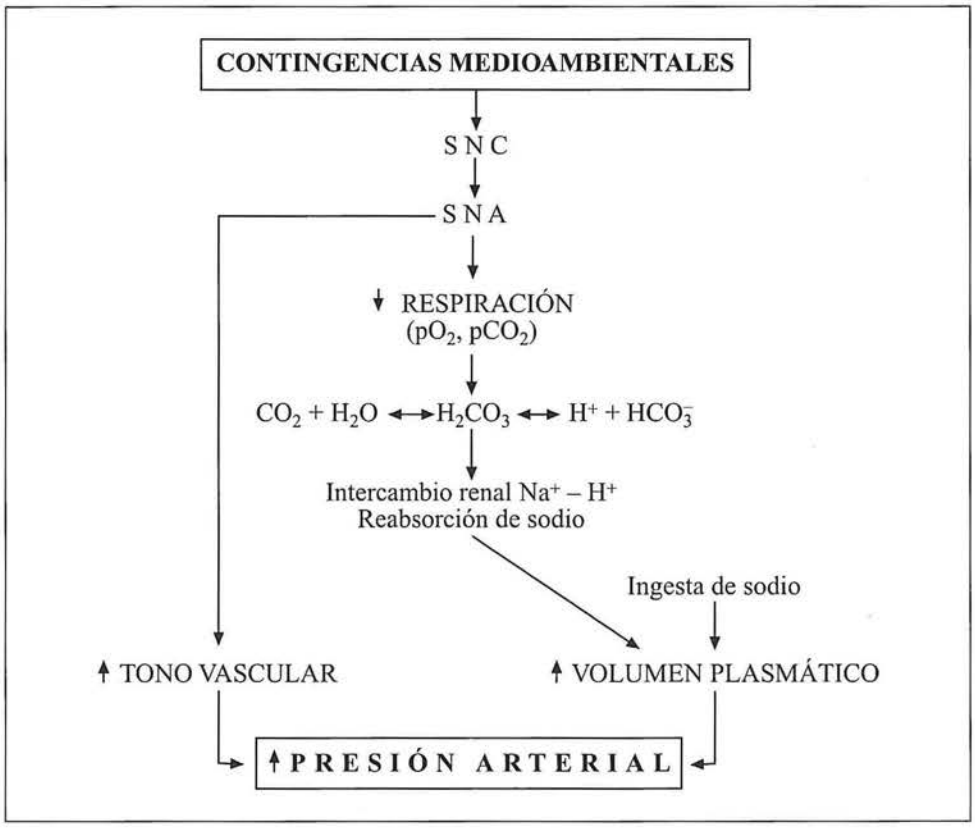


FIGURA 14E.4. Diagrama del modelo hipotético de elevación de la presión arterial a través de los efectos combinados de la respiración y una elevada ingesta de sodio (Modificado de Anderson, DE, 2001).

(2001) en que analizaron si la tendencia a experimentar, expresar y/o contener la ira contribuía a la asociación entre $PetCO_2$ y presión arterial sistólica (Pas) en hombres y mujeres, pone de manifiesto una asociación entre baja puntuación en los niveles de ira, valorada según el Inventario de expresión de ira de Spielberger, $PetCO_2$ y PAs en mujeres; es decir, la inhibición de la ira potencia la relación entre pCO_2 en reposo y PAs en mujeres pero no en hombres. (Figura 14E.4).

Estrés, conducta de enfermedad e hipertensión

Determinadas conductas adoptadas en situaciones de estrés (ver Capítulo 30) pueden, por sí mismas, facilitar el desarrollo de hipertensión. Nos referimos: 1) a la

ingesta de dietas con alto contenido calórico que pueden favorecer el desarrollo de obesidad; 2) al consumo de alcohol y de tabaco; y 3) a la ingesta de sal. Constituirían una forma indirecta a través de la cual el estrés puede contribuir al desarrollo de hipertensión arterial (HTA).

A. Obesidad. Se acepta que la obesidad juega un papel en la patogenia de la HTA. El mecanismo por el que la obesidad, sobre todo la obesidad abdominal, puede inducir HTA implica un mecanismo de resistencia a la insulina (con mayor o menor grado de hiperinsulinismo) y otro de hiperactividad del SNS. La resistencia a la insulina puede incrementar la presión arterial a través de varios mecanismos: 1) estimulación del SNS; 2) disminución de la excreción renal de sodio; 3) actuando sobre los sistemas de transporte catiónico de membrana, con acumulación de sodio y calcio en la célula muscular lisa de los vasos, lo que conlleva un aumento de la reactividad vascular; 4) a través de cambios en la pared arterial por alteraciones lipídicas (aumento de colesterol y triglicéridos, disminución de HDL); 5) a través de la acción proliferativa de la insulina sobre las células musculares lisas de los vasos. (*La obesidad abdominal u obesidad androide o centrípeta, se denomina así porque los andrógenos favorecen la acumulación de grasa en el abdomen en condiciones de sobrealimentación. La obesidad periférica u obesidad ginoide o centrífuga, afecta a las zonas glútea y femoral, donde tiende a depositarse la grasa por acción de los estrógenos).*

B. Consumo de alcohol. Existen evidencias epidemiológicas de la relación entre consumo de alcohol y prevalencia de hipertensión. No se conocen bien los mecanismos a través de los cuales el alcohol produce hipertensión. Las hipótesis emitidas a este respecto implican a factores cardiovasculares: aumento de la frecuencia cardíaca y del gasto cardíaco, si bien la resistencia periférica total no se modifica; al sistema nervioso autónomo; a alteraciones del sistema renina-angiotensina-aldosterona; y al hipercortisolismo.

C. Consumo de tabaco. Hoy día se sabe que entre el tabaco y la HTA existe una clara interrelación, siendo considerado el tabaquismo como un factor de riesgo de HTA. Como mecanismos de acción podemos incluir los siguientes: a) aumento de catecolaminas circulantes por la activación simpatoadrenal de la nicotina; b) aumento de cortisol, aldosterona y de la actividad de la renina plasmática; c) alteración de la secreción de prostaglandinas; d) alteración del comportamiento endotelial vascular; e) efecto lesivo sobre el sistema vascular de radicales libres originados por los componentes del humo del tabaco; f) poliglobulia del fumador debida a la hipoxemia propia de la enfermedad respiratoria crónica o al aumento apropiado de la secreción de eritropoyetina secundaria a la hipoxia celular. Esta hipoxia puede tener dos orígenes: 1. Unión del monóxido de carbono (CO) con la hemoglobina (Hb), que da lugar a la caboxihemoglobina [el CO presenta una alta

afinidad por la Hb, por lo que disminuye la concentración de Hb hábil para el transporte de O_2; esto conduce a la disminución de la saturación de O_2 (Sa O_2) y con ello al contenido arterial de O_2]. 2. Modificación de la curva de disociación de la Hb, aumentando la afinidad de la HB restante para el O_2, con lo que disminuye la extracción de O_2 en los capilares tisulares. La poliglobulia conduce a hiperviscosidad, secundaria al aumento de la masa eritrocitaria (ME), y al aumento del volumen plasmático, que determina la aparición de hipervolemia. Todos estos factores se traducen, desde el punto de vista hemodinámico, por elevación de la frecuencia cardíaca y de la presión arterial, entre otras alteraciones. La inhalación repetida de humo de tabaco aumenta la duración de dichos efectos hemodinámicos.

D. Ingesta de sal. A este respecto hay que tener en cuenta que el aumento de la ingesta de sal no implica necesariamente hipertensión arterial, habiéndose sugerido la existencia de una susceptibilidad individual al cloruro sódico. No obstante, hay que consignar que más de la mitad de los hipertensos son sensibles a la sal, de forma que sus cifras de presión arterial se incrementan cuando consumen mucha sal, y viceversa.

Estrés, hipertensión y agregación plaquetaria

En la hipertensión esencial está alterada la respuesta plaquetaria al estrés mental. Tomoda, F et al. (1999) llevaron a cabo un estudio con 24 pacientes con hipertensión esencial para determinar si en esta circunstancia resulta alterada la respuesta de las plaquetas al estrés mental. En 13 pacientes con hipertensión en estadio I (PAS 140-159 o PAD 100-109), 13 hipertensos en estadio II (PAS 160-179 o PAD 100-109) y 14 normotensos de control, se hicieron valoraciones de la agregación plaquetaria y de la β-TGB antes y después de un test matemático de diez minutos de duración. En los sujetos normotensos, el estrés mental no afectó la agregación plaquetaria al ADP o serotonina ni a los niveles de β-TGB plasmática. Los pacientes en el estadio I mostraron antes del estrés mental similares resultados pero el test mental aumentó de forma significativa la agregación plaquetaria y la β–TGB. Los pacientes en el estadio II presentaron antes del test mayor agregación plaquetaria y de β-TGB que los otros dos grupos si bien con el estrés mental, los cambios fueron menos pronunciados que en los pacientes en estadio I. Es decir, en la hipertensión esencial el estrés mental afecta a la función plaquetaria incrementando la agregación y los niveles plasmáticos de β-TGB, si bien este efecto parece depender de la severidad de la hipertensión. En este sentido, los mismos autores han estudiado los efectos sobre la función plaquetaria de pacientes con hipertensión esencial de un nuevo calcioantagonista, el benidipino, mostrando que utilizado en monoterapia no afecta a la agregación plaquetaria ni a los niveles de β-TGB en condiciones de reposo, pero sí suprime significativamente la

activación plaquetaria inducida por el estrés matemático, aunque no modifica las elevaciones de la presión arterial y de la actividad simpática al estrés observadas antes del tratamiento (Tomoda, F et al., 1999).

Efectos a largo plazo de la reactividad de la presión arterial al estrés

Según se expuso con anterioridad (Capítulo 14 A), el estrés origina una serie de alteraciones en el sistema cardiovascular que conllevan, entre otras manifestaciones, un incremento de la presión arterial sistólica y diastólica. Sin embargo, sigue siendo objeto de controversia la hipótesis de que estos cambios, que se pueden objetivar mediante estudios de laboratorio y de los que podemos hacer una extrapolación a la vida ordinaria, conducen a hipertensión arterial a largo plazo en sujetos normotensos. Algunos estudios apoyan esta relación y otros los cuestionan. Light, KC et al. (1999) en un estudio prospectivo a 10 años con 103 sujetos jóvenes (de edades comprendidas entre los 18 años y los 22 años), pusieron de manifiesto que en los que concurrieron: 1) mayor respuesta cardiovascular a la prueba de inducción de dolor por criopresión (*cold-pressor test*) e historia familiar de hipertensión y 2) mayor respuesta cardiovascular a test de laboratorio y niveles superiores de estrés en la vida ordinaria, las cifras de presión arterial eran superiores a los 10 años respecto de los que carecían de riesgo familiar de hipertensión o informaron de menor estrés en el período considerado. Los autores sugieren, pues, que una alta respuesta al estrés predice hipertensión a largo plazo sólo cuando existen factores genéticos y medioambientales asociados. Otros estudios posteriores han evidenciado que la hiperrespuesta al estrés mental inducido por tareas de laboratorio puede ser un factor de riesgo para hipertensión arterial subsecuente en individuos de raza negra (Knox, SS et al., 2002), y en sujetos jóvenes de mediana edad con hipertensión de grado 1 (Armario, P et al., 2003). Ming, EE (2004), en un estudio prospectivo con controladores aéreos y seguimiento de 20 años, muestra que en los normotensos e hipertensos de grado 1 un mayor grado de reactividad de la presión arterial sistólica al estrés laboral se asocia con hipertensión a largo plazo. Para Steptoe, A & Cropley, M (2000) la combinación de estrés laboral (altas demandas) e hiperreactividad al estrés mental pueden actuar conjuntamente para aumentar el riesgo cardiovascular mediado por hipertensión. Matthews, KA et al. (2004), en un estudio con 4.100 normotensos blancos y de color de ambos sexos y con edades comprendidas entre los 18 y los 30 años incluidos en el estudio CARDIA, y con un seguimiento de 13 años, ponen de manifiesto que los jóvenes con mayor respuesta presora a tres pruebas estresantes de laboratorio desarrollaban hipertensión arterial, lo que sugiere que, en los adultos jóvenes, la respuesta de la presión arterial al estrés psicológico es un factor de predicción de hipertensión a mediana edad. Sin embargo, otros estudios no encuentran relación significativa entre respuesta presora al estrés psicológico y

desarrollo de hipertensión. Así, en el estudio Whitehall II las reacciones de la presión arterial al estrés psicológico como factor de predicción de hipertensión futura fueron analizadas en 1.003 funcionarios públicos con edades comprendidas entre los 35 años y los 55 años, poniendo de manifiesto que 4,9 años después la reacción presora al estrés psicológico tenía un mínimo valor de predicción de hipertensión. El seguimiento de 796 de los participantes en este estudio durante 10 años mostró que, si bien la respuesta sistólica al estrés y en menor grado la diastólica correlacionaron con los niveles de presión arterial durante el período de seguimiento y, por tanto, podían ser considerados como factores de predicción de hipertensión, al hacer las correspondientes correcciones según edad y presión arterial inicial, esta asociación ya no mostró significación estadística. Los resultados de este estudio proporcionan un apoyo modesto a la hipótesis de que las respuestas incrementadas al estrés mental contribuyen al desarrollo de hipertensión (Carroll, D et al. 1995, 2001).

Estrés, hipertensión y complicaciones cardiovasculares

El estrés puede influir no solo en el inicio, desarrollo y progresión de la hipertensión sino también en desencadenamiento de complicaciones cardiovasculares asociadas. En este sentido, un estudio de Nedic, O et al. (2001) con médicos y enfermeras pone de manifiesto que aquellos que estaban sometidos a condiciones laborales estresantes (demandas altas, bajo control y otros estresores de carácter psicosocial y emocional propios de los profesionales de la salud) y que habían desarrollado hipertensión a edad más temprana, eran más vulnerables a presentar angina de pecho, infarto de miocardio e ictus respecto de controles normales (ver Capítulo 14 C).

Efectos del estrés en hipertensos tratados farmacológicamente

Un fármaco hipotensor ideal debe reducir la presión arterial no sólo en reposo sino también durante situaciones estresantes. En este sentido, Grosse, A et al. (1990) estudiaron 61 pacientes hipertensos tratados durante más de seis meses con fármacos hipotensores y que presentaban una evolución satisfactoria con normalización de sus cifras tensionales. Los sujetos fueron sometidos a pruebas de estrés psicológico para evaluar la efectividad del tratamiento farmacológico durante y después de una situación emocional. Los pacientes fueron divididos en dos grupos: a) con hipertensión moderada (n=38), tratados con tiazidas y betabloqueantes y b) con hipertensión severa (n=23), tratados con los dos fármacos anteriores más la clonidina. Un grupo de 26 sujetos normotensos sirvió como grupo de control. La presión arterial sistólica (PAS) y la diastólica (PAD) fue

determinada antes (1), durante (2) y después (3) de la prueba de estrés. La reactividad fue fijada comparando los valores de PAS y PAD en las fases 1 y 2, mientras que la fase de recuperación fue evaluada comparando las fases 1 y 3. La reactividad PAS y PAD fue superior en los pacientes con hipertensión severa e inferior en los sujetos normales. La recuperación fue parcial en los sujetos con hipertensión severa y completa en los otros dos grupos. Las diferencias en la reactividad y la recuperación eran estadísticamente significativas. Este estudio puso de manifiesto que el tratamiento hipotensor, que normaliza los valores de presión arterial en condiciones basales, no era suficientemente eficaz para protegerlo durante una situación de estrés psicológico.

Schulte, W et al. (1992) evaluaron la reactividad cardiovascular al estrés de 52 pacientes con hipertensión ligera-moderada en un estudio randomizado y doble ciego. La prueba de estrés mental se llevó a cabo antes y después del tratamiento con isradipino (calcioantagonista) y con metoprolol (β-bloqueante liposoluble). En los pacientes tratados con isradipino (n=26) el gasto cardíaco y la resistencia periférica no experimentaron modificaciones pero sí, en cambio, la presión arterial y, más específicamente, la respuesta diastólica. En los pacientes tratados con metoprolol disminuyó el gasto cardíaco pero resultó incrementada la resistencia periférica con una respuesta de la presión arterial superior a la que existía antes del tratamiento [similares resultados a los obtenidos con el metoprolol se han descrito con el propanolol (Olkha, RP et al., 1988) y el oxprenolol (Rüddel, H et al., 1988), ambos β-bloqueantes de los β_1 y β_2 receptores]. Según estos datos, el betabloqueante es eficaz para disminuir la sensibilidad cardíaca, pero, debido a los mecanismos de contrarregulación vascular, no disminuye la sensibilidad de la presión arterial; por el contrario, el isradipino preserva el perfíl hemodinámico fisiológico mientras que reduce la sensibilidad de la presión al estrés. Este estudio sugiere una mayor eficacia del tratamiento con antagonistas del calcio en pacientes hipertensos bajo situaciones de estrés. Otro calcioantagonista objeto de estudio ha sido el verapamilo: 13 pacientes con hipertensión ligera-moderada fueron sometidos a pruebas de estrés en el laboratorio para determinar si la liberación sostenida de verapamilo modificaba la respuesta cardiovascular. Así como la combinación de placebo y estresores dio lugar a un incremento de la PAS, frecuencia cardíaca y agregación plaquetaria al ADP y a la adrenalina, el verapamilo atenuó los cambios hemodinámicos y hemostáticos inducidos por estrés, si bien se ignora si estos efectos se traducen por menor incidencia de eventos cardíacos agudos (Gebara, OC et al., 1990). El amlodipino ha sido evaluado también en relación con su capacidad de controlar la presión arterial tanto en condiciones basales como bajo condiciones de estrés. Spence, JD et al. (2000), en un estudio con 24 pacientes con hipertensión leve/moderada a los que sometieron a una tarea cognitiva frustrante, pusieron de manifiesto que, si bien la presión arterial durante el estrés descendía significativamente más que utilizando

un placebo, también lo hacían los niveles de NA. Los autores especulan con la posibilidad de combinar dicho antagonista del calcio con un β-bloqueante.

Otros autores han analizado la eficacia de terazosin y doxazosin (α-bloqueantes) en el control de la presión arterial tanto en condiciones basales como de estrés. Ambos fármacos mostraron su efectividad para controlar la PAS y la PAD en reposo y tras la aplicación de estresores de laboratorio. En 20 pacientes, el dozaxosin se mostró efectivo en el 60% de los casos (Lee, D et al., 1996), mientras que en 16 pacientes, el terazosin mostró una eficacia similar al enalapril (IECA) en el control de la presión arterial (Cardillo, C et al., 1993).

Estudios recientes de Wenzel, RR et al. (2004) han investigado los efectos de la administración de moxonidino en situaciones de estrés físico y mental en 12 voluntarios sanos a los que sometieron a pruebas de ergometría en bicicleta y a test de estrés mental. En reposo, el moxonidino dio lugar a una disminución de ADR y NA plasmáticas. El ejercicio físico, que cursó con un significativo incremento de ambas catecolaminas, disminuyó significativamente con el pretratamiento con moxonidino, sin que resultase afectada la capacidad máxima del ejercicio físico. Idénticos resultados sobre las catecolaminas fueron consignados con el test de estrés mental y la presión arterial también se redujo significativamente con el pretratamiento con monoxidina. Los autores concluyen que este fármaco disminuye el tono simpático total bajo condiciones basales así como durante el ejercicio físico y el estrés mental sin limitar la capacidad física por lo que sugieren su utilización en los pacientes con elevada actividad del SNS e hipertensión inducida por estrés físico y mental (*El moxonidino es un agonista selectivo de los receptores imidazolínicos I_1 localizados en el centro cardiovascular del tallo cerebral, produciendo una disminución en la actividad simpática periférica y en la resistencia vascular que conlleva una disminución en la presión arterial. Se distinguen dos tipos de receptores imidazolínicos: los receptores del tipo I, que corresponden a aquellos que ejercen acciones reguladores sobre la presión arterial, y los receptores de tipo II, que están relacionados con la estimulación de la liberación de insulina y algunos procesos metabólicos cerebrales, pero no intervienen en la regulación de la presión arterial. El monoxidito también presenta una acción agonista sobre los receptores α_2-adrenérgicos responsables de algunos efectos secundarios como la sequedad de la boca y de la sedación, efectos característicos de los hipotensores de acción central, si bien su afinidad sobre estos receptores es baja. Se encuentra indicado en la hipertensión esencial o primaria leve-moderada. La actividad antihipertensiva se produce a expensas de una reducción de la actividad simpática central que conduce a una reducción de la resistencia vascular periférica y a vasodilatación. La estimulación de los receptores tipo I mediante estos agonistas no genera cambios significativos en el gasto cardíaco y en la frecuencia cardíaca, aunque sí se ha comunicado supresión*

de episodios de taquicardia y actividad antiarrítmica. Como es de esperar, se ha comprobado una reducción de los niveles plasmáticos de catecolaminas. Mediante la microneurografía se ha demostrado una reducción en la actividad simpática cardíaca y muscular periférica en voluntarios humanos. En modelos de experimentación animal se ha demostrado la reducción de la hipertrofia ventricular izquierda, posiblemente a consecuencia de la inhibición simpática. La estimulación de los receptores tipo I ubicados en el riñón se ha involucrado para explicar el efecto natriurético de estos compuestos).

Reducción de estrés y control de la presión arterial

La relajación y el manejo del estrés pueden reducir la presión arterial y sus complicaciones, como la enfermedad coronaria e incluso pueden contribuir significativamente al control de la presión arterial con dosis más pequeñas de drogas hipotensoras, con la consiguiente reducción de los efectos secundarios. Los pacientes en los que el estrés es un factor que contribuye al desarrollo de hipertensión serían los que más se podrían beneficiar de estas técnicas de reducción de estrés. No obstante, la utilización de técnicas de manejo de estrés en la hipertensión es controvertida. Algunos estudios muestran que la aplicación de diversas técnicas de relajación no resulta eficaz para el control de la presión arterial. Por citar algún ejemplo, Van Montfrans, GA et al.,(1990) llevaron a cabo un estudio controlado con pacientes diagnosticados de hipertensión moderada y no complicada en que investigaron los efectos a largo plazo de técnicas de relajación en el control de la presión arterial, no encontraron cambios en la presión arterial tras un año de tratamiento. En otro estudio con 96 hipertensos moderados, técnicas de relajación o ejercicios de estiramiento no aeróbico resultaron ineficaces para el control de la presión arterial (Johnston, DW et al., 1993). Otros autores, en cambio, han informado de resultados positivos en el control de la presión arterial con la utilización exclusiva de diversas técnicas como a) *biofeedback* (Nakao, M et al., 1997); b) combinación de técnicas de educación, relajación y entrenamiento en resolución de problemas (García Vera, MP et al., 1997); c) Meditación Trascendental (Wenneberg, SR et al., 1997); d) Programa de intervención cognitivo-conductual (Casado, MI et al., 1996). Algunos autores que han revisado la literatura a este respecto, informan que los programas de intervención cognitivo-conductual ofrecen unos resultados comparables a los estudios de reducción de peso o de aplicación de hipotensores, y que intervenciones con técnicas de *biofeedback* o de relajación se muestran menos eficaces (Spence, JD et al., 1999). Finalmente, otros autores defienden la utilización conjunta de fármacos y técnicas de manejo de estrés (Rabkin, SW, 1994). En un estudio con 15 pacientes con hipertensión severa, en que el tratamiento farmacológico no era satisfactorio, la aplicación de técnicas psicofisiológicas (relajación, manejo de estrés...) indujo un

descenso significativo de las cifras tensionales (162/106 vs. 141/95) en el 60% de los casos, permitiendo la reducción de la dosis de hipotensor en seis de los nueve que respondieron a este tratamiento; los resultados se mantuvieron a lo largo de un período de cuatro años de seguimiento (Knust, U., 1991).

El apoyo social se ha mostrado también como un amortiguador del impacto del estrés no sólo en estudios de laboratorio sino en condiciones de vida ordinaria, como ha puesto de manifiesto Steptoe, A (2000) que evaluó en 104 maestros, de ambos sexos, la influencia del estrés en la presión arterial controlada por monitorización ambulatoria y el potencial efecto atenuante del apoyo social.

Finalmente, la adaptación al estrés puede conllevar, asimismo, el mantenimiento de las cifras tensionales dentro de un margen normal en personas con una carga de estrés intensa. Es lo que puede suceder en algunas tareas profesionales como la de controlador aéreo que generalmente se han asociado con un riesgo elevado de hipertensión.

F. OTRAS AFECCIONES CARDIOVASCULARES

I. Insuficiencia cardíaca

La insuficiencia cardíaca puede definirse como un estado fisiopatológico caracterizado por un deficiente funcionamiento del miocardio, que puede cursar con disfunción sistólica y/o diastólica y conducir a una reducción del gasto cardíaco, con la consecuente imposibilidad para satisfacer los requerimientos periféricos. Detrás de un cuadro de insuficiencia cardíaca casi siempre existe un trastorno cardíaco subyacente que supone: 1) un obstáculo al vaciamiento auricular (como sucede en la estenosis aurículo-ventricular); 2) un fallo de la función sistólica con disminución de la fracción de eyección (por sobrecarga de presión, como sucede, por ejemplo, en la estenosis aórtica o pulmonar o en la hipertensión arterial; o sobrecarga de volumen, como sucede en la insuficiencia valvular o, finalmente, por enfermedades que afectan al miocardio propiamente dicho, como las miocarditis o la miocardiopatía dilatada); y 3) por un fallo de la función diastólica, como es el caso de las miocardiopatías hipertrófica o restrictiva o de determinadas anitmias.

Situaciones como el ejercicio fisico, la fiebre, la anemia, etc., pueden actuar como factores desencadenantes en un individuo que presenta una cardiopatía previa asintomática, a través del incremento del trabajo cardíaco. Estos mismos factores pueden contribuir a mantener un estado de insuficiencia cardíaca ya instaurado.

Con independencia de su etiología, el fracaso cardíaco se caracteriza siempre por un deterioro de la contractilidad intrínseca de los miocitos. Como consecuencia de esto se ponen en marcha varios mecanismos compensadores de tipo central y periférico. Entre ellos, los más importantes son: 1) El incremento del volumen residual y del volumen y presión telediastólica (precarga). El aumento de la precarga conduce, según la ley de Starling, a un incremento de la fuerza de contracción. 2) El aumento de la estimulación simpática. 3) Una respuesta hormonal, que incluye el sistema renina-angiotensina-aldosterona, la arginina-vasopresina y el factor natriurético auricular. 4) La hipertrofia cardíaca. Sin embargo, estos mecanismos compensadores conllevan, a su vez, efectos desfavorables. Así, el aumento del volumen telediastólico determina aumento de la tensión de la pared cardíaca que puede conducir a la disminución del rendimiento sistólico; el estímulo simpático y la angiotensina incrementan las resistencias periféricas y contribuyen al aumento de volumen, lo que puede deteriorar la función ventricular; y, finalmente, la hipertrofia produce un deterioro de la relajación ventricular y de la *compliance* que da lugar al aumento de la presión telediastólica que conduce a la disminución de la capacidad para el ejercicio.

Aunque el trastorno diastólico normalmente acompaña al trastorno sistólico, en algunos pacientes con insuficiencia congestiva la fruición sistólica está conservada. Desde el punto de vista biológico se ha informado de cambios en la composición de la miosina y en la actividad ATP-asa del sarcoplasma, que producen disminución de la disponibilidad de Ca^{2+} durante la contracción.

Estudios recientes ponen de manifiesto que las citocinas en general y el TNF, en particular, juegan un papel importante en las enfermedades cardiovasculares. Estas citocinas modulan la contractilidad cardíaca y la resistencia periférica, dos importantes determinantes de la función cardíaca. También se ha informado que el óxido nítrico puede jugar, asimismo, un papel importante en la insuficiencia cardíaca. Como sabemos, el óxido nítrico es sintetizado por una familia de enzimas denominadas NO-sintasas (NOs). Dos de estas enzimas se encuentran en el endotelio y en las neuronas (la NOs endotelial y la NOs neuronal). Una tercera es inducible, iNOs, que es capaz de producir grandes cantidades de NO al ser inducida por mediadores como la IL-1, IL-2, IL-6, TNF-α e IFN-γ. La Nos endotelial está presenté en el endocardio, los miocitos y el tejido de conducción cardíaco. La iNOs se encuentra en los miocitos, endocardio, células musculares lisas vasculares y células inflamatorias. Datos procedentes de estudios con animales y en humanos sugieren que el NO ejerce un efecto inotrópico negativo.

Diversos estudios realizados con pacientes afectados de insuficiencia cardíaca han mostrado un aumento de TNF-α y de IL-6 (Bachetti, T et al., 1996; Missov E et al., 1997; Kosar F et al., 1999). La iNOs se ha encontrado elevada en algunos estudios y disminuida en otros. En la insuficiencia cardíaca se pueden producir IL–6 y TNF-α que, a su vez, pueden inducir NOs y, consecuentemente, aumentar la producción de NO con un efecto inotrópico negativo; por otro lado, el TNF-α ejerce también un efecto inotrópico negativo. Finalmente, la NOs endotelial puede estar disminuida a consecuencia de la acción sobre la regulación de dicha enzima por parte del TNF-α o de la iNOs. En un modelo múrido de miocarditis viral inducido por el virus de la encefalomiocarditis en que el TNF-α estaba aumentado en la fase aguda, la administración de un anticuerpo exógeno antiTNF-α redujo la lesión miocárdica y aumentó la supervivencia. El mismo efecto se ha constatado usando el Vesnarinone, agente inotrópico positivo, debido a su acción inhibidora de la producción de TNF-α (Matsumori, A et al., 1995).

En resumen, aumentan las pruebas de que mecanismos inmunológicos pueden estar implicados en el deterioro de la función del miocardio. En diferentes situaciones, además de la insuficiencia cardíaca, como la cirugía cardíaca extracorpórea, el transplante cardíaco, el infarto de miocardio y la angina, etc., se han descrito incrementos de citocinas pro-inflamatorias como el TNF-α, IL-1 e IL-6. Las citocinas pueden causar disfunción ventricular izquierda, precipitar edema

de pulmón, reducir la perfusión de órganos periféricos, causar miocardiopatía, inducir remodelamiento ventricular y producir anorexia y caquexia.

Insuficiencia cardíaca y estrés

Los pacientes con insuficiencia cardíaca tienen una actividad simpática más elevada en reposo. El sistema nervioso simpático es estimulado a partir de los barorreceptores que, a su vez, son activados en la insuficiencia cardíaca; la actividad simpática va dirigida a: corazón, con un efecto inotrópico positivo; riñones, donde se retiene agua y sal, y vasos sanguíneos periféricos, que responden con vasoconstricción y subsecuente aumento de resistencias periféricas.

En un estudio con un grupo de pacientes con insuficiencia cardíaca de clase III-IV NYHA [es decir, pacientes con una marcada limitación de la actividad física (III) o con molestias ante cualquier actividad fisica (IV)] fueron medidas la actividad simpática muscular, la tasa cardíaca, la presión arterial media y el flujo sanguíneo renal y del antebrazo, tanto en reposo como tras la aplicación de un test de estrés mental (Middlekauff, HR et al., 1997). Los pacientes con insuficiencia cardíaca tenían, en reposo, niveles elevados de actividad simpática muscular y frecuencia cardíaca; el estrés mental aumentó de forma significativa la actividad simpática muscular y la frecuencia cardíaca en los controles sanos; en los enfermos también aumentaron pero la magnitud del incremento fue menor. En los enfermos, los niveles absolutos de actividad simpática, durante el estrés mental, permanecieron significativamente más altos que en los sujetos de control. El flujo sanguíneo renal disminuyó en pacientes y controles de manera similar, pese a que los pacientes tienen una mayor vasoconstricción en reposo, y el flujo sanguíneo en antebrazo aumentó durante el estrés mental, como en los sujetos control, pero lo hizo de una forma más atenuada. En definitiva, en los pacientes con insuficiencia cardíaca no aumenta la actividad simpática muscular al estrés mental, pero sí tienen unos niveles absolutos de actividad simpática notablemente más altos tanto en reposo como durante el estrés mental.

Se ha señalado que, en los pacientes con insuficiencia cardíaca sometidos a estrés, las respuestas hemodinámicas resultantes de la activación del sistema nervioso simpático estarían atenuadas por el sistema opioide endógeno, a través de la reducción de la liberación de noradrenalina. De acuerdo con esta hipótesis, un grupo de pacientes de insuficiencia cardiaca congestiva, clase III de la NYHA (es decir, pacientes con gran limitación de sus actividades fisicas, en que una actividad fisica inferior a la normal producirá disnea o fatiga, aunque no tienen alteraciones en reposo), fueron sometidos a una prueba de estrés mental (test matemático). Del total de pacientes (n = 20), diez recibieron naloxona y los otros diez un placebo.

Los pacientes presentaban niveles plasmáticos aumentados de β-endorfina, noradrenalina (NA), factor natriurético atrial (ANF) y endotelina-1 (END-1). *(En la insuficiencia cardíaca tanto el ANF como la END-1 se encuentran elevadas; el ANF es secretado por el corazón a la circulación, estimulado por el aumento de la tensión de la pared auricular o ventricular, y tiene un efecto vasodilatador y favorecedor de la excreción de sal y agua; la END-1, secretada por el endotelio, tiene una potente acción vasoconstrictora que favorece la retención de sodio).* Los pacientes del grupo placebo, durante el test matemático, incrementaron la presión arterial, la frecuencia cardíaca, los niveles en plasma de metencefalina, dinorfina B, β-endorfina, NA, ANF y END-l. En el grupo de naloxona se observó que, tras dicho test, NA, ANF e índices hemodinámicos presentaron niveles mayores que en el grupo placebo, lo que indica una atenuación de las respuestas hemodinámicas al estrés por el sistema opioide endógeno a través de la disminución de la liberación de noradrenalina (Fontana, F et al., 1998).

El estudio de la función ventricular izquierda mediante ecocardiografia Doppler en un grupo de pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, ha puesto de manifiesto que el estrés mental induce cambios en la función diastólica (Giannuzzi, P et al., 1991).

Se ha informado de dos casos de insuficiencia cardíaca aguda que cursaron con edema agudo de pulmón tras una prueba de estrés psicológico. Los pacientes habían presentado un infarto de miocardio reciente sin complicaciones y fueron sometidos a diversos tipos de estresores psicológicos bajo monitorización hemodinámica. La frecuencia cardíaca y la presión arterial se incrementaron moderadamente (en mayor medida con una prueba de cálculo aritmético). No se evidenciaron arritmias ni cambios isquémicos, con recuperación completa después de la prueba. Diez minutos después de la misma, ambos pacientes presentaron un edema agudo de pulmón, que no habían presentado con anterioridad. Los autores sugieren que el estrés psicológico puede inducir una disfunción cardíaca en pacientes con insuficiencia latente (Tavazzi, L et al., 1987).

Al menos teóricamente, otra posible vía de relación entre estrés e insuficiencia cardíaca puede estar representada por la acción de las citocinas. Sabemos que el estrés actúa sobre el sistema inmune (ver Capítulo 13). Diversos estudios han puesto de manifiesto los efectos del estrés sobre algunas citocinas. Por citar un ejemplo, Maes, M et al. (1998) han puesto de manifiesto en estudiantes de medicina, que el estrés de los exámenes académicos incrementa el TNF-α, IL-6, IL-IRA (receptor antagonista de la IL-1), IL-10 e IFN-γ y que esta respuesta se relacionaba con el grado de percepción de estrés (alto estrés percibido cursaba con aumento de TNF-α, IL-6 e IFN-γ) y con el grado de respuesta de ansiedad (una mayor respuesta de ansiedad correlacionaba con el aumento de IFN-γ y la disminución de IL-10 e TL-4).

II. Miocardiopatías

La aplicación de pruebas de estrés mental llevadas a cabo en pacientes con miocardiopatía dilatada asintomática han puesto de manifiesto un incremento significativo de presión arterial, frecuencia cardíaca, péptidos opioides (β-endorfina, met-encefalina y dinorfina B), noradrenalina y factor natriurético atrial, que en condiciones basales se encontraban en límites normales. La naloxona atenuó el incremento inducido por estrés de dichos parámetros. Esto indica que en la miocardiopatía dilatada asintomática, el sistema opioide endógeno activado por el estrés, puede además incrementar el tono simpático, quedando configurado un feedback positivo entre ambos sistemas que resulta interrumpido por la naloxona (Fontana, F et al., 1998).

Wolz, DE. et al (1995) estudiaron los efectos del estrés mental y del ejercicio fisico sobre la función sistólica ventricular izquierda de 19 pacientes con miocardiopatía (10 idiopática y 9 isquémica). Ambos tipos de estrés indujeron un incremento de la presión arterial y la frecuencia cardíaca y disminución de la fracción de eyección (igual o superior al 5%) en los dos grupos; es decir, no se encontraron diferencias entre los pacientes con miocardiopatia idiopática e isquémica (como se ha dejado constancia con anterioridad, la disminución de la fracción de eyección ventricular en respuesta al estrés mental y al ejercicio se considera un indicador de isquemia miocárdica). Presión arterial y fracción de eyección mostraron una relación inversa durante las dos pruebas de estrés; así pues, la disminución de la función sistólica durante el estrés mental y el ejercicio podría estar relacionada, en pacientes con deterioro de la función ventricular en condiciones basales, al menos en parte, con un incremento de la postcarga.

Miocardiopatia por estrés agudo

En el campo de la relación entre el estrés y las miocardiopatías ocupa un lugar destacado una patología muy poco frecuente y conocida, consecuencia de situaciones de estrés agudo y que se conoce como miocardiopatía aguda de estrés, no infrecuente en países como Japón donde se conoce como *miocardiopatía de Tako-Tsubo.* Afecta, sobre todo, a mujeres de edad avanzada que, tras una situación de intenso estrés emocional, presentan un cuadro con las características clínicas de un infarto de miocardio pero con las siguientes peculiaridades: 1) alteraciones reversibles de la motilidad de la pared ventricular apical, 2) alteraciones electro-cardiográficas (por ejemplo, elevación de ST), 3) alteraciones mínimas o inexistentes de las enzimas y 4) ausencia de hallazgos significativos en las coronarias por angiografia coronaria. Esta entidad es conocida actualmente como síndrome de discinesia apical transitoria o *left ventricular apical ballooning.* Se trata de una enfermedad de curso generalmente

benigno, con una mortalidad intrahospitalaria del 1%, aunque existe la posibilidad de que se presenten complicaciones diversas, como arritmias, insuficiencia cardiaca, estenosis subaórtica dinámica, shock cardiogénico y embolia cerebral.

Hace más de dos décadas estudios *post-mortem* evidenciaron lesiones miocárdicas en personas que fallecieron en el transcurso de una intensa activación emocional. Así, Cebelin, MS & Hirsch, CS (1980) investigaron los resultados de la autopsia de personas fallecidas como consecuencia de una agresión fisica violenta pero sin que fueran evidenciadas lesiones internas. Once de quince víctimas presentaron degeneración miofibrilar en el corazón, comparables a las lesiones descritas en animales de experimentación sometidos a estrés. Dos víctimas que sobrevivieron durante algún tiempo en el hospital presentaron episodios de arritmias durante su estancia en el mismo y en la autopsia se objetivaron las lesiones miocárdicas descritas. Los autores sugieren que estas alteraciones miocárdicas son una consecuencia de las catecolaminas, apoyando los efectos letales del estrés sobre el corazón. Esta idea es compartida por Pavin, D et al. (1997) que describen dos casos de miocadiopatía aguda transitoria tras un fuerte impacto emocional y sin otra causa etiológica identificada, encontrando una similitud con la miocardiopatía aguda descrita en pacientes con feocromocitoma, haciendo pensar en un efecto catecolaminérgico agudo sobre el corazón relacionado con el estrés emocional.

Ueyama, T et al. (2002) sometieron a ratas Wistar hembras a un estrés de inmovilización, modelo animal de estrés emocional. La mayor parte de los animales, además de la alteración reversible del segmento ST en el ECG (Ueyama, T et al., 2000), presentaron hipocinesia ventricular izquierda generalizada o apical. Con la administración previa de bloqueantes adrenérgicos α y β combinados, se normalizaron las alteraciones de la motilidad ventricular. Los autores proponen este modelo de estrés de inmovilización como posible paradigma animal de cardiomiopatía de Tako-Tsubo sugiriendo que la activación de los adrenorreceptores cardíacos es la causa primaria de este síndrome clínico.

Aunque se trata de un síndrome recientemente conocido, los casos descritos en la literatura hasta la fecha son coincidentes en la forma de expresión clínica, en los hallazgos de las exploraciones ecocardiográficos y angiográficas así como en la reversibilidad de las alteraciones (Kawai, S et al., 2000; Villareal, RP et al., 2001; Aliouche, A et al. 2001; Lee, SY et al. 2002; Tsuchihashi, K et al., 2001; Kurisu, S et al., 2002; Akashi, YJ et al., 2002; Abe, Y et al., 2003; Kurisu, S et al., 2003; Akashi, YJ et al., 2003; Pueo Crespo, E et al., 2003; Girod, JP et al., 2003; Yoshihiro, J et al., 2004; Connelly, KA et al., 2004).

Ito, K et al. (2001) estudiaron exhaustivamente a siete pacientes en diversos momentos de la evolución de la enfermedad (en el momento del ingreso, en los 3-

5 días posteriores y a los 30 días). No encontraron lesiones coronarias por angiocoronariografia y en el ecocardiograma comprobaron una clara mejoría en la motilidad de la pared ventricular durante la fase subaguda de la enfermedad (3-5 días). Los autores sugieren que esta miocardiopatía es debida a espasmo microvascular coronario aunque otros autores sugieren un mecanismo de disfunción en las terminales simpáticas en el corazón. Lee, SY et al. (2002) describen el caso de una mujer de 64 años que tras un trastorno emocional presentó síntomas de IAM si bien en la angiografia coronaria no se detectaron alteraciones. En el ECG se observaron ondas T invertidas y en la ecocardiografia se evidenció una acinesia en la pared ventricular izquierda. Tras cuatro meses, todas estas alteraciones regresaron a la normalidad.

En resumen, no se conoce con exactitud la causa de este síndrome y, aunque existe acuerdo general en la necesidad de nuevos estudios para determinar la causa de este síndrome, existen diversas teorías patogénicas. Así, para algunos autores estarían implicados elevados niveles plasmáticos de catecolaminas o alteraciones de la inervación simpática cardíaca; para otros, la responsabilidad estribaría en espasmos de la microcirculación coronaria; y finalmente, para otros sería la consecuencia de una asociación de exposición a catecolaminas, obstrucción dinámica medioventricular y/o isquemia miocárdica secundaria al aneurisma o "balonización" del ápex ventricular izquierdo por aumento de la tensión de la pared.

Ueyama, T et al. (2003) sobre la base de estudios con un modelo animal de cardiomiopatía de Tako-Tsubo, apoyan la hipótesis de que una disminución de estrógenos puede ser la causa de esta miocardiopatía en mujeres postmenopáusicas. Los autores evaluaron los cambios cardíacos experimentados por dos grupos de ratas: I) ratas ovariectomizadas y II) ratas ovariectomizadas con suplemento de estrógenos. Las ratas de ambos grupos fueron sometidas a un estrés de inmovilización. En los animales del grupo I, la disminución del porcentaje de contracción ventricular izquierda the significativamente mayor que en los segundos y la frecuencia cardíaca fue, asimismo, superior en las ratas del grupo I que en las del grupo II. Estos datos sugieren no sólo que la disminución de estrógenos puede estar involucrada en la génesis de esta enfermedad, sino que la administración de estrógenos puede disminuir los cambios patológicos en el corazón inducidos por estrés emocional.

Mecanismo molecular de la miocardiopatía inducida por estrés emocional

En el corazón de ratas sometidas a un estrés de inmovilización (modelo animal de estrés) se ha observado: 1) La rápida activación de la MAP cinasa p44/p42, seguida de una transitoria regulación al alza de genes inmediatos tempranos (c-fos y c-jun) en

las células musculares lisas de las arterias coronarias, de las células endoteliales y del miocardio. 2) La expresión de la proteína de choque térmico HSP7O en las células del músculo liso de la aorta y de las arterias coronarias. 3) La regulación al alza de los genes del péptido natriurético. Esta expresión sequencial de genes se ha considerado como una respuesta adaptativa al estrés emocional. El pretratamiento con el metoprolol, β_1 bloqueante, no inhibió la activación inducida por estrés de la MAP cinasa, mientras que la utilización de prazosin, a1 bloqueante, y de amosulalol, α-β bloqueante, sí atenuó la activación. Por otro lado, la aplicación de fenilefrina, agonista α_1 pero no la de un α-agonista como el isoproterenol, indujo la activación de MAP cinasa. Por otro lado, el bloqueo α-β adrenérgico impidió la regulación al alza de los genes inmediatos tempranos inducidos por estrés, mientras que los α y α agonistas inducen su expresión. De estos datos se desprende que la activación de los α y β receptores adrenérgicos constituye el desencadenante primario de los cambios moleculares inducidos en el corazón por estrés emocional. Parece ser que la activación de los α_1 adrenorreceptores media la vía MAP cinasa, desconociéndose los efectos precisos de la activación de los receptores 3 (Ueyama, Tot al., 1996, 1999, 2001, 2003, 2004).

III. Afecciones vasculares periféricas

1. Enfermedad de Raynaud

Es muy común decir de un paciente con sintomatología vasomotora distal de tipo isquémico que tiene "un Raynaud". Con esta palabra, pues, nos referimos a un trastorno vascular paroxístico periférico que cursa con vasoconstricción episódica, más frecuentemente en las manos, aunque puede ocurrir también en pies, nariz, orejas e incluso en la lengua.

Clínicamente se caracteriza por episodios en que se distinguen tres fases:

- Palidez por el vasoespasmo intenso. En las fases iniciales se observa sobre todo en las yemas de los dedos con una duración de unos pocos minutos; con el tiempo aumenta pudiendo afectar a todo el dedo e incluso la palma de la mano; se acompaña de disestesia o anestesia.

- Cianosis: tiene lugar al cabo de varios minutos, y es consecuencia de la acumulación de metabolitos, en que tiene lugar dilatación de los capilares y vénulas que se llenan de sangre poco oxigenada. Cursa también con parestesias y con sensación de quemazón.

- Finalmente, tiene lugar una fase hiperémica activa por dilatación vascular que se manifiesta como manos enrojecidas y dolorosas.

Pero, volviendo al principio, con el término Raynaud hacemos referencia únicamente al denominado *fenómeno de Raynaud* que responde a la descripción hecha anteriormente, pero sin entrar en consideraciones acerca de la causa del mismo de tal manera que cuando no existe causa aparente del mismo hablamos de *enfermedad de Raynaud* (Raynaud idiopático o primario). Cuando dicho fenómeno se encuentra acompañado o formando parte de la sintomatología de otra enfermedad entonces hablamos de *síndrome de Raynaud* (o Raynaud secundario).

Lógicamente hay que tener presente que en condiciones normales puede existir vasoconstricción con palidez intensa, por exposición al frío, y que no cursa con cianosis. En este caso no podemos hablar de fenómeno de Raynaud.

Para aceptar el diagnóstico se requieren:

- dos fases del fenómeno
- repetición del mismo
- desencadenamiento por exposición al filo o factores emocionales.

Se calcula que la enfermedad de Raynaud representa, aproximadamente, la mitad de los casos de pacientes con fenómeno de Raynaud; el resto son personas que presentan el síndrome, secundario a diversos procesos patológicos como pueden ser:

- reumatológicos (asociación más frecuente):
  - enfermedad del tejido conjuntivo: esclerodermia (en la que el Raynaud suele ser la manifestación principal), Lupus generalizado, artritis reumatoide, enfermedad mixta del tejido conjuntivo, polimiositis, dermatomiositis, Sjogren primario;
  - costilla cervical, síndrome del escaleno, síndrome del túnel carpiano, distrofia simpática refleja;
  - crioglobulinemias;

- neoplasias;

- fármacos;

- enfermedades profesionales: por traumatismos crónicos de los pequeños vasos: martillo neumático, motosierra, mecanografia, piano, exposición al cloruro de vinilo;

- enfermedad vascular, por ejemplo la tromboangeítis obliterante;
- traumatismos, policitemia.

El fenómeno de Raynaud, en cualquiera de sus presentaciones, es más frecuente en la mujer; se calcula que la proporción es de 5 a 1, especialmente en período fértil y en el contexto de la menstruación (experimentalmente se ha visto que los estrógenos aumentan la sensibilidad vascular a la acción de las catecolaminas); por esto mejoran en la menopausia.

Factores desencadenantes

El más importante es el frío (por así decirlo, es el más "abundante"), llegando a ser la única causa desencadenante en cerca del 75% de los casos. El 25% restante está constituido por casos producidos tanto por frío como por factores emocionales; excepcionalmente, es el estrés emocional el único causante de los síntomas.

Vamos a tratar únicamente del fenómeno de Raynaud inducido por estrés emocional.

No está claro si el estímulo emocional actúa a través del sistema nervioso simpático o a través de un mecanismo humoral.

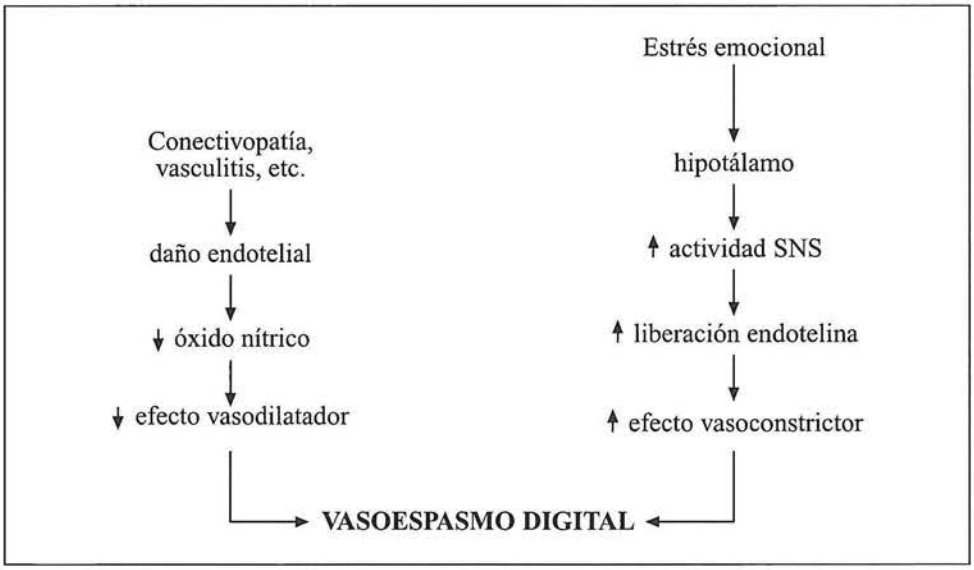


FIGURA 14F.l.

Nuevamente nuestras miradas se dirigen al endotelio vascular.

Recordemos que en el endotelio vascular existen dos sustancias vasodilatadoras: prostaciclina con efecto vasodilatador y antiagregante plaquetario e inhibidor de la acción vasoconstrictora del tromboxano que es liberado por las plaquetas, y el óxido nítrico (factor relajante derivado del endotelio); y sustancias vasoconstrictoras: endotelina-1 que se produce por estimulación simpática y se inhibe por el óxido nítrico. La lesión endotelial induciría una producción disminuida de óxido nítrico lo que incrementaría la liberación de endotelina-1 con la consiguiente vasoconstricción. Esto podría explicar el fenómeno de Raynaud en procesos como conectivopatías, vasculitis, enfermedades con afecciones vasculares (metabólicas o traumáticas), etc. Incluso de esta forma, al menos teóricamente, podría encajarse el desencadenamiento por estrés emocional (Figura 14F.1).

2. Acrocianosis

Trastorno vascular funcional permanente que se localiza preferentemente en manos y, en menor medida, en pies; es más frecuente en mujeres. Consiste en una vasoconstricción arterial con vasodilatación secundaria de los capilares y vénulas sobre todo de las manos, que ocasiona cianosis de las mismas; es sostenida y no episódica como en el Raynaud. Siempre existe hiperhidrosis en la palma de las manos.

El frío y el estrés emocional actúan como agravantes del proceso.

La hipersudoración puede ser tan intensa que complica y dificulta la vida diaria, pudiendo llegar a constituir, por si misma, una importante causa de estrés para quienes lo padecen lo que, a su vez, agrava el proceso.

G. SÍNTOMAS CARDIOCIRCULATORIOS

1. Palpitaciones

Normalmente no percibimos el latido cardíaco; pero cuando sí es experimentado lo expresamos con la palabra palpitación, que suele tener carácter desagradable para quienes lo perciben.

Pueden producirse por un cambio de ritmo, de frecuencia o aumento de la contractilidad cardíaca.

Suelen inducir a pensar en patología cardíaca a la persona que las percibe y se expresan sistemáticamente como sensación de "golpe", de "sacudida", de latido en el cuello, sensación de vuelco del corazón, ausencia de latido cardíaco o de latido sobreañadido. Se perciben sobre todo por la noche, cuando el individuo está a solas, leyendo o descansando; en algunas posturas determinadas como sucede en decúbito izquierdo, es más frecuentemente percibido. Pasan, en cambio, más desapercibidas cuando la atención está centrada en actividades diversas.

Las causas de las palpitaciones son diversas:

- Arritmias: estrasístoles, taquicardias paroxísticas auriculares, fibrilación auricular.
- Cardiopatías: insuficiencia aórtica y mitral, miocardiopatías, etc.
- Estados circulatorios hipercinéticos: embarazo, hipertiroidismo, fiebre, etc.
- Estados de ansiedad.

Las palpitaciones pueden ser una de las manifestaciones principales de estados de tensión emocional, propios de la ansiedad. Suelen ser más persistentes en personas muy sensibles a las sensaciones corporales y en los que experimentan a diario mayor número de molestias de pequeño grado.

En estos casos la exploración clínica suele poner de manifiesto una frecuencia y un ritmo cardíaco dentro de la normalidad; la auscultación cardíaca puede revelar un pequeño soplo sistólico (precordial o en ápex) correspondiente al síndrome hipercinético. En el ECG pueden existir pequeñas alteraciones de la repolarización ventricular que pueden inducirnos a pensar en una cardiopatía isquémica.

Asimismo, pueden existir otros síntomas de ansiedad como disnea suspirosa o dolor localizado en punta, ya sea breve o duradero (horas e incluso días), de carácter lancinante y acompañado de hiperestesia.

2. Dolor torácico

El dolor torácico es uno de los síntomas, constatables en la clínica diaria que más preocupa a la persona que lo experimenta, por cuanto de forma instintiva e inevitable dirige el pensamiento a una sola y única enfermedad: angina o infarto de miocardio.

Posiblemente esto sea consecuencia de la mayor información que las personas tienen actualmente acerca de los procesos coronarios (a través de los medios de comunicación, que tratan con mayor profusión de temas médicos) y que, por otra parte, sea motivo frecuente de comentario entre compañeros de trabajo, amigos, familiares en relación con algún caso conocido. Esto hace que quienes presentan dolor torácico, y más si éste se irradia a brazo izquierdo, acudan rápidamente al médico o a los Servicios de Urgencia para su valoración.

El dolor torácico puede ser causado por numerosos procesos torácicos y extratorácicos:

a) Propiamente torácicos: isquemia miocárdia, pericarditis, pleuritis, embolia pulmonar, neumotórax, aneurisma disecante de la aorta, afecciones musculoesqueléticas, afecciones esofágicas (funcionales u orgánicas), traqueobronquitis, etc.

b) Extratorácicos: afecciones gastroduodenales, biliares, pancreáticas, etc.

c) Por alteración emocional.

Dolor torácico de origen emocional

Los conflictos emocionales son causa frecuente de dolor torácico. En estas circunstancias la molestia es referida como opresión o constricción, a veces matizada como dolorosa y con localización muy frecuente retroesternal o inframamaria izquierda; puede tener carácter agudo, fulgurante de muy corta duración (un minuto). Por regla general la duración es inferior a un día, siendo más a menudo de unos treinta minutos o más. Puede haber fluctuaciones en su intensidad.

En la génesis del dolor puede estar involucrado el aumento prolongado del tono de los músculos de la pared torácica, que se incrementa cuando el paciente está hiperventilando (por ansiedad).

La característica del dolor y su localización, como dijimos anteriormente, puede inducir a la persona a pensar que se trata de una crisis coronaria, lo que puede incrementar el estrés y, por tanto, la ansiedad y la hiperventilación y con ello el dolor que junto al cortejo sintomático acompañante de tipo vegetativo (mareos, palpitaciones, sudoración, etc.) hacen reafirmarse más al paciente en su sospecha.

Para el médico puede ser también motivo de confusión diagnóstica cuando aparecen en el ECG alteraciones de la repolarización ventricular.

La diferenciación puede realizarse en base a los datos clínicos:

- amplia duración del dolor,
- ausencia de relación con el ejercicio (tanto en su aparición como en su influencia),
- relación con estados o situaciones de estrés (tensión emocional),
- aparición de forma periódica.

De cualquier forma hay que recordar que, asimismo, crisis de angina o infarto de miocardio pueden ser desencadenadas por situaciones de estrés. De ahí que cuando se recibe al paciente por vez primera haya que extremar las precauciones y llevar a cabo el correspondiente diagnóstico diferencial. Cuando el médico conoce los antecedentes del paciente y sabe que el dolor torácico del mismo obedece, generalmente, a tensión emocional, el diagnóstico suele ser más fácil, aun cuando haya que seguir manteniendo siempre la prudencia en la valoración del cuadro. A veces el exceso de confianza puede llevar a una estimación errónea.

3. Síncope

Este término es equivalente a la palabra desmayo, más conocida y utilizada generalmente para designar una pérdida súbita de la consciencia y del tono postural a causa de una disminución crítica de la circulación cerebral o a cambios en la composición química de la sangre.

Sabemos que el cerebro precisa del aporte continuado y en cantidades adecuadas de glucosa y oxígeno, puesto que dispone de unas reservas de la primera muy limitadas y ninguna del oxígeno. Cuando se produce un déficit importante de la glucemia aparece la insuficiencia metabólica cerebral al cabo de unos 90 minutos; en cambio la anoxia cerebral total hace que la pérdida de conciencia sea más rápida (unos diez segundos) con lesiones neurológicas irreversibles, si se prolonga más allá de 3-5 minutos.

Las causas del síncope son variadas [cardiovasculares, neurovasculares, iatrogénicas (farmacológicas), metabólicas y psicógenas]. Vamos a tratar únicamente el síncope relacionado con tensión psíquica o emocional, como son los síncopes vaso-vagales y los síncopes por hiperventilación.

A. Síncopes vaso-vagales

Es el cuadro sincopal más frecuente. Se caracteriza por pérdida de conciencia con sudoración fría, palidez intensa y respiración lenta. El pulso es débil y lento. La inconsciencia suele ser de breve duración, con ausencia de mordedura de lengua y de relajación de esfínteres (como sucede en los cuadros epilépticos); la recuperación es total, sin déficit neurológico aunque puede existir debilidad o confusión tras recuperar la conciencia. En la mayoría de los casos suelen existir síntomas que preceden a la pérdida de conciencia: malestar general, nerviosismo, sudor frío, palpitaciones, nauseas, alteraciones visuales, mareo.

Como desencadenantes de este tipo de síncope tenemos:

- Factores emocionales, presentes en la mayoría de los síncopes vasovagales. Un elemento a considerar en estas circunstancias es la percepción (real o imaginaria) por parte del paciente de una amenaza o peligro de daño físico en un contexto en que no puede evitarlo o controlarlo de manera efectiva, aunque existen otros factores psicosociales de tipo laboral, social, etc. que pueden desencadenarla.
- Otros como dolor, calor, aglomeraciones, etc.

Desde el punto de vista fisiopatológico hay que distinguir dos fases:

- Primera, de disminución gradual de la presión arterial sistólica.
- Segunda, de caída brusca de la frecuencia y gasto cardíacos y de las resistencias periféricas con su repercusión en la tensión arterial (disminución de la presión sistólica y diastólica). La disminución de las resistencias periféricas parece ser debida a vasodilatación a nivel muscular, aunque en otras áreas vasculares como la piel se produce vasoconstricción (que se traduce por palidez y frialdad). El descenso tensional pone en marcha los mecanismos autorreguladores del flujo cerebral.

¿Cuál es el mecanismo de producción del síncope vasovagal? Uno de los mecanismos propuestos es el siguiente:

Si coinciden dos circunstancias como la estimulación simpática del ventrículo inducida por el agente desencadenante (por ejemplo, la emoción) y un inadecuado retorno venoso se produce una contracción ventricular enérgica sin una cantidad adecuada de sangre; esto induciría la estimulación de los mecanorreceptores ventriculares inervados por fibras aferentes vagales (de tipo C) que conectan con el núcleo del tracto solitario. El impulso llegaría a los núcleos motores del vago lo que produciría, por una parte, estímulo parasimpático cardíaco con la consiguiente bradicardia, y por otra a una inhibición de los núcleos simpáticos de la médula ventrolateral, lo que llevaría a hipotensión.

También se ha sugerido que, en algunos casos de síncope emocional, se produciría el estímulo de ciertas partes del SNC (en concreto podrían ser el giro cingulado o el núcleo central de la amígdala) lo que se traduciría por bradicardia e hipotensión. Existe un modelo animal en relación con este mecanismo que cursa también, además de los síntomas referidos, con inmovilidad y que se debe a aquellas situaciones en que un animal se encuentra acorralado sin poder huir o defenderse. Pero en el hombre, aunque resulte posible en ciertos casos, no existen pruebas para ello.

B. Síncope por hiperventilación

La hiperventilación puede ser el resultado de un aumento de la frecuencia o de la profundidad respiratoria. Puede ser voluntaria, espontánea o provocada mecánicamente. La hiperventilación espontánea puede ser de origen orgánico o funcional. Las causas fundamentales de hiperventilación funcional son tensión psíquica y ansiedad, así como situaciones de insomnio o pesadillas. Realmente la presencia de síncope en este cuadro no suele ser frecuente pero en los casos en que se produce puede ser debido a un síncope vaso-vagal asociado a la hiperventilación o a que ésta favorece o agrava los síntomas de hipotensión ortostática de personas predispuestas.

CAPÍTULO 15

ESTRÉS Y PATOLOGÍA DIGESTIVA

ESTRÉS Y PATOLOGÍA BUCAL

El estrés puede contribuir al desencadenamiento y/o agravamiento de diversas afecciones de localización bucal, entre las que se pueden incluir aquellas que afectan a: 1) los dientes propiamente dichos, como son las caries, la enfermedad periodontal y afecciones dentales inducidas por bruxismo; 2) la mucosa, como la estomatitis aftosa, así como los denominados trastornos temporomandibulares.

A. Patología dental

1. Enfermedad periodontal (EPO)

La periodontitis es una enfermedad periodontal destructiva crónica que se inicia como inflamación del borde de las encías (gingivitis) y se extiende lentamente hasta el hueco alveolar subyacente y el ligamento periodontal: la resorción del hueco periapical-alveolar, con la pérdida del ligamento fibroso periodontal que une el hueso al diente, puede conducir a la pérdida de la pieza dentaria.

Diversos estudios experimentales han mostrado una relación positiva entre el estrés psicológico y la EPO. Así, en ratas se ha mostrado que el estrés crónico promueve un aumento de la actividad colagenolítica de los tejidos del periostio del alvéolo dentario y resorción del tejido óseo (Lytovchenko, Ilu et al., 1995). Utilizando un modelo animal de periodontitis, Ge, SY & Li, DY (2003) ponen de manifiesto que el estrés realza la destrucción del tejido periodontal infectado por bacterias patógenas. En un estudio reciente, Takada, T et al. (2004) investigaron los efectos del estrés en la progresión de la periodontitis experimental en ratas. Para

ello utilizaron una muestra de 100 animales que fueron divididos en dos grupos: grupo de estrés y grupo de control. Las ratas del primer grupo fueron sometidas durante 10 días a estrés de refrenamiento durante doce horas diarias, realizándose determinaciones de hormonas de estrés y análisis histológico e histométrico de los molares. Los animales fueron sacrificados los días 2, 4, 6, 8 y 10. En los animales del grupo de estrés se constataron niveles incrementados de todos marcadores de estrés estudiados (ACTH, corticosterona y adrenalina), atrofia del timo y del bazo y una marcada resorción del hueso alveolar entre los días 8 y 10. Estos resultados sugieren que el estrés modula la progresión de la inflamación periodontal. Por ello, los autores proponen este modelo animal para investigar la asociación entre estrés y enfermedad periodontal.

En humanos, los sucesos estresantes de carácter negativo y el estrés de la vida ordinaria se han asociado a un mayor riesgo de enfermedad periodontal. Para Linden, GJ et al. (1996) el estrés ocupacional estaría relacionado con la progresión de la periodontitis. Hugoson, A et al. (2002), que analizaron los factores implicados en la severidad de la enfermedad periodontal en 298 pacientes de edades comprendidas entre 50 años y 80 años, informan que además de los factores de riesgo bien documentados, como mayor edad, inadecuada higiene bucal y fumar, los eventos estresantes mayores, como la pérdida del cónyuge pueden aumentar el riesgo de enfermedad periodontal. Un estudio transversal con 1.426 sujetos de edades comprendidas entre 25 y 74 años llevado a cabo en el Condado de Erie (New York) por Genco, RJ et al. (1998, 1999), en que se analizaron los eventos estresantes y las tensiones y molestias diarias así como las estrategias de *coping*, por una parte y diversos parámetros de enfermedad periodontal, por otra, pone de manifiesto una relación entre altos niveles de estrés financiero y un menor nivel de fijación clínica y mayor pérdida de hueso alveolar en los sujetos adultos. Cuando se analizaron las estrategias de *coping* se encontró que los sujetos con mayor estrés financiero y estrategias de *coping* centradas en la emoción tenían mayor riesgo de tener una pérdida de fijación más severa. Por el contrario, en los sujetos con alto estrés que utilizaron estrategias de *coping* centradas en el problema la enfermedad periodontal era similar a la de los sujetos con menor estrés financiero. Los niveles de cortisol en saliva fueron mayores en el grupo representado por los que tenían periodontitis severa, mayor nivel de estrés financiero y *coping* centrado en la emoción respecto del grupo con enfermedad menos severa, menor estrés y *coping* centrado en el problema. Wimmer, G et al. (2002) sostienen, por su parte, que estrategias inadecuadas de *coping* muestran una relación con la severidad de la periodontitis crónica. Akhter, R et al. (2005), que estudiaron las relaciones entre factores de estrés y EPO en 1.089 adultos habitantes de una zona rural de Japón, encuentran una significativa asociación entre enfermedad periodontal y diversos factores de estrés, especialmente con el estrés laboral y de la propia salud, sugiriendo que ambos factores pueden ser indicadores de riesgo potencial de

enfermedad periodontal. Un estudio de prevalencia de Hugo, FN et al. (2006) con un grupo de cuidadores de pacientes demenciados muestra que el estrés supone un significativo factor de riesgo de gingivitis y de niveles incrementados de placa dental.

En una revisión bibliográfica de los estudios efectuados entre 1946 y 2004 relativos a la relación entre estrés y enfermedad periodontal, tanto con animales (10 estudios) como en humanos (34 estudios en total, de los cuales dieciséis contaron con un grupo de control), Schneider, G & Leyendecker, SS (2005) encuentran que la mayoría de los estudios realizados con una metodología sólida muestran una asociación entre diversos factores de estrés psicosocial e incidencia y severidad de la periodontitis.

Mecanismo de periodontitis por estrés

Se sabe que las proteínas de la saliva juegan un importante papel en la adquisición y regulación de la microflora de la mucosa. Algunos microorganismos utilizan proteínas secretoras del huésped para adherirse a la mucosa, lo que constituye el primer paso de la colonización e infección. Las proteínas secretoras también influyen en la colonización contribuyendo a la unión entre los microorganismos, proceso indicativo de coadherencia. Sobre la base de informes previos que muestran que el estrés agudo produce cambios específicos en la composición de la saliva, Bosch, JA et al. (2003) llevaron a cabo un estudio para analizar hasta qué punto estos cambios salivales influyen en la adhesión y coadherencia microbiana. Para ello sometieron a 32 estudiantes varones a dos pruebas de estrés: test de memoria y visión de un video que mostraba escenas de una intervención quirúrgica. Con la prueba de memoria se constató un aumento de la adhesión mediada por la saliva de *Streptococcus sanguis, gordonii* y *H. Pylori*, y una disminución de la coadherencia de *C. Albicans* y *Estreptococcus gordonii*, mientras que durante la visión del video quirúrgico se puso de manifiesto un incremento de la adherencia mediada por la saliva de *H. Pylori, Estreptococus sanguis* y *Estreptococus mitis*. Estos cambios fueron independientes del índice de flujo salival pero correlacionaron con cambios específicos en las proteínas salivales. Estos resultados ponen en evidencia que la alteración de la actividad de las glándulas secretoras mucosas, inducida por estrés moderado, puede influir en los procesos de colonización bacteriana, tales como la adhesión y la coadherencia, y sugieren un posible mecanismo por el cual el estrés puede afectar a la microflora de la mucosa y a la susceptibilidad a la infección. También la adrenalina y la noradrenalina, liberadas durante la respuesta de estrés, parecen tener una influencia variable en el crecimiento de las bacterias periodontales dentro del *biofilms* subgingival. Un estudio *in vitro* de Roberts, A et al. (2002) pone de manifiesto que

tanto la adrenalina (ADR) como la noradrenalina (NA) influyeron de manera positiva en el crecimiento de diversas especies bacterianas (*actinomyces naeslundii* y *gerenscseriae, eikenella corrodens*, entre otras) y negativamente en otras, como la *porphyromonas gingivalis*. Esta variación en la composición del *biofilms* subgingival, en respuesta a los cambios en los niveles locales de las catecolaminas inducidos por estrés, juega un significativo papel en la etiología y patogénesis de la enfermedad periodontal.

En un estudio realizado con 341 niños de edades comprendidas entre los seis y los ocho años, en que se investigó la relación entre gingivitis y estado de estrés emocional objetivado por determinación de catecolaminas urinarias (NA, ADR y DA), no se encontró una asociación significativa entre índice de sangrado gingival y niveles de catecolaminas urinarias, sugiriendo que el estrés emocional no aumenta la probabilidad de desarrollo de gingivitis en niños de estas edades (AP, Vanderas et al., 1998).

Aunque los factores psicosociales pueden estar involucrados en la etiología de la EPO inflamatoria, quedan por probar los mecanismos de esta relación. Se piensa que la gingivitis y la periodontitis son el resultado de un desequilibrio entre microorganismos orales, que normalmente colonizan los dientes en el margen gingival, y la naturaleza y eficacia de la respuesta del huésped. Las bacterias son los agentes desencadenantes, pero los mecanismos de defensa del huésped en el tejido gingival/periodontal parecen ser los responsables del daño, de la progresión y del resultado final de la enfermedad. La alteración de la respuesta inmune, actuando directamente a través de neurotransmisores y neuropéptidos (vía fibras nerviosas) y/o indirectamente a través de hormonas (vía neuroendocrina), como consecuencia de estrés emocional o psicológico, podría ser el mecanismo a través del cual resulta alterado el equilibrio microorganismo/huésped. La SP podría ser uno de los neuropéptidos implicados en la relación estrés-periodontitis como sugieren estudios experimentales (Breivik, T et al., 1996). La alteración de la función inmune inducida por estrés como causa de enfermedad periodontal ha sido sugerida también por Johannsen, A et al. (2006) en un estudio con 43 mujeres con depresión y agotamiento relacionados con el estrés. Los autores investigaron la importancia del estrés en el desarrollo de periodontitis comparando el estado de salud oral, marcadores proinflamatorios y cortisol en el fluido gingival crevicular (FGC) y la saliva en pacientes con depresión mental relacionada con el estrés y un grupo de controles sanos. Los resultados mostraron que: 1) la cantidad de placa era significativamente mayor en las pacientes respecto de los controles; 2) las pacientes tenían una media de inflamación gingival superior a la de los controles; 3)los niveles de cortisol en el FGC eran significativamente más altos en las pacientes que en los controles, en tanto que los niveles de cortisol salival no difirieron entre ambos grupos; y 4) los niveles de IL-6 en el FGC eran, asimismo,

significativamente más elevados en las pacientes que en los controles. Se concluye que las mujeres con depresión y agotamiento relacionados con el estrés tenían, respecto de los controles, mayor acumulación de placa dental e inflamación gingival y superiores niveles de IL-6 y de cortisol en el FGC, datos que hablan a favor de una alteración de la función inmune como causa de la alteración de la salud periodontal.

Un estudio experimental con ratones sometidos a estrés de aislamiento y de frío, que fueron expuestos al *Porphyromonas Gingivalis* (Shapira, L et al., 1999), puso de manifiesto un aumento de la migración leucocitaria y de los niveles de IFN-γ y TNF-α tanto en los ratones control como en los sometidos a estrés, si bien en estos últimos la respuesta del TNF-α fue significativamente menor. Los autores sugieren que la disminución de TNF-α inducido por estrés podría tener un impacto en la patogénesis de la enfermedad periodontal en humanos en condiciones de estrés emocional. Un estudio posterior de este grupo de investigadores sugiere que el óxido nítrico, regulado al alza por estrés, puede estar involucrado en la destrucción periodontal acelerada en sujetos estresados (Shapira, L et al., 2000).

En un estudio realizado con 71 pacientes y 77 sujetos de control, seleccionados entre 1.426 participantes en un estudio de valoración de factores de riesgo llevado a cabo en el Condado de Eire (EEUU), Moss, ME et al. (1996), investigaron la asociación entre periodontitis del adulto y auto-informes de tensiones diarias y depresión. Se determinaron, asimismo, los anticuerpos a tres patógenos periodontales: *Bacteroides forsythus (Bf)*, *Porphyromonas gingivalis (Pg)* y *Actinobacillus actynomicetem comitans (Aac)*. Los anticuerpos IgG-Bf fueron asociados con enfermedad periodontal sólo en individuos con puntuación alta en depresión. Durante un año de seguimiento, fumar e IgG-Bf (en los que puntuaron más alto en depresión) fueron señalados como los factores más claramente relacionados con un mayor grado de extensión de la enfermedad. Una puntuación alta en depresión puede ser un indicador de aislamiento social, pudiendo influir en la función inmune durante períodos de tensión social. Un estudio posterior con una muestra de población similar, con edades comprendidas entre 25 y 74 años, y de la misma localización geográfica (Genco, RJ et al.,1998), puso de manifiesto que las personas con problemas financieros y una estrategia de *coping* inadecuada (alta emoción) presentaban niveles más altos de enfermedad periodontal, mientras que en los sujetos con similar condición de estrés pero con una estrategia de *coping* basada en la resolución de problemas, presentaban niveles de enfermedad periodontal similares a los sujetos con baja tensión financiera. Otros autores han encontrado una asociación estadísticamente positiva entre factores psicosociales (como número de sucesos negativos o impacto de los mismos) y conductas de riesgo de salud oral y periodontitis. También se ha informado que tanto la depresión como el aislamiento se relacionan con un progreso más rápido de la periodontitis.

En un análisis comparativo del predominio de enfermedad periodontal realizado en Armenia con individuos pertenecientes a dos grupos de población, una de nativos y otra de refugiados, considerados como afectados por una situación de estrés permanente, se puso de manifiesto que en el grupo de refugiados existía un predominio mayor de EPO (periodontitis y mayor lesión en los tejidos periodontales). Entre las alteraciones encontradas en la población de refugiados destacaron una alteración del equilibrio hemoendotelial, en particular una profunda alteración de la proporción normal de 6-cetoPGF$_1$/TxB$_2$ y un aumento, inducido por estrés, de los niveles de determinados marcadores de desorganización endotelial, como trombomodulina y factor de Von Willebrand, que podrían contribuir al desarrollo de la enfermedad periodontal (Akopov, SE et al., 1996).

Otros factores de estrés han sido analizados en relación con la EPO. Así, los efectos del estrés académico sobre la salud periodontal han sido estudiados en 52 estudiantes de Medicina que fueron divididos en dos grupos: uno en período de exámenes y otro grupo sin exámenes (Deinzer, R et al., 1998). Se evaluaron pruebas de sangrado en las cuatro semanas previas al período de exámenes y el último día de los mismos. En el grupo de estudiantes con exámenes se observó, el último día de las pruebas académicas, un severo deterioro gingival, en comparación con los niveles basales y respecto a los estudiantes de control. Se observó gingivitis severa al menos en un diente que estaba previamente sano en seis estudiantes del grupo objeto de estudio y sólo en una persona del grupo de control. Estos resultados apoyan la hipótesis de que el estrés psicológico es un factor de riesgo significativo para la inflamación periodontal. En un estudio posterior del mismo autor se analizaron los efectos del estrés académico sobre los niveles de IL-1β en el espacio subgingival de zonas de gingivitis experimental (inducida por la abstención de cualquier procedimiento de higiene bucal) y de zonas sometidas a una buena higiene bucal. Según parece, la IL-1β juega un papel predominante en la destrucción del tejido periodontal. Existen informes de que los niveles locales de IL-1β son superiores en los pacientes con periodontitis que en controles sanos. Figueredo, CM et al. (1999) han puesto de manifiesto niveles aumentados de IL-1β en el espacio subgingival de zonas afectadas de periodontitis, independientemente del grado de destrucción del tejido, sugiriendo que el nivel de IL-1β en el fluido del espacio subgingival es un rasgo característico de la periodontitis. Deinzer, R et al. (1999), que estudiaron un grupo de estudiantes de Medicina, encuentran que el estrés de los exámenes produjo un aumento significativo de IL-1β, tanto en los que tenían una higiene bucal adecuada como en los casos de gingivitis experimental, lo que indica que el estrés puede afectar a la salud periodontal a través del incremento local de la IL-1β, sobre todo cuando la higiene bucal no es la adecuada. Sin embargo, una higiene oral inadecuada puede ser también una consecuencia del estrés, como pone de manifiesto un estudio de Deinzer, R et al. (2001) con un

grupo de estudiantes en que el estrés de los exámenes incidió de forma negativa en la minuciosidad de la higiene oral más que en la frecuencia de la misma.

Otro estudio con un grupo de 51 cuidadores dentales (Kurer, JR et al., 1995) analizó la posible relación entre estado de ánimo psicológico, estrés y conducta de higiene oral, realizándose determinaciones de cortisol en saliva, así como evaluación de placa dental y gingivitis. Los hallazgos más significativos fueron que las puntuaciones medias de ansiedad estaban asociadas con niveles de gingivitis y las puntuaciones medias de depresión con la placa, pero ni el estado de ánimo psicológico ni el cortisol fueron factores de predicción de cambios subsecuentes en la placa o con gingivitis.

Algunos autores han señalado que factores que promueven la ruptura del sistema fisiológico antioxidante, como son la tensión nerviosa, la insuficiencia de antioxidantes o un aporte inadecuado de pro-oxidantes, pueden inducir el desarrollo de periodontitis a través de un mecanismo de peroxidación. Esto implicaría que la ruptura del mecanismo fisiológico de inhibición de la peroxidación lipídica conduciría a menores niveles antioxidantes en los tejidos periodontales. Bajo estas condiciones, la existencia de diversos factores (microorganismos, presencia de placas, que conducirían a la migración de neutrófilos hacia la encía, y los fluidos gingivales), podrían conducir al desencadenamiento de la peroxidación lipídica en los tejidos blandos del periodontium; el inicio de este fenómeno estaría inducido por radicales libres producidos en la respiración celular de los leucocitos fagocíticos. La peroxidación representaría un mecanismo desencadenante del desarrollo de cambios morfofuncionales en el periodontium y vasos, que daría lugar a la destrucción del colágeno y resorción del tejido óseo (Voskresenskii, ON et al., 1991).

Experimentos con machos de rata han mostrado que el estrés agudo suprime la amilasa y la actividad de la superóxidodismutasa en las glándulas salivales submandibulares. La superóxidodismutasa es una enzima que, junto con la catalasa, forma parte del sistema defensivo propio de los organismos aerobios para mitigar el efecto pernicioso de las sustancias oxidantes.

Se ha señalado también que un trastorno del sistema de estrés puede estar involucrado en la resistencia terapéutica de la periodontitis: así, un grupo de pacientes, que no respondían al tratamiento, mostró indicios de mayor tensión psicosocial y una personalidad pasivo-dependiente con respecto a otro grupo que sí respondió al tratamiento, que presentaban una personalidad más rígida y una situación, posiblemente, de menor estrés psicosocial en el pasado. Estos datos sugieren la posible contribución de los factores estresantes en la resistencia al tratamiento de la EPO.

Así como el aumento de sucesos estresantes de la vida se ha relacionado con mayor frecuencia e intensidad de EPO, se ha informado también de una relación inversa, en estudios con población laboral, de tal forma que un menor estrés laboral y familiar se ha asociado a la disminución de la enfermedad periodontal.

2. Gingivitis Ulcerativa Necrotizante Aguda

También conocida como gingivitis de Vincent o enfermedad de Plaut-Vincent. Se trata de un proceso más frecuente entre los 18 y los 30 años de edad que se caracteriza, inicialmente, por enrojecimiento y tumefacción de la encía que posteriormente da lugar a una ulceración necrótica a nivel de las papilas. Las úlceras están cubiertas por una membrana de color amarillento en que se localizan fibrina, restos de epitelio, células inflamatorias y gérmenes; cuando se desprende esta membrana deja una superficie sangrante y dolorosa. Si el proceso se extiende al tejido gingival interdentario se produce la pérdida dentaria. Otros síntomas presentes son halitosis, gingivorragias, dolor y adenopatías cervicales.

En su etiopatogenia se han implicado los siguientes factores: a) bacterias que actuarían como condicionantes más que como factores determinantes de las mismas; b) factores locales: entre otros: gingivitis, traumatismos locales, mala higiene dental, tabaco, placa dentaria (sobre todo cuando presenta bacterias gram negativas); c) factores generales: diabetes, alcoholismo, déficit nutricionales, colitis ulcerosa; y d) factores ambientales: el estrés psíquico es un factor fundamental que actuaría a través de la alteración del tono vasomotor y de la permeabilidad tisular.

3. Caries

La caries es una enfermedad multifactorial en cuyo desarrollo juegan un papel determinante diversos factores: 1) El diente: la forma, la morfología irregular de su superficie, el apiñamiento y la irregularidad del arco dentario son elementos importantes en la progresión de la caries. 2) La saliva, que influye de forma importante en el proceso de caries. Estudios experimentales han puesto de manifiesto que la extirpación quirúrgica de la glándula salival a animales sometidos a una dieta rica en sacarosa origina, respecto de animales con las glándulas intactas y similar alimentación, mayor número y extensión de lesiones de caries. En el ser humano, enfermedades que cursan con xerostomía (como, por ejemplo, el síndrome de Sjögren) son origen de un mayor índice de caries. Situaciones de estrés mental, de depresión y de ansiedad pueden reducir también el flujo salival. 3) La dieta. 4) La flora microbiana: no es posible el desarrollo de caries en ausencia de microorganismos, siendo su presencia esencial para iniciar la caries. 5) El tiempo.

La caries se caracteriza por la destrucción de los componentes minerales y orgánicos del esmalte externo y de la dentina subyacente, que puede progresar y originar la infección de la pulpa dentaria (pulpitis aguda) y conducir, en último extremo, a la formación de un granuloma periapical que, al extenderse, puede originar una osteomielitis.

No está clara la relación entre estrés y caries, si bien existen algunos estudios que informan de una asociación entre ambos:

3.1. En ratas, la aplicación de estrés psicológico e inoculación por vía oral de gérmenes cariogénicos cursó con un aumento en la incidencia y severidad de las caries. Investigaciones realizadas con universitarios mostraron que en pruebas de estrés de laboratorio se producía un incremento de las bacterias salivares, en tanto que técnicas de relajación o meditación daban lugar a una reducción en las mismas. El estrés puede inducir una alteración de la flora dental, a través de sus efectos sobre el sistema inmune.
3.2. En un estudio realizado en Tanzania, con un grupo de 194 refugiados políticos, se encontró una relación consistente entre caries y diferentes parámetros de estimación de estrés experimentado y percibido (Honkala, E et al., 1992).
3.3. En niños entre seis y ocho años también ha sido descrita la asociación entre estrés y mayor probabilidad de desarrollar caries si bien otros estudios con población infantil, de similares edades, no han encontrado tal relación. Un estudio llevado a cabo en Moscú, diseñado para elucidar la posible contribución de situaciones de estrés, sufridas por mujeres embarazadas, en el desarrollo de caries en los dientes caducos de sus hijos, reveló que el estrés emocional de la madre en el período de formación de los dientes en el feto, reduce la resistencia de los dientes infantiles a las caries e incluso reduce el efecto profiláctico del flúor (Tumshevits, ON et al., 1990).

4. Bruxismo

Es una afección de etiología desconocida consistente en el apretamiento y/o rozamiento inadecuado de los dientes con sonidos de rechinamiento como consecuencia de conductas disfuncionales de tipo motor.

Es un trastorno diagnosticado esencialmente por los Odontólogos ya que las manifestaciones clínicas, consecuencia de dichas conductas, inciden en la cavidad bucal, área temporomandibular y área cráneo-facial, siendo los principales síntomas los siguientes:

A. En la cavidad bucal:
- desgaste anormal de los dientes

- periodontitis marginal
- inflamación de las encías (gingivitis)
- disminución del hueso alveolar

B. En el área temporomandibular:
- trastornos de la articulación temporomandibular, consistente en un síndrome de disfunción-dolor que cursa con chasquidos articulares, dolor y alteración funcional (disminución de la apertura bucal y discordancia oclusal). Cuando este cuadro es de larga evolución puede conducir a una osteoartritis de la articulación temporomandibular.

C. En el área cráneo-facial:
- algias faciales
- cefaleas

El bruxismo puede ocurrir en cualquier momento del día pero hay que distinguir dos formas de presentación, solas o combinadas, que son: el bruxismo diurno y el bruxismo nocturno (mientras duerme el individuo).

Las características de ambos son distintas:

1. El bruxismo diurno se caracteriza por el exceso de presión intermandibular siendo el masetero y el temporal los músculos implicados.
2. El bruxismo nocturno viene definido por el rechinamiento de los dientes estando implicados, además del masetero y el temporal, los músculos *pterygoideus* lateral y medial.

El bruxismo se presenta en ambos sexos, sin que predomine en ninguno de ellos; tampoco parece existir una edad preferente de presentación; por el contrario, sí parecen tener influencia los antecedentes familiares. Este trastorno suele ser frecuente en personas con trastornos psíquicos diversos.

Respecto a su evolución puede tratarse de un trastorno transitorio o seguir una evolución crónica. Lo que sí parece influir, al menos en la primera forma, es el estrés psicológico. En este sentido se ha observado un incremento de este cuadro en los últimos años, especialmente entre jóvenes, lo que se ha interpretado como una consecuencia del incremento del estrés, el cual influye en el bruxismo a través de la ansiedad y el incremento de la tensión muscular. Los centros emocionales del cerebro, en particular el sistema límbico, aunque también el hipotálamo y el sistema reticular, pueden influir en la función muscular por medio de las vías aferentes γ. La estimulación de este sistema produce la contracción de las fibras intrafusales que da lugar a una distensión parcial de las regiones sensitivas de los husos musculares; esto origina una sensibilización del huso muscular, de forma

que una leve distensión del músculo será suficiente para provocar la estimulación del reflejo miotático que, finalmente, dará origen a un aumento del tono muscular.

El bruxismo nocturno ha sido considerado por algunos investigadores como un tipo de parasomnia (disfunción asociada con el sueño, con las etapas del mismo o con despertares parciales). Los estudios de sueño han puesto de manifiesto que el rechinamiento predomina en la fase II y en la transición entre las distintas fases; en cambio, en la fase REM no existe o si se presenta es con carácter excepcional. Se ha calculado que tienen lugar alrededor de cinco episodios de bruxismo, por cada período de sueño, con una duración inferior a diez segundos. (Aunque será objeto de atención más detallada en otro capítulo, resulta de interés consignar que el sueño REM parece ser necesario para el reposo psíquico, de forma que su ausencia en un individuo conduce a irritabilidad y ansiedad; en cambio, el sueño no REM es importante para el reposo físico, de forma que su carencia se caracteriza por sensibilidad musculoesquelética, dolores y rigidez).

Los músculos maseteros y temporales superficiales se encuentran implicados en el bruxismo. En una muestra de 15 estudiantes de Odontología que no presentaban signos ni síntomas de trastorno del sistema temporomandibular, fue registrada, bilateralmente, la actividad de ambos grupos musculares. La actividad electromiográfica (EMG) fue significativamente mayor durante situaciones de estrés que durante situaciones de ausencia de estrés. Este cambio de actividad EMG se observó para todos los músculos y funciones analizadas. No hubo diferencias importantes entre ambos sexos, si bien al tener en cuenta el grado subjetivo de desamparo, las mujeres mostraron valores significativamente más altos que los varones (los valores de la escala de desamparo correlacionaron con cambios en la actividad EMG).

En un estudio con una muestra de 100 adultos con bruxismo se analizaron las relaciones entre bruxismo nocturno, medido por EMG, estrés auto-informado y diversas variables de personalidad, por una parte y, por otra, el posible vínculo entre la creencia en la relación bruxismo/estrés y auto-informes de estrés. Se comprobó que únicamente existía una correlación, estadísticamente significativa, entre medida electromiográfica y auto-informe de estrés en 8 sujetos, no encontrándose ninguna relación global entre determinación EMG y variables de personalidad. Los sujetos que creían en la relación estrés/bruxismo informaron de mayor estrés. Estos datos, pues, no apoyan la relación entre bruxismo y estrés (Pierce, CJ et al., 1995).

Investigaciones recientes ponen de manifiesto que el estrés mental induce cambios fisiológicos en el músculo masetero. Hidaka, O et al. (2004) han evidenciado en un estudio con mujeres sanas que el estrés mental induce una

disminución de la saturación de oxígeno en el músculo masetero sin alteraciones asociadas en la actividad electromiográfica; por otro lado, no encuentran relación entre la actividad electromiográfica y el aumento de la actividad nerviosa simpática (evaluada por el análisis espectral de la frecuencia cardíaca). Estos datos sugieren, pues, que el estrés mental puede inducir alteraciones hemodinámicas en los músculos mandibulares, especialmente el masetero, que estarían implicadas en la etiología de los trastornos musculares mandibulares asociados al mismo.

Otras investigaciones han informado que los que padecen de bruxismo muetran más síntomas de estrés que aquellos que no lo padecen y que los pacientes de bruxismo diurno son más sensibles a los estresores que los que sufren bruxismo nocturno. No obstante, estudios que han registrado el bruxismo nocturno han puesto de manifiesto que los sucesos estresantes se acompañan de un aumento de la actividad nocturna de los músculos maseteros seguida, al poco tiempo, de un período de dolor. Se ha señalado que el bruxismo nocturno tiene poca relación con los contactos dentarios, estando más estrechamente relacionado con las modificaciones del nivel de estrés emocional y las fases del sueño.

En los pacientes de bruxismo crónico se han descrito una serie de características de personalidad como timidez, tensión, cautela, retraimiento, rigidez en sus maneras, sentimientos de inferioridad, introversión, aprensividad y tendencia a la ansiedad. También se ha señalado que evitan comprometerse y prefieren las cosas en lugar de las personas. La combinación del patrón de conducta tipo A y estrés parece ser un factor de predicción de bruxismo.

B. Patología de la mucosa

Estomatitis Aftosa Recurrente

Se caracteriza por la presencia de úlceras que afectan a la mucosa no queratinazada, con un tamaño variable (hasta 2 cm e incluso mayores) y una forma generalmente elíptica y con la existencia de un eritema periulceroso. Se presentan solas o en brotes con una duración entre una y tres semanas, curando espontáneamente. Clínicamente se diferencian tres tipos: úlceras aftosas menores, mayores y herpetiformes. En su etiología se han implicado muchos factores aunque, gran parte de ellos, más que como agentes causales influyen en su recurrencia o evolución. Entre los mismos, se han señalado los siguientes: a) factor hereditario: la mayor incidencia tiene lugar en personas cuyos padres padecen o han padecido EAR; c) estado socioeconómico; c) factores endocrinos; y d) el **estrés**. Una hipótesis aceptada es que se trata de un proceso autoinmune: un agente infeccioso no

localizado y en pacientes susceptibles daría lugar a una respuesta autoinmune contra la mucosa bucal (en estos pacientes se pueden encontrar autoanticuerpos, linfocitos citotóxicos y linfocitos sensibilizados a la mucosa bucal).

Algunos autores (McCartan, BE et al., 1994) sostienen que el estrés puede jugar un papel en la etiología de la estomatitis aftosa recurrente, particularmente en pacientes con rasgos de ansiedad subyacente. Peretz, B (1994), describe el caso de una estomatitis aftosa recurrente mayor en una muchacha de once años (esta enfermedad es relativamente rara en los niños), con úlceras de 5-10 mm de diámetro con una duración superior a seis semanas. Era evidente la propensión familiar, pero las úlceras desaparecieron cuando se alivió el estrés emocional que padecía la paciente.

C. Trastorno temporomandibular (TTM)

El TTM se caracteriza, desde el punto de vista clínico, por dolor espontáneo en el área de la articulación temporomandibular (referido a menudo a la oreja o al maxilar y pudiendo irradiar a cuello e incluso a hombro) y a la palpación de los músculos masticatorios, con limitación del movimiento mandibular y ruidos durante el movimiento articular. Se asocia a menudo con espasmo de los músculos maseteros, que puede ser inducido por estrés, si bien algunos estudios no han encontrado argumentos que apoyen la teoría de la hiperactividad muscular inducida por estrés. En un estudio con pacientes de ambos sexos diagnosticados de TTM (Beaton, RD et al., 1991) se analizaron los síntomas auto-informados de estrés en comparación con un grupo control de hombres y mujeres sanos. En seis de 10 subescalas de síntomas de estrés, las puntuaciones promedios en los síntomas de los pacientes con TTM fueron relativamente elevadas respecto a la muestra de controles sanos; estos datos apoyan los argumentos de los estudios que informan de que los pacientes con TTM, comparados con sujetos sanos, presentan mayor número, y son más frecuentes, síntomas psicológicos, somáticos y conductuales de estrés. Se ha informado también que los pacientes con TTM son más sensibles al estrés y que presentan una respuesta de *coping*, a estímulos dolorosos, que difiere de la que presentan las personas sin este trastorno, si bien esta asociación no es aplicable a estímulos de otras características. Esto sugiere la existencia, junto al estrés psicológico, de rasgos anómalos de personalidad, en la etiología y mantenimiento del síndrome de dolor y disfunción temporomandibular.

En una investigación con universitarios llevada a cabo por Nellis, TA et al. (1992), los síntomas auto-informados de TTM fueron entre 3 y 4 veces mayores en los sujetos con personalidad de tipo A que en los de tipo B. Sin embargo, no se ha demostrado que los sujetos con TTM presenten características de una personalidad

premórbida específica o una vulnerabilidad exagerada al estrés psicológico. En otro estudio diseñado para comprobar posibles diferencias psicológicas entre pacientes con dolor temporomandibular y TTM (n = 202), pacientes con otros cuadros dolorosos (n = 79) y controles sanos (n = 71) no se encontraron diferencias significativas entre los primeros y los que tenían otros cuadros de dolor, lo que sugiere que los afectados de TTM no parecen ser diferentes de otros pacientes con cuadros de dolor de diferentes localizaciones, o sujetos sanos, en cuanto a la variable de personalidad, respuesta a la enfermedad, actitud en el cuidado de la salud y manejo de estrategias de *coping* de estrés (Schnurr, RF et al., 1990).

También se ha informado que los pacientes de TTM presentan niveles más altos de depresión, si bien en el 42,9% de una muestra total de 2.033 estudiantes de Taiwan, que presentaban uno o más signos de TTM, se encontraron puntuaciones más altas en estrés, ansiedad general, emoción e ira, en tanto que la depresión no fue significativa (Shiau YY et al., 1992). En línea con el estudio anterior, en una pequeña muestra de pacientes (n = 23) con TTM, en que se exploraron los factores psicológicos y fisiológicos, se encontró que presentaban una frecuencia respiratoria mayor en reposo y mayores niveles de ansiedad, tristeza y sentimientos de culpabilidad relativa que controles sanos. Sometidos a un estrés mental (prueba aritmética) presentaron una reacción de ira mayor que los controles. Un estímulo de presión-dolor no indujo ninguna respuesta diferencial respecto al grupo control en la medida de dolor o cualquier otra variable. Tampoco se encontraron diferencias electromiográficas entre los dos grupos (Curran, SL et al., 1996), si bien otros estudios realizados con pacientes aquejados de síndromes diversos, como el síndrome de disfunción y dolor miofascial, el trastorno de la articulación temporomandibular y la lumbalgia, sí han mostrado, respecto de controles sanos, una reactividad significativamente mayor de los músculos maseteros durante la aplicación de estresores de laboratorio (imágenes visuales estresantes), en tanto que en el músculo bíceps izquierdo, utilizado como músculo de control, no se encontraron alteraciones significativas (Flor, H et al., 1991) (*El síndrome de disfunción y dolor miofascial se caracteriza, desde el punto de vista clínico, por dolor y fatiga en los músculos masetero y temporal, bruxismo nocturno, tensión mandibular al despertar y dificultad para masticar algunas comidas*).

En pacientes del sexo femenino con TTM se ha informado de una respuesta del cortisol a estrés psicológico experimental significativamente más alta, respecto de mujeres sin dicho trastorno. Estos resultados provienen de un estudio experimental realizado con 37 pacientes del sexo femenino y 39 controles, del mismo sexo (Jones, DA et al., 1997). En el grupo de pacientes, no obstante, se encontró una respuesta heterogénea, distinguiéndose dos grupos: 1) grupo con hipersecreción de cortisol, en respuesta al estrés, y 2) grupo con respuesta de cortisol no significativamente diferente a la del grupo control; las mujeres de este último

grupo, mostraron una relación significativamente negativa entre la respuesta de cortisol y los síntomas auto-informados de ansiedad y depresión con una mayor tendencia a utilizar estrategias de *coping* de esperanza o súplica. Con arreglo a estos datos los autores proponen una doble relación entre los síntomas de TTM y la respuesta de estrés: por un lado, la respuesta de estrés en el primer grupo sugiere una predisposición biológica a TTM; por otro, en los pacientes con TTM que responden al estrés con menor secreción de cortisol, las variables biológicas y psicológicas serían los factores importantes.

El tratamiento de los pacientes con TTM, basado en técnicas de relajación y reducción de estrés, pueden ayudar a controlar el dolor de los pacientes con dicho síndrome, sobre todo en los más jóvenes, en los afectados de enfermedad mental, en los que presentan menor tiempo de evolución de la enfermedad y los que reaccionan al estrés mental con mayor grado de dolor; otras técnicas, como el *biofeedback*, se han mostrado, posiblemente, más eficaces en personas de mayor edad y con mayor tiempo de evolución de la enfermedad.

De cualquier forma, se ha informado que la aplicación combinada de tratamiento dental y psicológico obtiene mejores resultados y garantiza el mantenimiento de los mismos. En una investigación llevada a cabo con pacientes de TTM se analizaron los resultados de dos tratamientos: aparato intraoral (AIO) y *bio-feedback* (BF), en combinación y separadamente. En un primer estudio, con una muestra de 80 pacientes, se compararon los resultados del tratamiento único de AIO con el de BF más estrategias de manejo de estrés (ME). Se encontró que el tratamiento con aparato intraoral fue más eficaz en el control del dolor que el combinado de BF y ME; a los seis meses del tratamiento, el grupo de AIO recayó significativamente, sobre todo en síntomas depresivos, mientras que el grupo BF más ME mantuvo la mejoría en el control del dolor y de los síntomas depresivos. En un segundo estudio, se analizaron los resultados de un tratamiento combinado AIO+BF+ME, en 30 pacientes. Se demostró que este tratamiento fue más eficaz que cualquiera de los tratamientos solos, en particular en los seis meses siguientes (Turk, DC et al., 1993). Sin embargo, para otros autores las variables psicológicas no tienen ningún impacto en el resultado del tratamiento.

ESTRÉS Y PATOLOGÍA GASTROINTESTINAL

Preliminares fisiológicos

Las funciones básicas del aparato gastrointestinal vienen marcadas por la motilidad y la secreción que son necesarias para la correcta digestión de los alimentos.

Control de la función gastrointestinal

El control de las funciones motora y secretora gastrointestinales se lleva a cabo gracias a dos sistemas: el sistema nervioso entérico y el sistema nervioso neurovegetativo.

1. Sistema nervioso entérico

El sistema propio denominado sistema nervioso entérico (SE), está constituido por: a) el plexo de Auerbach (situado entre las capas musculares longitudinal y circular), que controla, fundamentalmente, la motilidad, y b) el plexo de Meissner (situado en la submucosa), que controla la secreción y el flujo sanguíneo. El sistema entérico procesa información sensorial desde el tracto gastrointestinal y controla las respuestas motoras y de secreción que contribuyen a mantener la homeóstasis. Se trata de un verdadero "cerebro abdominal" integrado por numerosas fibras nerviosas y neurotransmisores conectados con el SNC.

2. Sistema nervioso neurovegetativo

Este sistema establece conexiones con el sistema entérico y regula su funcionamiento:

A. Inervación simpática: las fibras simpáticas se originan entre los segmentos medulares T5-L2. Las neuronas postganglionares se sitúan, principalmente, en el ganglio celíaco y ganglios mesentéricos y las fibras postganglionares van a conectar, esencialmente, con los nervios del sistema entérico de prácticamente todas las porciones del tracto gastrointestinal. El sistema simpático, contrariamente al parasimpático, produce inhibición, directamente o en efecto mediado por los plexos entéricos, de la actividad que se manifiesta por disminución de la motilidad.

B. Inervación parasimpática: la porción craneana, a través del nervio vago inerva el esófago, el estómago y la primera mitad del intestino grueso; la porción

sacra inerva la otra mitad del intestino grueso. Especialmente ricas en inervación parasimpática son las porciones sigmoidea, rectal y anal del intestino grueso. Las neuronas postganglionares conectan con los plexos entéricos y su estimulación produce fundamentalmente activación de las funciones motoras y secretoras.

Diversas investigaciones de carácter fisiológico, farmacológico e histoquímico indican que otros neurotransmisores distintos a la acetilcolina y noradrenalina están involucrados en la transmisión neuroefectora autonómica periférica controlando la contracción o relajación de la célula muscular lisa. Estos neurotransmisores son generalmente denominados *No-adrenérgicos*, *No-colinérgicos* (*NANC*). No se ha identificado de forma concluyente el neurotransmisor responsable, con acción inhibidora o excitadora (*NANCe* y *NANCi*), pero se señalan como candidatos para este papel varias sustancias como ATP, óxido nítrico (NO) y péptidos como VIP y sustancia P. En el tracto digestivo existe una inervación inhibidora *NANC*, con el ATP como responsable de la relajación rápida, y el VIP y, posiblemente, también el NO, para la respuesta de relajación lenta. La inervación excitatoria corre a cargo de la sustancia P, que sería responsable de la contracción lenta, no habiéndose identificado el transmisor responsable de la contracción rápida. (*La neurotransmisión entre las neuronas entéricas se lleva a cabo por mecanismos sinápticos lentos y rápidos, por lo que en las sinapsis pueden tener lugar potenciales excitatorios e inhibidores post-sinápticos, rápidos y lentos*).

Se ha sugerido, así mismo, que los receptores opioides delta pueden estar involucrados en la neurorregulación del músculo liso del colon y mediar la inhibición de la transmisión excitadora *NANC* en el plexo mientérico.

También, en condiciones fisiológicas, el NO parece ser una molécula proabsortiva que involucra el SNE, encontrándose asimismo en neuronas eferentes con función motora (relajación refleja del tubo digestivo).

Motilidad y secreción gastrointestinales

A. Motilidad gastrointestinal

Su finalidad fundamental es la progresión de la comida a través del aparato digestivo y para llevar a cabo la función defecatoria. Estos fenómenos son función primordial del sistema entérico, reforzado por el sistema parasimpático, sobre todo, en el reflejo defecatorio, que precisa de su intervención para que se pueda llevar a cabo.

La administración central de CRH inhibe el vaciamiento gástrico mientras que, por el contrario, estimula la función motora del colon. El NPV del hipotálamo y el núcleo dorsal del vago son puntos importantes de acción del CRH para inhibir la función motora gástrica, en tanto que el NPV y el *locus cerúleus* lo son para estimular la función motora del colon. Al parecer, la inhibición del vaciamiento gástrico por CRH es mediada por receptores CRH2, mientras que la respuesta motora del colon parece involucrar receptores CRH1. La hipersecreción de CRH en el cerebro puede contribuir a la fisiopatología de la exacerbación del síndrome de intestino irritable (SII) relacionada con el estrés.

B. Secreción gastrointestinal

Diversas glándulas existentes en el aparato digestivo son controladas por el sistema nervioso vegetativo: a) glándulas salivales, b) glándulas de secreción del jugo gástrico y c) las glándulas secretoras de moco en el colon distal y sigmoides.

a) Las glándulas salivales son controladas principalmente por el sistema simpático.

b) La secreción gástrica es controlada por los mecanismos nervioso y humoral:

- Control nervioso: es compartido al 50% por el núcleo motor del vago y el sistema entérico. El primero conecta con el SE a través de los nervios vagos. Como neurotransmisores figuran la acetilcolina y el péptido liberador de gastrina (tipo bombesina), aunque en este último caso sólo interviene sobre las células secretoras de gastrina. La secreción gástrica constituida, principalmente, por ácido clorhídrico, moco, gastrina y pepsinógeno puede ser estimulada por impulsos procedentes del sistema nervioso central, especialmente, del sistema límbico o locales, en el estómago, a través de reflejos largos (vía estómago-tallo cerebral-nervio vago-estómago) o reflejos cortos (locales).
- Control humoral: por medio de la gastrina y la histamina. La gastrina es segregada en el antro pilórico por los mismos estímulos que aumentan la secreción gástrica y actúa, por vía sistémica, estimulando la secreción ácida por las células parietales. La histamina también estimula las células parietales gástricas.

c) La secreción intestinal de las células tubulares que segregan una solución de electrólitos es regulada por la gastrina y por estímulos nerviosos a través de reflejos locales.

En la mucosa intestinal, dentro del epitelio o agregadas en folículos, se encuentran esparcidas difusamente numerosas células inmunes: fagocitos (macrófagos y

neutrófilos), linfocitos y mastocitos. Estas células mantienen una cierta relación estructural con fibras nerviosas próximas lo que puede constituir un eslabón entre factores psiconeurales y función intestinal. Experimentalmente se ha demostrado que las fibras nerviosas pueden producir la degranulación de los mastocitos y, a través de la liberación por dichas células de diversos mediadores por parte de dichas células como histamina, serotonina, proteasas, etc, alterar la función del epitelio intestinal. En un estudio con pacientes afectados de alergia alimentaria y controles sanos la aplicación de un estrés de frío-dolor ha puesto de manifiesto, en ambos grupos, un aumento de la liberación de mediadores de las células cebadas y secreción de agua en el yeyuno, siendo mayor la liberación de triptasa e histamina en los pacientes alérgicos. Esto sugiere que las células cebadas desempeñan un cierto papel en el trastorno intestinal inducido por estrés. La interacción SE-SNC permite la intervención de este último en la fisiología intestinal. También linfocitos y macrófagos pueden interaccionar con el sistema nervioso y constituir un eslabón entre los factores psiconeurales y enfermedad inflamatoria intestinal.

En el intestino pueden localizarse numerosos neurotransmisores pero sólo un pequeño número ha sido caracterizado desde el punto de vista funcional. Así, acetilcolina, serotonina, VIP y sustancia P son pro-secretores, mientras que NA, NP y somatostatina son pro-absorbentes.

SNC y aparato digestivo. Relaciones neurodigestivas

Existen unas relaciones estrechas entre el SNC y el aparato digestivo que se concretan en tres sistemas fundamentales: 1. Sistema nervioso autónomo (SNA). 2. Órganos circunventriculares. 3. Eje HPA.

1. ***SNA.*** Representado, como sabemos, por los sistemas simpático y parasimpático (nervio neumogástrico). Se trata de sistemas que contienen ramas eferentes pero sobre todo aferentes (el 90% del nervio vago y alrededor del 50% del sistema simpático) que conducen la información que proviene del aparato digestivo hacia el SNC. El nervio vago conduce sobre todo la sensibilidad química como, por ejemplo, la composición de los alimentos, mientras que el sistema simpático conduce la sensibilidad dolorosa. Las aferencias simpáticas terminan en la médula espinal mientras que las aferencias vagales terminan en el bulbo. Estos estímulos son capaces de activar el eje HPA. Se ha demostrado también que las interleucinas pueden estimular directamente las aferencias vagales.

El SNA está implicado en la relación entre estrés-inflamación digestiva. En el estrés agudo existe una activación del SNS e inhibición del SNP, especialmente del nervio vago. En el curso de la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) se ha

observado una disfunción autonómica variable según el tipo de afección: así, en la enfermedad de Crohn se ha evidenciado una disfunción simpática mientras que en la rectocolitis hemorrágica se ha observado una disfunción parasimpática. Esto podría, por ejemplo, explicar el diferente efecto del tabaco sobre ambas enfermedades: deletéreo para la enfermedad de Crohn y protector para la rectocolitis hemorrágica; es decir, el nervio vago tendría un efecto protector y el simpático un efecto perjudicial.

Por otro lado, el estrés, mediante la activación del SNS, altera la función inmune, aumenta la permeabilidad intestinal y produce modificaciones del moco. Los órganos linfoides tienen una importante inervación simpática noradrenérgica de la misma manera que el tejido linfoide asociado a la mucosa digestiva. Todas las células linfoides expresan receptores β_2-adrenérgicos salvo los linfocitos Th de tipo 2 (Th2). La NA periférica o simpática, actuando sobre esos receptores, afecta a la circulación y proliferación de linfocitos y modula la producción de citocinas y la actividad funcional de diversas células linfoides.

La noradrenalina (NA) y la adrenalina (ADR), vía estimulación de los receptores β_2-adrenérgicos, inhiben la producción de citocinas pro-inflamatorias de tipo Th1 inhibiendo de forma selectiva la IL-12. Los agonistas β_2-adrenérgicos no inhiben directamente la producción de IFN-γ, de ahí su interés en el tratamiento de las afecciones de tipo Th1. Los antagonistas β_2-adrenérgicos pueden, por el contrario, agravar las afecciones de tipo Th1 (por ejemplo, la psoriasis).

2. *Órganos circunventriculares.* Situados fuera de la barrera hematoencefálica, aseguran la comunicación con el SNC de señales que no penetran directamente en el cerebro como, por ejemplo, las interleucinas que tienen un impacto sobre estos órganos.

3. *Eje HPA*. Los diferentes tipos de estrés, ya sean sistémicos (por ejemplo, las interleucinas) o psicológicos, son integrados en una misma estructura cerebral, el NPV del hipotálamo. Sabemos que existe una relación triangular entre los sistemas nervioso central, inmune y endocrino, relación en la que participan diversos neuropéptidos, citocinas y esteroides.

En el seno de este eje neuro-inmune-endocrino, el CRH ejerce un papel protector porque actúa induciendo la liberación de corticoides que van a atenuar los procesos inflamatorios. La ruptura unilateral de esta relación constituye un factor de sensibilización a una inflamación o infección.

Paralelamente al eje corticotropo, el estrés pone en juego el sistema límbico, que induce respuestas de comportamiento, y el SNS, que modula el sistema nervioso

intrínseco o entérico del aparato digestivo cuyas neuronas mantienen estrechos contactos con las células inmunitarias. La interacción entre las neuronas entéricas y las células inmunitarias de la mucosa hace intervenir a mediadores químicos locales del tipo de las interleucinas, como la IL-1, o de los neuropéptidos como la SP.

Si en el estrés agudo se asiste a una sobreexpresión de CRH en el hipotálamo, en el estrés crónico las cosas son diferentes, asistiéndose al fenómeno de adaptación (o habituación) del sistema CRH-érgico. En ratas se ha observado en el curso del estrés crónico de inmovilización una disminución de la expresión del receptor CRH-R1 en el NPV. El neuromediador del estrés que toma el relevo del CRH en este caso es probablemente el AVP hipotalámico. En un modelo experimental de artritis reumatoide, que implica un estrés inflamatorio crónico, se observa la disminución de la expresión de CRH en el hipotálamo y de su liberación, siendo el AVP quien toma el relevo, aunque su papel exacto todavía no ha sido definido.

En la EII se puede pensar que el eje HPA es inhibido por la inflamación crónica, quedando comprometida de esta manera la capacidad del organismo para contrarrestar la inflamación mucosa. En este punto, son claras las diferencias con otros procesos patológicos como la fibromialgia y el PTSD en que existe una hipersecreción de CRH. En el curso de la EII podría existir una predisposición genética a un eje HPA hiporreactivo y una inhibición de la respuesta central ante un estrés crónico de tipo interoceptivo, representado por la inflamación crónica.

En el SNC, el área cingulada anterior del cerebro constituye la corteza motora visceral, de la que parten proyecciones hacia el hipotálamo, la amígdala y los núcleos del tronco cerebral que forman la base para las conexiones con las vías vagales y sacrales, simpáticas y parasimpáticas, que, a su vez, proyectan hacia el colon. Esta red ha sido denominada *sistema motor emocional*, término que hace referencia a un conjunto de vías motoras paralelas que gobiernan las respuestas somáticas, autonómicas, antinociceptivas y endocrinas. Estas funciones del sistema se activan en las situaciones percibidas como amenazantes por la persona (Figura 15.1). Este intrincado sistema de interconexiones neuronales desempeña un papel muy importante para la persona, ya que es el encargado de modular las respuestas endocrina, autonómica y motora frente a estímulos nociceptivos o potencialmente letales.

Estrés, mastocitos y permeabilidad intestinal

El estrés conlleva para algunos autores un incremento de la permeabilidad que facilitaría la retrodifusión de bacterias intestinales a la pared intestinal. El mastocito se encuentra en el centro de los fenómenos de permeabilidad intestinal.

Estas células poseen receptores adrenérgicos de tipo α y β_2 así como para la SP y el CRH (CRH-R1).

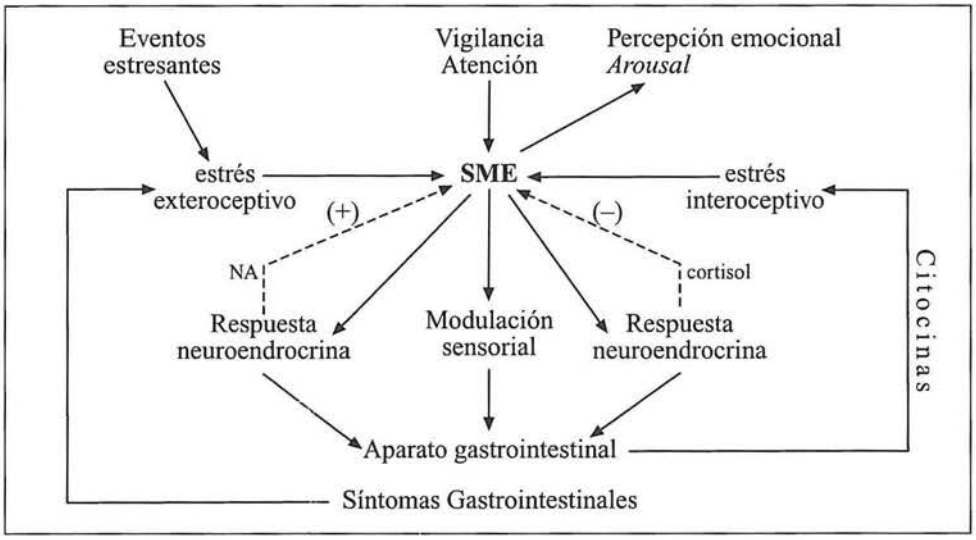


FIGURA 15.1. El sistema motor emocional es activado por estresores psicosociales (exteroceptivos) y físicos (interoceptivos) que originan, a nivel periférico, respuestas periféricas autonómicas, moduladoras del dolor y neuroendocrinas, y a nivel central, modulación atencional y emocional. Entre el intestino y el SME existe un *feedback* mediado por noradrenalina (NA) y cortisol. (+) = estimulación. (–) = inhibición.

La unión de la NA al receptor de tipo α implica la degranulación de los mastocitos mientras que su unión a un receptor de tipo β_2 las estabiliza; la acción de la NA depende, pues, de la densidad de los receptores. En condiciones normales los receptores de tipo β_2 son predominantes.

La SP y el CRH también originan degranulación de los mastocitos. La inyección periférica de CRH reproduce en el colon de la rata los efectos del estrés a través de vías adrenérgicas, colinérgicas y mastocitos.

Influencia del estrés en la función digestiva

En 1910 Canon puso de manifiesto en el gato utilizando radioscopia que la visión de un perro agresivo producía alteraciones motoras gastrointestinales. En el ser humano, mediante la aplicación de diversos estímulos estresantes (estimulación laberíntica, inmersión de la mano en agua fría, etc.) se han constatado modificaciones

inmediatas y reproducibles de la motilidad gastrointestinal, particularmente en el período postprandial. También en roedores se han observado alteraciones motoras gastrointestinales con la aplicación de estímulos estresantes. En el perro y en la rata se han visto alteraciones semejantes con la administración central de CRH, que son abolidas con antagonistas de este neuropéptido. Es decir, el estrés parece ejercer una significativa influencia en el funcionamiento gastrointestinal. La mayor parte de estas respuestas viscerales son independientes de la estimulación del eje corticotropo y, en la periferia, numerosos mediadores participan en su génesis. Así, la inhibición de la secreción ácida del estómago y el aumento de la secreción de bicarbonato están ligados a la liberación de vasopresina y de β-endorfina, respectivamente; la inhibición de la motilidad gastrointestinal es dependiente de la inervación simpática mientras que la estimulación de la motilidad del colon, asociada a un estrés agudo como el miedo, está ligada a la activación de las fibras eferentes vagales por la serotonina consecutiva a la liberación central de la vasopresina.

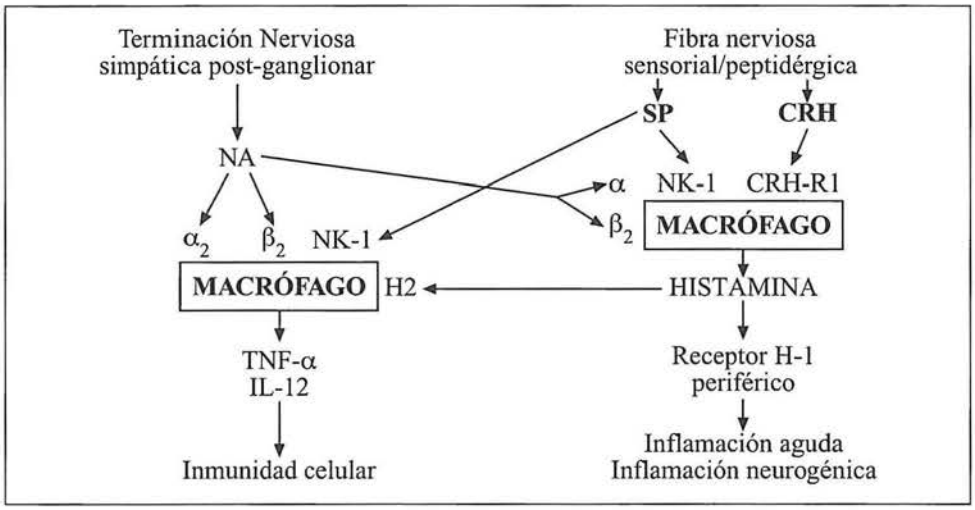


FIGURA 15.2. Acción de la NA, de la SP y del CRH periférico sobre la actividad de los macrófagos y mastocitos.

Este componente visceral del estrés responsable de los problemas digestivos asociados con el mismo se encuentran estrechamente ligados con la liberación central de CRH. Los efectos del estrés pueden ser atenuados actuando sobre la liberación de CRH o modulando las vías centrales implicadas. Así, los efectos del estrés sobre la motilidad del colon pueden ser atenuados mediante agonistas serotoninérgicos de los receptores 5-HT_{1A}, agonistas de receptores sigma, antañonistas de receptores dopaminérgicos DA1 o antagonistas del receptor 5-HT_3 sin modificar la respuesta del eje corticotropo.

Estrés y función inmune digestiva

La exposición a un ambiente estresante modula numerosas funciones inmunes, bien sean respuestas específicas (nivel de anticuerpos), bien inespecíficas (fagocitosis por macrófagos, proliferación de linfocitos, etc). Sin embargo, la naturaleza de la respuesta es variable dependiendo no sólo de la naturaleza e intensidad del estrés sino, igualmente, de la cronología de los acontecimientos estrés/inflamación. Las principales vías implicadas en los efectos del estrés sobre la respuesta inflamatoria periférica corresponden a la activación directa del eje corticotropo con la liberación de GC, y a la activación del SNS periférico con la activación del timo y una esplenoconstricción que favorecen, respectivamente, la maduración y liberación de linfocitos. No obstante, ciertos mediadores liberados a nivel periférico durante el estrés son susceptibles de afectar a las respuestas inmune celular o humoral: es el caso de las encefalinas, la SP y el NPY. En realidad esta respuesta a un estrés agudo no se corresponde con la de un estrés crónico, ya que en este caso la respuesta primaria del eje corticotropo está sometida al retrocontrol de diferentes factores como el ACTH y los GC, entre otros. La activación del eje corticotropo forma parte igualmente de la respuesta a una inflamación periférica; así, el macrófago libera citocinas y mediadores proinflamatorios, como las prostaglandinas, que ejercen un efecto estimulante de la liberación de CRH y, por tanto, de GC y otros mediadores con actividad antiinflamatoria.

Los efectos del estrés sobre las funciones barrera y motora intestinales serán analizados detenidamente al tratar del síndrome de intestino irritable.

Estudios epidemiológicos reflejan la existencia de la reactivación de procesos inflamatorios en los pacientes afectados de enfermedad inflamatoria intestinal (EII) criptogenética bajo situaciones estresantes; en monos con colitis espontáneas, el número de sujetos afectados y la frecuencia de los episodios se incrementa con la cautividad. Sin embargo, la naturaleza de este efecto no ha sido completamente explorado.

En el plano experimental, ratas con colitis inducida muestran un agravamiento del estado inflamatorio cuando son sometidas a situaciones de estrés como la coacción o la violencia repetida; este agravamiento inflamatorio depende de la disminución de la activación del eje corticotropo inherente a la situación de estrés crónico. En estas condiciones, el aporte exógeno de sustancias que activan el eje corticotropo suprime los efectos del estrés.

En definitiva, aunque durante mucho tiempo se ha descuidado la importancia del factor estrés en la génesis de problemas digestivos funcionales y en el desarrollo y/o agravación de brotes inflamatorios, actualmente existen evidencias de la

relación entre estrés y aparato digestivo y animan a que el mismo deba ser tenido en cuenta como factor de riesgo de afecciones gastrointestinales.

Trastornos digestivos relacionados con el estrés

El estrés puede manifestarse, desde el punto de vista clínico, por trastornos funcionales u orgánicos que cursan con síntomas, de mayor o menor duración y/o intensidad, que estarán en relación con el órgano considerado. En líneas generales los síntomas y enfermedades más claramente identificados en relación con situaciones de estrés son los siguientes:

A) AFECCIONES GASTROINTESTINALES

1. Trastornos esofágicos
   1.1 Motilidad esofágica
   1.2 Reflujo gastroesofágico
   1.3 Dolor de pecho atípico
2. Trastornos gástricos
   2.1 Dispepsia
   2.2 Úlcera péptica
3. Trastornos del colon
   3.1 Trastornos motores
   3.2 Síndrome de intestino irritable
   3.3 Enfermedad inflamatoria intestinal: Colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn.
4. Estreñimiento crónico idiopático
5. Anismo
6. Trastornos funcionales de las vías biliares
7. Pancreatitis crónica
8. Hepatitis crónica

B) SÍNTOMAS GASTROINTESTINALES (En relación con trastornos funcionales):

1. Sensación de dificultad para la deglución
2. Molestia o dolor en la zona del estómago (ardor, nudo, etc.)
3. Hinchazón abdominal con molestias. Emisión de gases. Eructos
4. Náuseas. Vómitos
5. Digestiones lentas y pesadas
6. Diarrea
7. Estreñimiento
8. Diarrea y estreñimiento alternante

Estrés y trastornos funcionales del aparato digestivo

Los desórdenes funcionales ocurren principalmente en pacientes jóvenes, hiperactivos, ansiosos, a veces obsesivos e involucran a todas las partes del aparato digestivo, cursando con síntomas que dependen del órgano afectado:

- En el esófago se manifiestan por sensación de obstrucción a la altura del esófago superior o por disfagia.
- En el estómago por aerofagia relacionada con un vaciamiento gástrico lento o por plenitud gástrica, que se manifiesta por eructos.
- A nivel biliar, con vómitos biliosos y dolor en cuadrante abdominal superior derecho que podría corresponder a una forma de migraña sin dolor de cabeza.
- En el intestino cursa con molestias abdominales y cambio del hábito intestinal (como estreñimiento), constituyentes del síndrome de intestino irritable (SII).

Los trastornos funcionales gastrointestinales tienen su origen en alteraciones del control de la motilidad. Este control lo lleva a cabo el SNE, ("cerebro intestinal") que puede integrar información sensitiva que procede de los receptores de la mucosa y organizar una respuesta motora apropiada entre una opción de "progremas" predeterminados. El SNE y el SNC mantienen una íntima relación, siendo el SNC el que, reuniendo la mayoría de la información, modula la integración sensitiva y la respuesta motora del SNE. Una perturbación del SNC, como el estrés, puede inducir una disfunción del SNE y producir alteraciones motoras y perturbaciones digestivas funcionales.

Como sucede con todos los cuadros del tracto digestivo, antes de admitir la existencia de un desorden funcional debe ser descartada la enfermedad orgánica utilizando las exploraciones complementarias pertinentes.

Los trastornos psicosomáticos comprenden, principalmente, la úlcera gastroduodenal y la enfermedad inflamatoria intestinal. Aunque se han asociado distintos perfiles psicológicos con la úlcera duodenal, éstos no son precisos para su desencadenamiento; por otra parte, la introducción de los antisecretores en la terapéutica ha hecho disminuir el influjo de los factores emocionales, al estar mejor controlados sus efectos sobre la secreción gástrica. La enfermedad inflamatoria intestinal, en particular la colitis ulcerosa, se asocia frecuentemente con trastornos conductuales y suele afectar a mujeres jóvenes con familias superprotectoras. Es reconocido que en la reactivación de la colitis ulcerosa suelen estar implicados factores de estrés emocional.

Los pacientes con trastornos de la motilidad gastrointestinal (dispepsia, síndrome de intestino irritable), informan de más acontecimientos estresantes de la

vida y parecen mostrar síntomas más intensos cuando están expuestos a agentes estresores.

Estudios de laboratorio han mostrado que el estrés psicológico origina alteraciones de la motilidad del tracto digestivo (gástrico, intestinal y colónico), que es especialmente acusado en los pacientes de SII comparado con sujetos sanos aunque, en los mismos, no se ha puesto de manifiesto una mayor reactividad a nivel esofágico y gástrico.

Algunos autores han llamado la atención acerca de los posibles errores diagnósticos en que se puede incurrir si no se exploran adecuadamente pacientes con síntomas de disfagia o vómitos crónicos que, con pruebas radiográficas o endoscópicas, son categorizados como psicógenos. Así, en cincuenta y ocho pacientes con síntomas esofágicos catalogados como funcionales, psicosomáticos o psicógenos, la realización de estudios de manometría, Ph-metría y endoscopia pusieron en evidencia diversos trastornos como acalasia, espasmo esofágico difuso, anomalía de contracción del esófago inferior, alteración de la coordinación faringo-esofágica, úlcera gástrica, reflujo gastroesofágico e hipertonía del esfínter esofágico superior.

A. Afecciones gastrointestinales

1. Trastornos esofágicos

La dimensión biopsicosocial de las enfermedades del esófago ha sido reconocida recientemente. Síntomas frecuentes relacionados con el esófago incluyen: a) La sensación de globo, que no va asociada con un aumento de la función del esfínter esofágico superior, como sería de esperar, sino con un elevado nivel de ansiedad, depresión o preocupación somática. Los pacientes con sensación de globo o globo histérico presentan una sensación de masa o cuerpo extraño en la parte superior del cuello o por detrás de la parte superior del esternón y expresan sus molestias como dificultad para tragar que es, sobre todo, entre las comidas, más que durante las mismas, lo que es un dato importante para diferenciar este trastorno de la disfagia verdadera. Una explicación podría ser que, bajo estrés, los pacientes experimentan conscientemente la deglución de la saliva que es, en condiciones normales, un acto reflejo e involuntario, lo que estimula actos repetidos de deglución. b) Alteraciones de la motilidad esofágica, con sus diversas manifestaciones clínicas, que son desencadenadas, frecuentemente, tanto por estresores fisiológicos como psicológicos. c) Síntomas por reflujo, en que la ansiedad induce un aumento en los informes de síntomas de reflujo, si bien la cantidad real del mismo no se encuentra incrementada.

1.1. Estrés y motilidad esofágica

El estrés influye sobre la motilidad esofágica si bien se ha constatado que el mayor o menor impacto sobre la motilidad esofágica depende del tipo de estresor.

En líneas generales las alteraciones de motilidad secundarias a estrés, y que cursan con manifestaciones clínicas de dolor torácico, son: 1) el denominado "esófago en cascanueces" (o peristalsis sintomática), caracterizado por ondas peristálticas de gran amplitud y de duración prolongada, con síntomas clínicos de dolor precordial; 2) espasmo esofágico difuso, consistente en contracciones no propulsivas que se manifiestan clínicamente por dolor torácico y/o disfagia; y 3) el esfínter esofágico inferior hipertónico , en que está aumentado el tono basal de dicho esfínter, aunque se relaje con la deglución y que cursa, asimismo, con manifestaciones clínicas de dolor torácico.

En un estudio realizado con 19 sujetos que presentaban dolor de pecho no cardíaco (diez con esófago en cascanueces y nueve con manometría basal normal) (Anderson, KO et al., 1989) se examinaron los efectos sobre la motilidad esofágica de dos tipos de estímulos estresantes: uno físico (ruidos intermitentes) y otro mental (problemas cognitivos difíciles). La amplitud de la contracción esofágica, así como las conductas relacionadas con la ansiedad, fueron significativamente mayores con la aplicación de los estresores que durante los períodos basales, tanto en el grupo de pacientes como en los controles sanos. La respuesta fue más marcada para el estresor psicológico que para el físico. Por otro lado los pacientes con esófago en cascanueces presentaron una amplitud de contracción mayor durante los problemas cognitivos, que los controles, en tanto que los cambios de amplitud experimentada por los pacientes con dolor y manometría basal normal no fue significativamente mayor que la de los controles sanos.

En conclusión, parece que el estrés induce, como respuesta esofágica primaria, una mayor amplitud de la contracción.

1.2. Estrés y reflujo gastroesofágico

Como es conocido, el paso del contenido gástrico al esófago, a través del esfínter esofágico inferior o reflujo gastroesofágico, es el causante de la denominada enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE). Se calcula que un 7,7% de la población occidental refiere síntomas de ERGE. Es una patología de origen multifactorial que depende del desequilibrio entre la resistencia de la unión gastroesofágica (UGE) al flujo del contenido gástrico (esfínter esofágico inferior, EEI) y el tono gástrico. Un estresor de frío (inmersión de las manos en agua fría

durante 5 minutos) aplicado a voluntarios sanos puso de manifiesto que la resistencia de la UGE al flujo y el tono gástrico resultaban afectados, observándose una disminución de la resistencia de la unión y del tono gástrico, aunque la función gastroesofágica se mantuvo conservada en su mayor parte (Zacchi, P et al., 1994). Se consideran elementos clave para el desarrollo de la ERGE el paso del contenido ácido y de la pepsina del estómago al esófago. Los síntomas típicos del ERGE son la pirosis (sensación de ardor o quemazón ascendente desde el epigastrio por la zona retroesternal hasta el cuello, e incluso la garganta), la regurgitación ácida, la disfagia (sensación de obstaculización al paso del bolo alimenticio durante el acto de la deglución) y la odinofagia (deglución dolorosa a nivel retroesternal). Los pacientes con síntomas de enfermedad por reflujo presentan manifestaciones que, a menudo, quedan solapadas con las de dispepsia, compartiendo algunas características como son una calidad de vida relativamente pobre, hallazgos endoscópicos que sólo explican los síntomas en, aproximadamente, la mitad de los casos y alteraciones psicopatológicas como ansiedad, depresión, tensión, neuroticismo, somatización, miedo a enfermedad maligna, valoración negativa de la salud, red social pobre y estrategias de *coping* menos efectivas. No se han encontrado diferencias significativas entre las características psicológicas de los pacientes con pirosis, que presentan esofagitis o grados anormales de reflujo ácido en el esófago, y los que presentan síntomas pero sin manifestaciones objetivas en este sentido. Tampoco se han encontrado diferencias en el informe de malestar diario y en el apoyo social.

Diversos factores deben ser considerados en la ERGE: a) la secreción ácida; b) el esfínter esofágico inferior; c) el aclaración esofágico (el aclaramiento esofágico puede resultar deteriorado, entre otros factores, por el incremento del volumen y la acidez del material refluido y por la alteración de la evacuación gástrica (un vaciamiento retardado del estómago o la obstrucción gástrica distal determinan un aumento de la presión intragástrica que puede vencer un cardias competente); y d) la resistencia epitelial (diversos factores intervienen para proteger la mucosa esofágica, como son el aclaración esofágico, el contenido de moco y bicarbonato de la saliva, el factor de crecimiento epidérmico EGF producido por las glándulas salivales que aumenta la síntesis de ADN, el turnover celular, la secreción de moco y bicarbonato producido por las glándulas del cuerpo del esófago, las uniones intercelulares y el flujo capilar submucoso; el ácido clorhídrico, la pepsina, las sales biliares y sustancias hiperosmolares constituyen factores agresivos para la mucosa). El reflujo biliar a su vez tiene efectos lesivos sobre la mucosa esofágica, jugando un papel primordial en el desarrollo de complicaciones en el esófago de Barrett (úlceras, estenosis, malignización).

Se ha informado que más del 60% de los pacientes con pirosis creen que su sintomatología se exacerba por el estrés. En 17 sujetos con síntomas de

enfermedad por reflujo se analizaron los efectos de tareas estresantes sobre los siguientes parámetros objetivos de reflujo ácido: exposición ácida total, número de episodios de reflujo y duración del episodio más largo de reflujo. No se halló ninguna influencia de la tarea estresante sobre estos parámetros pero sí se encontró una relación entre los efectos del estrés en la apreciación de reflujo y altas puntuaciones en susceptibilidad gastrointestinal; es decir, los sujetos presentaban alta apreciación de reflujos durante los períodos de estrés, al tiempo que informaban de disminución de la sintomatología durante otras condiciones experimentales (Bradley, LA et al., 1993).

En otro estudio, se evaluó la motilidad esofágica en 60 pacientes con reflujo, de los que veinte tenían esofagitis sintomática, otros veinte presentaban esofagitis endoscópica y exposición aumentada del esófago al ácido y, finalmente, 20 sujetos estaban sin ninguna de las alteraciones indicadas. La aplicación de un estrés psicológico y otro físico, que produjo activación del sistema nervioso simpático, puesto de manifiesto por el aumento de la frecuencia cardíaca y de la presión arterial, no alteró significativamente la amplitud, la duración y la velocidad de propagación de las contracciones peristálticas esofágicas (Johnston, BT., 1996).

Un estudio longitudinal de Nalidoff, BD et al. (2004) con 60 sujetos evaluó el impacto de los eventos estresantes de la vida en la pirosis. Todos los sujetos presentaban síntomas de pirosis con una frecuencia de al menos dos o más días, o noches, por semana a lo largo de tres meses. En todos los pacientes se excluyó la existencia de complicaciones de reflujo gastroesofágico, de trastornos gástricos, de cirugía previa del tracto digestivo superior, de antecedentes de alcoholismo o drogadicción en los doce meses previos y del uso de cualquier medicación que altera la motilidad o la acidez gástrica de forma notable (como antiácidos y antiH2) así como del uso regular de AINEs o de cualquier medicación psiquiátrica. Los eventos estresantes evaluados durante los seis meses anteriores estaban relacionados con la familia, los amigos, el trabajo, las finanzas o la salud. Los síntomas de pirosis fueron registrados durante los siguientes cuatro meses. Los resultados mostraron que los sujetos que habían experimentado un estresor de vida severo y sostenido, como la muerte del cónyuge, un accidente de circulación serio, un aborto o el divorcio, tuvieron un incremento significativo de la severidad, pero no de la frecuencia, de la pirosis durante el período de estudio respecto de los que no habían sufrido semejante circunstancia estresante. Las situaciones de estrés menor durante el período considerado no jugaron ningún papel en la severidad de los síntomas. Otro hallazgo encontrado fue un fuerte vínculo entre el agotamiento vital y la severidad de los síntomas de pirosis. La valoración del estrés subjetivo y alteraciones afectivas no mostraron una fuerte relación con la severidad de los síntomas. Es decir, la severidad de la pirosis parece ser más sensible a los eventos

mayores que a una acumulación de sucesos menores o fluctuaciones del humor. Según los autores, el agotamiento vital que puede resultar en parte del estrés sostenido puede representar el síntoma psicofisiológico asociado con la exacerbación de la pirosis. Asimismo señalan que el hecho de que los sujetos con eventos estresantes mayores no informaran de síntomas con mayor frecuencia, sugiere que el estrés no daría lugar a alteraciones fisiológicas *per se*, sino a una mayor percepción de los síntomas.

En conclusión: los pacientes con reflujo que presentan ansiedad crónica o son sometidos a estrés prolongado pueden percibir estímulos esofágicos de baja intensidad como síntomas de reflujo doloroso. Dicho en otras palabras, el estrés puede llevar a amplificar los síntomas de acidez gástrica independientemente del grado de reflujo.

Datos de un estudio reciente de Si, XM et al. (2006) llevado a cabo con ratas muestra que el estrés produce un significativo incremento de la regurgitación biliar, con el consecuente aumento del pH intragástrico, y una alteración de la mucosa gástrica, y que estas alteraciones están directamente relacionadas con la alteración de la motilidad del antro pilórico inducido por colecistocinina. Estos datos sugieren que el estrés puede influir en la ERGE al incidir negativamente en el aclaración esofágico y disminuyendo la resistencia epitelial de la mucosa esofágica.

1.3. Estrés y dolor de pecho atípico

Los sucesos estresantes pueden jugar un papel en la patogénesis del dolor de pecho atípico. Para determinar la posible influencia de los sucesos de la vida y de las molestias diarias en el dolor de pecho atípico, fue estudiado un conjunto de sujetos, divididos en cinco grupos: 1. controles sanos; 2. pacientes con dolor de pecho atípico sin cambios de motilidad-reflujo; 3. pacientes con dolor de pecho y cambios en la motilidad-reflujo; 4. pacientes con dispepsia; y 5. pacientes con úlcera péptica/litiasis biliar/OCFA (obstrucción crónica al flujo aéreo). Los pacientes del grupo 2 puntuaron significativamente más alto en el total de sucesos de la vida y en sucesos de vida negativos que los sujetos de los grupos 1, 3 y 5, no existiendo diferencias significativas en los parámetros entre los pacientes de los grupos 2 y 4. El análisis discriminativo de sucesos de vida identificó en los pacientes del grupo 2, con respecto a los grupos 1 y 3 y con carácter significativo, las siguientes variables: cambios importantes en los hábitos de sueño, cambios en la situación laboral, cambios importantes en el estado económico, jubilación y padecer una enfermedad severa o alguna lesión (Lau, GK, et al, 1996).

Así pues, los sucesos estresantes de la vida, especialmente los que tienen carácter negativo, parecen tener una clara influencia sobre la sintomatología de los pacientes con dolor de pecho atípico sin reflujo.

2. Trastornos gástricos

2.1. Dispepsia

Aunque sigue sin estar claro qué se entiende por dispepsia, en clínica catalogamos, inicialmente, a un paciente como "dispéptico" cuando manifiesta una serie de síntomas, de mayor o menor duración, consistentes en: malestar o dolor epigástrico, sensación de quemazón retroesternal de carácter ascendente (pirosis), naúseas y/o vómitos, digestiones lentas y pesadas, aerofagia y/o meteorismo. Lógicamente, ante un cuadro clínico con estas características, se procederá a realizar las correspondientes exploraciones complementarias para descartar procesos digestivos orgánicos que pueden cursar con dicha sintomatología, como son, por ejemplo, úlcera gastroduodenal, enfermedad por reflujo gastroesofágico, cáncer gástrico, patología biliar, afecciones pancreáticas, o afecciones extraditestivas, como la litiasis renal, tumores ováricos, endometriosis, salpingitis, etc., que también pueden cursar con los síntomas señalados.

Cuando no se encuentran alteraciones estructurales o bioquímicas que puedan explicar los síntomas dispépticos, hablamos de dispepsia no ulcerosa o funcional.

Dispepsia funcional

Teniendo en cuenta la sintomatología de los pacientes, se ha sugerido que la dispepsia funcional puede dividirse en tres tipos: 1) Dispepsia tipo *ulceroso*, con una sintomatología típica de úlcera. 2) Dispepsia tipo *dismotilidad*, que cursaría con alteraciones de la motilidad. 3) Dispepsia tipo *reflujo*, con sintomatología de esofagitis péptica. Los mecanismos fisiopatológicos de la dispepsia funcional incluyen: alteraciones de la motilidad y del vaciamiento gástrico, hipersecreción de ácido, aumento de la sensibilidad del estómago e infección por *Helicobacter pylori* (Hp). Datos recientes indican que la hipersensibilidad visceral de la región gastroduodenal a estimulación mecánica (distensión) y química (nutrientes o neuromoduladores) puede ser un importante factor en la etiología de la DF, ofreciendo una potencial explicación de por qué los síntomas dispépticos están relacionados más a menudo con la ingesta de alimentos. Así, algunos estudios informan que los pacientes con DF desarrollan dolor cuando son sometidos a distensión del estómago proximal con un globo pero con niveles de inflación

significativamente más bajos que los de controles normales (Gilja, OH et al., 1996). Kanazawa, M et al. (2000) investigaron la percepción visceral en pacientes con DF mediante el estudio de los potenciales cerebrales evocados por estímulo eléctrico del esófago sugiriendo que los pacientes dispépticos pueden reclutar mayor número de fibras nerviosos mielinizadas de conducción rápida que llevan impulsos aferentes viscerales al cerebro y/o pueden tener una alteración del proceso central de la percepción visceral. De cualquier forma, estos datos sugieren que existe una percepción visceral anormal en los pacientes con DF. En resumen: las alteraciones motoras gástricas y la hipersensibilidad visceral son los mecanismos fisiopatológicos más importantes en este tipo de pacientes.

La infección por Hp es común en los pacientes dispépticos, habiéndose postulado un papel para esta bacteria en la dispepsia de tipo ulceroso. Sin embargo, no hay evidencias suficientes para apoyar la hipótesis de que el Hp esté relacionado etiológicamente con la DF: la dispepsia puede ocurrir en ausencia de infección y la infección puede ocurrir en ausencia de síntomas. Pese a todo, Catalano, F et al. (1999) trataron dos grupos de pacientes dispépticos, con edades por encima de los 60 años: uno, con bismuto, metronidazol y amoxicilina (n = 67) y otro, con omeprazol y amoxicilina (n = 59). Tras dos meses de tratamiento todos los pacientes mostraron una significativa mejoría en la sintomatología, con un índice de erradicación del Hp del 66,1% en el primer grupo y del 64,3% en el segundo.

Los pacientes con dispepsia funcional (DF) constituyen un grupo heterogéneo de pacientes en que diversos factores de tipo psicológico, medioambientales, así como el estrés pueden contribuir a sus informes de síntomas.

No existe un único perfil de personalidad en estos pacientes. De hecho, no es diferente del de otros pacientes con dolor abdominal crónico, orgánico o funcional. Pero sí suelen presentar mayor ansiedad, neuroticismo y depresión que los sujetos sanos. La frecuencia y severidad de sus síntomas se han asociado con diversos factores sociales como mayor edad, sexo masculino, soltería e inadecuación social. Una característica del paciente dispéptico es que suele realizar consultas frecuentes al médico a diferencia de otras personas que, con síntomas similares, no lo hacen. Poseen una pobre calidad de vida y los estudios endoscópicos sólo pueden explicar síntomas, más o menos, en la mitad de los casos. Desde el punto de vista psicológico, además de los rasgos señalados anteriormente, se caracterizan por tendencia a la somatización, miedo a la malignidad, evaluación negativa de la salud, una pobre red social y estrategias de *coping* menos eficaces. En un estudio realizado con 62 personas (Bennett, E et al., 1991) que presentaban síntomas persistentes de dispepsia no ulcerosa, se comparó, con respecto a personas sanas de similar edad, sexo y estado social, la incidencia de diversas variables como personalidad, estados de humor, factores estresantes de la vida y medidas de

coping. Los resultados mostraron que, en el grupo de pacientes dispépticos, eran significativamente más evidentes: a) dificultades crónicas altamente amenazantes (98% en el grupo de dispepsia y 2% en el grupo de control; b) altos niveles de ansiedad y síntomas depresivos como rasgos de personalidad indicadores de neuroticismo o tendencia ansiosa; c) tendencia al uso de mecanismos menos maduros de *coping* y d) menor calidad en el soporte social. La presencia de estresores altamente amenazantes resultó, con mucho, el factor de predicción más importante en el estado de dispepsia no ulcerosa. En otro estudio con 100 pacientes de dispepsia funcional (DF), 100 ulcerosos y 100 controles sanos (Haug, TT et al., 1995) en que se analizó la percepción de sucesos de vida en los seis meses precedentes, se puso de manifiesto que los pacientes de DF habían experimentado significativamente mayor número de sucesos de vida estresantes que los otros dos grupos, confirmándose, una vez más, que estos pacientes tenían niveles más altos de ansiedad rango-estado, psicopatología general y depresión que los otros dos grupos. Otro estudio con pacientes diagnosticados de dispepsia no ulcerosa, confirmada por endoscopia, no encontró asociación entre DF y eventos estresantes mayores de la vida, aunque no se excluyó la posible influencia de otras formas de estrés, sobre todo las asociadas a dificultades crónicas de la vida.

Haug, TT et al. (1994), estudiaron los efectos de un programa de psicoterapia en la evolución de los síntomas de un grupo de dispépticos. Cincuenta pacientes fueron sometidos a 10 sesiones de psicoterapia con una duración de 50 minutos por sesión; otro grupo de 50 pacientes, sin tratamiento, constituyó el grupo control. Se llevó a cabo una evaluación al finalizar el tratamiento (4 meses) y un año después. Todos los pacientes experimentaron una mejoría al cabo de los doce meses, tanto en la sintomatología como en los parámetros psicológicos, pero el grupo de psicoterapia presentó mayor reducción en los síntomas dispépticos (determinados por días de dolor epigástrico, de náuseas, pirosis, diarrea y constipación).

Los pacientes con DF reaccionan al estrés experimental con cambios fisiológicos gástricos similares a los controles sanos si bien su umbral de dolor visceral es más bajo, lo que puede contribuir a sus informes de síntomas. Factores medioambientales como fumar, ingerir bebidas alcohólicas, tomar café o el uso de AINES no contribuyen de forma importante a los síntomas de estos pacientes (Richter, JE., 1991).

En estudios experimentales se ha podido constatar también que en individuos sanos estímulos estresantes agudos producen disminución de la actividad motora del antro en la fase postprandial, en efecto mediado, al parecer, por opioides endógenos y catecolaminas. En pacientes con DF, un estudio de motilidad antral con ultrasonografía a tiempo real después de la ingesta (Hveem, K et al., 1996), puso de manifiesto:

1. Que en pacientes dispépticos, la amplitud media post-prandial de las contracciones antrales era menor que en los sujetos de control.
2. Que la amplitud antral, bajo estímulos estresantes, no estaba reducida en los pacientes de DF, al contrario de lo que sucede, como hemos dicho antes, en los controles sanos.
3. Que el área antral en ayunas y en el período post-prandial era mayor en pacientes que en controles. El cisapride (fármaco procinético) redujo el área antral agrandada, en ambos períodos, en los pacientes, pero no tuvo efecto sobre la amplitud de las contracciones antrales o sobre los síntomas.

En resumen: el estrés mental induce hipomotilidad antral en sujetos sanos pero no en pacientes con DF que presentan, en condiciones basales, disminución de la motilidad.

Estudiando en pacientes con DF los efectos del estrés mental y el cisapride, sobre la función autónoma (valorada por métodos no invasivos: actividad simpática, por conductancia cutánea, y actividad vagal, por arritmia sinusal respiratoia) (Hveem, K et al., 1998) se ha podido determinar que, en los pacientes de DF, el tono vagal, antes y después del estrés mental, es más bajo y que el tono simpático, por el contrario es mayor. El músculo antral, en condiciones normales, responde a la estimulación colinérgica con potenciales de espiga y contracciones fásicas. La cisaprida aumenta el tono simpático pero no tiene efecto sobre el tono vagal.

Estrés, neuropéptidos intestinales y dispepsia

El patrón de variación de la gastrina (G), colecistocinina (CCK) y somatostatina (SST) ha sido estudiado en pacientes con DF recurrente sometidos a estrés de laboratorio. En un grupo de 25 pacientes, 13 mujeres y 12 hombres de edades comprendidas entre los 24 y 50 años (Jonsson, BH et al., 1998) se determinaron los niveles de las tres hormonas gastrointestinales ante tres tipos de situaciones: saludo amistoso, entrevista estresante y un estímulo de comida. Los resultados, en lo que respecta al estímulo de estrés, fueron los siguientes:

- G: durante la entrevista estresante sus niveles se elevaron tanto en pacientes como en los sujetos control.
- CCK: aumentó en los pacientes, pero no en los sujetos control.
- SST: sus niveles medios eran mayores en los pacientes con síntomas más acusados de dispepsia que los pacientes con bajo grado de sintomatología en la semana que precedió al experimento, y aumentó significativa y más

tempranamente en los pacientes con dispepsia que en los controles durante la entrevista de estrés.

Las tres hormonas, pues, se mostraron sensibles a una entrevista de estrés que provoca ansiedad. Se ha sugerido que la CCK y la SST pueden constituir el vínculo o enlace entre la reacción psicológica y la fisiopatología de la dispepsia funcional.

Otra hormona objeto de estudio en los pacientes con DF ha sido la prolactina (PR). Jonson, BH & Theorell, T (1999) llevaron a cabo determinaciones de prolactina en 25 pacientes con DF recurrente, en condiciones de reposo y de estrés. En el grupo de pacientes, los niveles de PR fueron significativamente más bajos que en el grupo control, y en la prueba de estrés (una entrevista estresante), aunque la prolactina aumentó en los dos grupos, los niveles más bajos de la hormona se registraron en los pacientes que mostraban una sintomatología más acusada de reflujo.

2.2. Úlcera gastroduodenal

La úlcera péptica es la resultante del desequilibrio entre factores defensivos y agresivos. Entre los agresivos, figuran el ácido clorhídrico, la pepsina, alcohol, ácidos biliares, AINES, isquemia. Entre los defensivos figuran: bicarbonato, moco, prostaglandinas, regeneración celular, etc.

En la úlcera duodenal, los factores más relevantes son los agresivos siendo el ácido el principal de ellos.

En la úlcera gástrica el factor principal sería un mal funcionamiento de los sistemas defensivos.

Además del ácido hay que considerar, paralelamente, a la pepsina que procede de un precursor, el pepsinógeno, secretado fundamentalmente por las células principales y que, por la acción del ClH, se transforma en pepsina que, a un pH inferior a 5, desarrolla una acción proteolítica; se piensa que la pepsina es un factor que, cuando menos, favorece el desarrollo de la úlcera, actuando sinérgicamente con el ácido.

El estrés incrementa la acidez gástrica probablemente por vía vagal aumentando, asimismo, la secreción de gastrina por las células G; la gastrina, a su vez, es capaz de estimular las células parietales, que disponen de receptores para la misma.

Se ha encontrado también una correlación entre ulcus, estrés e hiperpepsinogenemia I (el pepsinógeno I indica la actividad peptídica de la mucosa del estómago que contiene células parietales).

Por otra parte, a través de la vía simpática tiene lugar isquemia de la mucosa lo que facilitaría la retrodifusión de hidrogeniones; también se vería facilitado el reflujo duodenogástrico que, con su contenido en bilis, contribuiría a la destruición de la capa de moco y posibilitaría la retrodifusión de H^+, favoreciendo a su vez la liberación de histamina que, así mismo, produce aumento de la secreción gástrica.

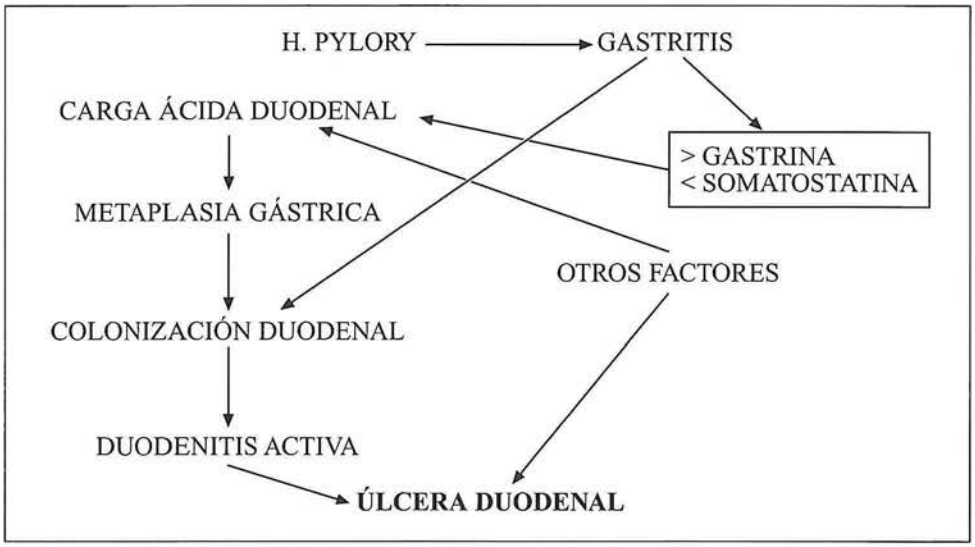


FIGURA 15.3. Fisiopatología de la úlcera gastroduodenal.

No obstante, en la actualidad se sabe que el factor causal más importante de úlcera duodenal es el Helicobacter pylori (Hp). Esta bacteria, que se ubica preferentemente en la capa moco-bicabornato, disminuye la capacidad defensiva y activa diversos factores agresivos, como la gastrina que, como sabemos, produce hipersecreción de ácido, y de pepsinógeno (al parecer induciendo la liberación del pepsinógeno preformado). El Hp es normalmente adquirido en la infancia; pero las úlceras, en pacientes infectados, ocurren normalmente tras un período de latencia de años o incluso décadas, siendo más frecuente que tengan lugar en el duodeno que en el estómago. Úlceras gástricas o duodenales asociadas a Hp no tratadas o tratadas con placebo pueden curar espontáneamente, aunque persista la gastritis por Hp, y recurrir tras semanas, meses o incluso años. El estrés mental podría ser un desencadenante y contribuir a episodios de formación de úlcera en individuos infectados por Hp. En un estudio realizado en Japón (al que se hace referencia más

adelante), en que se investigó la repercusión sobre la patología ulcerosa gastroduodenal de un seísmo ocurrido en una región de dicho país, y en el que se observaron cambios en la incidencia, forma de presentación y severidad de la úlcera gastroduodenal, se encontró, como dato significativo, que la prevalencia del Hp no cambió tras el terremoto.

Por otra parte, sabemos que el tabaco y el alcohol, cuyo consumo puede estar incrementado en las personas con estrés, son agentes lesivos sobre la mucosa gástrica, aunque se ha comprobado que este efecto se ve favorecido por la presencia del Hp, de forma que el grado de lesión encontrado en bebedores y fumadores es significativamente menor en pacientes Hp negativos.

Estrés y úlcera

Existe sólida evidencia de que el estrés psicológico es un desencadenante de úlcera y de que daña la respuesta al tratamiento.

Probablemente el estrés psicológico actúe como cofactor con el Hp estimulando la producción de ácido o promoviendo conductas de riesgo. El estrés podría:

- facilitar la evolución de la infección por Hp produciendo hiperclorhidria; este aumento de secreción de ácido podría, a su vez, promover la colonización del bulbo duodenal por el Hp al neutralizar los efectos inhibidores de la bilis;
- perturbar el equilibrio entre el Hp y el huésped a través de mecanismos neuroinmunológicos;
- reducir la capacidad defensiva de la mucosa a la invasión por Hp a través de mediadores conductuales como, por ejemplo, el tabaco;
- aumentar la posibilidad de ulceración de la mucosa duodenal, que ya ha sido debilitada simplemente por los efectos de la infección por Hp, aumentando la carga ácida.

Considerar, pues, al Hp como agente único parece inadecuado ya que la mayoría de las personas infectadas no desarrollan úlcera y, por el contrario, hay personas sin infección o que toman AINE que sí la desarrollan.

A. Estudios experimentales

Numerosos estudios experimentales, realizados con ratas, aportan datos de interés acerca de las relaciones entre el estrés y el desarrollo de úlcera gastroduodenal. Son especialmente interesantes, a este respecto, los estudios que

aportan información sobre factores lesivos y protectores de la mucosa, así como la relación entre las estructuras neurológicas que intervienen en la respuesta de estrés y en la ulceración gastroduodenal:

1) Factores lesivos y protectores

- Se ha señalado que la úlcera gástrica inducida por estrés (de restricción-frío) es consecuencia de un daño oxidativo en la mucosa gástrica causado por radicales OH generados a través de la reacción entre el O_2 y el H_2O_2 (reacción de Haber-Weiss catalizada por metal - Cu^{++}). El H_2O_2 es el resultado de la estimulación de la superóxido dismutasa mitocondrial e inactivación de la peroxidasa gástrica (Das, D et al, 1997).
- La endotelina-1 (END-1) aparece aumentada en plasma y en la mucosa gástrica durante la aplicación de un estrés de inmersión de 8 horas en agua, coincidiendo con la aparición de erosiones hemorrágicas en mucosa gástrica y duodenal; dicho incremento resulta bloqueado por el pretratamiento con un agente bloqueante del receptor de END-1 (Said, SA & El Mowafy, AM., 1998).
- El óxido nítrico (NO) y la neurotensina (NT) han sido señalados como protectores del desarrollo de alteraciones mucosas gastrointestinales ante un estrés de refrenamiento-frío. La producción de NO es importante para reducir el trastorno de la barrera mucosa asociado con dicho agente estresor y la NT que, como sabemos, está presente en el cerebro y el aparato digestivo, en administración intracerebroventricular (icv) o directamente en el núcleo accumbens, y antes de la aplicación del agente estresor, protege a las ratas de la lesión de la mucosa gástrica causada por el estrés de refrenamiento-frío. Esto sugiere que dicho neuropéptido confiere protección a la mucosa a través de la interacción con el sistema mesolímbico (del que forma parte el núcleo accumbens) y que su concentración en el mismo está temporalmente reducida por dicho agente estresante. También se ha sugerido que la NT actuaría inhibiendo la secreción ácida y manteniendo el flujo sanguíneo de la mucosa a través del aumento de actividad de la PGE2 (Coskun, T et al., 1996; Kauffman, GL., 1997; Xing, L et al., 1998).
- También se ha podido comprobar en ratas que la expresión de agresión en respuesta a un estrés de refrenamiento-frío atenúa, por un lado, el aumento de liberación de noradrenalina en amígdala y, por otro, la formación de úlcera gástrica secundaria al estrés (Tanaka, T, et al., 1998).

Estos datos experimentales sugieren que el mecanismo de lesión de la mucosa gastroduodenal puede diferir de acuerdo con el tipo de agente estresante y que la respuesta emocional al mismo puede constituir un elemento protector de la formación de lesiones en la mucosa.

2) Relación sistema nervioso - úlcera gastroduodenal.

Diversas estructuras del SNC, conocidas por su implicación en la respuesta al estrés, han sido objeto de análisis acerca de su posible relación con el desarrollo de úlcera gastroduodenal.

A. Núcleo paraventricular del hipotálamo (NPV)

Mediante el modelo de estrés de refrenamiento e inmersión en agua fría se han estudiado los efectos de la estimulación y lesión del PVN en el desarrollo de úlcera gástrica (Zhang, JF; Zheng, F., 1997):

- la estimulación eléctrica del NPV va seguida de:

  – Incremento de las úlceras de estrés. Este efecto es: a) potenciado por la inyección intracerebroventricular (i.c.v) de acetilcolina (ACh), mediado por receptores M; por la inyección i.c.v de serotonina (5-HT) y por lesiones electrolíticas del *locus cerúleus* (LC); b) atenuado por la inyección i.c.v de noradrenalina (NA), dosis-dependiente y mediado por receptores β–adrenérgicos, por lesiones electrolíticas del núcleo dorsal del rafe y por tiroidectomía, adrenalectomía, ovariectomía, vagotomía y simpatectomía.

  – Significativa reducción del flujo sanguíneo en la mucosa gástrica sin que se afecten el volumen de jugo gástrico, la producción total de ácido, la actividad de la pepsina o la barrera mucosa gástrica.

- La lesión electrolítica del NPV disminuye la ulceración por estrés

Estos resultados sugieren que el NPV es una estructura importante del SNC que media en el desarrollo de úlceras gástricas inducidas por estrés con implicación de diversos neurotransmisores como la acetilcolina, noradrenalina, serotonina, el sistema nervioso vegetativo – simpático y parasimpático – y la participación de glándulas endocrinas como tiroides, adrenales y gónadas.

B. Septum lateral

En ratas sometidas a estrés de refrenamiento-frío y estímulación del septum lateral a través de electrodos implantados en el mismo, se puso de manifiesto una considerable reducción del número de ulceraciones de la mucosa gástrica producidas durante el estrés. Este efecto es consecuente con el alivio de un estado emocional aversivo, resultado de la estimulación de dicho área (Yadin, E et al., 1996).

C. Sistema nervioso parasimpático

El estudio de la actividad del vago en ratas, ante diversos tipos de estresores, ha permitido determinar la implicación del sistema parasimpático en la génesis de la úlcera de estrés (Cho, CH et al., 1996). Así:

- El estrés de hambre de 48 h. no produjo modificación de la amplitud media de los potenciales de acción pero disminuyó, significativamente, su frecuencia. No hubo lesión de la mucosa.
- El estrés de refrenamiento a 22° incrementó, en los primeros sesenta minutos, la actividad del vago (aumento de la amplitud y frecuencia de los potenciales de acción); el frío reforzó estas alteraciones; en la mucosa el estrés de refrenamiento produjo petequias, pero en combinación con el frío se produjeron severas úlceras hemorrágicas.

Otro estudio en que se utilizó el tipo de estresor indicado anteriormente y se determinaron el contenido y las contracciones gástricas, así como la posible existencia de lesiones gástricas, puso de manifiesto que el volumen de ácido y el de moco del contenido gástrico no estaban relacionados con la lesión mucosa; en cambio sí lo estaba la fuerza de la contracción gástrica; es decir, la fuerza mecánica de hipercontractilidad gástrica parecía contribuir a la lesión de la mucosa (Ephgrave, KS et al., 1997).

En resumen, el estrés de refrenamiento-frío origina úlceras gástricas a través de una hiperactividad vagal prolongada.

D. Sistema nervioso simpático

Otros datos experimentales han sugerido que, en la patogénesis de la úlcera gástrica, podría estar implicado el sistema adrenérgico a través de los receptores β_2. Así, empleando antagonistas de los β-receptores (metoprolol, como antagonista β_1, y butoxamina, como antagonista β_2) se investigaron los efectos sobre los daños producidos en la mucosa gástrica en tres tipos de modelos de úlcera: úlcera por etanol, por indometacina y por estrés de refrenamiento-frío. La administración de butoxamina oral atenuó significativamente el daño en la mucosa gástrica, induciendo aumento de los niveles de PGE_2. El propanolol oral, por contra, no produjo ningún efecto. La producción de ácido y pepsina no se vió influida por ninguno de los dos (Kaan, SK et al., 1997).

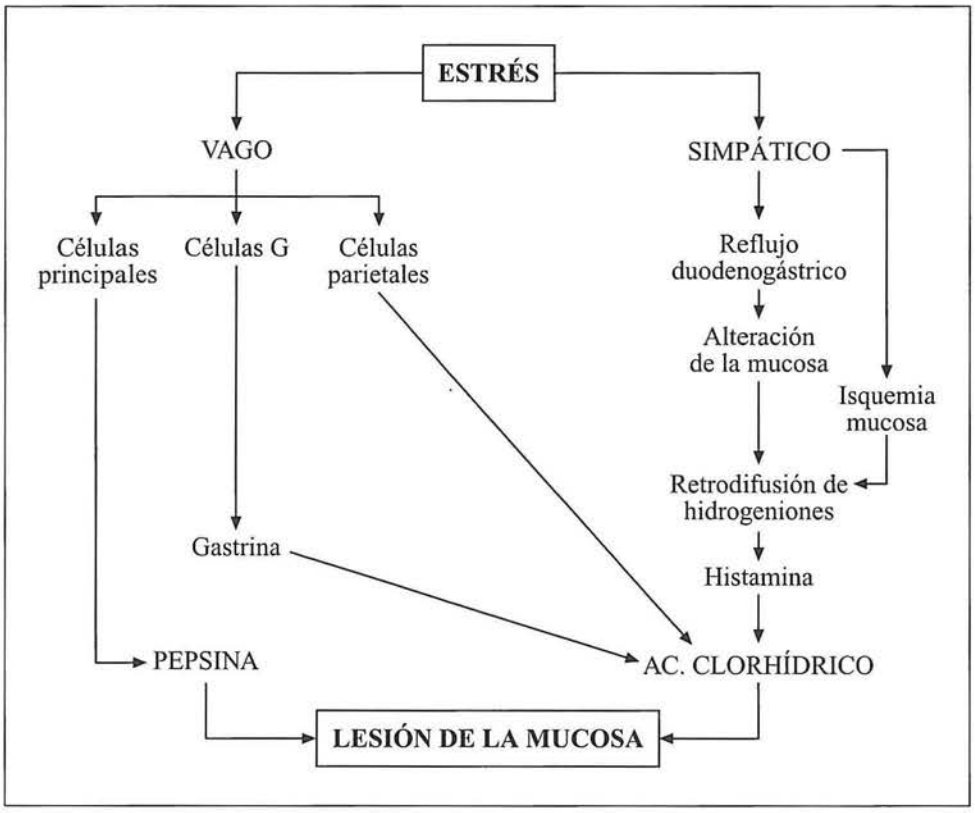


FIGURA 15.4. Posibles mecanismos a través de los cuales el estrés puede causar lesión de la mucosa gástrica en efecto mediado por el sistema nervioso vegetativo.

B. Estudios en humanos

El inicio y la recaída de la úlcera duodenal han sido asociados con diversos estresores agudos o crónicos. Así, sucesos agudos que representan una alta amenaza personal inmediata, aunque pasajera, y estresores crónicos que involucran una alta frustración de objetivos han sido asociados de manèra significativa, e independientemente, con el inicio y la recaída de úlcera duodenal. Las personas que perciben sus vidas como estresantes parecen tener un riesgo incrementado de desarrollar enfermedad ulcerosa péptica (Anda, RF et al., 1992). Asimismo, existen datos epidemiológicos que apoyan la asociación entre eventos estresantes de la vida, percibidos como negativos, y desarrollo de úlcera péptica, así como la influencia negativa del estrés en el curso de la úlcera preexistente tanto a corto como a largo plazo.

Estudios que informan de la existencia de una relación entre el estrés y el desencadenamiento de la úlcera péptica, así como con la presentación de complicaciones, han sido realizados en el contexto de diversas situaciones estresantes, como la experiencia de los prisioneros de guerra (II Guerra Mundial, guerra del Vietnam) que incidió incrementando la morbididad gastrointestinal en general y la ulcerosa en particular (Gill, G & Bell, D., 1981; Goulston, KJ et al., 1995; Nice, DS et al., 1996); situaciones psicosociales como frustración laboral (Kurata, JH et al., 1992), problemas familiares (Medalie, JH et al., 1992), insatisfacción y descontento con el sueldo percibido (Netterstrom, B et al., 1990), períodos de crisis económica (Pomakov, P et al., 1993); y sucesos catastróficos, como los terremotos (Kurokawa, M et al., 1996; Aoyama, N et al., 1998). Para otros autores, en cambio los eventos estresantes no constituyen un factor desencadenante o de exacerbación de úlcera duodenal (Yashiro, H et al., 1994; Köhler, T et al., 1998).

Uno de los elementos básicos en la patogénesis de la úlcera duodenal es el aumento de ácido (recordemos el viejo aforismo: "no ácido, no úlcera"). En dos grupos de sujetos, uno con úlcera duodenal inactiva y otro constituido por sujetos sanos de control, sometidos a un estrés experimental de carácter emocional, se observó una respuesta cardiovascular consistente en aumento de la frecuencia cardiaca y de las presiones sistólica y diastólica, así como una respuesta emocional de ansiedad, ira y tensión, con disminución de la relajación, pero sin que la acidez gástrica resultase alterada en los sujetos normales y sí, en cambio, en los sujetos con úlcera duodenal: en los ulcerosos los valores registrados fueron superiores a las cifras obtenidas basalmente de los mismos, incluso de los que presentaban los sujetos normales (Bresnick, Wh et al., 1993). Sin embargo, debe tenerse en cuenta que en la formación de la úlcera duodenal es más importante la carga ácida liberada en el bulbo duodenal que la cantidad de ácido segregada; de esta manera, los cambios en la motilidad, la disminución del bicarbonato y la disminución del efecto amortiguador de las comidas debido a los malos hábitos puede aumentar la carga ácida en los estados de estrés crónico más allá de lo que resultaría de la única influencia de la secreción ácida.

En la relación estrés/úlcera, Levenstein, S (2000) propone un modelo según el cual la ulcerogénesis sería el resultado de la interacción de alteraciones fisiológicas y determinadas conductas de riesgo. Conductas de riesgo serían el tabaquismo, la ingesta aumentada de bebidas alcohólicas, el uso de medicamentos tipo AINE, dietas inapropiadas y disminución del sueño. Entre los parámetros fisiológicos se incluirían la disminución del flujo sanguíneo, el aumento de la secreción ácida, las alteraciones de la motilidad gastrointestinal (aumentada a nivel gástrico y disminuida a nivel intestinal) junto con la disminución de las defensas inmunes. Todos estos factores incidirían disminuyendo las defensas de la mucosa,

aumentando la carga ácida en el duodeno y disminuyendo las defensas inmunes contra el Hp (Figura 15.5).

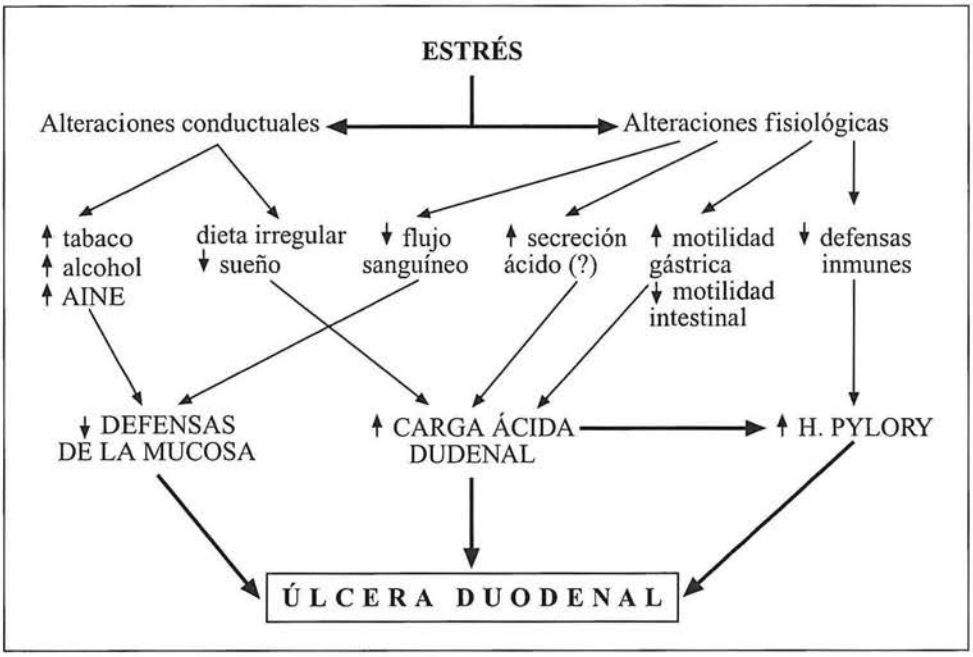


FIGURA 15.5. Modelo de ulcerogénesis por estrés (Levenstein, S. 2000).

Si consideramos que el estrés no es la causa de la úlcera péptica (Arakawa, T et al., 2004), surgen también muchas dudas acerca del papel exacto del Hp toda vez que, como se ha indicado anteriormente, muchos pacientes con úlcera son Hp negativos (especialmente en determinadas áreas geográficas) y sólo un 10-20% de los pacientes infectados desarrolla úlcera. Es decir, la infección por Hp es necesaria pero no suficiente. Por ello se ha reconocido durante mucho tiempo que la úlcera es un fenómeno no específico, pudiendo ser la resultante final de varios factores diferentes, como los genéticos y medioambientales. Si las sendas etiopatogénicas son múltiples, algunas pueden ser más vulnerables al estrés que otras, de forma que los factores psicosociales sean activos sólo en un subgrupo de pacientes ulcerosos.

Impacto cuantitativo de los factores psicosociales en la úlcera gastroduodenal

Se ha estimado, no sin la debida cautela, que la influencia de los factores psicosociales en el desarrollo de úlcera se encuentra en un rango entre el 30% y el 65%.

Factores que pueden inducir a confusión en la relación estrés-úlcera

El estado socioeconómico y la existencia de enfermedades médicas son dos factores que deben tenerse en cuenta al analizar la posible influencia del estrés en la úlcera péptica.

A. El estado socioeconómico (ESE) bajo ha sido asociado con un mayor riesgo de úlcera péptica (Segal, I, 1986; Johnsen, R et al., 1994; Wang, JY, 1996; Levenstein, S. 1996, 1997, 1998, 1999, 2000; Schabowski, J, 2002). El SES ejerce su efecto independientemente de la infección por Hp (Rosenstock, SJ et al., 2004). Otros factores como estrés psicológico, comportamientos de riesgo, uso de analgésicos y un trabajo físico duro, que induce niveles incrementados de ácido, pueden contribuir al riesgo creciente de úlcera en poblaciones con SES bajo. Por otra parte, el ESE bajo es una fuente obvia de estrés y se ha demostrado que se asocia a úlcera por un mecanismo diferente al propiamente psicológico. Un ESE adecuado hace que disminuya la infección por Hp y, por el contrario, un bajo ESA, a menudo, conduce a condiciones higiénicas deficientes en la niñez, cuando el Hp normalmente se adquiere (Moayyedi, P et al., 2002). Estudios de Levenstein, S (1995, 1997) confirman la importancia de dicho factor como elemento de confusión ya que el ajuste para el ESE disminuye el riesgo atribuido al estrés psicológico o a los problemas concretos de la vida de un 28% a un 36%.

B. También deben tenerse en cuenta situaciones médicas que cursan con dolor como la cefalea y la artritis que pueden ser indirectamente origen de úlcera a través del uso de medicación AINA. En el estudio de Levenstein, S et al. (1997) el ajuste para las situaciones médicas que cursan con dolor redujo el riesgo para el exceso de úlcera asociado con estrés psicológico en un 16%.

Globalmente considerado, se ha estimado entre un 17% (Anda, RF et al., 1992) y un 50% (Levenstein, S et al., 1997) la magnitud del sesgo inducido por el ESE y las enfermedades médicas en la asociación prospectiva observada entre estrés y úlcera.

Se ha sugerido que los pacientes con úlcera duodenal presentan algún tipo de desequilibrio del sistema nervioso autónomo que se incrementa con las recaídas, en lo que podría jugar algún papel el estrés. Así, en pacientes con UD y sujetos sanos fueron investigados los niveles de catecolaminas [noradrenalina (NA), adrenalina (ADR) y dopamina (D)], serotonina (5-HT) tanto libre como plaquetaria, y de cortisol. Durante la recaída, catecolaminas, cortisol y 5-HT libre estaban incrementadas, en tanto que la 5-HT plaquetaria se encontraba disminuida. Tras la curación se observó una significativa reducción de los parámetros elevados e incremento de la 5-HT plaquetaria, si bien sólo la dopamina, la 5-HT y el cortisol

regresaron a los valores normales, permaneciendo altos NA y ADR (Lekin, F et al., 1990).

También se ha señalado que los pacientes con dolor abdominal funcional, que se caracterizan por presentar un proceso de larga evolución y sin alteraciones objetivas demostrables y los pacientes con dolor abdominal orgánico por úlcera duodenal, muestran unas características psicológicas similares, con claras diferencias respecto a los que presentan dolor abdominal de otras causas como son la litiasis biliar o del tracto urinario. En este sentido, en un estudio realizado con el objeto de determinar rasgos psicológicos diferenciales entre ellos, se ha puesto de manifiesto que los dos primeros, es decir, con dolor funcional y ulceroso, se caracterizan por:

- una asociación significativamente más alta con sucesos estresantes de la vida, de forma que el inicio o agravación del dolor abdominal se ha asociado con determinados eventos de la vida;
- mayor puntuación en depresión que los controles sanos;
- mayor puntuación en ansiedad respecto a sanos y con litiasis;
- mayor puntuación en vulnerabilidad con respecto a los sujetos sanos y pacientes con dolor abdominal orgánico de otras causas.

Helicobacter pylori y úlcera duodenal

1. Relación patogénica entre Helicobacter pylori y estrés en la úlcera duodenal

El factor causal de úlcera gastroduodenal más importante conocido hoy día es el Hp. Pero esto no ha supuesto un freno en la investigación de factores distintos al Hp, como el estrés, en relación con la úlcera péptica. Así, Kim, YH et al. (2002), en un estudio experimental con ratones, la inoculación gástrica de Hp y la posterior aplicación de repetidas sesiones de estrés de refrenamiento con inmersión en agua produjo, tanto en los animales infectados por el Hp como en los no infectados, lesiones inflamatorias y erosiones en la mucosa gástrica,. Sin embargo, el grado de inflamación o de atrofia de la mucosa en los ratones infectados no se vio influenciada por el estrés; por otra parte, en los ratones no infectados, el índice de ulceración en los ratones estresados fue mayor que en los ratones no estresados. De la misma manera, en los ratones estresados infectados el índice de ulceración fue superior al de los ratones infectados sin estrés. Los autores concluyen que el estrés crónico puede inducir inflamación de la mucosa gástrica y erosiones y que este efecto puede ocurrir independientemente de la infección por Hp. Yamamoto, N et al. (2003) evaluaron la influencia del Hp en la lesión de la mucosa gástrica, inducida por estrés, en el gerbil

mongol y en ratones C57BL/6 a los que sometieron a sesiones de inmersión en agua durante 12 semanas después de haber sido inoculados con Hp. En los animales estresados e infectados las lesiones de la mucosa fueron significativamente mayores que en los animales no infectados. Resultados similares han sido comunicados por Oh, TY et al. (2005) en un estudio con ratas. Para estos autores el deterioro de la mucosa gástrica inducido por estrés de los animales infectados tiene su origen en un incremento del estrés oxidativo a nivel de la mucosa gástrica que puede ser prevenido con la administración de antioxidantes.

En humanos, se ha señalado la existencia de factores ajenos al Hp que aumentan el riesgo de úlcera en situaciones de bajo SES como son el estrés psicosocial, conductas de riesgo de enfermedad, el uso de analgésicos y un trabajo físico duro (Levenstein, S & Kaplan, GA, 1998). Wang, JY et al. (1996) llevaron a cabo un estudio caso-control con 500 trabajadores diagnosticados de úlcera péptica, seleccionados de forma aleatoria entre los empleados de una fábrica, y un grupo de control integrado por otros 500 trabajadores seleccionados, asimismo, de forma aleatoria, para investigar los efectos combinados de la infección por Hp y otros factores de riesgo tradicionales de úlcera, como antecedentes familiares, género masculino, edad creciente, hábito tabáquico y bajo ESE. La tasa de infección por Hp era alta, tanto en los pacientes como en los controles (81% y 70%, respectivamente) y el 85% de todos los casos de úlcera eran duodenales. Los resultados mostraron que las variables citadas seguían siendo significativos factores de riesgo creciente de úlcera duodenal. En otro estudio prospectivo llevado a cabo en Finlandia con una muestra de 13.888 pares de gemelos (Räihä, I et al., 1998), se estudió la contribución de factores genéticos y medioambientales en la patogénesis de la úlcera duodenal. Los resultados obtenidos del mismo sugieren que la contribución de la agregación familiar a la úlcera péptica es modesta y atribuible casi exclusivamente a factores genéticos. Los efectos de factores medioambientales no compartidos por los miembros familiares eran significativos factores de predicción de enfermedad y atribuibles, en el hombre, a estrés y tabaco, y en la mujer, al uso de analgésicos. Por otro lado, la menor incidencia de riesgo de enfermedad por ambientes compartidos pone en entredicho, en opinión de los autores, el concepto de que la agrupación de factores de riesgo, como infección por Hp, constituye una explicación de la acumulación familiar de enfermedad ulcerosa péptica.

Sin embargo, un estudio caso-control retrospectivo llevado a cabo en Tailandia por Wachirawat, W et al. (2003) con 70 pacientes diagnosticados de úlcera péptica o perforación gástrica mediante endoscopia, muestra una asociación entre úlcera péptica y estrés crónico e historia familiar de úlcera, con una incidencia de infección por Hp similar a la del grupo control, constituido por un total de 70 personas, entre pacientes con otras afecciones y donantes de sangre. Los autores

concluyen que estrés y antecedentes familiares de úlcera constituyen importantes factores de riesgo de úlcera péptica en esta población y señalan que estos hallazgos vienen a apoyar estudios anteriores realizados en Tailandia que muestran una alta prevalencia de infección por Hp entre la población pero con una baja asociación con la úlcera péptica, lo contrario a lo que sucede en los países desarrollados. Esto datos sugieren que factores étnicos pueden jugar algún papel en la relación estrés-úlcera péptica independientemente de la infección por Hp.

Vinaccia, S et al. (2001) en un estudio controlado con tres grupos de sujetos apareados por edad, sexo y condiciones socio-económicas: 48 diagnosticados de úlcera duodenal infectados con Hp, 48 sujetos sanos infectados con Hp y otros 48 con afecciones orgánicas diversas (litiasis biliar, hernia, pancreatitis) sin Hp, investigaron la posible relación de la úlcera duodenal Hp positivo con el estrés psicosocial. A todos los sujetos se les aplicó el Cuestionario de Sucesos vitales de Sandin y Chorot (1987), el Cuestionario de Estrés Diario de Santed, Chorot y Sandín (1991), la Escala de Estrategias de *Coping* en la versión de Chorot y Sandín (1993), el Cuestionario de conductas de riesgo para trastornos gastrointestinales superiores de Tobón, Vinaccia, Penagos y Martínez-Sánchez (1997) y el Cuestionario de agregación familiar para la úlcera péptica de Tobón et al. (1997). Los resultados pusieron de manifiesto que el grupo con úlcera duodenal Hp positivo mostró, en comparación con los otros dos grupos, un mayor número de eventos vitales percibidos como negativos y un mayor grado de percepción negativa y de falta de control de los eventos cotidianos.

Otros estudios sugieren un distinto comportamiento de la úlcera gástrica y de la úlcera duodenal en relación con el Hp y el estrés. Por ejemplo, el estrés inducido por el terremoto de Hanshin-Awaji tuvo como consecuencia tanto el desencadenamiento como la exacerbación de úlceras gástricas en la zona desvastada, en particular en ancianos, con una proporción úlcera gástrica/úlcera duodenal superior a la consignada, durante el mismo período del año anterior, en la misma área (Aoyama, N et al., 2000).

De cualquier forma, la infección por Hp puede jugar un importante papel en el desarrollo de úlcera gástrica (UG) inducida por eventos estresantes con importante componente emocional, como es el caso de los terremotos (Matsushima, Y et al., 1999; Aoyama, N et al., 2000).

Para Lazebnik, LB et al. (2002), que estudiaron 68 hombres y 63 mujeres de edades comprendidas entre 18-40 años con úlcera duodenal, los varones pueden padecer úlcera duodenal inducida por estrés tanto Hp-dependiente como Hp-independiente, mientras que las mujeres que presentan úlcera duodenal inducida por estrés son principalmente Hp-dependiente.

2. Recurrencia de úlcera péptica, estrés e infección por H. pylori

La erradicación del Hp ha supuesto una clara reducción de la recurrencia de la enfermedad ulcerosa gastroduodenal. Sin embargo, los casos de recurrencia no resultan raros habiéndose calculado que entre un 5%-10% de pacientes no responden al tratamiento. La úlcera gástrica está más ligada a la recurrencia que la úlcera duodenal. Watanabe, T et al. (2004) informan de 20 casos de recurrencia de úlcera duodenal, de un total de 256 pacientes en los que se había sido erradicado el Hp. Los autores implican al estrés psicológico y al consumo de AINES como factores implicados en la recurrencia.

Otros factores psicológicos y ulcera péptica (UP)

Factores de personalidad, como el neuroticismo, y el trastorno de ansiedad generalizada han sido relacionados con un riesgo incrementado de UP. Goodwin, RD y Stein, MB (2003) evaluaron la asociación entre cinco factores de personalidad y UP en una muestra de 3.032 adultos de edades comprendidas entre 25-74 años, poniendo de manifiesto que el neuroticismo mostró una significativa asociación con la UP que persistió después de controlar otras variables como diferencias en las características demográficas, fumar cigarrillos, percepción de mala salud y la comorbididad con enfermedades físicas y mentales *[Según Eysenck (1987) los factores de personalidad se organizan en torno a tres factores principales: extroversión: sociabilidad, vitalidad, actividad, asertividad, dominancia, etc; neuroticismo: ansiedad, depresión, con sentimientos de culpa, baja autoestima, irracionalidad, timidez, humor cambiante e hipersensibilidad; psicoticismo: agresividad, frialdad, egocentrismo, impulsividad, sin empatía, etc. La versión más aceptada en la actualidad es la de Costa y McCrae (1992) que se organiza en torno a los siguientes factores: neuroticismo (ansiedad, depresión, hostilidad), extraversión (emociones positivas, cordialidad, sociabilidad), apertura a experiencias diversas (estéticas, emocionales, imaginativas), predisposición al acuerdo mutuo (sinceridad, confianza, altruismo, modestia) y escrupulosidad (autodisciplina, sentido del deber]*.

En otro estudio con 8.098 participantes en un Estudio de Comorbididad Nacional, Goodwin, RD y Stein, MB (2002) encuentran una significativa asociación entre trastorno de ansiedad generalizada y autoinforme de úlcera péptica que se mantuvo después de controlar variables como características demográficas, comorbididad mental y morbididad física. Un análisis más extenso de los resultados reveló una relación dosis-respuesta entre el número de síntomas de ansiedad generalizada y riesgo aumentado de UP autoinformada.

El mecanismo de la asociación entre neuroticismo/trastorno de ansiedad generalizada y UP se desconoce por lo que se requieren investigaciones adicionales.

Estrés y lesiones gastroduodenales sangrantes

Las lesiones sangrantes gastroduodenales se han relacionado generalmente con el uso de fármacos AINE o con la ingesta de alcohol. También es conocido el desarrollo de úlcera en situaciones fisiológicas extremas que constituyen el "síndrome de úlcera de estrés" (ver más adelante). Pero también se han descrito situaciones de estrés psicosocial o emocional como desencadenantes de lesiones hemorrágicas del aparato gastrointestinal. Al margen de casos aislados descritos en la literatura médica, en que se considera al estrés como el único factor patogénico encontrado en relación con episodios recurrentes de sangrado por lesiones gastroduodenales, como es el caso publicado de un niño de 5 años con úlcera duodenal sangrante recurrente en que no se encontró factor causal alguno, siendo finalmente atribuida a la situación psicosocial que padecía (Hanke, S et al., 1998), existen datos que sugieren una relación entre el estrés emocional y la úlcera péptica sangrante, aun cuando esta relación sigue siendo polémica. En un estudio retrospectivo en el área de Hanshin-Awaji (Japón), que sufrió un terremoto en enero de 1995 (Aoyama, N et al., 1998) se puso de manifiesto que, en el área devastada, la incidencia de úlcera duodenal estaba aumentada, con una mayor proporción de úlceras gástricas y, en particular, de úlcera gastroduodenal sangrante en las personas de mayor edad; el aumento de incidencia de úlceras sangrantes fue mayor en las áreas más duramente castigadas: así, en el epicentro (con una intensidad de, aproximadamente, 7 en la escala Richter) el incremento de úlceras gástricas sangrantes fue del 186% y, para las duodenales, del 138%.

Otros investigadores que estudiaron la misma zona afectada, con otro grupo poblacional, e investigaron la presencia de H. pylori y de la proteína CaAg (la proteína CaAg se ha establecido como un marcador útil de H. pylori asociado con formas severas de enfermedad) en pacientes con úlcera sangrante (Kurokawa, M et al., 1996) encontraron que los dos parámetros mostraban una significativa asociación con la úlcera hemorrágica. La conclusión fue que la causa de esta alta incidencia de úlceras gástricas sangrantes obedecía a la combinación de estrés, infección por H. pylori y producción de la proteína CaAg por el organismo.

Algunos autores han informado que la gastroduodenitis hemorrágica junto a la úlcera péptica complicada constituye, después de los traumatismos, una de las causas habituales de ingreso hospitalario urgente de personas jóvenes. En un estudio realizado en Italia con reclutas jóvenes se puso de manifiesto un aumento de la incidencia de patología gastroduodenal sobre todo de gastroduodenitis erosiva hemorrágica, que fue achacada al estrés ambiental generado por el cambio brusco de vida que supuso la incorporación a la vida militar (Stellin, L; Meneghini, F; 1997).

Estudios experimentales con ratas Wistar macho sometidas a un estrés de confinamiento físico (17 horas) han puesto de manifiesto que cuando se les administraba alcohol y se les sometía también a un período de ayuno prolongado (25 h.), se originaban un significativo número de lesiones hemorrágicas gástricas; la combinación de sólo dos factores también daba lugar a lesiones gástricas pero en un porcentaje inferior a la combinación de los tres factores. (Imamura, K et al., 1996).

En humanos, observaciones clínicas y experimentales han puesto también de manifiesto que la asociación de estrés y alcohol puede actuar sinérgicamente para causar hemorragias gástricas.

En resumen, estos estudios sugieren que el estrés psicológico puede ser considerado como un agente causal de hemorragia gastroduodenal.

Estrés y perforación de estómago

La posible relación entre estrés y perforación de úlcera ha sido también objeto de investigación. En los bombardeos llevados a cabo en Londres, durante la Segunda Guerra Mundial, los médicos británicos constataron un incremento del 50% en la incidencia de úlcera gástrica aguda perforada y, en menor medida, de úlcera duodenal, en comparación con los índices de perforación gastroduodenal, de los mismos hospitales, en etapas anteriores a dicho suceso; la causa de esto fue atribuida a la ansiedad generada en estas circunstancias.

En un estudio realizado en Hong-Kong (Lam, SK et al., 1995) se examinó la posible relación entre estrés social y perforación de úlcera duodenal en el período comprendido entre 1962 y 1985 durante el cual la ciudad experimentó cambios significativos de tipo político y socio-económico. Los datos previos pusieron de manifiesto que a lo largo de los años había aumentado de manera significativa el número de casos de úlcera perforada con tres picos que coincidían, a su vez, con tres hechos significativos desde el punto de vista social: uno, el período de peor recesión económica de la ciudad; otro, el importante flujo de ciudadanos chinos y vietnamitas del continente hacia la misma y el tercero coincidiendo con la negociación chino-británica sobre la soberanía de la colonia. Según puede deducirse de estos datos, el estrés, en este caso el estrés social, podría jugar un papel causal en la perforación de la úlcera. No obstante, la valoración estadística mostró que "r" tenía un valor relativamente bajo, lo que induce a pensar en la existencia de otros factores etiológicos. Este trabajo, pues, con un valor muy limitado plantea una posible hipótesis de trabajo para posteriores verificaciones.

Finalmente, dentro del apartado estrés-úlcera no podemos olvidar un tipo de úlcera que se presenta de forma aguda en algunas situaciones clínicas que conducen al paciente a un estado crítico. Son las "úlceras de estrés", entre las que destacan las que se originan en:

1. El shock, que produce isquemia por vasoconstricción en la mucosa gástrica y por hemoconcentración debido a la hipovolemia; afecta a la mucosa gástrica y duodenal.
2. El postoperatorio, sobre todo, en cirugía de colon, cardiovascular y de aparato génitourinario, por este orden; las lesiones asientan preferentemente en la mucosa gástrica; el factor determinante parece ser el incremento de glucocorticoides por activación del eje HPA.
3. La sepsis, que puede producir ulceración aguda por aumento de corticosteroides, por la acción de endotoxinas, por microtrombosis o por un síndrome de coagulación intravascular.
4. La insuficiencia renal y hepatocelular, que comparten un mecanismo similar: alteraciones de los niveles de gastrina, trombopenia y alteraciones de la coagulación.
5. La insuficiencia respiratoria por hipersecreción gástrica secundaria a la hipercapnia; con ventilación asistida, también existe riesgo de lesiones ulcerosas.
6. Las grandes quemaduras, en cuyo caso reciben la denominación de úlceras de Curling, de localización preferentemente gástrica y que obedecen a la activación del eje HPA e isquemia por hemoconcentración.
7. Las lesiones del sistema nervioso central (tumores, traumatismos, accidentes vasculocerebrales, inflamaciones) en que parece existir un aumento de los elementos agresivos: aumento de gastrina y de secreción de ClH. En estos casos las lesiones ulcerosas se denominan úlceras de Cushing.

3. Trastornos Intestinales

3.1. Estrés y función de barrera intestinal

Efectos del estrés en la mucosa del intestino delgado y del colon

La capacidad del epitelio para controlar la captación de moléculas se denomina función de barrera intestinal.

La barrera intestinal incluye la barrera de difusión física, la barrera regulada fisiológica y enzimáticamente y la barrera inmunológica, las cuales están bajo el

control neurohormonal y, por ello, pueden ser potencialmente influenciadas por el estrés.

Además de la conocida capacidad absortiva de la mucosa intestinal, se ha demostrado su funcionamiento como órgano con capacidad de producción hormonal, inmune, y finalmente con función de barrera contra la invasión de millones de gérmenes que pueblan el intestino. La membrana epitelial y las células mucosas previenen la adhesión bacteriana y la migración transcelular de los patógenos potenciales y sus toxinas, y las uniones intercelulares previenen el paso paracelular.

Las defensas inmunes están formadas por IgA secretora, linfocitos, macrófagos, los neutrófilos residentes en la mucosa y submucosa, los ganglios linfáticos mesentéricos y las células de Kupffer localizadas en el hígado, como extremo final entre el sistema porta y la circulación sistémica.

Se puede decir que el intestino es metabólicamente activo e inmunológicamente importante y decisivo desde el punto de vista bacteriológico en los pacientes críticamente enfermos. Con una superficie estimada semejante a la de un campo de tenis plagada de poros (hipótesis porosa del intestino) y siendo el 5% de la misma zonas de unión intercelular, sorprende su capacidad para mantener la economía corporal a salvo de la invasión de gérmenes intestinales. (Se ha llamado al intestino "el canario" del cuerpo, a semejanza de los pájaros que los mineros utilizan/utilizaban en el seno de la mina como detectores precoces de gas, en este caso como detectores precoces de la isquemia tisular; el intestino es el primero en detectarla y el ultimo en recuperarse).

La capa continua de células epiteliales interconectadas entre sí por uniones firmes, que restringen la penetración transcelular y paracelular de moléculas, constituye el principal componente de la barrera intestinal. Además, el epitelio ejerce una defensa fisiológica importante por la secreción de líquidos y moco junto con IgA en el lumen con el fin de diluir, aclarar y captar sustancias nocivas.

Se ha sugerido una perturbación de la función barrera intestinal como factor etiológico en la enfermedad de Crohn y en la alergia alimentaria. En otras enfermedades el aumento de permeabilidad de la mucosa se ha implicado en la patogénesis y desarrollo de complicaciones en la gastroenteritis viral y bacteriana, colitis ulcerosa y en el síndrome de disfunción orgánica múltiple en pacientes con sepsis y traumatismos.

Barrera intestinal y estrés

Aunque estresores físicos, como la cirugía y los traumatismos pueden incrementar la permeabilidad intestinal en humanos, hasta la fecha ningún estudio ha analizado en humanos la posible influencia del estrés psicológico en la permeabilidad intestinal. Por ello nos atendremos exclusivamente a los estudios animales para identificar los posibles efectos del estrés en la función intestinal.

Se han utilizado diversos modelos de estrés en experimentación animal en el estudio de los efectos del estrés sobre la función barrera intestinal. Así, estudios en animales han mostrado que diversas situaciones de estrés de carácter físico y psicológico (estrés de refrenamiento – ER, refrenamiento en frío – ERF, refrenamiento con inmersión en agua – RI), pueden inducir cambios en la función barrera intestinal. Otro modelo de estrés utilizado, como colocar a los animales en una plataforma rodeada de agua – EA, tiene la ventaja de que el estrés físico es mínimo y resulta más apropiado para evaluar el estrés psicológico.

Efectos del estrés. Estudios experimentales

I. Estrés agudo

Ratas sometidas a ER o ERF presentan disfunción de la barrera intestinal evaluada por aumento de la conductancia yeyunal, por aumento de la permeabilidad al manitol y al Cr-EDTA, si bien la estructura de la mucosa permanece inalterada (Saunders, PR et al., 1994). Estudios posteriores del mismo autor muestran un aumento de la permeabilidad en respuesta a ERF en ratas Wistar-Kyoto, que tienen una baja actividad de la colinesterasa, lo que sugiere la posibilidad de que en dicho efecto esté involucrado un mecanismo colinérgico ya que la atropina tuvo un efecto inhibidor (PR, Saunders et al., 1997). Por otra parte, Kiliaan, AJ et al. (1998) comprobaron que, al someter a ratas Wistar-Kyoto a ERF durante dos horas, se produjo un aumento de la permeabilidad a la peroxidasa del rábano picante (PRP), sustancia utilizada como macromolécula para estudiar los flujos y determinar las vías de paso. Santos, J et al. (1999) estudiando segmentos de colon aislado de ratas Wistar-Kyoto sometidas a estrés, encuentran un aumento de la conductancia y mayor permeabilidad al PRP; la inyección periférica de CRH produjo el mismo efecto, lo que llevó a los autores a implicar dicho factor en la fisiopatología de los fenómenos que tienen lugar en el colon bajo los efectos del estrés.

Estudios *in vivo* de Heddings, JB y Swain, HG (2000) confirman que el estrés agudo aumenta la permeabilidad intestinal a sacarosa, lactulosa/manitol y sucralosa; este efecto no ocurrió en ratas adrenalectomizadas o con la administración de un antagonista del receptor de glucocorticoides (GC).

II. Estrés crónico

El impacto del estrés crónico en la fisiopatología del epitelio yeyunal de la rata ha sido analizado por Santos, J et al. (2000). Utilizando un modelo de estrés psicológico (EA), este autor muestra que en las ratas estresadas disminuía la ingesta de comida y existía pérdida de peso. Después del estrés crónico se puso de manifiesto una disminución de la conductancia epitelial y del flujo de PRP, alteraciones que tardaron varios días en revertir a la normalidad. Utilizando ratas deficientes en células cebadas, los autores comprobaron que la pérdida de peso era menor y que la función barrera intestinal era completamente normal, sugiriendo la posibilidad de que en estas alteraciones debidas al estrés crónico estuvieran involucradas las células cebadas.

Estrés y secreción intestinal de iones

Un aspecto funcional de la barrera intestinal es la secreción de iones y agua en respuesta a bacterias y sustancias nocivas presentes en el microambiente epitelial. Estudios con ratas han mostrado que el estrés agudo de refrenamiento con inmersión en agua origina un aumento de secreción basal de cloro en yeyuno y colon por un mecanismo que involucra la estimulación nerviosa inducida por estrés, que cursa con aumento de actividad basal de las neuronas entéricas (Saunders, PR et al., 1994). Sin embargo, la capacidad de respuesta a sustancias nocivas puede estar deteriorada. Similar patrón se ve utilizando un modelo de estrés psicológico (EA) que involucra a las células cebadas.

Estrés y secreción de moco

Estudios de Castagliuolo, I (1996, 1998) ponen de manifiesto que el ER de treinta minutos origina un incremento significativo de la liberación de mucina por las glándulas mucosas del colon con vaciamiento de las células en copa según evaluación histológica. Estos cambios inducidos por estrés fueron reproducidos por inyección de CRH a ratas no estresadas e inhibidos por la administración previa al estrés de antagonistas de CRH o estabilizadores de las células cebadas. Evaluaciones posteriores que confirmaron estos resultados pusieron de manifiesto que la neurotensina (NT) estaba involucrada en la liberación de mucina inducida por estrés y en la activación de las células cebadas.

En resumen, el estrés aumenta la liberación de mucina y el vaciamiento de las células en copa en efecto mediado por las células cebadas.

Estrés y otros aspectos de la función barrera

Un importante componente de las defensas mucosas del intestino está constituido por la microflora intestinal. La alteración de la flora intestinal, fenómeno conocido como disbiosis intestinal, es un factor que contribuye a diversas enfermedades crónicas y degenerativas como el síndrome del intestino irritable, la enfermedad inflamatoria intestinal, la artritis reumatoide y la espondilitis anquilosante.

La disbiosis produce efectos dañinos debido a cambios en la flora intestinal: 1) Cualitativos y cuantitativos. 2) De la actividad metabólica; y 3) De su distribución local. La dieta moderna y el estilo de vida actual, así como el uso de antibióticos, pueden conducir a alteraciones en el metabolismo bacteriano así como al crecimiento excesivo de microorganismos potencialmente patógenos. Se cree que el crecimiento intestinal de estas bacterias origina la liberación de productos potencialmente tóxicos que pueden jugar un papel en muchas enfermedades degenerativas y crónicas.

La flora intestinal normal representa un ecosistema de gran complejidad constituido por más de 50 géneros y 500 especies diferentes de bacterias. Este ecosistema incluye diversos microorganismos considerados patógenos por su capacidad de invadir al huésped, pero también contiene numerosas especies capaces de promover efectos beneficiosos para salud. La flora bacteriana se adquiere inmediatamente después del nacimiento. Existen modificaciones transitorias, derivadas del uso de antibióticos o relacionadas con cambios dietéticos, pero suelen ser reversibles, de tal forma que cada individuo mantiene una flora predominante que es relativamente estable. En muestras fecales humanas, los cuatro principales grupos de bacterias que se identifican en el tubo digestivo pertenecen a los géneros Bacteroides, Bifidubacterium, Eubacterium y Peptostreptococcus. La microflora dominante se compone de los géneros Streptococcus, Lactobacillus y, en menores cantidades, Enterococcus, Clostridium, Bacillus y levaduras (Las bacterias exógenas que tras la ingesta alimentaria entran en el tubo digestivo, constituyen la microflora transitoria). Esta microflora forma una densa capa que actúa como barrera frente a la colonización de patógenos. Existen indicios de que la microflora intestinal protege al organismo frente a un amplio espectro de enteropatógenos entre los que cabe mencionar algunas especies de Clostridium, Escherichia Coli, Salmonella, Shigella, Pseudomonas y levaduras como Candida albicans.

Las funciones de la microflora del tracto gastrointestinal (TGI) son:

1) Fermentación de los sustratos de la dieta no digeribles y del moco producido por el epitelio intestinal que constituye la principal función de la flota GIT. Con

ello se recupera energía metabólica en forma de sustratos absorbibles y, además, se promueve el crecimiento y proliferación de las propias bacterias. La fermentación de carbohidratos da lugar a la generación de ácidos grasos de cadena corta, como al ácido butírico, que tienen efectos tróficos sobre el epitelio intestinal (El ácido butírico además favorece la diferenciación celular). La producción de butirato se consume totalmente en la pared intestinal y constituye la principal fuente de energía para el epitelio del colon. Otros ácidos, como el acetato y el propionato, se absorben y pueden pasar a la circulación portal. La absorción de estos dos ácidos grasos de cadena corta tiene un efecto regulador del metabolismo hepático de la glucosa y reductor de la glicemia postpandrial y, por tanto, de la respuesta insulínica. La producción de ácidos grasos de cadena corta parece favorecer la sensibilidad celular a la insulina y prevenir el desarrollo de resistencia a la insulina y de diabetes tipo II.

2) Síntesis de diversas vitaminas del grupo B y vitamina K, que se absorben en ciego y colon derecho, y favorecen la recuperación y absorción de iones como el calcio, hierro y magnesio.

3) Efecto barrera que previene la invasión de microorganismos patógenos. Este efecto es consecuencia de la ocupación de los nichos ecológicos accesibles, administrando, consumiendo y agotando todos los recursos.

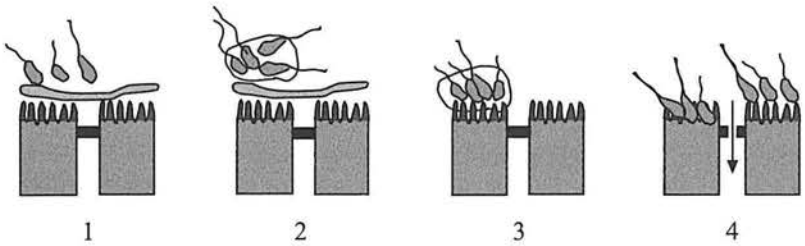
4) Además, la flora ejerce una influencia muy importante en el desarrollo y maduración del sistema inmune asociado al tubo digestivo.

Muchos factores pueden alterar la flora del TGI, incluyendo los antibióticos, el estrés psicológico y físico, la radiación, la alteración del peristaltismo intestinal y cambios dietéticos.

Efectos del estrés en la microflora gastrointestinal

Partiendo del hecho de que la flora intestinal es un componente importante de las defensas mucosas, Spitz, JC (1996), en un estudio con ratas sometidas a tratamiento con esteroides, pone de manifiesto un aumento de la adhesión de bacterias a la mucosa junto a una alteración de la secreción de IgA colónica. Otro estudio experimental de Bailey, MT & Coe, CL (1999) con primates, en que analizaron la microflora gastrointestinal tras un período de estrés postnatal (separación materna), pone de manifiesto una significativa disminución, durante un período de varios días, de la concentración de lactobacilos fecales y una relación inversa entre gérmenes patógenos (Shigella y Campylobacter) y lactobacilos, evidenciando que el estrés psicológico puede alterar la integridad la microflora intestinal nativa. Tsiotsias, A et al. (2004), que estudiaron los efectos del estrés de refrenamiento sobre la microflora intestinal de ratas Wistar, ponen de manifiesto un incremento del formas vegetativas del Clostridium perfringens durante el tiempo de exposición al estrés con retorno a tasas normales una vez cesado el

mismo. Holdeman, LV et al. (1976) encuentran un incremento cercano al 30% de la proporción de Bacteroides fragilis subespecie thetaiotaomicron en heces humanas en respuesta a situaciones de estrés emocional (enojo y miedo); cuando las situaciones se resolvieron, la concentración de estos gérmenes regresó a la normalidad e incluso descendió. Este efecto pudo ser mediado por la adrenalina a través de su efecto estimulador sobre la motilidad intestinal y el flujo biliar (la bilis refuerza el crecimiento de dicho germen).



1. Fenotipo de colonización crónica. Bajo condiciones medioambientales normales, las bacterias permanecen como colonizadores normales, separadas de la mucos por una espesa capa mucosa.
2. Fenotipo de auto-protección. En situaciones de estrés bajo, las bacterias se protegen formando biofilms.
3. Fenotipo de predominio de nutrición. Propio de situaciones de estrés moderado o administración de antibióticos. Las bacterias se adhieren pero no provocan inflamación en orden a alimentarse de forma silenciosa e independientemente de los nutrientes del huésped. La función barrera permanece intacta.
4. Fenotipo de disfunción de la barrera. En situaciones de estrés excesivo, de privación de nutrientes y signos indicativos de severo y prolongado catabolismo e inflamación, las bacterias aumentan su virulencia como un mecanismo de supervivencia, que origina una alteración de la barrera del huésped y de la función inmune.

FIGURA 15.6. Modelo teórico de los efectos de diversos tipos de estrés sobre la microflora intestinal y la función barrera intestinal

Otros autores han sugerido que los cambios fisiológicos del TGI inducidos por estrés (alteraciones de la motilidad, incremento de la producción de bicarbonato en el duodeno), pueden originar un ambiente intestinal que puede alterar la supervivencia, la replicación y la adhesión del lactobacilo. Un estudio de Lizko, NN (1987), que analizó la microflora intestinal de cosmonautas soviéticos tras su regreso del vuelo espacial, muestra una disminución de bífidobacterias y lactobacilos fecales, que fueron atribuidos principalmente al estrés, si bien se admitió la contribución de una dieta pobre en fibra en dicho efecto. Los cambios descritos por este autor pueden conducir a una disminución de la resistencia a la

colonización y a un aumento del número de gérmenes potencialmente patógenos. La disminución de moco y de mucopolisacáridos acídicos en la superficie de la mucosa pueden también ser producidos por el estrés psicológico (Lizko, NN, 1987); ambos elementos (moco y mucopolisacáridos intestinales) son elementos importantes para inhibir la adhesión de organismos patógenos a la mucosa intestinal por lo que una disminución de cualquiera de los dos puede contribuir de manera significativa a la colonización de organismos potencialmente patógenos (Hentges, DJ, 1992). Por otra parte, la disminución de IgA inducida por estrés, podría jugar un papel en la colonización intestinal al resultar afectada la inhibición bacteriana y la eliminación de gérmenes patógenos.

El incremento de noradrenalina (NA) inducido por estrés puede inducir el crecimiento de bacterias gram negativas como la Yersinia enterocolitica y la E. Coli, gérmenes involucrados en infecciones del TGI, y la P. aeruginosa, involucrada en infecciones del tracto urinario, gastrointestinal y respiratorio. Un estudio *in vitro* de Lyte, M & Ernst, S (1992) muestra que cuando se añadía al medio de cultivo una catecolamina, especialmente NA, aumentaba el crecimiento de dichos patógenos. Otro estudio adicional de Lyte, M et al. (1996) pone de manifiesto que un cultivo de E. coli con NA genera la producción de un factor inductor de crecimiento ("autoinductor de crecimiento") con un alto grado de actividad sobre el crecimiento de otras bacterias gram negativas. El efecto de la NA en la flora intestinal ha sido estudiado por Lyte, M & Bailey, MT, (1997) utilizando un modelo múrido de liberación de dicha catecolamina a la circulación sistémica inducida por un trauma neuronal generado por un agente neurotóxico. Los autores encontraron un incremento de la población total de gérmenes gram negativos, especialmente de E. Coli, al cabo de 24 horas de someter al animal al trauma químico.

Finalmente, estudios de Wilson, LM y Baldwin, AL (1999) muestran modificaciones ultraestructurales del epitelio y del endotelio capilar del intestino delgado posteriores al estrés que comprometen el intercambio de la barrera epitelio-endotelial.

Resumiendo, el estrés puede producir alteraciones significativas en la microflora del TGI que incluye la disminución de bacterias beneficiosas como Lactobacillus y Bifidobacterias y el incremento de microorganismos potencialmente patógenos, como el E. coli. Estos cambios pueden ser causados por los efectos reforzadores de la noradrenalina en el crecimiento de los microorganismos gram negativos o por cambios inducidos por el estrés en la motilidad y las secreciones del TGI.

Factores involucrados en la alteración de la barrera intestinal inducida por estrés

Los factores implicados en la alteración de la barrera intestinal inducida por estrés son: 1. Acetilcolina. 2. Células cebadas. 3. CRH. 4. Otros moduladores químicos.

1. Acetilcolina. Este neurotransmisor parece mediar la secreción de iones inducidos por estrés en el yeyuno y aumenta la permeabilidad paracelular y transcelular de proteínas vía receptores muscarínicos localizados en el tracto gastrointestinal.

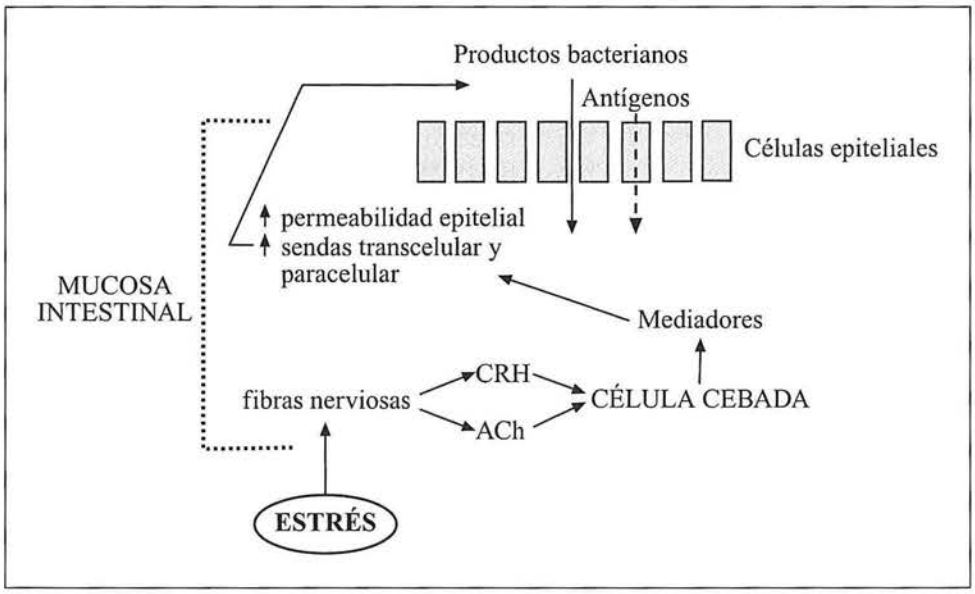


FIGURA 15.7. Esquema del mecanismo involucrado en la disfunción de la barrera intestinal inducida por estrés (Söderholm, JD et al, 1999).

2. Células cebadas. Diversos estudios han resaltado la importancia de las células cebadas en los cambios de la función barrera intestinal inducidos por estrés, sugiriendo que el SNC tiene la capacidad de modular la actividad de las células cebadas del intestino y que dichas células pueden tener un papel en el trastorno de la mucosa intestinal relacionado con el estrés. Desde el punto de vista experimental, la evidencia más concluyente para el papel de las células cebadas viene dado por los estudios con ratones deficientes en células cebadas; es decir, el trastorno de la barrera intestinal tras el estrés está relacionado y depende de las células cebadas.

3. CRH. Como se ha señalado anteriormente, algunos estudios experimentales involucran el CRH en el origen de diversas alteraciones funcionales intestinales. En conjunto, parece que el CRH es importante para los cambios inducidos por estrés en la función epitelial del colon y que sus efectos son mediados por receptores periféricamente localizados posiblemente en nervios y que involucran a las células cebadas. Incluso se ha sugerido que la NT es un candidato para trasmitir los efectos inducidos por CRH dentro de la pared del colon. Por último se ha demostrado que diversas células, algunas involucradas en el proceso inflamatorio y otras presentes en la mucosa, producen CRH, lo que sugiere que podrían estar involucradas en los mecanismos conducentes a la alteración de la barrera intestinal.
4. Otros mediadores. Los glucocorticoides, el aumento de la peroxidación lipídica y la disminución de los niveles de glutatión y especies reactivas de oxígeno pueden estar involucrados en el aumento de la permeabilidad intestinal por estrés.

Efectos de estrés postnatal en la función del colon

Diversos estudios experimentales con ratas ponen de manifiesto que el estrés postnatal (privación materna neonatal) produce una alteración de la función intestinal en la etapa adulta.

Coutinho, SV et al. (2002) muestran que ratas Long-Evans sometidas a separación materna neonatal desarrollan una hiperalgesia visceral, una disminución de la analgesia somática y un aumento de la motilidad del colon al ser sometidas a un estrés psicológico agudo, que remedan los rasgos cardinales del SII.

Söderholm, JD et al. (2002) han puesto de manifiesto en ratas que el trauma de la separación maternal induce un cambio fenotípico en la madurez de forma que, cuando son sometidas a un estrés moderado, se produce un refuerzo de la vulnerabilidad de la mucosa intestinal al estrés que involucra los receptores de CRH de localización periférica. Esta vulnerabilidad se tradujo en los experimentos por una alteración de la función barrera y del transporte de iones que no se produjeron en los animales de control, efectos que resultaron abolidos con la administración intraperitoneal de antagonistas del CRH.

Barreau, L et al. (2004) sometieron a ratas macho Wistar a la supresión maternal en el período comprendido entre los días 2 y 14 postnatales. A las 12 semanas evaluaron la permeabilidad paracelular del colon, la traslocación bacteriana, la actividad de la mieloperoxidasa (MPO), la densidad de células cebadas, la expresión de mRNA de las citocinas IL-1β, 2, 4, 10 e IFN-γ así como las lesiones

observadas macroscópicamente. Estos datos se complementaron con la evaluación de la permeabilidad intestinal total, la actividad de la MPO y las lesiones macroscópicas observadas cuatro días después de la administración de TBNS (ácido 2,4,6-trinitrobencenosulfónico). Los resultados pusieron de manifiesto que la supresión del cuidado maternal produjo un significativo incremento de la permeabilidad del colon asociada con la traslocación bacteriana de ganglios linfáticos mesentéricos, hígado y bazo. Estas alteraciones se asociaron con el aumento de actividad de la MPO, un incremento de densidad de células cebadas y de la expresión de mRNA de las citocinas y con lesiones macroscópicas. El tratamiento con TNBS indujo una reacción inflamatoria significativamente mayor en los animales separados como se evidenció por el refuerzo de los niveles de MPO en el colon y de la permeabilidad total así como de las lesiones macroscópicas. Estos datos indican que la supresión maternal promueve la alteración a largo plazo de la barrera epitelial del colon asociado con una exagerada respuesta inmune a un estímulo inmune exógeno, lo que sugiere que los factores psicológicos tempranos ejercen un efecto en la regulación de la barrera mucosa del colon en las etapas posteriores de la vida, lo cual podría tener implicaciones en el desarrollo posterior de trastornos como el SII y/o EII.

Finalmente, otro estudio de Barreu, F et al. (2004) muestra que la privación maternal aumenta la expresión del factor de crecimiento nervioso (NGF) además de incrementar la densidad de células plasmáticas en el colon y de alterar la sensibilidad visceral. El NGF activa y mantiene a largo plazo las alteraciones de la sensibilidad visceral y de la integridad de la mucosa intestinal inducidas por la separación maternal.

3.2. Estrés y alteraciones motoras del intestino

Las alteraciones gastrointestinales son parte de la reacción visceral al estrés. El estrés agudo induce efectos motores diferenciales en el tracto digestivo superior e inferior.

En animales (ratones, ratas, cerdos de Guinea, perros y/o monos) diversos estresores agudos inducen un retraso en el vaciamiento gástrico. De igual forma, en humanos sanos, estímulos dolorosos, el miedo, la ira, la estimulación laberíntica, la ansiedad preoperatorio o un ejercicio intenso tienen como resultado un retraso en el vaciamiento gástrico. En ratas, la natación en agua fría y el refrenamiento inducen un retraso en la velocidad del tránsito intestinal.

Por el contrario, tanto en animales como en el hombre, diversos agentes estresantes refuerzan la actividad motora del colon. Sin embargo, en animales,

algunos estímulos específicos como la exposición aguda al frío, que se utilizan para estudiar la formación de erosiones gástricas inducidas por estrés, activa la motilidad del estómago y del colon y el tránsito intestinal.

La sensibilidad motora gastrointestinal al estrés agudo se ve influida por diversos factores como son las experiencias previas de estrés y determinados factores biológicos intrínsecos tales como la especie animal, el género, el ciclo menstrual, la tensión, el ritmo circadiano y la región del tracto gastrointestinal que se considere.

De cualquier forma, el análisis de los efectos del estrés en la función motora gastrointestinal presenta una importante limitación representada por el hecho de que la mayoría de los estudios se han limitado a la valoración de los estresores a corto plazo, mientras que los efectos a largo plazo han recibido escasa atención.

Estrés y función motora gástrica

Diversos informes han establecido de forma consistente que la administración a perros y ratas de CRH en el L.C.R actúa en el cerebro para inhibir la contractibilidad y el vaciamiento gástrico de alimentos sólidos y líquidos.

El NPV es una estructura sensible para modular el retraso del vaciamiento gástrico inducido por CRH. Además, la adición de CRH en el complejo dorsal del vago inhibe la estimulación central vagal de la motilidad gástrica en ratas. La administración central de antagonistas del receptor de CRH inhibe los efectos del CRH sobre la motilidad gástrica y, en cambio, la administración periférica no tiene efectos en la respuesta gástrica al estrés salvo en los casos de cirugía abdominal.

También se ha determinado que las interconexiones entre el sistema inmune y el sistema CRH hipotalámico impactan en la regulación central de la función motora gástrica. Pero el retraso del vaciamiento gástrico inducido por CRH central es independiente de la activación de la liberación de hormonas hipófisis-adrenales.

Estrés y función motora del colon

La inyección de CRH en el L.C.R aumenta la motilidad del colon, disminuye el tiempo de tránsito e induce excreción fecal. Zonas del cerebro de acción del CRH caracterizados hasta ahora son el NPV y el LC, que conectan a través de vías bulboespinales para regular la función del colon. Un informe reciente muestra que proyecciones del CRH al núcleo de Barrington estimulan neuronas preganglionares

parasimpáticas sacras. La acción estimuladora de la motilidad del colon del CRH es mediada por el receptor CRH-R1. Hay que significar que la respuesta conductual ansiogénica a la administración central de CRH o al estrés es también mediada por receptores CRH-R1.

En resumen, el patrón más consistente de alteración motora gastrointestinal inducida por diversos estresores agudos es el retraso del vaciamiento gástrico y la aceleración del tránsito intestinal, mimetizado por la administración central del CRH.

Diversos hallazgos convergentes implican la activación de receptores CRH como mediadores en el retraso del vaciamiento gástrico y estimulación de la función motora del colon, resultado no solo de exposición a estrés agudo psicológico, físico o químico sino también de la activación del sistema inmune. Se han relacionado los receptores CRH-H1 con las respuestas motoras del colon y los CRH-R2 con la inhibición del vaciamiento gástrico (Figura 15.8). Sin embargo, no han sido elucidados todavía los circuitos neuronales a través de los cuales el CRH actúa de forma recíproca en los receptores CRH-R1 y CRH-R2 y cómo esta activación se traduce en alteraciones de la función motora gastrointestinal dependiente del sistema autónomo en respuesta a estresores diversos.

3.3. Trastornos del colon

3.3.1 . Consideraciones preliminares: trastornos motores del colon

Datos experimentales

Algunos de los estudios más interesantes realizados con animales de laboratorio son los que han investigado los efectos de la Hormona Liberadora de Corticotropina (CRH) del núcleo paraventricular del hipotálamo (NPV) y núcleo central de la amígdala (NCA), así como la influencia de los péptidos intestinales (PI), sobre la motilidad del colon.

A. Papel del NPV y NCA en la respuesta motora del colon al estrés. La microinyección unilateral de CRH en el NPV origina la inhibición dosis-dependiente del vaciamiento gástrico y la estimulación del tránsito del colon, en tanto que en el hipotálamo lateral (HL) y NCA no produce ningún efecto. El estrés de refrenamiento de una hora produce retraso del vaciamiento gástrico y estimulación del tránsito colónico en un proporción del 28% para el estómago y de un 78% para el colon. Este efecto puede ser abolido si previamente a la

aplicación del estrés se administra un antagonista del CRH (antagonista α-helical CRH9-41). Estos datos son sugerentes de que el NPV responde, de manera específica, al CRH central induciendo alteración del tránsito gástrico y colónico y que el CRH endógeno en el NPV juega un papel de mediador de las alteraciones del tránsito gastrointestinal relacionado con el estresor anteriormente indicado (Mönnikes, H et al., 1992).

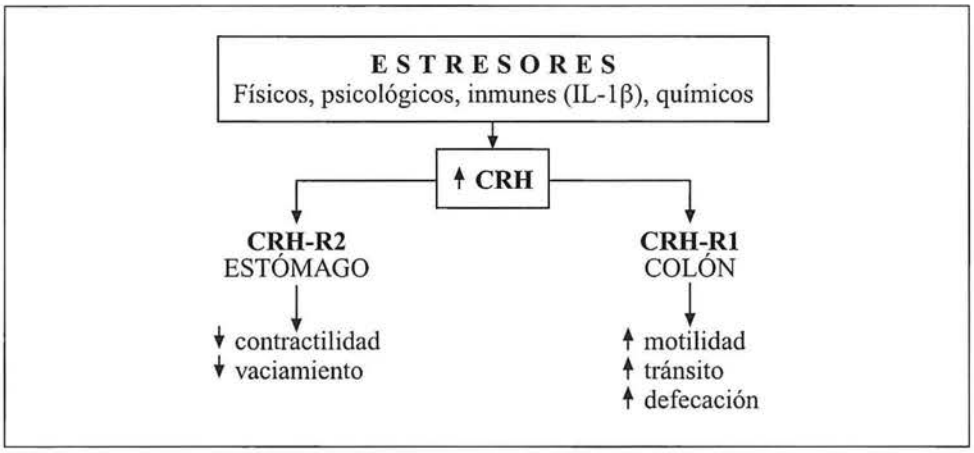


FIGURA 15.8. Esquema de los efectos del CRH en el estómago y en el colon así como de los receptores de CRH implicados.

Otros estudios con ratas han puesto de manifiesto que el efecto estimulador de la motilidad del colon por inyección intracerebroventricular (i.c.v.) de CRH y estrés emocional (descarga eléctrica) se bloquea por inyección i.c.v. de colecistocinina-8 (CCK-8), a dosis menores que las que originan aumento de la motilidad del colon. La CCK está involucrada en el control periférico y central de la motilidad intestinal. En el SNC, la CCK-8 parece jugar un importante papel en la adaptación de la motilidad del duodeno y yeyuno durante el estado post-prandial. La inyección bilateral de CCK-8 en el NCA también reduce la estimulación inducida por CRH de la motilidad del colon (efecto dosis-dependiente). Las lesiones del NCA no afectan al incremento producido por estrés emocional en la actividad de descarga en el colon. Si en este caso se inyecta CCK-8, no se inhibe la motilidad del colon inducida por estrés emocional. Es decir, la activación del NCA produciría una inhibición de la motilidad del colon inducida por estrés, efecto que estaría mediado por la CCK-8 (Gué, M et al., 1994).

B. Otra línea de investigación ha ido dirigida a determinar, en ratas estresadas, los niveles en plasma de diversos péptidos como el péptido vasoactivo intestinal (VIP), sustancia P (SP), neurotensina (NT), somatostatina (SST), motilina

(MOT) y encefalinas (leu-encefalina). Se ha informado que, en dichos animales sometidos a estrés, los niveles de VIP y leu-encefalina eran mayores que en las ratas control, lo que ha sugerido la posible participación de estos neuropéptidos en el trastorno motor del colon inducido por estrés (Gui, X et al., 1997).

Estrés y motilidad del colon en sujetos sanos

En algunos estudios realizados con sujetos sanos se ha constatado que, tras aplicación de estresores psicológicos o físicos, se refuerza la actividad motora del colon. El estrés psicológico induce una respuesta prolongada con contracciones propagadas. El estrés físico induce más contracciones simultáneas. Durante la fase de recuperación la actividad motora vuelve al nivel basal con el estrés físico, pero permanece alta después del estrés psicológico.

Asimismo, se ha señalado que las primeras exposiciones a agentes estresantes produce aumento de la motilidad del colon aunque la exposición repetida a los mismos no produce aumento de aquella, de forma que la habituación reduce el incremento de motilidad relacionado con el estrés (en ratas la repetición de un estímulo estresor, pasadas dos semanas de la aplicación del primer estímulo estresor, conduce a un aumento significativo de los potenciales de espiga en el colon, que sugiere una forma de sensibilización de la respuesta del intestino grueso ante un nuevo estrés después de una experiencia estresante anterior).

Estrés, células cebadas y motilidad del colon

En ratas sometidas a estrés de inmovilización, se ha puesto de manifiesto la liberación de moco en el colon y la degranulación de las células cebadas. El estrés causó un significativo aumento de proteasa II, PGE2, liberación de mucina y volumen total del contenido fecal. Estos efectos fueron reproducidos por inyección i.v. o intracerebral de CRH en ratas conscientes no estresadas. El pretratamiento de las ratas con diversas sustancias como el antagonista de CRH - α-helical CRH (9-41), hexametonio, atropina o bretilio y lodoxamida (estabilizador de las células cebadas), inhibió la descarga, inducida por estrés, de proteasa II, PGE2 y mucina, mientras que la indometacina previno la liberación de mucina pero no la degranulación de las células cebadas. En ratas con deficiencia en células cebadas, el estrés no tuvo efecto sobre la liberación de mucina y PGE2. Cuando a los roedores se les reconstituía con inyección de médula ósea procedente de animales normales, la respuesta del colon fue similar a la de las ratas normales. Esto sugiere que la regulación de la mucina del colon y la liberación de PGE2 en respuesta al estrés de inmovilización depende de las células cebadas (Castagliuolo, I et al., 1996, 1998).

Según lo expuesto anteriormente el CRH, liberado durante el estrés de inmovilización, aumenta el tránsito del colon por un mecanismo neural y estimula la secreción de mucina del colon vía activación neuronal y de células cebadas.

También en humanos ha sido estudiada la liberación, por estrés, de mediadores de las células cebadas en el yeyuno. Así, evaluando los efectos de un estrés de frío en pacientes sanos y en pacientes con alergia alimentaria, se ha podido comprobar que, en ambos grupos, el estresor incrementa la liberación de mediadores de las células cebadas en la luz del yeyuno así como la secreción de agua aunque, en los pacientes con alergia alimentaria, la liberación de histamina y triptasa, inducidas por estrés, fue mayor; en éstos se observó también que las respuestas bioquímicas inducidas por estrés eran similares a las inducidas por el antígeno.

La presencia de células cebadas en el SII se ha evaluado en una paciente que presentaba, asimismo, cistitis intersticial (ambos cuadros son más frecuentes en mujeres, cursan con dolor y empeoran con el estrés, siendo común su presentación en muchos casos). La valoración inmunohistoquímica de biopsias de vejiga y colon puso de manifiesto un aumento de células cebadas degranuladas en ambas localizaciones (en vejiga: 40+/–10, normal = < 10; en colon: 148+/–11, normal = < 50). En colon se encontraron localizadas principalmente cerca de nervios sustancia P-positivos (Pang, X et al., 1996).

En resumen, los estudios con animales y con humanos muestran que el SNC tiene capacidad para modular la actividad de las células cebadas intestinales sugiriendo, asimismo, que estas células juegan un papel en la disfunción intestinal relacionada con el estrés. La activación de la síntesis de mediadores por las células cebadas inducida por estrés puede provocar hipersensibilidad del colon.

3.3.2. Síndrome de intestino irritable (SII)

El SII es un trastorno funcional crónico, de etiología multifactorial, en cuya aparición pueden intervenir una serie de factores como:

1) La alteración de la motilidad intestinal que se traduce en una función motora intestinal anormal.

2) Una percepción visceral anormal que se constata por un aumento de la sensibilidad a la distensión intestinal. Una posible explicación es la alteración de la sensibilidad de los receptores del intestino en respuesta a estímulos diversos como isquemia, distensión, contenidos diversos en la luz intestinal o factores psíquicos. Puede haber un incremento de la excitabilidad del asta dorsal de la médula espinal,

área que es rica en catecolaminas y serotonina. A nivel central, estudios de RMN y TEP en pacientes con SII y sujetos normales demuestran diferentes niveles de activación en el tálamo y la corteza cingulada anterior después de la distensión del recto con un balón.

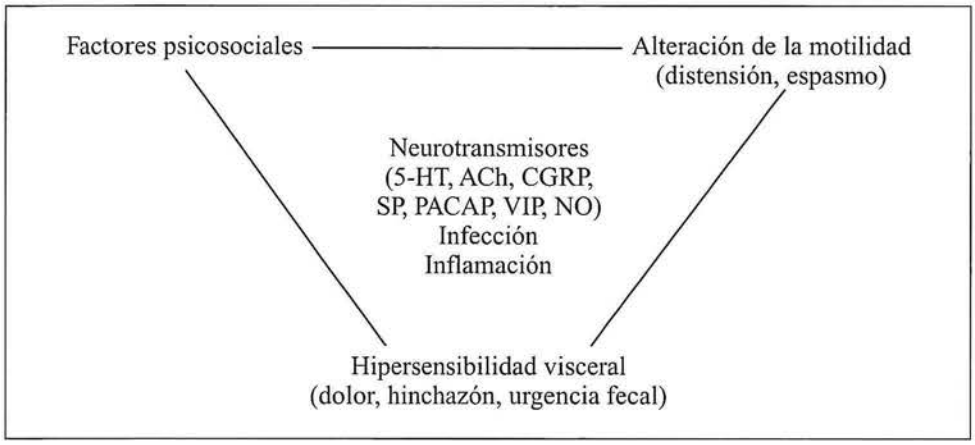


FIGURA 15.9. Factores fisiopatológicos implicados en el desarrollo del SII

4) Alteración de neurotransmisores. Estudios recientes sugieren que diversos neurotransmisores como serotonina, acetilcolina, péptido relacionado con el gen de la calcitonina, SP, polipéptido activador de la adenilatociclasa hipofisaria (PACAP), óxido nítrico (NO) y VIP pueden jugar un importante papel en las alteraciones funcionales del intestino. Estos neurotransmisores pueden proporcionar vínculos no solamente entre la contractilidad del intestino y la sensibilidad visceral sino entre el sistema entérico y el SNC. (*PACAP es un polipéptido hipotalámico que puede estimular la secreción de GH en la hipófisis por su capacidad de estimular la adenilato ciclasa y que tiene un cierto parecido estructural con el VIP; se han descrito receptores específicos para este péptido en la hipófisis y en otras áreas cerebrales).*

Entre estos neurotransmisores merece una especial atención la serotonina de la cual un 95% se localiza en el tracto gastrointestinal (en el SNC el porcentaje es el 5%), dentro de las células enterocromafines, en las neuronas, en las células cebadas y en las células musculares lisas. Cuando es liberada por las células enterocromafines estimula las fibras nerviosas vagales extrínsecas aferentes y las fibras entéricas intrínsecas aferentes, originando respuestas fisiológicas, como la secreción intestinal y los reflejos peristálticos y dando lugar a síntomas como náuseas, vómitos, dolor abdominal y distensión abdominal. Al parecer los pacientes con SII tienen niveles incrementados de serotonina en plasma y en el rectosigma.

5) Una infección. En este sentido existen evidencias de que la inflamación de la mucosa intestinal o de los plexos nerviosos inicia o contribuye a los síntomas asociados con el SII. Las citocinas inflamatorias de la mucosa pueden activar la sensibilización periférica o la hipermotilidad. En los pacientes con enteritis infecciosa, la existencia de eventos estresantes en el momento de la infección aguda predispone al desarrollo posterior del SII.

Desde el punto de vista sintomático cursa, fundamentalmente, con dos tipos de síntomas: dolor abdominal y alteración del hábito intestinal (diarrea y/o estreñimiento). Los pacientes con predominio de estreñimiento tienen hipersensibilidad rectal y una *compliance* intestinal reducida. Estos síntomas se presentan con carácter recurrente. Los síntomas del SII son más frecuentes en mujeres, razón por la que la mayoría de los estudios sobre este síndrome se han llevado a cabo en las mismas. En este proceso sabemos que no sólo existen manifestaciones sintomáticas del intestino, sino de otras localizaciones como esófago, estómago e incluso orofaríngeas.

Las manifestaciones sintomáticas se deben a una hiperactividad preferentemente de la musculatura circular del colon, secundaria a hipertonía parasimpática. También es constatable una excesiva producción de moco. La hipersensibilidad visceral es el mecanismo ampliamente aceptado como responsable de las alteraciones motoras y del dolor abdominal.

El estrés estimula la motilidad del colon de forma que si comparamos los efectos del mismo en personas normales y en sujetos con SII constataremos, en estos últimos, una respuesta motora más intensa, siendo similares en ambos las contracciones basales. Al parecer esto resulta especialmente evidente cuando el estrés genera sentimientos de hostilidad [La respuesta del tracto gastrointesinal varía en función de la emoción generada: así, el miedo y la depresión ocasionan palidez de la mucosa, disminución de la secreción ácida y de la actividad motora gástrica; en cambio, la ira y la hostilidad originan hiperemia de la mucosa, aumento de la secreción ácida y de la actividad motora. (Wilhelmsen, I, 2000)].

Los pacientes con SII experimentan más síntomas compatibles con desórdenes psicopatológicos, rasgos anormales de personalidad y tensión psicológica y más de la mitad de estos pacientes, además de las alteraciones intestinales, tienen un diagnóstico psiquiátrico. A su vez, sujetos con desórdenes psiquiátricos informan de altos niveles de síntomas gastrointestinales compatibles con SII. Entre los trastornos psicológicos más frecuentemente descritos en los pacientes de SII tenemos: tendencias compulsivas y obsesivas, agresividad, mayor grado de neurosis, de ansiedad, de depresión e incluso de histeria.

Muchos pacientes que consultan al gastroenterólogo por SII y otros trastornos de motilidad muestran una tendencia a informar de quejas somáticas múltiples (incluso sin relación con el sistema gastrointestinal) y a sobreutilizar los recursos sanitarios. Este modelo de conducta es lo que constituye la somatización o conducta anormal de enfermedad, cuyo origen parece provenir de la niñez, en que los padres o bien regalan o privilegian especialmente a niños con síntomas somáticos o bien son ellos mismos modelos de conductas anormales de enfermedad.

Existen personas que, aun presentando síntomas de SII, no consultan al médico y tampoco tienen más síntomas psicológicos que otras personas que carecen de los síntomas intestinales. Esto indica que las alteraciones psicológicas no cursan con alteraciones intestinales, pero sí influyen para que las que presentan síntomas intestinales consulten al médico. De esto parece, pues, deducirse que en los pacientes con SII los síntomas intestinales y psicológicos tienen relación de comorbididad. El estrés psicológico puede exacerbar el SII tanto si el paciente tiene, como si no, trastorno psiquiátrico y, asimismo, puede activar síntomas similares a los del SII en personas que no padecen dicha enfermedad.

Algunos estudios realizados con mujeres diagnosticadas de SII o, que presentando los síntomas del mismo, no han consultado al médico y, por ello, carecen del correspondiente diagnóstico clínico, han puesto de manifiesto una relación positiva y significativamente mayor entre los síntomas y el estrés diario y la tensión psicológica. Un estudio prospectivo con un total de 383 mujeres constituido por tres grupos, uno de mujeres que cumplían estrictos criterios diagnósticos de SII, otro de pacientes de dolor abdominal y hábitos intestinales alterados pero sin criterios estrictos de SII y, finalmente, un tercero con controles sanos mostró, tras un año de seguimiento, en que se llevó a cabo de forma periódica un inventario de sucesos de vida estresantes y una encuesta de síntomas intestinales, que el primer grupo (SII) mostraba niveles significativamente más altos de estrés que los otros dos grupos (Whitehead, WE., 1992). Bennett, EJ et al. (1998) estudiaron 117 pacientes afectados de SII con objeto de dilucidar la posible influencia del estrés en la enfermedad, llegando a la conclusión de que el nivel de estrés crónico predice la severidad y la frecuencia de los síntomas de la enfermedad.

Basándose en la implicación de los factores psicológicos en la etiología del SII asociado a dolor abdominal ha sido estudiada en ratas la influencia del estrés (estrés de refrenamiento parcial) en la contractilidad intestinal inducida por dilatación rectal así como en el posible papel del CRH y la degranulación de las células cebadas en esta respuesta (Gué, M et al., 1997). Así, se ha encontrado que el estrés y la aplicación de CRH i.c.v aumentan el número de contracciones

evocadas por dilatación rectal sin que resultara afectada la *compliance* rectal. El efecto del CRH queda abolido por el antagonista α-helical CRH(9-41). La histamina se ha encontrado, asimismo, incrementada en el colon por efecto del estrés. Estos datos sugieren, pues, que en ratas el estrés de refrenamiento refuerza las contracciones intestinales en respuesta a la dilatación rectal, vía CRH central y células cebadas del intestino. En otras investigaciones (Lechner, SM et al., 1997) se ha comprobado que la distensión de baja intensidad del colon, activa el *locus cerúleus* (LC) a través de la liberación de CRH dentro del mismo, siendo preciso para esta respuesta la participación de aminoácidos excitatorios distales al LC. (La administración del ácido kinurénico i.c.v antagonizaba de forma significativa la activación del LC para todas las magnitudes de distensión del colon; sin embargo, cuando se administraba un antagonista directamente en el LC se mostraba ineficaz). Estos estudios con roedores sugieren, pues, la existencia de una interacción cerebro-intestino en el SII.

También en humanos el cerebro parece jugar un importante papel en la fisiopatología del SII, según se desprende de los resultados de una serie de trabajos realizados con enfermos de SII, que indican que:

a) El estrés induce, a menudo, los principales síntomas de SII que cursan simultáneamente con hipomotilidad del colon o dismotilidad del intestino delgado (Drossman, DA et al., 1982; Fukudo, S et al., 1987).

b) Los pacientes con SII sólo muy raramente manifiestan síntomas de dismotilidad del intestino delgado durante el sueño (Kellow, JE et al., 1990).

c) Cuando se distiende con balón el colon o el recto (fenómeno que simula la llegada al recto del contenido fecal), los pacientes de SII se quejan de más dolor que los controles normales (Whitehead, WE et al., 1990); y cuando son sometidos a un estrés de laboratorio de carácter moderado los estímulos viscerales desencadenados por la distensión del globo rectal son percibidos como más intensos y desagradables que en situación de relajación (B, Dickhaus et al., 2003), lo que pone de manifiesto una mayor percepción visceral por parte de aquellos pacientes.

d) Los pacientes con SII muestran a menudo síntomas psiconeuróticos y somáticos extracolónicos (Young, SJ et al., 1976).

e) Péptidos (como la CCK) y monoaminas cerebrales parecen tener un posible papel en el SII (Dinan, TG et al., 1990; Roberts Thomson, IC et al., 1992).

f) Es más frecuente la existencia en estos pacientes de disritmia o disminución de las ondas *alfa* y aumento de las ondas *beta* y *theta* en el análisis espectral del EEG, comparado con controles normales (Fukudo, S et al., 1993).

g) Presentan alteraciones del sueño consistentes en una mayor proporción de sueño REM (Kumar, D et al., 1992).

Estudiando la actividad regional cerebral en la percepción normal y patológica del dolor visceral, a través de los cambios en el flujo de sangre cerebral regional, determinados por PET, asociados con percepción de dolor intestinal bajo o presión rectal en sujetos normales y pacientes de SII se constató que, en sujetos sanos, la percepción de dolor durante la producción real o simulada de estímulos dolorosos estaba significativamente asociada con actividad de la corteza cingulada anterior (áreas 24 y 32 de Brodmann). Pero en pacientes con SII esta zona cortical no respondió a los mismos estímulos, registrándose, en cambio, actividad en la corteza prefrontal izquierda (Silverman, DH et al., 1997). Según estos datos, los pacientes de SII muestran un patrón de activación cortical aberrante durante la distensión rectal nociva y durante la anticipación de dolor rectal.

Estrés, CRH y SII

El CRH está involucrado en los mecanismos centrales por los que el estrés estimula la función motora del colon, actuando a estos efectos a nivel del PVN y del LC, e induciendo estimulación selectiva del tránsito colónico. Las acciones centrales del CRH son conducidas vía sistema autónomo sin ninguna relación con la secreción hormonal. La demostración de que el CRH induce en el PVN y LC respuestas ansiógenas y motoras colónicas y de que la distensión del colon activa neuronas del LC es un paso en la comprensión de la relación entre cerebro-intestino en el SII en que se asocian perturbaciones psicopatológicas y síntomas intestinales.

En un estudio de Fukudo, S et al. (1998) en que se investigó la respuesta de pacientes con SII a la administración exógena de CRH, se pone de manifiesto que los niveles de ACTH en estos enfermos eran significativamente más altos que en controles normales y que en el 40% de los mismos existía dismotilidad duodenal, un mayor índice de motilidad en colon y síntomas abdominales de duración significativamente mayor que en controles sanos. Otro estudio reciente de Dinan, TG et al. (2006) muestra que la estimulación del eje HPA mediante la administración de CRH en pacientes con SII produce no solo mayor incremento del cortisol respecto de controles normales, sino que, también, origina un aumento de citocinas proinflamatorias (IL-6 e IL-8); ambos efectos fueron más marcados en los pacientes con síntomas predominantes de estreñimiento. Estos hallazgos sugieren que en los pacientes con SII puede existir una respuesta exagerada del SNC y del intestino al CRH.

En resumen: los datos expuestos apoyan la idea de que en el SII, tanto el intestino como el cerebro presentan una disfunción y una responsividad exagerada a estímulos estresantes.

Estrés, intestino delgado y SII

Cada vez se implican más las alteraciones del intestino delgado en la patogénesis de los trastornos funcionales gastrointestinales. En el SII se han descrito alteraciones de la motilidad interdigestiva y post-prandial del intestino delgado; así, contracciones específicas peristálticas que están presentes normalmente en el ileon parece que ocurren más frecuentemente en el SII asociado a dolor abdominal en algunos pacientes y que se han relacionado con una probable hipersensibilidad mecanorreceptora selectiva del intestino delgado. También se ha sugerido que el desarrollo de las alteraciones sensoriomotoras puede acelerarse por la influencia de rasgos de personalidad, que predisponen a una respuesta simpática más severa y prolongada a los estresores.

El estrés psicológico puede provocar alteraciones en la actividad de la fase 2 del complejo motor migratorio, según se ha puesto de manifiesto en registros efectuados en pacientes con SII. Recordemos que el intestino delgado tiene dos patrones motores: a) complejo motor interdigestivo, con 4 fases: I, de quiescencia intestinal; II, con fenómenos electricomotores irregulares con intervalos de 1-2 minutos; III, con un frente eléctricomotor, contráctil, de gran intensidad que se propaga a lo largo de todo el intestino; y IV, caracterizada por una rápida disminución de la actividad contráctil; y b) patrón motor post-ingesta. En un estudio de 10 pacientes con SII en que se estudiaron las alteraciones duodeno-yeyunales secundarias a estrés psicológico se observó supresión de la actividad motora de la fase II en el duodeno y en el yeyuno: en el duodeno, el cambio del índice de motilidad era similar a los controles normales y en el yeyuno, el cambio en el índice de motilidad fue significativamente mayor en los controles sanos. Es decir, el estrés psicológico suprime la fase II de motilidad del complejo motor migratorio de duodeno-yeyuno tanto en sujetos normales como en pacientes de SII, aunque en este último caso con carácter menos marcado (Kellow, JE et al., 1992).

Estudios de Welgan, P et al. (2000) ponen de manifiesto que la ira puede tener un efecto significativo sobre la actividad motora del antro si bien con diferencias respecto a controles sanos. Así, los autores han demostrado que mientras la actividad motora del antro no difirió significativamente entre los dos grupos en condiciones de reposo, la ira disminuyó la actividad motora antral en los pacientes con SII, mientras que se incrementó en los controles normales. Esta diferencia no se atribuyó a diferencias en los niveles de ira experimentados por los dos grupos ya que no existieron diferencias entre ambos en la respuesta a un estresor de ira estandarizado. Más bien la diferencia en la respuesta motora antral parece ser cualitativa y un posible marcador para el SII. Los autores sugieren que el aumento de la actividad motora del colon en el SII durante el estrés emocional no resulta del

aumento de la actividad motora a lo largo de todo el tracto gastrointestinal, sino un fenómeno que puede ser exclusivo del colon de este grupo de población.

En resumen, los pacientes con SII muestran un patrón de aumento de actividad motora del colon que no es común para el resto del tubo digestivo.

En algunos pacientes con SII, el umbral para la percepción de contracciones abdominales es menor que en sujetos normales, lo que implica que aquellos son más conscientes de la distensión o contracción abdominal. En nueve de 20 pacientes con SII se constató que la percepción de sensación abdominal coincidía con un frente de actividad duodenal, sobre todo con la actividad de la fase 3 y que la amplitud de dichos frentes de actividad era significativamente mayor (Kellow, JE et al., 1991). Esto sugiere que algunos sucesos motores fisiológicos del intestino delgado, de suficiente amplitud, pueden ser percibidos con mayor frecuencia y por una proporción mayor de pacientes con SII que los sujetos sanos.

Procesos inflamatorios intestinales previos, SII y estrés

Se ha señalado que las personas que han tenido previamente un proceso inflamatorio intestinal están predispuestas al SII al quedar el intestino más susceptible al impacto del estrés. Estudios animales han mostrado que la inflamación de la mucosa del tracto gastrointestinal se acompaña de cambios en los nervios entéricos y en la motilidad intestinal la administración intrarrectal a ratas de trinitrobenceno origina una colitis aguda; tras un período de recuperación de 6 semanas, se ha comprobado que la aplicación de estímulos estresantes induce una mayor susceptibilidad del colon a los efectos del estrés (Collins SM et al., 1996). En algunos casos los cambios persisten mucho tiempo después de haberse resuelto la inflamación intestinal. Estas alteraciones también han sido descritas en el SII después de infecciones entéricas o en pacientes con colitis ulcerosa en fase de resolución.

El estrés ha sido implicado como modulador de la inflamación gastrointestinal, tanto en animales como en humanos. En animales, el estrés causa una reactivación de la inflamación entérica previa e induce los cambios fisiológicos acompañantes. El estrés previo también realza la respuesta de posteriores estímulos inflamatorios. En humanos, el SII postinfeccioso tiende a ocurrir en pacientes con perfiles psicológicos similares a los observados en los pacientes con SII y en los que existe una mayor exposición a sucesos estresantes, pero únicamente antes de la exposición a la infección. En conjunto estrés e inflamación podrían constituir un posible mecanismo patogénico en al menos un subconjunto de pacientes con SII.

SII y hormonas de estrés

En mujeres diagnosticadas de SII (lo que implica que han solicitado atención médica) se han encontrado niveles de noradrenalina en orina, tanto por la noche como por la mañana, y de cortisol y adrenalina en orina significativamente más altos que en mujeres normales (Heitkemper, M et al., 1996); también se han hallado mayores niveles basales de noradrenalina en orina que en mujeres con síntomas gastrointestinales crónicos tipo SII pero sin diagnóstico firme de la enfermedad (Levine, BS et al., 1997). Estas diferencias en los indicadores neuroendocrinos hallados en las mujeres con SII que buscan atención médica no tienen una explicación clara, habiéndose barajado dos posibilidades: o bien constituyen el reflejo de una mayor perturbación sintomática o bien son los causantes de un incremento de los síntomas.

El papel de diferentes tipos de estresores en el desarrollo y modulación de los síntomas del SII queda expresado en la Figura 15.10.

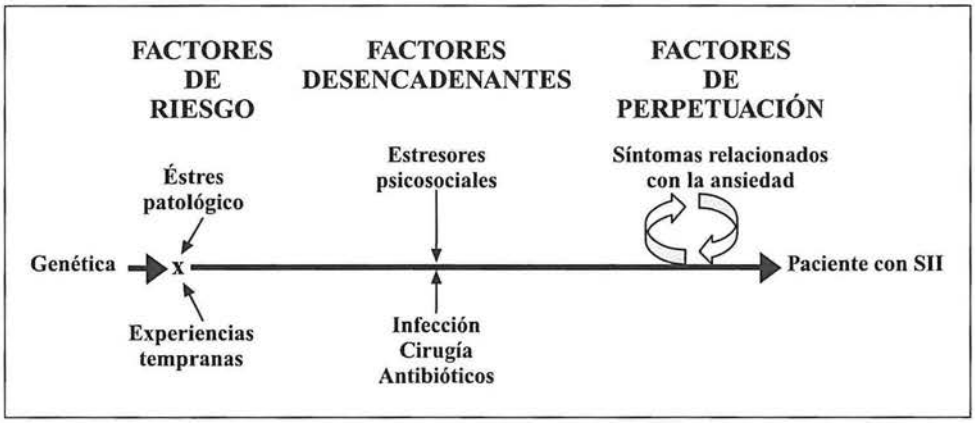


FIGURA 15.10. Diferentes tipos de estresores juegan un papel en la: a) predisposición permanente a la sensibilidad al estrés (estrés patológico); b) activación transitoria de la respuesta de estrés con exacerbación transitoria de los síntomas; y c) perpetuación de los síntomas (estrés generado por los síntomas) a través de un mecanismo de miedo condicionado y condicionamiento interoceptivo, que pueden desempeñar un papel importante en el desencadenamiento de respuestas de estrés en situaciones y contextos que por sí mismos no son estresantes (Mayer, EA et al., 2001).

Efectos de la hipnosis en el SII

La hipnosis se presenta como un medio efectivo en la exploración de los efectos del estrés físico y emocional sobre diversas funciones del organismo. Su utilización

en el análisis de la motilidad del colon distal ha permitido comprobar, así mismo, los efectos de tres emociones distintas como excitación, cólera y felicidad, en la motilidad del colon distal en 18 pacientes con SII y de edades comprendidas entre 20 y 48 años (Whorwell, PJ et al., 1992). Durante la hipnosis el índice de motilidad del colon estaba reducido, así como la frecuencia cardíaca y la respiración. El enojo y la excitación produjeron aumento del índice de motilidad del colon y de las frecuencias del pulso y de la respiración. La felicidad redujo la motilidad del colon si bien los cambios no fueron significativos respecto a los observados con la hipnosis propiamente dicha. Los cambios de motilidad eran principalmente debidos a alteraciones en la frecuencia más que a la amplitud de las contracciones.

3.3.3. Enfermedad inflamatoria intestinal (EII)

Con este nombre englobamos diversas afecciones del aparato digestivo que comparten las siguientes características: a) son procesos inflamatorios crónicos; b) pueden afectar a cualquier parte del aparato digestivo (desde boca a ano); y c) son de etiología desconocida.

Los procesos que nos interesan, en relación con el estrés, son fundamentalmente dos: colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn.

1. La colitis ulcerosa es un proceso que afecta a la mucosa del intestino grueso desde el recto al ciego, pudiendo manifestarse clínicamente por una rectitis – forma más leve – o por una pancolitis – forma más grave. Histológicamente, la lámina propia de la mucosa colónica aparece infiltrada por neutrófilos, eosinófilos y células plasmáticas. Es típica la penetración de neutrófilos entre las células epiteliales, provocando la formación de abscesos crípticos.
2. La enfermedad de Crohn afecta a todas las capas de cualquier zona del tubo digestivo, incluso de varias regiones del mismo simultáneamente. Los cambios inflamatorios abarcan todo el grueso de la pared.

Los síntomas clínicos fundamentales son comunes: diarrea, dolor abdominal, fiebre y rectorragias; pueden presentase diversas complicaciones bien locales (fístulas, abscesos, estenosis, etc.), bien extradigestivas (articulares, cutáneas, hepatobiliares, incluso renales).

Estrés e inflamación intestinal. Datos procedentes de la experimentación animal

La posibilidad de considerar el estrés como modulador de los procesos inflamatorios en el intestino proviene de las siguientes consideraciones:

1) Los corticosteroides procedentes de la activación por estrés del eje HPA tienen carácter antiinflamatorio y una respuesta atenuada al estrés de dicho eje predispone a la inflamación.
2) El reconocimiento de que muchas células inmunes e inflamatorias reconocen y responden a neuropéptidos.
3) El conocimiento de que el estrés puede hacer a un organismo susceptible a un estímulo inflamatorio alterando la fisiología intestinal como, por ejemplo, la permeabilidad del epitelio.

Cuando hablamos de enfermedad inflamatoria intestinal (EII) nos referimos a dos procesos: enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa. Son enfermedades crónicas idiopáticas en las que factores medioambientales y una predisposición genética convergen para expresar la enfermedad. El papel del estrés en la EII se ha centrado en la posibilidad de que actúe precipitando recaídas y quizás como factor que interviene en la presentación inicial de la enfermedad.

¿Puede el estrés inducir inflamación o activación inmune?

Aunque es bien conocido que el estrés emocional puede producir hiperemia o ulceración intestinal, no hay ningún dato experimental que apoye la noción de que el estrés pueda *per se* inducir inflamación. Sin embargo, el estrés puede aumentar la respuesta del intestino a un estímulo inflamatorio. Así, diversas experiencias han mostrado que un estrés de refrenamiento parcial aplicado durante cuatro días consecutivos antes de la inducción de una colitis mediante TNB (ácido 2,4,6-trinitrobenzosulfónico) realza la subsecuente respuesta inflamatoria aguda y que la latencia para desarrollar síntomas de colitis inducida por sulfato sódico de dextrano es menor cuando los animales son sometidos previamente a estrés (Milde, AM; Murison, R, 2002). Reber, SO et al. (2006) ponen de manifiesto que ratones sometidos a estrés psicosocial intermitente crónico antes de la inducción de colitis aguda por sulfato sódico dextrano muestran un incremento de la severidad de la inflamación aguda y una alteración de la fase de curación. Un dato interesante es que la colitis por estrés puede ser bloqueada por antagonistas del CRH o del AVP administrados centralmente inmediatamente antes de cada período de estrés.

Reactivación de la inflamación inducida por estrés

Desde el punto de vista clínico el estrés parece exacerbar procesos inflamatorios crónicos. Así, muchos estudios clínicos informan de síntomas para correlacionar enfermedad temporalmente activa con sucesos de vida estresantes. Es decir, una correlación positiva puede reflejar únicamente cambios inducidos por estrés en la

fisiología intestinal como base para la generación de síntomas en lugar de un aumento de actividad del proceso inflamatorio.

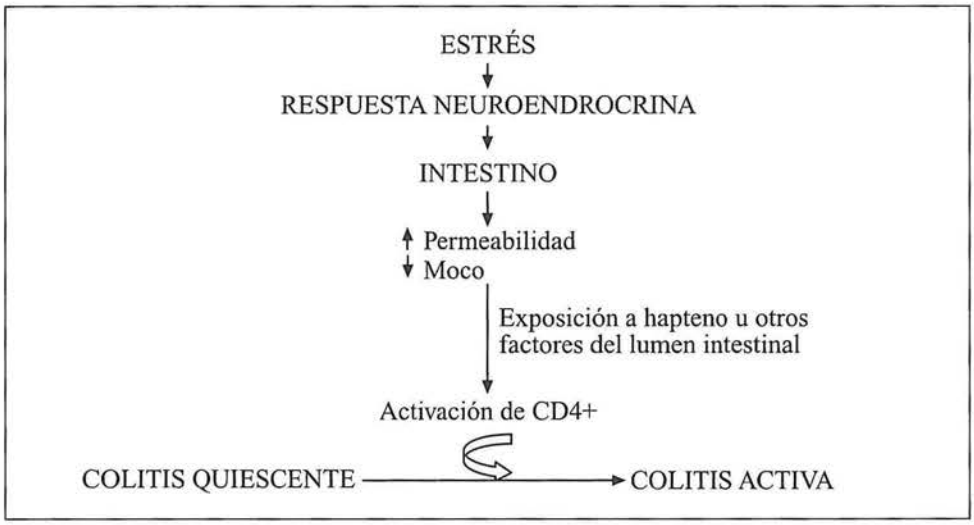


FIGURA 15.11. Mecanismo propuesto por Qiu, BS et al. (1999) para explicar la reactivación de la colitis, según estudios efectuados con ratones. El estrés causó una reducción de la secreción mucosa y un incremento de la permeabilidad del colon, causando la reactivación de la colitis. Cuando se acopló el estrés con una dosis subumbral de hapteno la reactivación de la colitis requirió la presencia de células CD4+. El mecanismo propuesto de la reactivación de la colitis es una reducción de mucina y aumento de permeabilidad, inducido por estrés, que facilita la entrada de haptenos y otros antígenos en el lumen para estimular células T presensibilizadas.

Estudios previos realizados con ratas han mostrado que un estrés de refrenamiento moderado reactiva el proceso inflamatorio desencadenado previamente por TNB y que se hallaba en fase de recuperación; la reactivación se dedujo del aumento de mieloperoxidasa en el colon pero sin constatación de daño estructural acompañante (McHugh, K et al, 1993; Collins, SM et al, 1999). Un estudio posterior con ratones recuperados totalmente de una colitis previamente inducida por hapteno muestra que una combinación de refrenamiento moderado más un estrés acústico junto a dosis subumbrales de hapteno intrarectal resultó en una clara inflamación con ulceración mucosa e infiltración por leucocitos polimorfonucleares. En este estudio, la susceptibilidad a la reactivación de la colitis inducida por estrés pudo producirse por enriquecimiento de poblaciones de linfocitos $CD4^+$ del bazo y de los nódulos linfoides mesentéricos mediante transferencia adoptiva; ratones *naive* no desarrollaron colitis al recibir estas células pero, en cambio, se desarrolló la colitis cuando se combinaron estrés y una dosis

subumbral de hapteno. Este hallazgo aporta pruebas de que el estrés puede reactivar la inflamación intestinal siempre y cuando las células inmunes apropiadas estén presentes. El estudio también mostró que un aumento de la permeabilidad del colon subsecuente a estrés puede jugar un papel facilitador, permitiendo la entrada del antígeno procedente de la luz intestinal para activar células T presensibilizadas. En definitiva, los linfocitos CD4+ son los responsables de que tengan lugar recaídas desencadenadas por estrés en un modelo animal de colitis (Figura 15.11). Sin embargo, en este modelo faltan por aclarar los mediadores del eje HPA involucrados y el papel de las bacterias en la reactivación del proceso (Qiu, BS et al., 1999).

Respuesta al estrés y susceptibilidad a la inflamación intestinal

Existen evidencias que unen la alteración de la respuesta al estrés del eje HPA y la susceptibilidad de órganos periféricos a estímulos inflamatorios. Ratas Lewis (L) que presentan una disminución de CRH en el hipotálamo y en el NPV, respecto de ratas Fisher (F), cuando son estimuladas por IL-1, CRH exógeno o agonistas de serotonina, muestran una respuesta menoscabada del ACTH y de la corticosterona. Estas ratas L son susceptibles a artritis inducida por la pared del estreptococo mientras que las ratas F son relativamente resistentes a esta forma de artritis. El trasplante de tejido hipotalámico de las ratas F a las ratas L confiere protección contra los estímulos inflamatorios. Un estudio posterior aplicó estos hechos al ámbito intestinal (Million, M et al., 1999). Este autor comprobó que la colitis inducida por dinitrobenceno (DNB) era similar en ratas L y F si bien los niveles de corticosterona eran menores en las primeras respecto de las segundas. La aplicación de un estrés de refrenamiento o de evitación de agua seis días antes de la aplicación de NDB originó mayor grado de colitis en las ratas L que en las F y la colitis se reforzó por la administración i.c.v de un antagonista de CRH (Figura 15.12).

Modulación de la inflamación por estrés: mecanismo periférico

El estrés aumenta o reactiva respuestas inflamatorias en el intestino de animales sin alteraciones del eje HPA, lo que induce a considerar la existencia de otros mecanismos.

La capacidad del estrés de aumentar la permeabilidad intestinal es una teoría atractiva para estas observaciones. Estudios con ratas Wistar-Kyoto, propensas a estrés, muestran que el estrés de refrenamiento agudo aumenta la permeabilidad intestinal a través de la activación de los nervios colinérgicos. También la SP ha sido involucrada puesto que refuerza la colitis experimental en ratones.

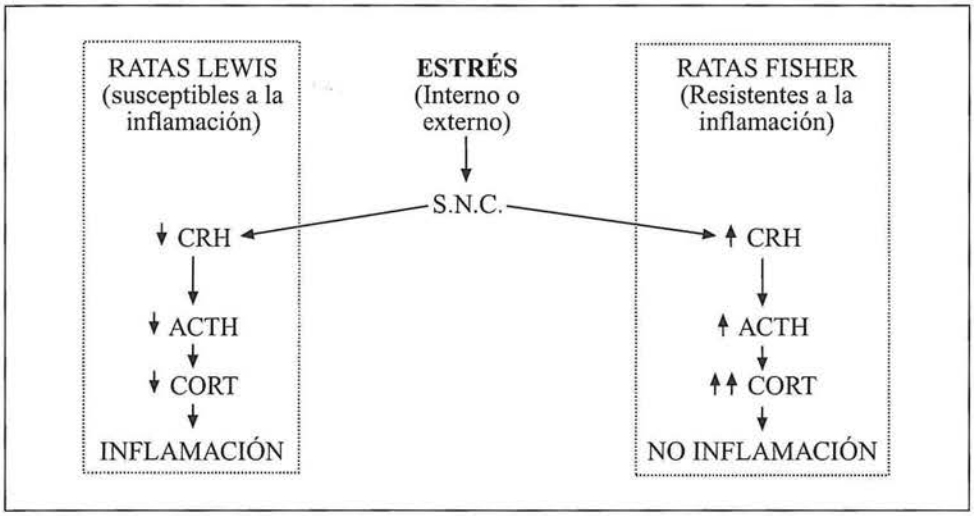


FIGURA 15.12.

Aunque estudios recientes indican que en la patogénesis tanto de la enfermedad de Crohn como de la colitis ulcerosa juegan un importante papel tres factores: a) la disminución de la función de la barrera epitelial; b) la exagerada reacción del sistema inmune intestinal; y c) la flora intestinal normal (el deterioro de la respuesta inmune de la mucosa a la flora bacteriana normal parece jugar un papel crucial en la patogénesis de la inflamación intestinal crónica); no podemos olvidar el papel del sistema neuroendocrino en estos procesos, a través de su influencia sobre la inmunomodulación. Además existe cada vez más evidencia de que el sistema neuroendocrino modula significativamente la respuesta inflamatoria local.

EII y sistema inmune

El intestino puede mantener bajo control la respuesta inmune al paso continuo de gérmenes de la flora bacteriana, antígenos de la dieta y otros, fenómeno conocido en su conjunto como "tolerancia oral", habiéndose sugerido que la enfermedad inflamatoria es el resultado de la ruptura de ese equilibrio.

Se considera que en la génesis de la EII intervienen los sistemas inmunes humoral y celular. Por una parte se ha identificado una respuesta humoral a cargo principalmente de la IgG; en la CU se ha encontrado incremento de la IgG1 y en la EC de IgG2. También se ha informado de una disminución de IgA en los pacientes de EII, lo que posiblemente tiene que ver con una disminución de la respuesta inmune humoral a nivel intestinal. Por otro lado, en ausencia de inflamación

morfológica, clínica o endoscópica, la pared intestinal puede estar infiltrada en forma difusa por células del sistema inmune: en la EC, se han observado alteraciones ultraestructurales, incremento de macrófagos CD68+ y linfocitos acumulados con una mucosa intacta. Se considera que, en términos generales, la EC está relacionada con la activación de la vía Th1 (inmunidad celular), mientras que en la CU se activa la vía Th2 (inmunidad humoral) pudiendo depender de la susceptibilidad genética del individuo la vía activada.

Diversas citocinas juegan un papel central en la modulación del sistema inmune intestinal. Producidas por linfocitos T (fenotipos Th1 y Th2), monocitos, macrófagos intestinales, granulocitos, células epiteliales, células endoteliales y fibroblastos, tienen funciones proinflamatorias: IL-1, TNF, IL-6, IL-8 e IL-12 o antiinflamatorias: IL-1RA (antagonista receptor de IL-1), IL-4, IL-10, IL-11, TGF–β. En la EII están elevadas las concentraciones de muchas citocinas pro- y antiinflamatorias, tanto en la mucosa como a nivel sistémico. Asimismo, en la enfermedad de Crohn y en la colitis ulcerosa (como en la colitis infecciosa y en la diverticulitis) se ha encontrado un desequilibrio entre citocinas pro- y antiinflamatorias (proporción IL-1/IL-1RA). En modelos animales de colitis inflamatoria la inhibición de citocinas pro-inflamatorias y el suplemento con citocinas antiinflamatorias reduce la inflamación del colon.

Así pues, es probable que una alteración de la proporción de citocinas o una regulación patológica lleve a la progresión de la inflamación en la EII. Mediadores inflamatorios (IL-1β, TNF-α) que aumentan el AMPc intracelular pueden incrementar la expresión de la iNOs (sintasa inducible del óxido nítrico) y, con ello, de la producción de NO, el cual parece jugar un papel en la EII.

Es conocida la interacción existente, en el aparato digestivo, entre los sistemas nervioso e inmune, mediada por las células cebadas. Pero además de estas células, los linfocitos y macrófagos pueden interaccionar también con el sistema nervioso, lo que puede constituir otro nexo de unión entre estrés y activación del proceso inflamatorio intestinal mediado por citocinas.

EII y epitelio intestinal

La capa epitelial del intestino tiene dos funciones principales: función de transporte y función de barrera. Los enterocitos mantienen una estrecha unión lo que conforma una barrera selectiva de gran resistencia. Por las uniones, el agua y los pequeños iones pueden penetrar, pero hay un paso mínimo de moléculas, bacterias o productos de bacterias. En circunstancias patológicas la permeabilidad de la capa epitelial aumenta, permitiendo que una mayor cantidad de antígeno

cruce hacia la lámina propia, lo que podría originar activación inmunológica. Las células epiteliales son también responsables de la absorción y secreción de agua y iones. La absorción está ligada a la enzima Na/ATPasa (bomba de sodio que se encuentra en la membrana de los enterocitos). Esta bomba de sodio mantiene una baja concentración de iones de NA^+ en el interior de la célula. La secreción consta esencialmente de Cl^- y de agua que sigue al flujo de estos iones.

La función epitelial se encuentra bajo el control de los sistemas nervioso entérico, autónomo y central. Uno de los mecanismos por los que el sistema nervioso puede alterar la función intestinal es a través de la degranulación de los mastocitos. Que el SNC puede alterar la función intestinal se deduce de estudios de condicionamiento pavloviano en ratas y de los efectos del estrés sobre la función epitelial. Así, estudios experimentales con ratas han puesto de manifiesto que el estrés agudo afecta tanto a la función secretora como a la función de barrera del epitelio intestinal. En humanos, tanto el estrés físico como el psicológico pueden alterar la absorción de fluidos y electrólitos, induciendo una significativa disminución de la absorción de agua, sodio y cloruros.

Aunque el estrés psicológico crónico es un importante factor como desencadenante de recaídas de los trastornos intestinales, no se sabe si el estrés puede inducir inflamación primaria del intestino en sujetos previamente sanos. No obstante, un estudio experimental con ratas llevado a cabo por Soderholm, JD et al. (2002) sugiere que el estrés psicológico puede ser un factor que inicie la inflamación intestinal con la participación de las células plasmáticas. Utilizando dos grupos de roedores, uno de ratas salvajes (grupo control) y otro con deficiencia en mastocitos, los autores sometieron a los animales al estrés de evitación de agua o una situación de simulación, en sesiones diarias de una hora durante diez días, como un modelo de estrés continuo. Los dos grupos presentaron similares respuestas sistémicas al estrés, evaluadas por el cambio de peso, niveles de corticosterona en sangre y defecación. En las ratas del grupo de control, el estrés crónico indujo un incremento de la permeabilidad macromolecular y depleción mucosa en el ileon y en el colon, manifestación de disfunción de la barrera intestinal y aumento de mitocondrias y presencia de autofagosomas, manifestación de cambios ultraestructurales en las células epiteliales asociado con adherencia bacteriana y penetración en los enterocitos; también se documentó una hiperplasia y activación de las células plasmáticas, infiltración de neutrófilos y células mononucleares y aumento de actividad mieloperoxidasa en la mucosa. En las ratas deficientes en mastocitos, el epitelio intestinal no experimentó alteraciones morfológicas y funcionales con el estrés crónico, no se encontró interacción bacteriana-epitelial ni se pudo evidenciar infiltración de células inflamatorias. En resumen: los autores de este estudio sugieren que el estrés psicológico crónico puede ser un factor de iniciación de inflamación intestinal dañando las defensas de

la mucosa contra las bacterias del lumen y resaltan la importancia de los mastocitos en este proceso.

La causa de la alteración de la motilidad en pacientes con CU, con manifestaciones de diarrea o megacolon tóxico no es conocido. En un estudio realizado con sujetos afectados de CU (Tomita, R et al., 1998) se pone de manifiesto que el colon de estos pacientes presenta una inervación aumentada de nervios inhibidores no-adrenérgicos no-colinérgicos (*NANC*) y que el óxido nítrico (NO), que se ha mostrado como neurotransmisor del sistema *NANC* en el intestino humano, tiene una acción también más marcada que en el colon de sujetos normales. Esto sugiere que estos nervios *NANC* y el NO juegan un papel importante en la alteración de la motilidad de los pacientes con CU.

Estrés y EII

Aunque la etiología de la EII no es conocida, sí existe evidencia de que los factores estresantes pueden estar presentes tanto en el inicio como en la recaída, incluso influir en el curso clínico de ambas enfermedades. Algunos estudios apoyan esta relación:

- Estudio con 70 pacientes de enfermedad de Crohn (EC) y 44 de CU, en que se investigaron los sucesos psicosociales en los últimos 24 meses, registrándose la actividad de la enfermedad mediante un índice elaborado a propósito para este estudio. Para el grupo de pacientes con EC se encontró una correlación positiva y significativa entre el estrés psicosocial y el aumento de actividad de la enfermedad; esta correlación, por el contrario, no se encontró en los pacientes de CU (Paar, GH et al., 1988).
- Estudio con 10 pacientes en que se analizan los efectos del estrés diario en la enfermedad de Crohn encontrándose una relación entre la severidad de la enfermedad y el estrés. Los autores sugieren que, por lo menos, para algunos individuos con enfermedad de Crohn el estrés diario está relacionado con los indicadores autoinformados de la enfermedad (VD, Garrett et al., 1991).
- Duffy, LC et al. (1991) hicieron un seguimiento de 124 pacientes con EII mostrando una fuerte asociación entre exposición a estrés y nuevos episodios clínicos de enfermedad, sobre todo en el período más inmediato, considerando a los eventos estresantes como el indicador más significativo de actividad de la enfermedad.
- Tocchi, A et al. (1997) analizando una muestra de 122 pacientes con CU encuentran un evento estresante dentro de los doce primeros meses anteriores a la investigación en el 47,5% de los pacientes comparado con el 27,9% de la muestra de control.

- Kosarz, P et al., (1997) estudian los efectos de las molestias diarias en un grupo de 20 pacientes con EII y encuentran una relación positiva.
- Investigación con once pacientes de EII que participaron en un estudio a lo largo de un año durante el cual completaron, 7 días consecutivos de cada mes, un Diario de Estrés Psicosocial y de Síntomas de EII, que puso de manifiesto una relación positiva entre el estrés psicosocial diario y mensual con actividad de la EII., apoyando la impresión prevalente de que el estrés psicosocial influye en el curso clínico de la EII (Greene, BR et al., 1994).
- Estudio prospectivo con 124 personas que puso de manifiesto que las personas expuestas a estrés presentaban un riesgo aumentado de episodios clínicos de enfermedad respecto a los sujetos no expuestos, siendo el indicador más significativo de actividad de la enfermedad la existencia de eventos mayores de estrés (Duffy, LC et al., 1991).
- Levenstein, S et al (2000), llevaron a cabo un estudio prospectivo con 62 pacientes con CU en remisión clínica para determinar si los factores psicosociales influyen en el curso de la enfermedad. Hicieron un seguimiento durante 45 meses, registrando el estrés percibido, los síntomas de tipo depresivo, los sucesos estresantes de la vida y las exacerbaciones hasta un período de 68 meses. Del total de la muestra, veintisiete pacientes experimentaron exacerbación de su enfermedad. No se encontró una relación entre exacerbación y sucesos estresantes, síntomas de depresión, estrés percibido a corto plazo, consumo de tabaco así como con la duración, extensión y severidad de la enfermedad. Por el contrario, el estrés percibido a largo plazo relacionó con un aumento de riesgo de exacerbación. Aunque otros factores como menos horas de sueño, determinadas características de la enfermedad (remisiones breves, actividad histológica) y algunos medicamentos (AINE, antibióticos y contraceptivos) también mostraron relación con el aumento de riesgo de exacerbación, una vez realizado el correspondiente ajuste, se mantuvo la asociación con el estrés. Los autores concluyen que el estrés a corto plazo no desencadena exacerbación pero, por el contrario, el estrés percibido a largo plazo sí incrementa el riesgo de agravamiento de colitis ulcerosa.
- Gómez-Gil, E et al. (2003) analizaron la percepción subjetiva de los pacientes con EII respecto a la posible relación entre el estrés secundario a sucesos adversos de la vida y el curso de la enfermedad. De 70 pacientes afectados de EII (cuarenta con enfermedad de Crohn y treinta con colitis ulcerosa), 42 pacientes (60%) tuvieron la percepción de que existía una relación entre sucesos adversos e inicio de la enfermedad; 49 pacientes (70%), de que había una relación entre sucesos estresantes y severidad de los síntomas, y 51 pacientes (72,9%), de que la actividad de la enfermedad relacionaba con el estrés. De las variables psicológicas analizadas, la ansiedad y la depresión fueron las más prominentes.

No obstante, otros estudios prospectivos no apoyan la relación entre estrés o sucesos estresantes con la exacerbación de la enfermedad:

- Helzer, JE et al. (1982) no encuentran relación entre diagnósticos psiquiátricos y colitis ulcerosa en un grupo de 50 pacientes.
- Paar, GH et al. (1988) en un estudio con 114 pacientes (70 con enfermedad de Crohn y 44 con CU) no encuentran relación entre estrés psicológico y CU pero sí en la enfermedad de Crohn.
- Riley, SA et al (1990), utilizando una muestra de 92 pacientes, no encuentran ninguna influencia de los eventos de vida estresantes sobre la colitis ulcerosa.
- Schwarz, SP y Blanchard, EB (1991), en un estudio con 211 pacientes, no encuentran que la ansiedad tenga influencia alguna sobre la EII.
- North, CS et al. (1990), que llevaron a cabo un meta-análisis sobre 138 estudios publicados antes de 1990 en que analizaron la posible asociación entre factores psiquiátricos y colitis ulcerosa, informan de que la mayoría de los estudios presentaban fallos serios en la metodología de la investigación como ausencia de muestra control y de criterios diagnósticos de la enfermedad así como carencia en la especificación de la recogida de datos. No obstante, en los siete estudios que mostraron una sólida investigación sistemática no encontraron ninguna asociación entre las variables estudiadas.

Al analizar la posible relación estrés-EII, se puede tener la impresión de que, cuando se investigan los sucesos estresantes en general, existe una asociación positiva de los mismos con las recaídas en la enfermedad, pero que, cuando se analizan factores más específicos o concretos de estrés, los resultados no parecen tan claros. Es lo que indica, de alguna manera, un estudio prospectivo longitudinal, de más de tres años, con una muestra de 51 pacientes de CU, 57 pacientes con EC y 60 sujetos normales, que analizó la posible influencia de cuatro condiciones específicas de estrés (miedo a la separación, sentimiento de estar sometido a presión, sentirse atrapado entre dos partes enfrentadas y experiencia de separación) sobre la agravación de la enfermedad inflamatoria. Únicamente el sentimiento de estar sometido a presión mostró una correlación modesta con la actividad de la enfermedad, en tanto que el resto de las variables mostró una correlación pequeña, con lo que se concluye que las variables estudiadas tienen una influencia pequeña en la recaída de la enfermedad (Von Wietersheim, J et al., 1994).

Sin embargo, los estudios más significativos que sugieren una fuerte relación entre estrés y actividad de la EII son aquellos que han podido hallar una correlación entre la existencia de anormalidades de la mucosa puestas de manifiesto por estudios endoscópicos y un mayor estrés percibido. Así, en dos grupos de pacientes con CU (uno, integrado por 46 pacientes con enfermedad asintomática a los que se sometió a endoscopia rectal, y otro grupo de 32 pacientes con CU sintomática)

fueron registradas diversas variables como estrés percibido, depresión, rasgo y estado de ansiedad y sucesos de la vida. Se encontró que, en el primer grupo, es decir, en los pacientes asintomáticos, el nivel de estrés percibido era mayor en un subgrupo de 11 pacientes que presentaban alteraciones de la mucosa en comparación con los otros 35 pacientes de CU asintomática que, por el contrario, no presentaban modificaciones en la misma y en los que, además, el estrés percibido era menor. Por otro lado, en el conjunto de la población estudiada, en el grupo de los pacientes sintomáticos fue más frecuente recordar sucesos mayores de vida, en los seis meses previos, que en el grupo de pacientes asintomáticos (Levenstein, S et al., 1994). En otro estudio de validación de un Cuestionario de Estrés Percibido (CEP) (General y Reciente) se encontró que un subgrupo de 7 pacientes con inflamación rectal, de un total de 27 sujetos con CU asintomática, presentaba mayor correlación entre puntuaciones en el CEP y una escala de quejas somáticas que el resto de los pacientes que cursaban con una mucosa normal según datos proporcionados por la proctoscopia (Levenstein, S et al., 1993).

En resumen, aunque el estrés ha sido invocado como factor causal de la enfermedad, la idea más extendida y que ha cobrado más protagonismo entre los gastroenterólogos es que el estrés puede influir, principalmente, en el curso de la enfermedad inflamatoria ya establecida, de forma que implicaría mayor riesgo de exacerbaciones de la enfermedad siendo, pues, poco probable que el estrés juegue algún papel como agente causal de la misma.

Factores de riesgo psicológico y familiar de colitis ulcerosa

Los estudios que han investigado las variables psicológica y familiar, como factores de riesgo de CU, han señalado que estos pacientes muestran, con respecto a la población general, una ansiedad (rasgo y estado) significativamente superior. Estudios previos han significado que existe una manifiesta relación entre actividad de la enfermedad y ansiedad, lo que no sucede con la depresión. Por otra parte, se ha señalado que los pacientes con CU presentan, con mayor frecuencia, rasgos de tipo obsesivo y un estado afectivo caracterizado por introversión e inmadurez emocional. También se ha relacionado con el vínculo a la madre, a la condición de hijo único, en la población masculina, y en el grupo femenino, con el hecho de haber nacido en último lugar.

En el caso de la enfermedad de Crohn se ha cuestionado la existencia de una personalidad específica de la enfermedad, señalándose, asimismo, la ausencia de datos fiables que relacionen rasgos de personalidad psiquiátrica y psicopatológicos en la aparición de la enfermedad y de estrés psicológico y social con los síntomas de la enfermedad, aunque se ha indicado que posiblemente los pacientes de

enfermedad de Crohn hayan desarrollado menos capacidades de *coping* ante los conflictos cotidianos. Así mismo, se ha remarcado que la mayoría de las anomalías psicológicas halladas se corresponden con las que se pueden encontrar en toda enfermedad crónica.

4. Estreñimiento crónico idiopático

Entendemos como estreñimiento crónico la evacuación de heces muy secas, infrecuentes o escasas. Los pacientes con este trastorno suelen tener uno o más de los siguientes síntomas, normalmente ausentes en la persona con hábito intestinal normal: defecación dolorosa o con esfuerzo excesivo o sensación de evacuación incompleta. Aunque las causas del estreñimiento son variadas vamos a considerar únicamente el denominado estreñimiento idiopático que consiste en un estreñimiento persistente e intenso, con escaso número de deposiciones (una por semana, incluso menos), no relacionado con ninguna enfermedad médica subyacente o enfermedad estructural primaria del colon. Afecta preferentemente a mujeres. Se distinguen dos tipos de constipación idiopática:

- Constipación de tránsito lento, en que existe hipomotilidad que, a menudo, afecta a otras partes del tubo digestivo (desde esófago a intestino) y que suele cursar con distensión abdominal. En muchos casos se puede constatar ansiedad crónica y estrés psicosocial. Y, en otros muchos casos parecen haber existido abusos físicos o sexuales en la infancia o adolescencia.
- Constipación de tránsito normal, en que suele haber menos distensión abdominal pero mayor propensión a sufrir urgencia rectal. En este tipo también se suelen encontrar, con mayor frecuencia, trastornos psiquiátricos del tipo de la depresión.

5. Anismo

El anismo o disinergia rectoesfinteriana consiste en un trastorno de la eliminación fecal por disfunción de los esfínteres anales, interno y externo: en los pacientes con anismo, durante la defecación, se invierte la función de los esfínteres, por lo que se produce contracción del esfínter externo (que en el individuo normal se relaja) y relajación del esfínter interno (que en condiciones normales se contrae). El resultado de esto es la dificultad en la propulsión durante el acto defecatorio. Recientemente se ha demostrado una relación entre anismo y abuso sexual. Algunos estudios han encontrado que las mujeres con anismo por abuso sexual presentan algunas características diferenciales respecto a las que no han sufrido el abuso sexual, como incremento de la presión en reposo del canal anal distal y frecuente ausencia de contracción inicial en la distensión rectal por balón.

6. Trastornos funcionales de las vías biliares

En la mayoría de los casos, el trastorno funcional biliar abarca al conjunto de las vías biliares, aunque se afecte más específicamente el esfínter de Oddi, configurando la denominada disquinesia biliar. Entendemos, pues, como disquinesia biliar un desorden motor del tracto biliar que puede ocurrir a cualquier nivel: vesícula, cístico y esfínter de Oddi con patrones de motilidad variable: aumentada (hiperquinesia) o disminuida (hipoquinesia). La mayoría de las veces ocurre en el esfínter de Oddi por lo que en realidad hablaríamos de disquinesia del esfínter.

El tracto biliar se encuentra, directamente, bajo el control del SNC, a través del vago y nervios esplácnicos. El estímulo vagal normal propicia la relajación del esfínter; pero si es muy intenso produce espasmo. La ausencia de relajación del esfínter de Oddi origina aumento de contracción de la vesícula biliar. El sistema simpático puede originar contracción y relajación del esfínter en efecto mediado por α-receptores y β-receptores, respectivamente. Por otra parte, la vesícula biliar está sujeta al control por parte de la colecistocinina, neuropéptido presente también en el SNC. Recordemos que esta hormona se halla presente, entre otras localizaciones, en hipotálamo (NPV), córtex y tronco cerebral.

Desde el punto de vista clínico, los pacientes pueden presentar, en su forma más expresiva, dolor abdominal (región subcostal y subxifoidea) y manifestaciones de naúseas y/o vómitos, sudoración, taquicardia o bradicardia y frecuentemente irritabilidad; las molestias suelen ser de evolución crónica, no tienen carácter estacional y se influyen por la ingesta. Una forma sintomática menor consiste en pesadez postprandial, naúseas y/o vómitos biliosos e intolerancia a grasas.

De la misma forma que el estrés puede alterar el funcionamiento del tracto digestivo también puede alterar el del tracto biliar (Figura 15.13). Factores emocionales pueden jugar un papel directo como precipitante de dolor biliar e indirectamente induciendo conductas alimentarias de riesgo de trastornos del tracto biliar. La regurgitación de la bilis por estrés ha sido demostrada en estudios experimentales con ratas (Si, XM et al., 2006).

7. Estrés y pancreatitis crónica

Experimentalmente ha sido investigado el efecto del estrés en el desarrollo de pancreatitis crónica. Así, se analizó el páncreas de cuatro grupos de ratas: I - ratas sometidas únicamente a estrés de inmersión crónica en agua, II - ratas sometidas a estrés de inmersión y aplicación de una inyección intraperitoneal de ceruleína, III - ratas exclusivamente inyectadas con ceruleína y IV - grupo de control. En el grupo II,

el páncreas mostraba, básicamente, congestión vascular y atrofia glandular, con fibrosis moderada o severa, desestructuración de la arquitectura lobular, infiltración de células inflamatorias, cambios grasos, y depósitos de hemosiderina. En el grupo I, de estrés, las alteraciones eran mínimas (ligera fibrosis, depósitos de hemosiderina...) y en el grupo de ceruleína no se evidenció infiltración de células inflamatorias o fibrosis. En base a estos datos, los autores sugieren que el estrés puede jugar algún papel en el desarrollo de la pancreatitis crónica, junto a otros factores, posiblemente mediante alteraciones circulatorias y lesión de los vasos sanguíneos (Takano, S et al., 1992). Otros autores (Miyahara, T et al., 1999) han encontrado, así mismo, alteraciones estructurales en las células B del páncreas únicamente con la aplicación conjunta de estrés y administración intraperitoneal de ceruleína.

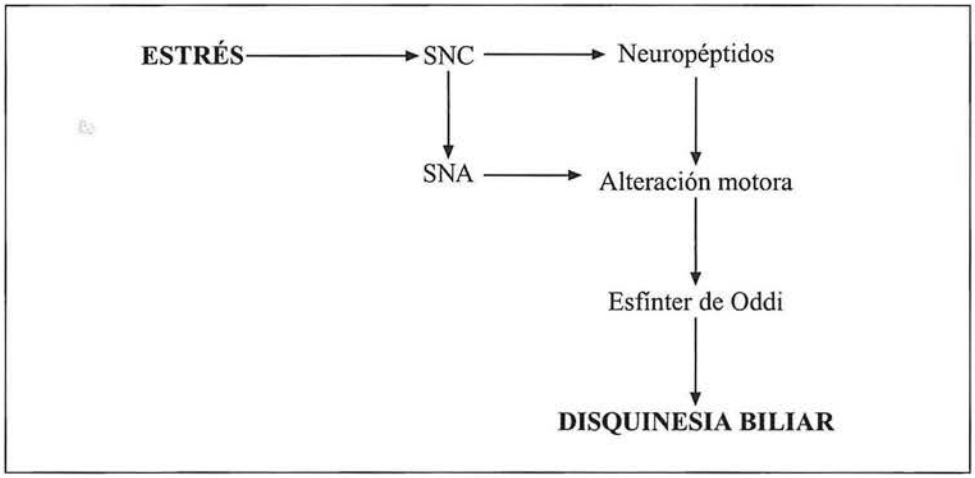


FIGURA 15.13

8. Estrés y enfermedad inflamatoria hepática

Sabemos que el estrés origina cambios fisiológicos en diversos órganos incluyendo el hígado, si bien apenas se conocen los mecanismos hepáticos implicados en la respuesta del organismo al estrés. Salas, M et al. (1980) han descrito alteraciones ultraestructurales hepáticas en ratas dos días después de ser sometidas a ocho tipos de estresores distintos de tipo químico, metabólico, físico y psicológico, consistentes en fragmentación y dilatación endoplásmica, alargamiento de las mitocondrias y aumento del número de vacuolas autofágicas. Kovacs, P et al. (1996) muestran que el estrés de inmovilización induce un incremento de la peroxidación lipídica en diversos órganos como corazón, estómago e hígado. Fernández, G et al. (2000) pusieron de manifiesto en ratones un incremento de la actividad plasmática de alanin-aminotransferasa (ALT o GPT), conocido marcador

de daño hepático que regresó a valores normales al ser liberado el animal, sugiriendo que los mecanismos de reparación fueron inducidos durante la inmovilización; asimismo se puso en evidencia una acumulación de c-fos en el hígado tras 20 minutos de estrés de inmovilización que persistió durante tres horas; el c-fos es, como sabemos, un gen de respuesta inmediata y su acumulación en el hígado podría ser mediada por el estrés oxidativo inducido, asimismo, por la inmovilización. Más recientemente, Ha, HY et al. (2003) han puesto de manifiesto en ratones que el estrés crónico de refrenamiento puede alterar genes importantes para el metabolismo lipídico y el proceso de desintoxicación en el hígado. Investigaciones recientes de Chida, Y et al. (2005) han permitido desarrollar un modelo animal en el que puede medirse el flujo sanguíneo hepático en tiempo real. Usando este modelo, los autores han demostrado que cuando los animales son sometidos a estrés psicológico se produce una considerable reducción del flujo sanguíneo hepático en efecto mediado por receptores CRH centrales. Estos hallazgos suponen un avance importante que permitirá sin duda avanzar en los efectos precisos de los factores emocionales y psicológicos sobre la función hepática.

Estrés y enfermedad hepática

La posible implicación del estrés como cofactor en la severidad y progresión de la enfermedad hepática, en general, y de la inflamación hepática, en particular, ha recibido escasa atención por parte de los investigadores. Sin embargo, pacientes con enfermedad hepática se quejan a menudo del empeoramiento de la enfermedad en situaciones de estrés elevado.

Un estudio de Fukudo, S et al. (1989) con 30 pacientes con hepatopatía alcohólica (catorce con hígado graso y dieciséis con hepatitis crónica) muestra una correlación entre estrés psicosocial y magnitud de la inflamación y de la fibrosis hepática, sugiriendo que el estrés psicosocial pudiera ser un factor agravante de la inflamación y de la fibrosis de un hígado con lesiones previas inducidas por el alcohol. Negano, J et al. (2004) han evaluado en un grupo de 69 pacientes con hepatitis crónica C la posible asociación entre severidad de la hepatitis crónica C y personalidad de tipo 1 de Grossarth-Maticek poniendo de manifiesto una asociación positiva entre ambas y sugiriendo que el estrés psicosocial crónico relacionado con el tipo 1 de personalidad puede influir en el curso de la hepatitis C. *[Los sujetos con personalidad tipo 1 muestran una dependencia conformista respecto a alguna persona u objeto con elevado valor emocional para él (consideran a estos objetos o personas como lo más importante para su bienestar y felicidad), e inhibición para establecer intimidad o proximidad con las personas queridas. La pérdida o ausencia continuada de la persona u objeto se experimenta como un acontecimiento traumático desde el punto de vista emocional, ya que la persona no se desvincula definitivamente de él, pero*

tampoco logra la proximidad/intimidad necesaria. Estas personas reaccionan ante situaciones estresantes con sentimiento de desesperanza, de indefensión y con tendencia a idealizar los objetos emocionales y a reprimir las reacciones emocionales abiertas].

La relación entre estrés y fibrosis hepática ha sido investigada también experimentalmente por Motokata, ME (1996). Dicho autor analizó el hígado *post-morten* de 140 cerdos de guinea sometidos a cuatro tipos de estresores: de tipo cardiorrespiratorio (ejercicio forzado), gastrointestinal (restricción al acceso a la comida a intervalos irregulares), del sistema nervioso central (supresión de sueño) y combinado. En el 44% de los animales estresados se encontró alteración de tipo graso, especialmente en los grupos de estrés de tipo gastrointestinal y combinado, y en el 40% de los animales las alteraciones encontradas fueron de tipo congestivo en especial en el grupo de estrés combinado. Precisamente, en este grupo con hígado congestivo se puso en evidencia una proliferación de fibroblastos 1,7 veces superior respecto de los animales con alteraciones hepáticas exclusivamente de tipo graso. De los tres grupos con un solo factor de estrés, en el de tipo gastrointestinal fue en el que se evidenció mayor proliferación de fibroblastos, mayor depósito de colágeno y mayor potencial para la fibrosis, siendo la fibroblastosis –cambio prefibrótico– estadísticamente significativa. Estos resoltados proporcionan una evidencia preliminar de que el estrés es capaz de inducir procesos patológicos en el hígado que pueden conducir a la fibrosis y, finalmente, a la cirrosis.

Siguiendo a Swain, MG (2000), vamos a analizar los posibles efectos sobre la enfermedad hepática de los dos sistemas fundamentales en el proceso de estrés: el eje HPA y el SNS.

A. Eje HPA y enfermedad hepática inflamatoria.

Lo primero que hay que tener en cuenta es que los pacientes con insuficiencia hepática causada por hepatitis aguda presentan una activación del eje HPA; y, en segundo lugar, en los pacientes con enfermedad hepática crónica existe un aclaramiento retrasado del cortisol con una alteración de la unión del cortisol al plasma.

Sin embargo, no se ha evaluado suficientemente el eje HPA en la enfermedad hepática crónica. Hay que resaltar, a este respecto, que se han documentado niveles elevados de citocinas circulantes en pacientes con enfermedad hepática crónica, que pueden llevar a la desregulación del eje HPA: datos experimentales muestran que la enfermedad hepática crónica de los roedores se acompaña de aumento de

citocinas y alteración de la sensibilidad del eje HPA. Más concretamente, en la colestasis experimental se ha constatado el incremento de TNF-α e IL-6. Por otra parte, en ratas con colestasis hepática crónica existe una disminución del mRNA-CRH hipotalámico y expresión disminuida de CRH. Estos animales con colestasis, cuando son sometidos a estrés psicológico, manifiestan, respecto de controles normales, una defectuosa activación del eje HPA con una liberación de cortisol significativamente atenuada. Estos hallazgos sugieren que la enfermedad hepática crónica puede ser asociada con un retraso de la liberación de glucocorticoides (GC) por estrés. Teóricamente bajos niveles de GC circulantes después del estrés pueden exacerbar la enfermedad inflamatoria crónica si tenemos en cuenta su acción inmunosupresora. (Recordemos que los GC tienen un poderoso efecto antiinflamatorio por acción directa o indirecta sobre la función inmune celular, la expresión de moléculas de adhesión, el reclutamiento de células y la producción de citocinas y mediadores inflamatorios). Según lo expuesto anteriormente, los GC liberados endógenamente pueden actuar directamente sobre la enfermedad inflamatoria hepática.

La inflamación hepática aguda, inducida experimentalmente en ratas por administración de una toxina, da lugar a una activación del eje HPA. La inhibición de los efectos fisiológicos de los GC liberados resulta en un aumento de la respuesta inflamatoria hepática y de la mortalidad, que se mitigan con la administración exógena de GC.

El efecto protector de los GC liberados endógenamente puede estar causado, al menos en parte, por un refuerzo de la síntesis y liberación en el hígado de IL-10, mediado por aquellos, si bien los GC también inhiben la producción de mediadores inflamatorios (IL-1, IL-6, TNF-α, leucotrienos, PGE2 y óxido nítrico) producidos por las células de Kupffer (macrófagos fijos del hígado), directa o indirectamente, inhibiendo la producción de factores de transcripción, como el NF-kappa B y del activador de proteínas AP-1. Algunos autores, no obstante, han cuestionado el concepto de inhibición de producción de citocinas por las células de Kupffer ya que la administración de corticosterona a dosis de "estrés" y "no estrés" en el hígado de la rata aumentó la liberación de IL-6 y TNF-α en el efluente hepático. Es interesante destacar que el estrés psicológico puede inducir IL-6 y TNF-α en el interior del hígado, lo que hace pensar en un potencial eslabón directo entre estrés psicológico e inflamación hepática.

Las células T están involucradas, como es sabido, en la progresión y mantenimiento de la enfermedad hepática crónica y los GC tienen efectos importantes en la funcionalidad de estas células. Recientemente, se atribuye a los GC un papel regulador del patrón de secreción de citocinas por parte de los linfocitos Th consistente en la inhibición de la producción de citocinas Th1: IFN-γ e IL-2 (La

dehidroepiandrosterona que circula en el plasma de forma inactiva y se activa en tejidos como el hígado, inhibe la supresión de la liberación de citocinas Th1 inducida por los GC). Por ello, la activación del eje HPA por estrés podría conducir a un predominio del perfil de citocinas Th2. Este efecto ha sido puesto en evidencia en el bazo de ratones sometidos a un estrés de refrenamiento, pero no se ha podido constatar en el hígado.

Un posible eslabón entre estrés e inflamación hepática puede derivar del hecho de que, en muchos modelos animales de inflamación hepática, endotoxinas han sido implicadas en la inducción de inflamación hepática. Si tenemos en cuenta que el nivel de endotoxinas en la circulación portal depende de la integridad de la barrera intestinal, un aumento de la permeabilidad intestinal conduciría lógicamente a una absorción aumentada de endotoxinas. Datos experimentales con ratas (Meddings, JB et al. 2000) ponen de manifiesto que el estrés psicológico se asocia con un incremento significativo de la permeabilidad intestinal en efecto mediado por los glucocorticoides endógenos. Este hecho hace pensar en un posible eslabón entre estrés e inflamación hepática.

B. Sistema nervioso simpático (SNS) y enfermedad hepática inflamatoria

Algunos hechos nos sirven de introducción para tratar de relacionar el sistema simpático y la enfermedad inflamatoria hepática: 1) Los pacientes con insuficiencia hepática aguda o cirrosis hepática muestran un incremento de las catecolaminas, lo que sugiere que en estos pacientes se encuentra activado el SNS. 2) En ratas, la inflamación hepática aguda inducida por toxinas se acompaña de un incremento de catecolaminas, sobre todo de noradrenalina y este incremento de catecolaminas liberadas en el marco de una inflamación hepática aguda provoca una mayor respuesta inflamatoria hepática y acentúa la necrosis hepatobiliar. 3) La inflamación hepática inducida por tetracloruro de carbono se atenúa por drogas bloqueantes adrenérgicas y se incrementa con la coadministración de catecolaminas al tetracloruro de carbono. 4) El estrés producido por una descarga eléctrica refuerza el daño inducido por el tetracloruro de carbono, en efecto mediado, en parte, por la liberación de catecolaminas.

Estos hechos sugieren que las catecolaminas aumentan la inflamación hepática desconociéndose el mecanismo de actuación, si bien algunos autores lo achacan a las alteraciones hemodinámicas inherentes a las catecolaminas. Sin embargo, determinados argumentos apoyan la teoría de que las catecolaminas actuarían a través del sistema inmune pues, se sabe que las citocinas juegan un papel crucial en el inicio y propagación de la respuesta inflamatoria hepática, especialmente la IL–1, la IL-6 y el TNF-α y que el estrés de inmovilización origina, en roedores, un

aumento de los niveles hepáticos de IL-6, en especial en el interior de los hepatocitos, efecto que puede ser remedado incubando hepatocitos con noradrenalina; es más, la producción de IL-1β aumenta en células no parenquimatosas del hígado, después de la incubación con noradrenalina, y la liberación de TNF-α por las células de Kupffer aumenta cuando son estimuladas con noradrenalina. Así pues, es de esperar que la liberación reforzada de estas citocinas inducida por catecolaminas incremente la respuesta inflamatoria hepática. Por otro lado, las catecolaminas parecen inhibir la liberación de la proteína inhibidora de macrófagos (MIP-1) en los macrófagos tratados *in vitro* con endotoxina. Finalmente la activación del SNS parece poder modular también el perfil de citocinas Th1 y Th2, de forma que la activación simpática modula el balance Th1/Th2 hacia Th2.

Un estudio reciente con ratones, llevado a cabo por de Oben, JA et al. (2003), pone de manifiesto que la inhibición del SNS promueve la acumulación hepática de células ovales, reduciendo el daño producido por dietas carentes de antioxidantes. [*Las células ovales proceden de la activación de células progenitoras ubicadas en el canal de Hering que se produce cuando existe un daño hepático extenso. Estas células tienen capacidad clonogénica (capacidad de proliferación) y bipotencial (capacidad de diferenciación en dos tipos celulares: linaje hepatocitario y epitelial biliar). En el hígado adulto sólo se activaría el compartimento de células ovales cuando la capacidad proliferativa de las células parenquimatosas se hubiera agotado*]. La acumulación incrementada de células ovales se acompañó de menor necrosis hepática y menor esteatosis, así como de inferiores niveles de aminotransferasas plasmáticas y aumento de peso corporal y hepático. Es decir, la actividad simpática relacionada con el estrés parece modular la acumulación de células progenitoras en hígados dañados.

En resumen: los datos expuestos nos aproximan a la posible relación entre estrés e inflamación hepática si bien hasta ahora es un área relativamente inexplorada. Estudios futuros deberán utilizar dosis fisiológicas de glucocorticoides y catecolaminas en estudios tanto *in vivo* como *in vitro,* lo que permitirá avanzar en esta línea de investigación.

B. Síntomas gastrointestinales

La mayoría de los síntomas han sido considerados al hablar de trastornos funcionales del aparato digestivo. Por ello se van a obviar en este apartado, si bien trataremos únicamente las náuseas y/o vómitos más detalladamente debido a que los vómitos psicógenos parecen tener una entidad propia.

Náuseas, arcadas y vómitos

Entre los síntomas que se pueden presentar en las personas con tensión psíquica figuran las náuseas, las arcadas y los vómitos. Asociados a los mismos, sobre todo a los vómitos, figuran otros síntomas como son la hipersalivación, peristaltismo inverso (es decir, presencia de contenido intestinal en el material vomitado), trastornos del ritmo cardíaco (taquicardia, posibilidad de arritmias) y alteración en la motilidad colónica (defecación acompañando al vómito).

Definiciones

- Náuseas: entendemos como tal la sensación del deseo inminente de vómito referido a la altura de la garganta o del epigastrio. Suele preceder o acompañar al vómito. En el estómago se puede constatar una reducción del tono y del peristaltismo gástrico, que incluso puede desaparecer; en el duodeno y yeyuno proximal, por el contrario, el tono aumenta, aunque no siempre, produciéndose reflujo del contenido duodenal al estómago. En la náusea suelen encontrarse síntomas referidos al sistema nervioso parasimpático: palidez cutánea, transpiración aumentada, hipersalivación, incluso a veces un síndrome vaso-vagal que cursa con bradicardia e hipotensión.
- Arcada: son movimientos respiratorios espasmódicos con la glotis cerrada durante los cuales los movimientos inspiratorios de diafragma y pared torácica se oponen a las contracciones espiratorias de la musculatura abdominal. Durante las arcadas la zona pilórica se contrae mientras que la zona gástrica superior se relaja.
- Vómitos: precedidos muchas veces por las arcadas, el contenido gástrico es forzado hacia arriba por la contracción enérgica sostenida de los músculos abdominales, coincidiendo con la elevación y apertura del cardias gástrico y la contracción del píloro. Lógicamente, el resultado, de todo esto es la eliminación por la boca del contenido gástrico.

Centro del vómito

El vómito se produce por la activación de dos zonas del bulbo:

- Centro del vómito: situado en la formación reticular (porción dorsal de la formación reticular lateral), que resulta estimulado por los impulsos procedentes del tracto gastrointestinal (estómago e intestino).

El centro del vómito recibe aferencias: 1) del tubo digestivo; 2) de otras zonas extradigestivas: faringe, corazón, peritoneo, mesenterio y conductos biliares; 3) de centros corticales, lo que explicaría los vómitos en respuesta a olores, sabores o a determinadas escenas; también podría explicar los vómitos psicógenos; y 4) el sistema laberíntico.

Las eferencias del centro del vómito se dirigen a: 1) diafragma (nervios frénicos); 2) músculos del abdomen (nervios raquídeos); 3) estómago y esófago (nervios vagos); y 4 zona quimiorreceptora.

- Zona quimiorreceptora desencadenante, situada en el piso del 4º ventrículo y que precisa, para su acción, de un centro del vómito íntegro e intacto. Esta zona es importante en situaciones como la cinetosis y las náuseas y vómitos asociados a determinadas situaciones clínicas como la insuficiencia renal, cetoacidosis diabética, anestesia general, tratamientos con agentes antineoplásicos, entre otros. Se ha sugerido que la dopamina sería el neurotransmisor de esta zona.

Los dos centros están muy próximos entre sí y también de otros centros que regulan funciones vasomotoras y autónomas.

Los vómitos se hallan presentes en numerosas enfermedades digestivas y extradigestivas, pero vamos a centrarnos en los vómitos que pueden ser provocados por un trastorno emocional y que denominamos vómitos psicógenos.

Vómitos psicógenos

Los vómitos psicógenos presentan diversas características que los distingue de los producidos en otras situaciones orgánicas:

1) Se originan poco después de iniciada la comida o inmediatamente después de terminada. No se producen tardíamente.
2) Se pueden producir sin ser precedidos de náuseas.
3) Pueden ser autoinducidos.
4) Existe un cierto grado de control del vómito, de forma que pueden ser suprimidos o contenidos sin dificultad hasta llegar al lugar adecuado, como el cuarto de baño.
5) Al paciente no le causan, en líneas generales, una preocupación mayor de lo normal.
6) El paciente con este tipo de vómitos no suele tener alterado el apetito.
7) Pueden ceder espontáneamente cuando se resuelve la situación estresante.

Suelen ser más frecuentes en las mujeres, especialmente jóvenes.

Algunos trastornos psiquiátricos, como depresión mayor o trastorno de conversión, se han asociado más frecuentemente con vómitos psicógenos: en el primer caso suelen habitualmente ser postprandiales o tener un carácter irregular; en el segundo tienen con mayor frecuencia un carácter postprandial continuo.

Hay que diferenciar los vómitos psicógenos de otros trastornos psiquiátricos que se asocian a vómitos como son la anorexia nerviosa y la bulimia.

Síndrome de vómitos cíclicos

Es un cuadro caracterizado por episodios súbitos de vómitos y dolor abdominal. Ocurre principalmente en niños y es precipitado por estímulos o estados asociados que inducen la liberación de CRH, siendo, pues, exacerbado por el estrés. A menudo es considerado como un equivalente de la migraña. Diversos estudios (Whiters, GD et al., 1998; Forbes, D et al., 1999) han puesto de manifiesto que estos pacientes tienen una alta incidencia de alteraciones psicológicas (alta internalización, quejas somáticas y ansiedad/depresión) y que los ataques son normalmente precipitados por infecciones intercurrentes y por estrés.

CAPÍTULO 16

SISTEMA DE ESTRÉS E INFLAMACIÓN INMUNE
ENFERMEDADES AUTOINMUNES
INFLAMACIÓN NEUROGÉNICA
ENFERMEDADES ATÓPICAS

Aspectos generales de la inflamación

La inflamación, como sabemos, representa un mecanismo del que dispone nuestro organismo como defensa ante agentes nocivos de naturaleza biológica, química o física.

La reacción inflamatoria inicial puede tener un origen inmunológico o no inmunológico aunque los elementos celulares y la respuesta sean, en ambos casos, similares.

En la inflamación participan numerosas células y moléculas:

1. Elementos celulares: polimorfonucleares (PMN), basófilos, mastocitos, eosinófilos y plaquetas (si se trata de un proceso agudo) y linfocitos y monocitos/ macrófagos (si se trata de un proceso crónico).

2. Moléculas de inflamación: complemento (anafilotoxina - C3a, C4a y C5a; opsoninas - fracción C3b y C3bi; sustancia quimiotáctica - C5, C6 y C7), factor activador de las plaquetas, histamina, sistema de contacto de la coagulación (factor XII), cininas, TNF e interleucinas (IL-1, IL-6, IL-8).

La inflamación inmunomediada es iniciada por la interacción antígeno-anticuerpo o antígeno-linfocitos T con activación de las células inmunes y accesorias.

Localmente tiene lugar vasodilatación, aumento de la permeabilidad vascular, incremento del flujo sanguíneo y de la exudación plasmática, con acumulación leucocitaria a nivel del foco inflamatorio. Las células inflamatorias participantes se encuentran en la zona de la reacción inflamatoria: células endoteliales, mastocitos, fibroblastos tisulares y macrófagos; por la sangre llegan: PMN, eosinófilos, basófilos, monocitos y linfocitos.

En el proceso inflamatorio también hay que contar con la participación de fibras nerviosas:

- Sensoriales aferentes que, además de proyectar señales al SNC, segregan neuropéptidos como sustancia P o somatostatina.
- Fibras simpáticas postganglionares que también segregan sustancias proinflamatorias o antiinflamatorias.

Inflamación y CRH

En los focos inflamatorios, dentro de las células accesorias y exudado inflamatorio se encuentran grandes cantidades de CRH. La estimulación mitógena de los linfocitos T induce la síntesis de CRH. Así mismo, se encuentra CRH en las células blancas circulantes y en el bazo y el timo.

También se ha demostrado la existencia de péptido tipo CRH inmunorreactivo en el asta dorsal de la médula espinal, ganglios de las raíces dorsales y cuerpos ganglionares simpáticos. Esto apoya la idea de que la mayoría del CRH inmunorreactivo en la fase temprana de la inflamación es de origen neural. El CRH tiene efectos pro-inflamatorios tanto *in vitro* como *in vivo*.

La concentración de CRH en los focos inflamatorios es tan alta como la que se encuentra en el sistema porta hipofisario, aun cuando en plasma sea indetectable.

Cuando se administra CRH i.v. a animales o humanos, se produce una vasodilatación periférica que cursa con rubor e hipotensión, efecto que es dosis-dependiente. Se ha señalado que la causa de esto sería la activación de los mastocitos.

Mastocitos

Los mastocitos o células cebadas se localizan de forma preferente en tejido conectivo, en las proximidades de los vasos sanguíneos, nervios y superficies

epiteliales; son especialmente abundantes en el aparato respiratorio, en la piel y en el tracto gastrointestinal. Son células conocidas por estar involucradas en la reacción alérgica y anafiláctica y por ser particularmente activas en los individuos atópicos. La unión a la superficie de las células cebadas de la IgE con el antígeno específico origina la degranulación de las mismas con la subsecuente liberación de gran cantidad de sustancias almacenadas en los gránulos secretorios o sintetizadas de *novo* durante o a continuación de la estimulación

A. Subtipos de células cebadas

Se distinguen dos subtipos de células cebadas:

1. Células cebadas localizadas en el tejido conjuntivo, cuya proliferación y diferenciación depende de los fibroblastos. Se caracterizan por contener proteasa I (serinproteasa), heparina e histamina.

2. Células cebadas localizadas en mucosas, de menor tamaño que las anteriores, y especialmente abundantes a nivel gastrointestinal. Contienen condroitin-sulfato y proteasa II. Son linfocito T dependientes.

Las células cebadas expresan un receptor de alta afinidad para la IgE por lo que son fundamentales, junto a los basófilos, en el desencadenamiento de la hipersensibilidad inmediata.

B. Mediadores de los mastocitos

En el interior de la célula cebada se encuentran numerosos gránulos que contienen, a su vez, mediadores que son liberados tras su estimulación. Como se ha indicado anteriormente, dichos mediadores se encuentran almacenados o son sintetizados de *novo* (Tabla 16.I). No obstante, algunas moléculas son liberadas por las células cebadas sin degranulación, fenómeno conocido como "liberación preferencial", descrito por primera vez para la serotonina; también aminas biógenas, productos del ácido araquidónico y citocinas pueden ser liberados de esta manera. El tipo de molécula liberada puede variar de una persona a otra y de un órgano a otro, dependiendo del estado hormonal y psicológico y del desencadenante específico. Un estudio reciente demuestra que la IL-1 puede estimular las células cebadas para liberar IL-6 de forma selectiva por un mecanismo distinto a la degranulación; de esta manera las células cebadas pueden contribuir a la inflamación donde la importancia de dicha citocina ha sido reconocida (Kandere-Grzybowska, K et al., 2003).

Desde el punto de vista fisiopatológico, podemos agrupar estos mediadores en cuatro grupos: factores angiogénicos, factores de diferenciación y crecimiento, mediadores inflamatorios y neuropéptidos (Theoharides, TC et al., 2004). Los mediadores integrantes de cada uno de estos grupos y sus principales efectos fisiopatológicos son:

TABLA 16.I

Mediadores almacenados o sintetizados de *novo* en las células cebadas

A. Mediadores almacenados:
- aminas biógenas (adrenalina, dopamina, serotonina, histamina), fenilalanina;
- quimiocinas (IL-8, MCP-1, MCP-3, MCP-4...);
- enzimas proteolíticas [triptasa (enzima proteolítica), proteasa quimasa I, serin esterasa (que activa el angiotensinógeno y la angiotensina I), fosfolipasa, cinogenasa, carbopeptidasa A, arylsulfatasa];
- factores de crecimiento (CSF, GH-CSF, FGF?, NGF);
- péptidos (factores quimiotácticos, CRH, endorfinas, SP, VIP, bradicinina, SRIF);
- proteoglicanos (heparina, condroitinsulfato, ac. hialurónico).

B. Mediadores sintetizados de *novo*:
- citocinas (IL-1, 2, 3, 4, 5, 6, 9, 10, 13, 16; IFN-γ, MIF, TNF-α) ;
- productos del ácido araquidónico (leucotrieno B4, PAF, PGD2, leucotrieno C4, NO).

a) Factores angiogénicos: heparina, histamina, FGF-2 (factor de crecimiento de fibroblastos), GM-CSF (factor estimulador de colonias de granulocitos y macrófagos), IL-3, IL-8, PDGF (factor de crecimiento derivado de las plaquetas), TGF-α VEGF (factor de crecimiento endotelial vascular). Los principales efectos fisiopatológicos de estos mediadores son la angiogénesis, la mitogénesis, la neovascularización, la regulación de la perfusión tisular, estabilización del factor de crecimiento nervioso (NGF), el crecimiento tumoral y metástasis.

b) Factores de diferenciación y crecimiento: condroitinsulfato, CSF (factor estimulante de colonias), EGF (factor de crecimiento epidérmico), FGF-2, 5, 7, 10 (factor de crecimiento de fibroblastos), histamina, IL-3, IL-4, IL-8, NGF (factor de crecimiento nervioso), PDGF, SCF (factor de célula madre), TGFβ factor β de crecimiento transformante), VEGF. Estos factores están implicados en: la síntesis de IgE, la expresión de moléculas MHC clase II, la modulación de respuestas de las células T y B, tratamiento y presentación de antígenos a las células T, el crecimiento tumoral y cicatrización de heridas.

c) Mediadores inflamatorios: bradicinina, histamina, IL-1, IL-4, IL-6, IL-8, IL–13, LTB_4 (leucotrieno B_4), PAF, PGD_2 (prostaglandina D_2), serotonina, TNF–α, triptasa. Relacionados con la inmunidad adquirida a patógenos y células accesorias bacterianas que bloquean la secreción de moléculas, reacciones de hipersensibilidad inmediata dependiente de FcεRI (receptor de elevada afinidad de la IgE), iniciación de la inmunidad y de las defensas del huésped, inflamación, migración de leucocitos, activación y proliferación de leucocitos, quimiotaxis de leucocitos, sensibilización de nervios sensoriales, activación de las plaquetas y liberación de serotonina, apoptosis de las células tumorales, daño tisular.

d) Neuropéptidos: ACTH, CRH, urocortina, VIP. Participación en la inflamación, en la modulación de nervios sensoriales y vasodilatación.

La **histamina** es uno de los mediadores más significativos. Sus efectos dependen del órgano o sistema sobre el que actúan:

• A nivel cardiovascular: a) periféricos: vasodilatación de arteriolas, metaarteriolas y esfínter precapilar, lo que conduce a disminución de la resistencia periférica e hipotensión; aumento de la permeabilidad vascular, con extravasación de líquido y proteínas (receptor H_1); b) centrales: aumento de la frecuencia cardíaca, fuerza de contracción (receptor H_2) y disminución de la conducción A-V (receptor H_1).

- A nivel bronquial: contracción del músculo liso bronquial con la consiguiente broncoconstricción (receptor H_1).
- A nivel gastrointestinal: a) aumento de contracción de la fibra lisa intestinal (receptor H_1); b) aumento de la secreción de pepsina y ClH (receptor H_2).
- En la terminación sensitiva, estimulando la misma con síntomas de dolor y picor (receptor H_1).

Estos efectos son mediados, según se ha indicado en cada caso, por receptores específicos. Los receptores H_1 se encuentran situados en la membrana de las células musculares lisas de los vasos, bronquios e intestino; tejido de conducción cardíaco y terminaciones sensitivas. Los receptores H_2 se encuentran situados en la membrana de las células parietales gástricas, en músculo liso vascular, miocardio y nódulo sinusal y en células blancas de la sangre. Los receptores H_3, en tracto gastrointestinal, páncreas y pulmón.

C. Activación de las células cebadas

Existen numerosos factores que desencadenan la activación de las células cebadas:

1. Anafilotoxinas.
2. Químicos (detergentes, aditivos alimentarios...).
3. Medios de contraste usados en radiología.
4. Citocinas (IL-1,2,4; TNF-α).
5. Drogas (anestésicos locales, opioides...).
6. Radicales libres.
7. Factores de crecimiento (NGF, SCF).
8. Hormonas (ACTH, CRH, estradiol, PTH, urocortina).
9. IgE y antígeno.
10. Neuropéptidos (CGRP, MBP, NT, SRIF, SP, VIP).
11. Neurotransmisores (acetilcolina).
12. Físicos (frío, ejercicio...).
13. Radiaciones (electromagnética, UVA).
14. Toxinas (de bacterias, de insectos, de medusas...).
15. Virus (sarampión, parainfluenza...).
16. Estrés emocional.

Relación entre las células cebadas y el sistema nervioso

Se ha informado de una relación anatómica y funcional entre las células cebadas y las neuronas. Estudios con microscopía electrónica han puesto de manifiesto la existencia de células cebadas en las cercanías de células endoteliales y procesos neuronales. Moléculas liberadas de los nervios como SP, NT, NGF, así como los opioides pueden activar las células cebadas y la histamina liberada puede estimular la despolarización neuronal que, a su vez, puede conducir a la activación de las células cebadas. Las células cebadas intracraneales pueden ser estimuladas también por estimulación de los nervios trigémino, simpático o esfenopalatino y por estrés agudo de refrenamiento en ausencia de diátesis alérgica. Algunas moléculas procedentes de las células cebadas pueden tener efectos directos en el cerebro mientras que otras pueden aumentar la permeabilidad de la barrera hematoencefálica (BHE) y permitir la entrada en el cerebro de otras sustancias circulantes. El fracaso de la BHE puede preceder a signos clínicos o radiográficos de la esclerosis múltiple.

Otros estudios de microanatomía han puesto de manifiesto que fibras aferentes vagales penetran en las microvellosidades yeyunales y que algunas de estas fibras nerviosas establecen un íntimo contacto con células cebadas de la mucosa intestinal. Estos hallazgos, pues, proporcionan una base microanatómica de la comunicación directa entre el SNC y las células cebadas de la mucosa gastrointestinal.

Células cebadas y enfermedades inflamatorias

Las células cebadas han sido implicadas en diversas enfermedades inflamatorias con manifestaciones respiratorias, cutáneas, neurológicas, digestivas, urológicas, cardiovasculares y articulares. Datos actuales apoyan la participación de las células cebadas en las siguientes enfermedades inflamatorias (Theoharides, TC & Cochrane, DE., 2004):

1. Asma, por broncoconstricción e inflamación pulmonar.
2. Dermatitis atópica, por vasodilatación cutánea, reclutamiento de células T, inflamación y prurito.
3. Enfermedad cardiovascular, por inflamación coronaria.
4. Prostatitis crónica, por inflamación prostática.
5. Fibromialgia, por inflamación muscular.
6. Síndrome de intestino irritable, por irritación del músculo liso y del plexo mientérico.
7. Cistitis intersticial, por daño en la mucosa de la vejiga e inflamación.
8. Migrañas, por vasodilatación meníngea e inflamación.
9. Esclerosis múltiple, por incremento de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica e inflamación cerebral.
10. Neurofibromatosis, por crecimiento de nervios cutáneos y fibrosis.
11. Osteoartritis, por erosión articular e inflamación.
12. Artritis reumatoide, por inflamación articular y erosión del cartílago.
13. Esclerodermia, por inflamación cutánea y fibrosis.

Estrés psicológico y células cebadas. Participación del CRH

Diversos estudios experimentales han puesto de manifiesto que el estrés psicológico produce activación de las células cebadas. Spanos, C et al. (1997) sometieron a ratas a un estrés de inmovilización, como modelo de estrés emocional, comprobando que se producía la activación de más del 70% de las células cebadas de la vejiga al cabo de 30 minutos; este efecto disminuyó significativamente cuando animales recién nacidos fueron tratados con capsaicina, sugiriendo la participación de neuropéptidos sensoriales como la sustancia P. Otro estudio con ratas ha demostrado que el estrés psicológico activa las células cebadas, con producción de proteasa I; este efecto es CRH dependiente, mediado por un receptor CRHR1, y tiene como resultado la vasodilatación y el aumento de la permeabilidad vascular. Este hecho podría explicar, en primer lugar, el efecto proinflamatorio del CRH y, en segundo lugar, la fisiopatología de algunas afecciones dérmicas que resultan desencadenadas o exacerbadas por el estrés, como son la dermatitis atópica, el eccema, la psoriasis y la urticaria.

En la piel, el CRH y la urocortina son poderosos desencadenantes de la activación de las células cebadas. En este sentido, la urocortina se ha mostrado 10 veces más potente que el CRH y la SP. Esta acción ha sido mimetizada por estrés agudo y puede ser responsable también de la alopecia areata inducida por estrés. Estos hallazgos y la constatación de la presencia de CRH y receptores de CRH en la piel han llevado a considerar a la piel como un equivalente local del sistema HPA. *[Estudios inmunohistoquímicos han demostrado la existencia en la piel humana de CRH, CRH-R1 y POMC en la capa basal de la epidermis y en la unidad pilosebácea; de la misma forma, estudios de RT-PCR han demostrado que la piel expresa genes de CRH, CRH-R1 y POMC. Singh, LK et al. (1999) han estudiado en ratas, mediante microscopía óptica y electrónica, la degranulación de las células cebadas ocasionada por estrés psicológico. Una inmovilización de 30 minutos produjo la degranulación de un 40,7%+/–9,1% de células cebadas cutáneas. El pretratamiento intraperitoneal con un antisuero a CRH en los 60 minutos previos al estrés redujo la degranulación de las células cebadas al 21,0%+/–3,3%. El pretratamiento con antagonistas del receptor NT redujo la degranulación de los mastocitos al 12,5%+/–3%. Animales tratados neonatalmente con capsaicina, para vaciar sus neuronas sensoriales de neuropéptidos como la SP, tuvo como consecuencia que la degranulación de las células cebadas por estrés de inmovilización se redujese al 15% aproximadamente. Estos estudios muestran que la degranulación de las células cebadas por estrés depende no sólo de CRH sino que aparentemente involucra también a la NT y la SP].*

La secreción hipotalámica de CRH, en efecto mediado por la ACTH y corticoides adrenales, tendría un efecto antiinflamatorio. Pero, por el contrario, el CRH secretado en puntos inflamatorios locales, como una articulación artrítica, parece tener un efecto pro-inflamatorio. Así, en diversos procesos inflamatorios autoinmunes como la artritis reumatoide, la tiroiditis de Hashimoto y la colitis ulcerosa se ha encontrado CRH, que actuaría como citocina proinflamatoria. También se ha constatado la existencia en roedores de CRH inmunorreactiva en la uveítis experimental, siéndole asignado un papel inductor inicial de la misma. Se ha sugerido, por tanto, que el CRH juega un doble papel, antitético, en el control de la respuesta inflamatoria: por un lado, un efecto directo pro-inflamatorio del CRH periférico y, por otro, un efecto indirecto antiinflamatorio del CRH central ligado a la liberación de glucocorticoides y catecolaminas.

Enfermedades inflamatorias y estrés

Sabemos que la comunicación entre el SNC y el SI es bidireccional y que factores endocrinos pueden alterar la función inmune de la misma forma que respuestas inmunes pueden alterar respuestas del SNC y endocrinas.

Las respuestas endocrina y del SNC a la inflamación aguda son similares a los cambios asociados a la exposición a un estrés agudo. Durante el estrés inflamatorio las citocinas IL-1, TNF-α e IL-6 estimulan la secreción de CRH y/o AVP como una forma de prevenir una reacción desmesurada de la respuesta inflamatoria. El CRH, regulador mayor del eje HPA y coordinador principal de la respuesta de estrés, suprime el SI indirectamente vía glucocorticoides y/o mecanismo mediado por el sistema simpático. El CRH de localización periférica puede influir, así mismo, de forma directa en el sistema inmune.

Durante la inflamación crónica, como la asociada a artritis experimental inducida por adyuvante, aunque los niveles de corticosterona aumentan, la regulación peptidérgica por el hipotálamo es diferente de la observada durante el estrés agudo. Conforme progresa la enfermedad, tiene lugar en el NPV una reducción paradójica del mRNA-CRH, en tanto que aumenta en el mismo núcleo el mRNA-AVP. Estos datos sugieren que en las células CRH del PVN aumenta la expresión de mRNA-AVP, incrementándose la regulación del sistema HPA por parte del AVP. Adicionalmente, durante la inflamación crónica se altera la función HPA de forma que ante un estrés psicológico, como puede ser el refrenamiento, la función HPA queda amortiguada de forma significativa, mientras que se mantienen las respuestas a desafíos inflamatorios. Según esto, las alteraciones de colocalización peptídica en el PVN pueden ser importantes regulando la progresión de respuestas inflamatorias periféricas. Así mismo, la inflamación tiene efectos en el hipotálamo alterando los sistemas sensibles al estrés. Alteraciones similares a las observadas en el modelo de artritis por adyuvante se han visto en el modelo múrido de LES.

Las citocinas inmunes no sólo participan en la activación de la función inmune, sino que también reclutan sistemas centrales de neurotransmisión, sensibles al estrés, que modulan la respuesta inmune y activan conductas que pueden ser adaptativas durante la inflamación o lesión. Citocinas generadas periféricamente, como la IL-1, actúan a nivel de neuronas hipotalámicas de CRH para activar la contra-regulación pituitaria-adrenal de la inflamación a través del potente efecto antiinflamatorio de los glucocorticoides. El CRH no sólo activa el eje HPA sino que pone en juego también una serie coordinada de respuestas conductuales y fisiológicas. Se ha sugerido que las perturbaciones de este bucle de retroalimentación, a través de varios mecanismos, origina el desarrollo de síndromes inflamatorios, tales como la AR, y síndromes conductuales, como la depresión.

También se ha sugerido que las alteraciones en la regulación del CRH en respuesta a inflamación aguda o crónica, pueden contribuir como factor etiológico de enfermedad psiquiátrica (por ejemplo, afectación neuropsiquiátrica en el LES) y enfermedades relacionadas con el estrés.

La reciente descripción de receptores CRH en zonas periféricas del sistema inmune ha contribuido a aumentar el interés por la relación estrés-inflamación y a abrir nuevos caminos en los mecanismos por los que el estrés puede influir en diversas enfermedades inflamatorias. En animales, concretamente en ratas, se ha demostrado *in vivo* un papel directo del CRH en el proceso inflamatorio y en modelos experimentales de inflamación aséptica. Zhao, J & Karalis, KP. (2002) llevaron a cabo un estudio con ratones para determinar las vías moleculares que median los efectos proinflamatorios del CRH periférico. Para ello utilizaron cultivos de timocitos de hembras adultas de ratón que fueron tratados con CRH para valorar su papel en la activación del NF-kappa B que, como sabemos, es un factor de transcripción que regula la expresión de una variedad de genes proinflamatorios. Los autores demostraron que el CRH induce la activación de NF-kappa B ligado al DNA, una acción tiempo/dosis-dependiente, asociado a la fosforilación y subsecuente degradación de la IκBα. El efecto del CRH fue mediado por PKA y PKC y no resultó inhibido por dexametasona. Los autores consideran que este hallazgo es importante para trastornos inflamatorios como la artritis reumatoide y la enfermedad inflamatoria intestinal reguladas por NF-kappa B y que se asocian con un incremento de la expresión de CRH.

En humanos ha sido estudiado en la artritis reumatoide, colitis ulcerosa y tiroiditis de Hashimoto, como comentamos anteriormente. En los tejidos inflamados se alcanzaron cantidades elevadas de CRH-inmunorreactivo (CRH-IR) de forma similar a la observada en el sistema porta-hipofisario. Asimismo, se ha demostrado la presencia de mRNA-CRH y receptor CRH en células inflamatorias, habiéndose identificado a los mastocitos como un objetivo inmune mayor para el CRH. En los puntos inflamados también parece producirse CRH-IR a partir del sistema nervioso periférico (neuronas simpáticas post-ganglionares y fibras sensoriales tipo C). Que las neuronas simpáticas post-ganglionares puedan producir CRH puede ser de importancia para la activación, inducida por estrés, de diversas enfermedades alérgicas/inmunes como asma y eccema, a través de la degranulación de las células cebadas.

Hipótesis de la inflamación neurogénica

La estimulación de fibras no adrenérgicas no colinérgicas (NANC) forma parte del sistema implicado en la respuesta inflamatoria. La estimulación de estas fibras nerviosas produce una serie de respuestas conocidas como *inflamación neurogénica*. Este término fue acuñado por G. Jancsó en referencia a la respuesta inflamatoria cutánea consecuencia de la estimulación eléctrica directa de los nervios sensoriales o de irritantes químicos como la capsaicina, la formalina, el xyleno o soluciones hipertónicas. Estos estímulos, además de vasodilatación,

producían un incremento de la permeabilidad vascular y no resultaban bloqueados por antagonistas colinérgicos o adrenérgicos. Las primeras observaciones a comienzos del siglo XX pusieron de manifiesto que la activación de la raíz dorsal de los ganglios inducía vasodilatación, sugiriendo que las neuronas de los mismos no sólo llevan información aferente a la médula espinal sino que también tiene una función eferente. A partir de entonces ha ido aumentando la evidencia de que la activación de los nervios sensoriales terminales da lugar a la liberación de sustancias bioactivas. Estas sustancias, a su vez, actúan en células diana como las células cebadas, células inmunes y músculo liso vascular produciendo inflamación que se caracteriza por enrojecimiento, calor (secundario a la vasodilatación), tumefacción (secundaria a la extravasación plasmática) e hipersensibilidad (secundaria a las alteraciones de la excitabilidad de ciertas neuronas sensoriales). Este fenómeno es el que conceptualmente denominamos *inflamación neurogénica*.

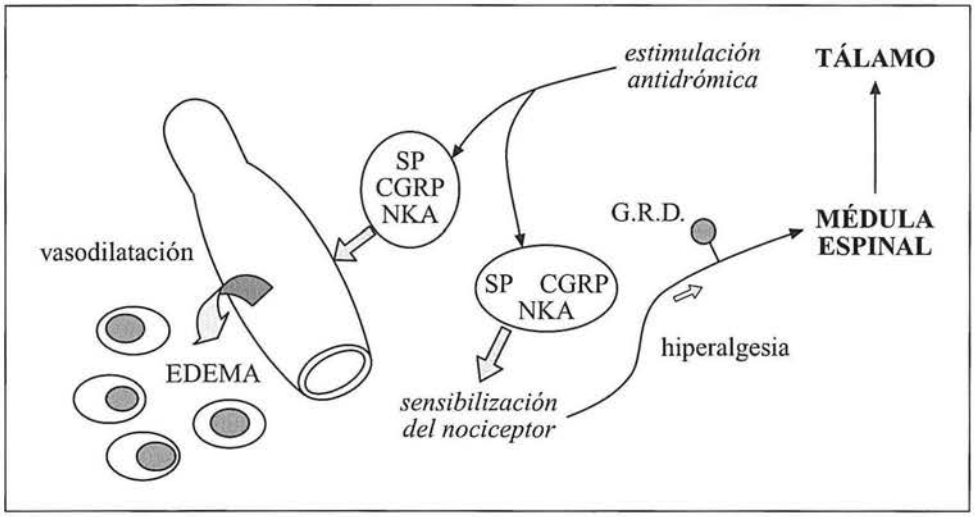


FIGURA 16.1. Inflamación neurogénica. La estimulación antidrómica de las aferencias nociceptivas primarias origina la liberación de neuropéptidos desde los terminales aferentes periféricos primarios. Estos neuropéptidos se unen a receptores periférios y originan vasodilatación, edema e hiperalgesia (triple repuesta de Lewis). SP = sustancia P; CGRP = péptido relacionado con el gen de la calcitonina; NKA = neurocinina A. G.R.D. = ganglio de la raíz dorsal (Modificado de Hudspith, M.J. et al.).

Desde el punto de vista anatómico, los nervios sensoriales que median la inflamación neurogénica son de pequeño diámetro (A δ), mielinizados y desmielinizados (C) y aferentes. Los cuerpos celulares corresponden a las neuronas sensoriales aferentes y a las neuronas simpáticas postganglionares. La inflamación mediada por los nervios sensoriales se ha descrito en la piel, la

conjuntiva, las meninges, las vainas de los nervios periféricos, la pulpa dental, la encía, la lengua, las vías respiratorias altas (mucosa nasal) y bajas, el aparato digestivo (esófago y estómago), la vejiga de la orina y las articulaciones. No se ha observado en el SNC, corazón o músculos.

En la inflamación neurogénica la extravasación plasmática, inducida por estimulación de los nervios sensoriales periféricos, tiene lugar en las vénulas post-capilares de piel y vías aéreas. Este fenómeno se acompaña de aumento del flujo sanguíneo resultado, a su vez, de la dilatación arteriolar. En la piel el fenómeno se traduce por ronchas (manifestación de extravasación) y enrojecimiento (manifestación de vasodilatación). Ambos fenómenos son mediados por neuropéptidos (NPs) liberados por fibras nerviosas sensoriales no mielinizadas sensibles a capsaicína.

Los NPs involucrados en la inflamación neurogénica que son liberados junto a sus peptidasas en los terminales sensoriales, simpáticos y parasimpáticos son: taquicininas, que representan una familia de componentes de secuencia C-terminal (Fen-X-Gli-Leu-Met-NH2) y están localizados en neuronas sensoriales sensibles a la capsaicina. En el ser humano los más representativos son: NK-A, NK-B y la SP que derivan de dos precursores como la pre-protacinina A, que genera NK-A y SP, y la pre-protacinina-B, que genera NK-B. Otros son: CGRP, SOM, secretoneurina (SN), ACh, VIP, N, NPY, NGF, endorfinas y las enzimas involucradas: NEP y ACE. Estos NPs son transportados desde las células de los ganglios de las raíces dorsales por fibras sensoriales de tipo C, no mielinizadas, y fibras Aδ (fibras mielinizadas pequeñas) y liberados por estímulos eléctricos y nocivos. (Los nervios sensoriales terminales no solo transmiten estímulos nociceptivos sino que inducen vasodilatación, aumento de la permeabilidad venular, modificación de la actividad del SI por la relación anatómica de estas fibras con tejidos inmunológicamente activos como el timo, el bazo y ganglios linfáticos, que puede conducir a una activación independiente y a la regulación de las respuestas inmunes locales, tienen efectos tróficos –proliferación de células musculares lisas, fibroblastos y linfocitos– controlan el tono vascular –contracción o relajación del músculo liso vascular– y protegen la mucosa gástrica e intestinal contra factores ulcerógenos. Los NPS transmiten impulsos aferentes al SNC y controlan el microambiente periférico, modulando la proliferación celular, el tono vascular e interactuando con células inmunes y sus productos).

Los principales mediadores de la inflamación neurogénica son la SP y el péptido relacionado con gen de la calcitonina (CGRP) que producen síntomas de inflamación neurogénica interaccionando con las células endoteliales, con las células cebadas, con las células inmunes y con las arteriolas. Otras sustancias como el glutamato y las prostaglandinas son sintetizadas y liberadas de las

neuronas sensoriales de pequeño tamaño. El papel del glutamato en la inflamación neurogénica está por determinar. Las neuronas sensoriales contienen también ciclooxigenasa y son capaces de sintetizar prostaglandinas proinflamatorias.

La sustancia P (SP) es el mediador primario responsable de la extravasación plasmática, actuando a través de un receptor de taquicinina NK-1; la SP y el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CRGP) inducen vasodilatación. Los transmisores del nervio sensorial también causan liberación de histamina de las células cebadas, que contribuye sustancialmente a la extravasación plasmática en la piel si bien este efecto es menor en las vías aéreas. Se sabe que la SP causa aumento de la permeabilidad vascular como consecuencia de la formación focal, transitoria y totalmente reversible de aberturas de entre 0,5 y 1,5 micras de diámetro, aproximadamente, localizados en las uniones intercelulares de las células endoteliales, que pueden verse por microscopía electrónica o tinción con nitrato de plata.

La inflamación neurogénica puede ser inhibida previniendo el estímulo de los nervios sensoriales por: a) inhibición presináptica de la liberación del neuropéptido, por agonistas α_2-adrenoceptores; b) por histamina, vía receptor H_1; c) por serotonina, vía receptor 5-HT_{1B}; d) por péptidos opioides y somatostatina o bloqueando los receptores de neuropéptidos (de CGRP, SP y NKA). También por drogas antiinflamatorias que estabilizan las células endoteliales.

La endopeptidasa neutral (NEP) y la enzima conversora de angiotensina (ACE) producidas por células residentes e inflamatorias inactivan los NPs y controlan la IN.

Recientemente se ha asignado a las neuronas simpáticas post-ganglionares terminales un significativo papel en la inflamación neurogénica. Un modelo importante de inflamación dependiente del simpático es la extravasación plasmática procedente de las vénulas y la atracción de neutrófilos producidos por inyección intraarticular local de un potente mediador inflamatorio, la bradicinina (BK). También se ha descubierto recientemente que la activación de nociceptores aferentes primarios ejerce una potente inhibición del *feedback* de extravasación plasmática dependiente de neuronas simpáticas post-ganglionares terminales.

Según parece el sistema vagal también controla la inflamación neurogénica dependiente del simpático. Así, en un modelo animal, ratas sometidas a vagotomía subdiafragmática (o del tronco celíaco), la potencia de la actividad nociceptiva aferente necesaria para inhibir la extravasación plasmática, dependiente de la inducción simpática por BK, fue cuatro veces superior con respecto al animal intacto.

Para que las neuronas sensoriales puedan ser estimuladas los receptores de las sustancias excitatorias tienen que ser expresadas en las neuronas sensoriales. La activación de estos receptores aumenta la entrada de Ca^{2+} el cual origina la liberación de transmisores y la activación de cinasas como la proteincinasa C (PKC) que fosforilizan canales iónicos y proteínas sinápticas que aumentan la liberación de transmisores. Otras sustancias como las prostaglandinas (PGE2 y PGI2), liberadas en el proceso inflamatorio, la bradicinina y el ATP alteran la sensibilidad de las neuronas sensoriales y contribuyen así a reforzar la inflamación neurogénica. En la vía de transducción que media la sensibilización de neuronas sensoriales interviene el AMPc con activación de la PKA y PKC, las cuales fosforilizan diversas proteínas, entre otras proteínas sinápticas, que contribuyen a la hipersensibilización. Estas cinasas también pueden incrementar la transcripción de genes que pueden aumentar la producción de numerosas proteínas que afectan a la excitabilidad y a la liberación de transmisores.

Posibles repercusiones de la inflamación neurogénica

A) Inflamación neurogénica en las vías aéreas

La inflamación neurogénica de las vías aéreas involucra edema de la mucosa y exudación de proteínas del plasma en el lumen de la vía aérea. Experimentalmente se estudió en ratas el mecanismo de exudación de las proteínas plasmáticas en la luz de las vías aéreas, induciendo inflamación neurogénica por estímulo eléctrico del nervio vago. El estímulo vagal aumentó rápidamente la permeabilidad vascular en la mucosa de la vía aérea y la exudación de proteínas del plasma en el fluido traqueobronquial. Este efecto fue bloqueado por capsaicina. Esto indica que, en la vía aérea, los dos fenómenos indicados son el resultado de la activación de nervios sensoriales capsaicínsensibles y que la reacción no se asocia con la activación de las células cebadas. Los mediadores de la inflamación neurogénica son SP, neurocinina A (NKA) y neurocinina B (NKB), los cuales estimulan la secreción mucosa, aumentan la permeabilidad microvascular y dan lugar a la aparición de un exudado plasmático en la vía aérea. También inducen quimiotaxis de los neutrófilos al sistema circulatorio de la vía aérea y estimulan la secreción de citocinas inflamatorias, como la IL-6, a través de activación de monocitos y degranulación de eosinófilos. De igual forma estas neurocininas, por sí mismas, aumentan el tono broncomotor. (Ver aspectos concretos de inflamación neurogénica y asma).

B) Inflamación neurogénica en la piel

La interacción entre los nervios periféricos y el sistema inmune es mediado por diferentes tipos de fibras nerviosas cutáneas que liberan neuromediadores que

activan receptores específicos en células diana de la piel como son los queratinacitos, células cebadas, células de Langherans, células endoteliales microvasculares, fibroblastos y células inmunes. Estas interacciones influyen en aspectos fisiológicos y fisiopatológicos cutáneos como el desarrollo, crecimiento y diferenciación celular, en la inmunidad, en la vasorregulación, en el reclutamiento leucocitario, en el prurito y en la cicatrización de heridas (Steinhoff, M et al., 2003).

En el órgano cutáneo, el CGRP, vía receptor CGRP-1, es el principal transmisor neurogénico de dilatación arteriolar, mientras que la SP y la NKA (vía receptor NK-1), son mediadores del aumento de permeabilidad venular.

Muchos mediadores inflamatorios e inmunes como IL-1, óxido nítrico, prostanoides, bradicinina, histamina y serotonina pueden estimular fibras nerviosas peptidérgicas aferentes o reforzar su excitabilidad.

Ya se ha indicado que, en la piel, la inflamación neurogénica se manifiesta por ronchas y enrojecimiento.

C) Inflamación neurogénica a nivel articular

En la artritis, nervios aferentes nociceptivos y eferentes peptidérgicos están sensibilizados y de esta manera son fácilmente estimulados por estímulos mecánicos y químicos. Esto conduce a un aumento o perturbación de la liberación de neuropéptidos de los nervios terminales; esta liberación local (en el lugar de la estimulación), extensa (campos receptivos adicionales) y remota (reflejos espinales cruzados) conduce a una alteración de la homeóstasis de los tejidos e inflamación neurogénica. En la artritis se han descubierto niveles elevados de neuropéptidos en el líquido sinovial, en tanto que el tejido sinovial carecía de fibras nerviosas. Se ha supuesto que ciclos de destrucción de fibras nerviosas y degeneración siguen a los ciclos inflamatorios articulares. También existe evidencia de que el sistema nervioso periférico a través de neuropéptidos puede contribuir a la inflamación neurogénica.

Inflamación neurogénica y estrés

Como ha sido señalado con anterioridad, estudios experimentales con ratas han puesto de manifiesto que el estrés psicológico agudo que supone la inmovilización, produce la degranulación de las células cebadas cutáneas, efecto que disminuye: a) con la administración previa de antisuero a CRH; b) con el pretratamiento de los animales con un antagonista del receptor de la neurotensina (NT) y c) tratando a

ratas recién nacidas con capsaicina para deplecionar los depósitos de las neuronas sensoriales de neuropéptidos como la sustancia P (SP). Este estudio, por tanto, pone de manifiesto que la activación de las células cebadas por el estrés puede involucrar no sólo al CRH sino a diversos neuropéptidos como la NT y la SP (Singh, LK et al., 1999).

En respuesta al estrés psicológico o a ciertos estresores físicos puede tener lugar un proceso inflamatorio por liberación de neuropéptidos, sobre todo de SP u otros mediadores inflamatorios, de las neuronas sensoriales y por la activación de las células cebadas u otras células inflamatorias. La respuesta sistémica de estrés por activación del sistema nervioso periférico, el eje HPA y el sistema renina-angiotensina, con la liberación de hormonas de estrés junto a las citocinas inducidas por el estrés, puedan dar inicio a una respuesta de fase aguda, con la inducción de proteínas de fase aguda, que son mediadores esenciales de la inflamación. La NA del SNC puede también inducir una respuesta de fase aguda por activación de macrófagos y liberación de citocinas. El aumento de lípidos por el estrés también puede ser un factor en la activación del macrófago, al igual que el lipopolisacárido que induce citocinas en las células hepáticas de Kupffer subsecuente a una absorción aumentada en el aparato digestivo durante el estrés psicológico. A su vez, citocinas promovidas por el estrés o por una respuesta inflamatoria pueden utilizar vías somatosensoriales de señalización hacia el cerebro. En definitiva, el estrés psicológico es capaz de producir una respuesta inflamatoria similar a la producida por una lesión tisular o la invasión por microorganismos (Black, PH. 2002).

Enfermedades autoinmunes (EAI)

Las afecciones autoinmunes son el resultado de la combinación de varios factores predisponentes que incluyen las relaciones entre determinantes antigénicos o epítopos del agente desencadenante (por ejemplo, virus) y epítopos de histocompatibilidad (por ejemplo, HLA), el estado del sistema de respuesta de estrés incluyendo el eje HPA y el SNS, así como el eje HPG que incluye las hormonas gonadales como los estrógenos, que refuerzan la respuesta inmune, y los andrógenos y progesterona que son supresores naturales de la misma (*Epítopo es la porción específica de un antígeno macromolecular al cual se une un anticuerpo. En el caso de un antígeno proteico, un epítopo es la porción de un péptido que se une a una molécula del MHC para ser reconocida por el TCR. Es sinónimo de determinante. Cada antígeno puede tener varios determinantes antigénicos o epítopos, es decir, zonas concretas del mismo que estimulan la producción de anticuerpos específicos*).

Enfermedades autoinmunes como la artritis reumatoide (AR), el lupus eritematoso (LED), la esclerosis sistémica y el síndrome de Sjögren son enfermedades inflamatorias crónicas con un mecanismo patogénico neuroendocrino muy similar. Sin embargo, no se conoce claramente cómo actúan estas variables entre sí y cómo influyen en el proceso de la enfermedad. No obstante, diversas investigaciones demuestran claramente relaciones o eslabones entre el sistema de estrés y alteraciones de la actividad de la enfermedad con las consecuencias asociadas (por ejemplo, dolor, incapacidad) en la enfermedades autoinmunes. En particular, el sistema de respuesta de estrés que es fundamental en estas condiciones puede activarse por dos rangos de estresores, físicos y psicológicos.

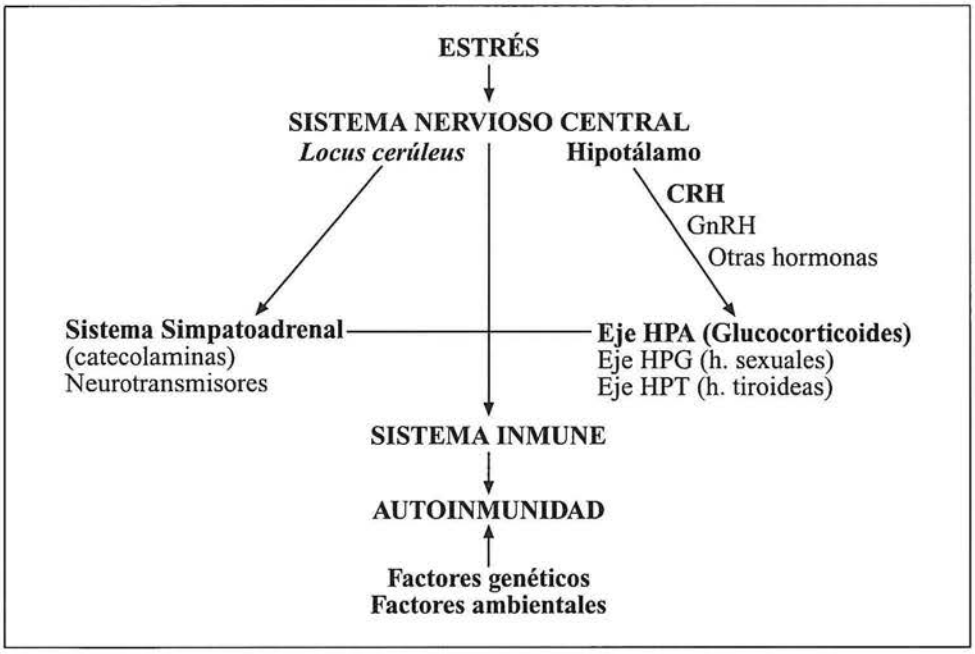


FIGURA 16.2. Estrés y autoinmunidad. Relaciones entre los sistemas neural, endocrino e inmune.

Diversas investigaciones han demostrado claramente que en la AR están alterados los ejes HPA y HPG, componentes mayores del sistema de estrés. Por ejemplo, los niveles de cortisol son a menudo relativamente bajos si tenemos en cuenta que se trata de un estado inflamatorio y, asimismo, se han encontrado niveles bajos de andrógenos adrenales y gonadales en mujeres premenopáusicas.

El sistema inmune tiene una relación directa con el sistema de estrés y es influido profundamente por los efectores de la respuesta de estrés. Y la respuesta de

estrés se asocia con la activación de varios sistemas neuroendocrinos que incluye los ejes HPA y HPG y el SNS. El eje HPA proporciona una interfase esencial entre los ambientes interno y externo y esto le permite al individuo adaptarse a los diferentes estímulos nocivos tanto de carácter físico como de carácter psíquico.

Respecto a las hormonas sexuales parecen jugar un importante papel como moduladores del inicio/perpetuación de las enfermedades autoinmunes. Ya hemos indicado que las hormonas esteroides están implicadas en la respuesta inmune de forma que los estrógenos realzan, por lo menos, la inmunidad humoral y los andrógenos, progesterona y glucocorticoides son inmunosupresores naturales. En el líquido sinovial, los niveles de estrógenos proinflamatorios en relación con los andrógenos están significativamente elevados en pacientes con AR de ambos sexos respecto de controles sanos, lo que probablemente se debe al incremento local de actividad enzimática de la aromatasa (La aromatasa es una enzima que convierte los andrógenos en estrógenos). En la AR y en el LED se ha descrito un aumento de actividad de la aromatasa tisular, de la proporción estrógenos/andrógenos en orina y líquido sinovial en la AR y en orina y suero en el LED, y de la hidroxiestrona (metabolito estrogénico) en el suero y líquido sinovial de pacientes con AR (Cutolo, M., 2004). Asimismo, en los últimos 20 años numerosos estudios han evidenciado una disminución de los niveles séricos de DHEAS (sulfato de dehidroepiandrosterona), testosterona y progesterona, tanto en hombres como en mujeres afectados de AR y de LED. Esto sugiere una conversión metabólica periférica acelerada de precursores de andrógenos a estrógenos (17-β estradiol). La disminución de andrógenos y el incremento de estrógenos en el líquido sinovial de pacientes de ambos sexos con AR podría deberse a la acción de la IL-1, de la IL-6 y del TNF-α (que están incrementados en la sinovitis de la AR) que pueden estimular notablemente la actividad de la aromatasa. Investigaciones de Cutolo y su equipo muestran que el 17-β estradiol aumenta de forma clara la expresión de marcadores de crecimiento celular y de proliferación mientras que la testosterona induce un aumento de los marcadores que indican daño del ADN y apoptosis y que el papel de los estrógenos realzando la respuesta inmune/inflamatoria se ejerce a través de la activación del complejo NF-kappa B.

En definitiva, el incremento local de estrógenos puede activar la proliferación de células sinoviales, incluyendo a macrófagos y fibroblastos. Diversas situaciones fisiológicas, patológicas y terapéuticas, incluyendo el ciclo menstrual, el embarazo, el período postparto, la menopausia, el estrés crónico, entre otros, pueden cambiar el entorno de hormonas sexuales y/o la conversión periférica.

En líneas generales, las enfermedades autoinmunes resultan de la interacción de factores endógenos o genéticos y exógenos o ambientales.

I. Factores endógenos

Entre los factores endógenos tenemos:

1. Moléculas del sistema MHC

Recordemos que el sistema complejo Mayor de Histocompatibilidad está definido por un conjunto de genes que se encuentran localizados en el brazo corto del cromosoma 6 y que codifican proteínas polimórficas, localizadas en la membrana, que muestran una amplia distribución en los tejidos. Estas proteínas son las moléculas HLA de las que existen dos formas: HLA-I y HLA-II: 1) las primeras son codificadas por genes con tres *loci* diferentes: HLA-A, HLA-B y HLA-C. Las moléculas HLA clase I se encuentran en todas las células nucleadas. El polimorfismo de estas proteínas permite que exista diversidad en la capacidad de presentar péptidos que previamente han sido procesados en la célula. La función de estos péptidos es presentar antígenos al sistema inmune, en concreto a las células T citotóxicas tipo CD8 de forma que una vez ha tenido lugar el reconocimiento, el linfocito T citotóxico mata a la célula que lleva el correspondiente antígeno como puede ser un antígeno viral; 2) las segundas son codificadas por genes que se agrupan en los *loci* HLA-DR, DP y DQ; se expresan en linfocitos T activados, linfocitos B, macrófagos y células presentadoras de antígenos. Su función es presentar fragmento antigénico a células T tipo CD4 colaboradoras.

Enfermedades relacionadas con el sistema HLA

Existen una serie de enfermedades relacionadas con el sistema HLA entre las que se incluyen:

A. Con marcadores de clase I:

- Espondilitis anquilosante
- Síndrome de Reiter
- Artritis psoriásica
- Enfermedad intestinal inflamatoria con espondilitis

B. Con marcadores de clase II:

- Artritis reumatoide
- Artritis crónica juvenil poliarticular y artritis crónica juvenil pauciarticular
- Dermatomiositis juvenil
- Lupus eritematoso diseminado o sistémico
- Síndrome de Sjogrën

2. Receptores de linfocitos T

Relativo a diferencias en los segmentos génicos variables del TCR.

3. Inmunoglobulinas

Variaciones en el número o estructura de los genes que codifican la región variable de las inmunoglobulinas.

4. Déficit hereditarios de algunos componentes del complemento

5. El sexo

Afectan principalmente a mujeres en edad reproductiva.

II. Factores ambientales

Entre los factores ambientales hay que considerar:

1. Infecciones víricas

2. Determinados fármacos, como hidralazina, procainamida, etc.

3. Sustancias tóxicas

De uso industrial como benceno, toluenos, cloruro de vinilo, entre otras.

4. El estrés

El estrés puede constituir, asimismo, un factor de influencia en la susceptibilidad a las enfermedades autoinmunes: a) a través de cambios en el sistema inmune (los glucocorticoides y las catecolaminas, productos finales del sistema de estrés y la histamina, producto de la activación de las células cebadas, pueden suprimir selectivamente la inmunidad celular y favorecer la respuesta inmune humoral), o b) induciendo la producción de proteínas de estrés. Dichas proteínas actuarían por un mecanismo de mimetismo molecular según el cual a través de un alto grado de similitud entre diversas moléculas podría existir una respuesta inmune a proteínas del organismo por su semejanza con otros antígenos exógenos, por ejemplo bacterianos.

Proteínas de estrés o del choque térmico

Las proteínas de estrés (también denominadas "proteínas HSP", siglas del inglés *heat shock proteins*; el nombre de proteínas de choque térmico obedece al hecho de que se detectan ante estímulos de calor) son proteínas producidas por todas las células, tanto eucariotas como procariotas. Estudios *in vivo* e *in vitro* han puesto de manifiesto que diversos estresores aumentan transitoriamente la producción de estas proteínas con la finalidad de proteger a las células que sufren agresiones dañinas. Horas después de estresores medioambientales, infecciones y estresores fisiológicos (calor, cambios hemodinámicos, daño oxidativo, etc.) aumentan los niveles de HSP.

No se conocen los mecanismos por los que las HSP protegen a las células. Su expresión puede ser modulada por cambios en el pH intracelular, el AMPc, iones como Ca^{2+} y Na^{+}, inositol-trifosfato, proteincinasas y proteinfosfatasas. Las proteínas HSP son importantes en la respuesta celular al estrés y en funciones celulares homeostáticas como síntesis y transporte de proteínas a través de la membrana. Aumentan los conocimientos que implican a las proteínas HSP en el proceso inflamatorio. Se ha sugerido que proteínas de estrés pueden: a) participar en el control de la expresión del gen de diversas citocinas; b) realzar la presentación del antígeno a los linfocitos T; y c) constituir, en la superficie de la células, un importante objetivo de células citotóxicas. Estudios de Chen, W et al. (1999) ponen de manifiesto que la proteína HSP60 humana es un antígeno reconocido por células del sistema inmune, como los macrófagos. En ratones y humanos, el macrófago responde al contacto con HSP60 humana exógena con una rápida liberación de TNF-α (en ratones origina, también, óxido nítrico). Esta respuesta del macrófago es dosis dependiente y es, tanto desde el punto de vista cinético como cuantitativo, similar al estímulo con LPS. También se ha constatado que la HSP60 humana induce la expresión del gen de las interleucinas IL-15 y que, en su actividad pro-inflamatoria, tiene un efecto sinérgico con el IFN-γ.

En la patogénesis de algunas enfermedades autoinmunes, como la EM, han sido involucradas proteínas HSP. En tejidos normales y células diversas del SNC, como neuronas, oligodendrocitos y astrocitos, pueden expresarse proteínas de estrés. Su presencia puede proteger a la célula de estresores como hipoxia, anoxia y excesiva estimulación excitatoria. En estados tóxico-metabólicos agudos y en enfermedades degenerativas e inflamatorias crónicas aumenta la expresión de HSP, lo que puede conducir a una respuesta inmune; esto ocurre con mayor frecuencia y en mayor grado en personas de EM, sobre todo en los comienzos de la enfermedad. Asimismo, algunas proteínas de la mielina tienen una secuencia homóloga con determinadas HSP, como la proteína CNP de la mielina y un péptido de HSP65 de micobacterias. (Estos datos apoyarían la hipótesis de que la respuesta inmune al

HSP de un agente infeccioso podría originar una respuesta inmune cruzada reactiva a la mielina del SNC o una respuesta endógena a HSP expresada en el SNC, resultando en desmielinización). Algunos estudios experimentales realizados con ratas han puesto de manifiesto niveles incrementados de HSP70-mRNA en la aorta, en la corteza cerebral y estómago, por estrés psicológico, lo que ha sugerido que estas proteínas juegan un papel citoprotector destacado en órganos vulnerables al estrés.

Manifestaciones clínicas y clasificación de las EAI

Desde el punto de vista clínico, las enfermedades autoinmunes pueden tener una sintomatología poco significativa o por el contrario cursar con graves alteraciones que incluso pueden poner en peligro la vida del paciente. En la mayoría de estas enfermedades se pueden observar una serie de manifestaciones clínicas que incluyen: a) artritis; b) serositis; c) fenómeno de Raynaud; d) miositis; e) enfermedad pulmonar intersticial.

Las enfermedades autoinmunes se pueden dividir en dos grandes grupos según sean o no órgano-específicas:

1) No órgano-específicas:

- LED
- Artritis reumatoide
- Esclerodermia
- Polimiositis
- Conectivopatía mixta
- Síndrome de Sjögren

2) Órgano-específicas:

- Diabetes mellitus tipo I
- Gastritis autoinmune con o sin anemia perniciosa
- Enfermedad de Addison
- Tiroiditis autoinmune: Tiroiditis de Hashimoto
  Mixedema primario
- Enfermedad de Graves-Bassedow
- Pénfigo
- Penfigoide
- Esclerosis múltiple

Las características básicas generales de uno y otro tipo de trastorno son las siguientes:

- Enfermedades autoinmunes órgano-específicas:

  – el antígeno se localiza en un órgano determinado;
  – dicho antígeno representa el objetivo para el ataque inmunológico;
  – existe superposición entre anticuerpos y enfermedades organoespecíficas; por ejemplo, en pacientes con anemia perniciosa, que tienen autoinmunidad gástrica, aparecen con gran frecuencia anticuerpos antitiroideos.

- Enfermedades autoinmunes no órgano-específicas:

  – el antígeno está diseminado por todo el organismo;
  – los complejos inmunes formados con los antígenos se depositan sistemáticamente, y con preferencia, en riñones, articulaciones y piel;
  – existe superposición con otros anticuerpos y enfermedades no órgano-específicas.

Eje HPA y autoinmunidad

La activación del eje HPA ha sido caracterizada en la artritis inducida en ratas por adyuvante, modelo de estrés inflamatorio crónico. En diversos modelos de enfermedad inmunomediada, como el LES, EAE, síndrome de mialgia eosinofílica y en la leishmaniasis se ha señalado una alteración en el mecanismo de control hipotalámico en el cual el CRH ya no constituye el factor más importante de la liberación de ACTH. En la inflamación crónica asociada con la artritis por adyuvante, la regulación peptidérgica del hipotálamo es diferente de la vista durante la inflamación aguda, la cual a su vez es similar a la que ocurre durante el estrés agudo, de forma que a medida que progresa la enfermedad tiene lugar una paradójica reducción del mRNA-CRH en el NPV, mientras que se incrementa el mRNA-AVP. Actualmente existen evidencias que indican que el AVP se constituye como el mayor estimulador del eje HPA. Estos datos sugieren que la alteración de colocalización peptidérgica en el NPV puede ser importante para regular la progresión de la respuesta inflamatoria periférica y que la inflamación tiene efectos sobre el hipotálamo alterando los sistemas sensibles al estrés.

La rata con inflamación de la pata posterior, asociada con el desarrollo de artritis inducida por adyuvante, es incapaz de ensamblar una respuesta a estresores agudos como el refrenamiento, una solución salina hipertónica o la aplicación de un ruido. Por el contrario, sí puede ante un desafío inmune agudo. Según estos datos,

existiría una activación diferenciada del eje HPA por un estrés agudo (por ejemplo, psicológico) o un estímulo inmune agudo. Esto, probablemente, refleja una respuesta acomodada o adaptable en el desarrollo de la inflamación crónica.

Finalmente, se ha demostrado experimentalmente cómo algunos sistemas de neurotransmisión central pueden influir en la severidad de la inflamación periférica, como es el caso del sistema serotoninérgico en que la depleción de serotonina en el momento del episodio inflamatorio reduce la severidad de la inflamación.

Hormonas de estrés y autoinmunidad

Diversas enfermedades autoinmunes se caracterizan por una alteración del balance de linfocitos Th1 *versus* Th2 y de IL-12/TNF-α *versus* IL-10. En enfermedades como la artritis reumatoide (AR), la esclerosis múltiple (EM), la diabetes tipo I, la enfermedad tiroidea autoinmune y la enfermedad de Crohn, el balance se inclina hacia Th1 y un exceso de producción de IL-12 y TNF-α, mientras que la actividad de Th2 y la producción de IL-10 son deficientes. Esto parece constituir un factor crítico que determina la proliferación y diferenciación de Th1 y las respuestas celulares inmunes autorreactivas relacionadas con Th1 en estos trastornos. Por el contrario, lupus eritematoso diseminado (LED) se asocia con un cambio a Th2 y una excesiva producción de IL-10 mientras que la producción de IL-12 y de TNF-α parece ser deficiente. Teniendo en cuenta que las hormonas de estrés propician el cambio hacia Th2 (Figura 16.3) se puede postular que un sistema de estrés hipoactivo puede facilitar o sostener el cambio al fenotipo Th1 en la AR o en la EM y viceversa, es decir, la hiperactividad del sistema de estrés puede intensificar el cambio a Th2 e incidir o facilitar la exacerbación del LED. Diversos estudios animales y ciertas observaciones clínicas dan soporte a esta hipótesis.

Actividad del eje HPA y del SNS en la AR y en la EM

Recientes estudios sugieren que una producción inadecuada de cortisol está involucrada en el inicio y/o progreso de la AR. La mayoría de los pacientes con AR tienen niveles de cortisol plasmático no proporcionados dentro de un contexto de inflamación crónica, severa y caracterizada por el aumento de la producción de THF-α, IL-1 e IL-6. Como estas citocinas son poderosas estimulantes del eje HPA y de la producción de cortisol, sería lógico esperar un incremento significativo del cortisol en la AR. Los datos disponibles sugieren que la respuesta del eje HPA está atenuada en estos pacientes. No se ha establecido si esta anormalidad es primaria o secundaria.

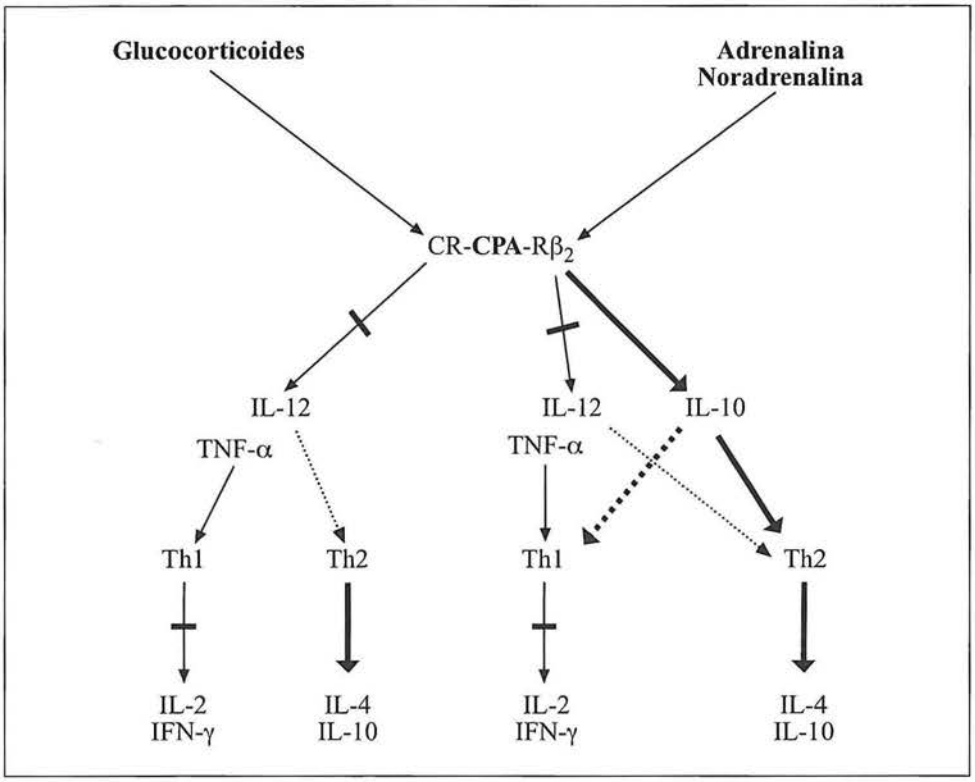


FIGURA 16.3. Efectos de las hormonas de estrés sobre la producción de citocinas pro- y antiinflamatorias según Elenkov, IJ & Chrousos, GP (2002). CPA = célula presentadora de antígeno. GR = receptor de GC. $R\beta_2$ = receptor α_2-adrenérgico. Los GC no afectan la producción de IL-1 por los monocitos/macrófagos pero regulan al alza la producción de IL-10 y de IL-4 por las células Th2. Las catecolaminas regulan al alza la producción de IL-10 por los manocitos/macrófagos, pero no afectan directamente a las células Th2. Sin embargo, pueden potenciar indirectamente la producción de citocinas por las células Th2 porque suprimen el efecto inhibidor de la IL-12 sobre dichas células. Línea continua = estimulación; línea discontinua = inhibición.

Diversos estudios llevados a cabo con pacientes de AR sugieren una alteración del SNS. Geenen, R et al. (1996) investigaron la sensibilidad del sistema nervioso autónomo (SNA) en 21 pacientes (diecisiete del sexo femenino) de diagnóstico reciente mediante la aplicación de cuatro tareas (proyección de una película, ejercicio físico suave, test de discriminación cognitiva y una prueba de *Stroop* palabra-color) que inducen respuestas divergentes por parte del sistema autónomo. De las cuatro pruebas, las dos últimas, es decir, las pruebas de *Stroop* y la de discriminación cognitiva indujeron una disminución de la respuesta autonómica.

Miller, LE et al. (2000) han mostrado que los pacientes con AR presentan a largo plazo una significativa disminución de fibras nerviosas simpáticas en el tejido sinovial relacionada con el grado de inflamación. Así, la disminución de fibras simpáticas en la enfermedad crónica puede conducir a una falta de acoplamiento de la inflamación local con el *input* antiinflamatorio del SNS. Es interesante destacar que en el tejido sinovial de la AR predominan las fibras sensoriales primarias, positivas para SP, respecto a las fibras simpáticas (proporción aproximada 10:1). Ya que la SP tiene un potente efecto inflamatorio a través de la liberación de histamina y de TNF-α y de IL-2, dicha preponderancia puede conducir a un estado proinflamatorio y desfavorable, favoreciendo el proceso inflamatorio de la AR.

Por otra parte, Lombardi, MS et al. (1999) han demostrado una disminución de la actividad de la cinasa del receptor acoplado a la proteína G (GRK) en los linfocitos de la AR, en particular de los subtipos GRK2 y GRK6. Los receptores β_2-adrenérgicos y los receptores de quimiocinas pertenecen a la familia de receptores acoplados a la proteína G. La fosforilación y desensibilización de estos receptores lo efectúan cinasas del receptor acoplado a la proteína G. La GRKs es responsable de una pérdida rápida de la sensibilidad del receptor a pesar de la continua presencia del agonista, proceso conocido como desensibilización homóloga. La disminución de actividad de GRK2 en la AR parece ser mediada por citocinas como la IL-6 y el IFN-γ. Citocinas proinflamatorias locales o la hipoactividad del SNS pueden, por consiguiente, mediar los cambios de acoplamiento de los β-ARs y las proteínas G observado en los pacientes con AR. [*El receptor β adrenérgico está sometido a una estrecha regulación, siendo la desensibilización homóloga, la mejor caracterizada. Cuando el receptor β es sometido a estímulos repetidos por un agonista la respuesta del mismo va decreciendo, probablemente en un intento de compensar la sobreestimulación. Este proceso de sensibilización homóloga es un proceso complejo en el que se produce la fosforilación del receptor β por una cinasa específica del receptor β adrenérgico (β-ARK) que es de localización intraplasmática, y que se trasloca a la membrana citoplasmática tras un incremento de los niveles de AMPc inducido por la unión del agonista. Posteriormente, el receptor se disocia de la proteína G (desacoplamiento) de manera que es incapaz de responder a más estímulos. El receptor fosforilado es secuestrado de la superficie celular a un compartimiento intracelular (internalización), donde es defosforilado por fosfatasas. Posteriormente, el receptor puede ser reciclado a la superficie para acoplarse de nuevo a la proteína G. Si la exposición al agonista es prolongada, el receptor es degradado por proteasas cuando está internalizado, fenómeno conocido por "down-regulation" o regulación a la baja; la recuperación del mismo requiere la síntesis de nuevos receptores, que tiene lugar en el plazo de varias horas].*

Respecto a la EM, varias líneas de evidencias indican que la interfase inmuno-simpática es defectuosa en esta enfermedad y en un modelo experimental de

encefalomielitis alérgica experimental (EAE). Así, en la EM progresiva la respuesta simpática cutánea está disminuida y los linfocitos que expresan receptores β-adrenérgicos están aumentados. La densidad de dichos receptores en las células T CD8+ se encuentra también aumentada en la EM respecto de controles sanos y de edad similar. Asimismo, en la fase preclínica de la EAE el volumen de noradrenalina en el bazo está disminuido junto con un incremento de la densidad de receptores β-adrenérgicos en los esplenocitos. El factor causal o determinante de la regulación al alza de estos receptores adrenérgicos puede ser un defectuoso o hipoactivo SNC.

Actividad de las enfermedades autoinmunes, embarazo y postparto

Algunas enfermedades autoinmunes, como la AR y la EM, remiten a menudo durante el embarazo, en particular en el primer trimestre; sin embargo, durante el período postparto pueden desencadenarse o exacerbarse.

El riesgo de un nuevo acceso de AR durante el embarazo, respecto a la situación de no embarazo, se ha cifrado aproximadamente en un 70%. Por el contrario, el riesgo de desarrollar AR está marcadamente incrementado en el período postparto, en particular durante el primer trimestre. De igual forma, en mujeres con EM el índice de recaídas disminuye durante el embarazo, en particular en el tercer trimestre, y aumenta durante los tres primeros meses del postparto, retornando al índice preembarazo. En aparente contraste, enfermedades caracterizadas predominantemente por daño mediado por anticuerpos, como en el LED y la glomerulonefritis mediada por complejos inmunes, tienden a desarrollar o exacerbarse con el embarazo.

En el embarazo normal se observa una disminución de la producción de IL-2 y de IFN-γ por células mononucleares de sangre periférica estimuladas por mitógenos y antígenos y un incremento de producción de IL-4 e IL-10. En el tercer trimestre los niveles de IL-2 y de IFN-γ son más bajos y, en cambio, la de IL-4 e IL–10 son más elevados.

La placenta de las embarazadas a término expresa altos niveles de IL-10, encontrándose en la mayoría de las embarazadas a término en líquido amniótico a mayores concentraciones que en el segundo trimestre. Recientemente se ha encontrado que durante el tercer trimestre del embarazo, la producción *in vitro* de IL–12 y de TNF-α por los monocitos fue superior (el triple y un 40 %, respectivamente) a los niveles encontrados en el postparto.

Estos hallazgos sugieren que la producción de las citocinas pro-inflamatorias tipo Th1 y la inmunidad celular están suprimidas y que hay un cambio a Th2 durante el embarazo normal, en particular en el tercer trimestre.

También se sabe que el tercer trimestre del embarazo y el postparto temprano se asocian con cambios abruptos de diversas hormonas: durante el tercer trimestre de embarazo, el cortisol urinario y la excreción de noradrenalina (NA) así como los niveles séricos de 1,25-dihidroxivitamina D3 son aproximadamente 2-3 veces mayores que los valores postparto junto con una marcada elevación sérica de la concentración de estradiol y progesterona. Estos datos son consistentes con la hipótesis de que el aumento de cortisol, NA, estrógenos, progesterona y vitamina D3 en el tercer trimestre del embarazo podrían orquestar la mejoría de enfermedades autoinmunes como la AR y la EM a través de la supresión de la producción de citocinas proinflamatorias (IL-2, IFN-γ y TNF-α) y potenciar la de las citocinas antiinflamatorias (IL-4 e IL-10). De forma recíproca, este particular control hormonal del balance citocinas pro-/antiinflamatorias puede contribuir a los síntomas del LED observados en el embarazo. En el postparto, el estado hormonal cambia bruscamente. El déficit de hormonas que inhiben las citocinas proinflamatorias y la inmunidad mediada por células podría permitir la exacerbación de enfermedades autoinmunes, como la AR y la EM.

Rasgos psicológicos y autoinmunidad

Basándose en estudios realizados con mujeres afectadas de enfermedades autoinmunes no órgano-específicas, como LED, escleroderma, polimiositis, S. de Sjögren, vasculitis..., se ha informado que las pacientes con enfermedad autoinmune son frágiles desde el punto de vista psicológico. En un estudio con mujeres se encontraron, en este sentido, algunas diferencias respecto al grupo control, consistentes en tendencia a la contradicción, auto-depreciación, exceso de conformidad y bondad excesiva. Estas características, probablemente en relación con el padecimiento de una enfermedad crónica, hacen a estas personas, a su vez, más vulnerables al estrés.

Enfermedades atópicas y estrés

Una persona es atópica y por ello propensa a padecer enfermedades alérgicas cuando presenta una predisposición genética a desarrollar respuestas de hipersensibilidad ante alérgenos que, en individuos sin dicha predisposición genética, son inocuos. La atopia, pues, puede considerarse como una predisposición genética y medioambientalmente determinada que se expresa clínicamente por rinitis alérgica,

asma bronquial alérgico, anafilaxia, dermatitis atópica y urticaria/ angioedema que son patologías reguladas a través de fenómenos inmunes en que intervienen muchas células (células cebadas, linfocitos T y eosinófilos) y citocinas, quiciocinas y neuropéptidos asociados.

El mecanismo implicado en la reacción alérgica involucra a la IgE específica y no específica del alérgeno, cuya producción está incrementada, y la degranulación de las células cebadas y basófilos en efecto mediado por receptores de membrana para dicha IgE.

Diversos tipos celulares como basófilos, eosinófilos, linfocitos T, células endoteliales, plaquetas y neutrófilos intervienen en el proceso inflamatorio que origina la producción de IgE y, por tanto, una reacción alérgica. La clásica reacción de hipersensibilidad inmediata corresponde a la reacción de tipo I caracterizada por su desencadenamiento dentro de los quince minutos posteriores a la interacción entre un antígeno y anticuerpos IgE preformados y unidos en la superficie del mastocito o basófilo.

El desarrollo de una reacción alérgica se produce en varias etapas. En primer lugar, tiene lugar la sensibilización al alérgeno, que se internaliza, es procesado a péptido y presentado por células presentadoras de antígenos con MHC II a linfocitos Th2 capaces de reconocer específicamente el complejo formado por la molécula MHC II y el péptido. A continuación se produce la activación de los linfocitos B reactivos al alérgeno, la diferenciación del linfocito B y el cambio de clase para la síntesis de IgE, fenómeno en el que tienen un protagonismo dos citocinas, la IL-4 y la IL-13. Una vez sensibilizado, el linfocito B produce IgE que se fija a la superficie de las células cebadas y basófilos a través de receptores de alta afinidad (FcεPI)La exposición posterior al alérgeno conduce a la unión del mismo a la IgE específica soluble o fijada en la membrana de las células que expresan receptores FcεPI, lo que conduce a la agregación de los receptores y a la transducción de señales intracelulares que da lugar a la degranulación de las células cebadas y basófilos, con la consiguiente liberación de diversos mediadores químicos, y a la síntesis de citocinas y mediadores de reacciones inflamatorias, responsables de las manifestaciones sintomáticas de la reacción alérgica.

Impacto del estrés en el desarrollo y expresión de la atopia

Como se ha indicado anteriormente, la hipersensibilidad biológica a los estímulos medioambientales es un rasgo esencial de la atopia que predispone a diversos trastornos clínicos.

Existen evidencias de que el estrés psicológico es un factor de riesgo incrementado de atopia y se piensa que este riesgo es mediado a través de los efectos del estrés sobre la neuroinmunorregulación que, a su vez, regula la respuesta de hipersensibilidad.

Mecanismos implicados en la relación estrés-atopia

Los mecanismos que relacionan estrés psicosocial, personalidad y emoción con la enfermedad atópica están todavía por dilucidar. Hormonas y neuropéptidos liberados en la circulación cuando los individuos experimentan estrés se cree que están involucrados en la regulación de los procesos inflamatorios neurogénicos e inmune-mediados. La desregulación de los mecanismos homeostáticos normales, neural, endocrino e inmunológico, pueden ocurrir en el estrés crónico y conducir a un hiperarousal crónico o hipersensibilidad que pueden impactar en la expresión de la enfermedad.

Así pues, en la relación entre estrés y atopia pueden estar implicados diversos mecanismos como el sistema inmune y el endocrino y otros que han sido más recientemente considerados como son el estrés oxidativo, la resistencia a los GC, la interacción nervio-célula cebada, la disbiosis intestinal y, finalmente, la interacción ambiental con genes que se fundamenta en los conocimientos de genes que pueden ser relevantes para la respuesta de estrés y sendas ligadas específicamente a la atopia.

A. Estrés psicológico y sistema endocrino

Los estresores psicológicos se asocian con la activación del SAM y del eje HPA. Las respuestas emocionales negativas perturban la regulación de estos dos sistemas; es decir, ante el estrés, los sistemas fisiológicos pueden operar a niveles más altos o más bajos que durante la homeostasis normal. La perturbación del equilibrio de estos dos sistemas es lo relevante para la enfermedad. Las respuestas defensivas biológica, inmune, metabólica y neural, importantes para la respuesta al estrés a corto plazo, pueden producir daño a largo plazo si no remite o finaliza eventualmente. La acomodación al estrés tiene un coste potencialmente perjudicial para el organismo que se ha denominado *carga alostática*. Esto se traduce por un cambio en el ritmo circadiano del cortisol, como se ha encontrado en las personas bajo estrés crónico.

En la dermatitis atópica, existen evidencias de una atenuada capacidad de respuesta del eje HPA al estrés psicosocial, puesta de manifiesto por una atenuada

respuesta del cortisol, que puede incrementar la susceptibilidad a la inflamación crónica y que puede ser una posible explicación para el incremento de los síntomas atópicos inducidos por estrés; también se ha mostrado que esta respuesta del eje HPA al estrés concurre con una respuesta aumentada del sistema SAM, puesta de manifiesto por los niveles incrementados de catecolaminas (Buske-Kirschbaum, A et al., 2002). Sin embargo, un estudio posterior con recién nacidos dirigido por Buske-Kirschbaum, A (2004), diseñado para evaluar si la disminución de la sensibilidad del eje HPA es un rasgo relacionado con la disposición atópica en lugar de ser la consecuencia de un proceso inflamatorio crónico, ha puesto de manifiesto que cuando recién nacidos con padres atópicos recibían un pinchazo en el talón para extraer sangre (estímulo estresante que se sabe estimula el eje HPA en los recién nacidos) aumentaban significativamente los niveles de cortisol en saliva; la determinación de IgE total en la sangre del cordón correlacionó con los niveles elevados de cortisol. Es decir, neonatos con herencia atópica positiva y elevados niveles de IgE en el cordón mostraron un significativo incremento de la respuesta del cortisol al estrés del pinchazo en el talón respecto de neonatos sin historia atópica y con niveles normales de IgE. Es más, los niveles de IgE en el cordón mostraron una significativa correlación con los niveles basales de cortisol y la respuesta del cortisol al estresor. Los autores sugieren que la disposición atópica en neonatos está asociada con una alterada capacidad de respuesta del eje HPA al estrés que puede incrementar la vulnerabilidad para desarrollar posteriormente manifestaciones de atopia. Este mismo grupo encontró un incremento de eosinófilos y de la expresión de IgE en respuesta al estrés en pacientes con dermatitis atópica (Buske-Kirschbaum, A et al., 2002). Recientes datos aportados por estudios con animales sugieren que el estrés maternal prenatal prolongado se asocia en el recién nacido con una respuesta aumentada y sostenida del cortisol al estrés que podría afectar al sistema inmune en vías de desarrollo, sobre todo a la diferenciación de células Th1/Th2, y promover un aumento de la susceptibilidad a enfermedades atópicas en individuos genéticamente predispuestos (von Hertzen, LC et al., 2002).

Mientras que la capacidad de activar un aumento del cortisol, en respuesta a algunos estímulos en la vida temprana, puede ser adaptativa, la exposición prolongada al estrés puede cambiar la respuesta del cortisol si la examinamos en una fase del desarrollo posterior. El estrés crónico puede inducir un estado de hiposensibilización del eje HPA que atenúa la secreción de cortisol y que puede conducir a un aumento de la secreción de citocinas inflamatorias, típicamente contrarreguladas por el cortisol. Un estado de hiposensibilidad del eje HPA inducido por estrés se ha demostrado en algunos participantes en la investigación de los trastornos inflamatorios crónicos (Buske-Kirschbaum, A et al, 1997). Wamboldt, MZ et al. (2003) han encontrado una atenuada respuesta del cortisol en adolescentes con una reactividad positiva a test cutáneos e historia clínica de rinitis

alérgica, dermatitis atópica y asma bronquial en comparación con aquellos que solo tenían positividad al test cutáneo o individuos no atópicos.

El CRH, el ACTH y el AVP tienen también efectos sistémicos inmunopotenciadores y proinflamatorios. Theoharides, TC et al. (1998) han mostrado que el estrés psicológico agudo (inmovilización en ratas) conduce a la degranulación de las células cebadas cutáneas en efecto inhibido por un antagonista del CRH administrado previamente al estrés. Los mediadores de las células cebadas son responsables de muchos de los síntomas de la alergia nasal y manifestaciones de la dermatitis atópica.

B. Estrés y función inmune

Se piensa que la inflamación atópica puede ser orquestada por linfocitos T activados y citocinas producidas por ellos. El fenotipo de células Th2 y sus citocinas promueven la producción de IgE con el subsecuente reclutamiento de células inflamatorias que pueden iniciar o potenciar la inflamación alérgica. Para la mayoría de los niños alérgicos o asmáticos la polarización de un sistema inmune a un fenotipo atópico ocurre probablemente durante los primeros años de la niñez (Yabuhara, A et al, 1997).

Un estudio de Wright, RJ et al. (2002) pone en evidencia que el estrés de los padres se asoció con ataques subsecuentes de jadeos en niños entre el nacimiento y el primer año de edad en efecto que fue independiente del consumo de tabaco por la madre y del amamantamiento, del peso al nacer o de infecciones de vías respiratorias bajas, sugiriendo un mecanismo más directo que podría actuar entre el estrés y el jadeo. Se ha especulado con la posibilidad de que la activación de hormonas por el estrés en los primeros meses de la vida puede influir en el predominio de células Th2 quizás a través de la influencia directa de dichas hormonas en la producción de citocinas, que se piensa modulan la diferenciación. Wright, RJ et al. (2004) examinaron la relación entre cuidadores estresados y marcadores de respuesta inmune en niños pequeños incluyendo la IgE, la respuesta proliferativa de los linfocitos a mitógenos y alérgenos específicos y la subsecuente expresión de citocinas (IFN-γ, TNF-α, IL-10 e IL-13) en la misma cohorte de nacimientos cuando los niños tenían entre 2-3 años de edad. El estrés alto de los cuidadores en los seis primeros meses después del nacimiento se asoció con una respuesta proliferativa alérgeno-específica mayor, con mayores niveles de IgE total y con una producción aumentada de TNF-α y disminuida de IFN-γ. Para los individuos con asma el estrés psicológico puede potenciar la inflamación de la vía aérea inducida por antígenos y contribuir a la exacerbación y severidad de la enfermedad. Liu, LY et al. (2002) informan de una relación directa entre estrés

elevado y aumento de los eosinófilos en el esputo de pacientes con asma moderada ante un desafío antigénico, lo que podría incrementar la severidad de la inflamación de las vías aéreas. Höglund, CO et al (2006) estudiaron los cambios en la regulación inmune en respuesta al estrés de los exámenes en 19 sujetos sanos y en 22 atópicos de los que 16 padecían asma. Los resultados mostraron que tanto en los atópicos como en los no atópicos tuvieron lugar algunos cambios inmunes comunes en respuesta al estrés, como la disminución de citocinas (IFN-gamma, IL-2, IL-3 e IL-4) tras estimulación con PHA/PMA (PHA = fotohemaglutinina; PMA = forbol miristato acetato) y el incremento en el número de células T reguladoras en sangre periférica. Sin embargo, únicamente en los atópicos tuvo lugar una disminución de la relación Th1/Th2 y una disminución del número de células NK en respuesta al estrés. Estos hallazgos sugieren que algunos mecanismos patogénicos involucrados en los atópicos pueden verse afectados con mayor intensidad que otros bajo situaciones de estrés.

C. Estrés psicológico y estrés oxidativo

El estrés oxidativo puede constituir otro mecanismo potencial de relación entre el estrés, la atopia y el asma. Existen evidencias de que el estrés psicológico aumenta el daño oxidativo (Adachi, S et al., 1993; Kosugi, H et al., 1994; Tomei, LD et al., 1990). Irie, M et al. (2000) utilizaron el condicionamiento clásico para ilustrar el papel del estrés psicológico en el daño oxidativo, poniendo de manifiesto que en ratas tratadas con un oxidante (nitrilotriacetato férrico) asociado a un estímulo visceral no condicionado (solución de sacarina), aumenta el 8-OHGd con la administración de la solución de sacarina respecto de animales no condicionados. También hay evidencias que apoyan la idea de que el estrés psicológico modifica la respuesta del huésped a las toxinas oxidativas inflamatorias (Moller, P et al., 1996; Capel, ID, 1980; Capel, ID et al., 1983; Chen, D et al., 2000). Estudios con un modelo de autoinmunidad en ratas apoyan la influencia del desequilibrio oxidativo/antioxidativo en el cambio hacia un fenotipo Th2 (WU, Z et al., 2004).

La exposición a determinados contaminantes ambientales, como la polución atmosférica y el humo de tabaco, puede interactuar recíprocamente con el estrés a través de esta vía. Se ha sugerido que la capacidad de la polución atmosférica para generar especies reactivas de oxígeno puede explicar su papel en el asma y otras enfermedades respiratorias (Prahalad, AK et al., 2001; Ghio, AJ et al., 2000; Donaldson, K et al., 2000). Partículas en suspensión de diámetro inferior a 10 micras (PM10) son responsables de la producción y descarga de citocinas inflamatorias por el epitelio del tracto respiratorio así como de la activación del NF-kappa B; estas propiedades son mediadas por la producción de especies ROS (Baeza-Squiban A et al. 1999). Elevados niveles de biomarcadores ligados con el

estrés oxidativo se han encontrado en fumadores respecto de no fumadores (Lodovici, M 2000). También en niños expuestos al humo del tabaco medioambiental se han encontrado niveles elevados de 8-OHGd.

D. Estrés y resistencia a los glucocorticoides (GC)

Una hipótesis alternativa para unir estrés, funciones neuroendocrina e inmune y expresión de enfermedad inflamatoria es la del modelo de resistencia a los GC. (Miller, GE et al., 2002).

Se sabe que los pacientes asmáticos tienen una respuesta inconstante a la terapia con GC (Lee, TH et al., 1996). Aunque la mayoría responden con prontitud a los GC inhalados, un subconjunto de pacientes son difícilmente controlados con dosis altas de corticosterona.

Un estudio con ratones macho llevado a cabo por Stark, JL et al. (2001) pone de manifiesto que un estrés psicosocial (ruptura social) induce en los macrófagos del bazo resistencia a los GC, lo que podría conducir a una inflamación incontrolable.

Los mecanismos celulares y moleculares de la resistencia a los GC subyacentes al asma y otras enfermedades inflamatorias se ha repasado recientemente (Leung, DY & Bloom, JW., 2003): la mayoría de los pacientes asmáticos resistentes o insensibles a los GC tienen una forma adquirida de resistencia a los esteroides inducida por inflamación crónica o activación inmune. Algunos estudios han mostrado que la exposición al alérgeno disminuye la afinidad de unión del receptor de GC de los linfocitos de los pacientes atópicos con asma y la sensibilidad de los esteroides en efecto mediado por IL-2 e IL-4 (Nimmagadda, SR et al., 1997).

Se ha propuesto que el estrés psicológico crónico a través de la prolongada activación del eje HPA y del SAM puede producir una regulación a la baja de la expresión o de la función de los receptores de GC que conduciría a la resistencia a los mismos. (Miller, GE et al., 2002).

E. Interacción nervio-célula cebada

La interacción entre las fibras nerviosas y las células cebadas ha abierto nuevas vías de investigación en la relación entre estrés y asma (ver apartado "inflamación neurogénica"). Moléculas liberadas de los nervios como SP, NT, NGF, así como los opioides pueden activar las células cebadas que, mediante la liberación de diversos mediadores como histamina, PAF, leucotrieno B4, prostaglandinas, etc.,

dan lugar a broncoconstricción, secreción de moco y aumento de permeabilidad vascular. Asimismo, las taquicininas producidas por nervios NANC influyen en la contracción del músculo liso de la vía aérea. En estudios experimentales las taquicininas, sobre todo la SP, se han relacionado con la inflamación neurogénica (Weinstock, JV., 2003) y con la regulación de las vías hormonales del estrés (Jessop, DS., 2000), habiendo sido implicada, asimismo, en el asma (Ichinose, M et al., 1996; Tomaki, M et al., 1995) y en trastornos neurogénicos cutáneos (Singh, LK et al., 1999). Datos recientes de un estudio efectuado con un modelo animal (ratón) de inflamación de la vía aérea exacerbada por estrés sugieren que la hiperreactividad de la vía aérea inducida por estrés y el refuerzo de la inflamación alérgica es mediado por las taquicininas (Joachim, RA et al., 2004).

Aunque inicialmente se pensaba que el estrechamiento de la vía aérea es responsabilidad del SN simpático, actualmente se piensa que las fases iniciales del estrechamiento es el resultado principalmente de la inflamación. Sin embargo, también existen evidencias que sugieren que neuronas colinérgicas inhiben la inflamación aguda a través de la activación del nervio vago que incluye la inhibición de los macrófagos y la secreción de TNF-α (Tracey, KJ., 2002), lo que viene a complicar nuestra comprensión y plantea la necesidad de ampliar las investigaciones en el contexto de la atopia.

F. Estrés y disbiosis

Disbiosis es una disfunción del intestino que causa alteraciones de la salud y contribuye de forma importante al desarrollo de procesos degenerativos y del sistema inmune. La causa más frecuente de disbiosis es el desequilibrio cuantitativo entre los microorganismos componentes de la flora microbiana normal, obviamente en ausencia de infección intestinal, que también es una disbiosis pero en este caso por patógenos.

El estudio de la flora intestinal ha estado clásicamente dirigida al aislamiento e identificación de la flora patógena (Salmonella, Shigella, E. coli patógenos, etc.) y los componentes de la flora saprofita se excluían de dicho estudio y se incluían en el informe como "flora normal" sin identificar ni cuantificar individualmente.

Para que la función digestiva se desarrolle con normalidad es imprescindible que los diferentes géneros de la flora saprofita normal (lactobacilos, bifidobacterias, enterococos, clostridios, etc.) se encuentren en una determinada proporción entre ellos, es decir, en un determinado equilibrio, ya que cada uno de ellos tiene alguna función más o menos específica a realizar y tanto un déficit de alguno como el exceso de otros puede dificultar el normal funcionamiento del sistema digestivo.

Un desequilibrio cuantitativo entre los microorganismos integrantes de la flora saprofita normal puede dar lugar a disfunciones intestinales, que pueden afectar a la digestión de los alimentos, su absorción y el equilibrio del sistema inmunitario intestinal que cuantitativamente es el más importante de nuestro organismo. La disbiosis intestinal puede estar asociada a procesos como: malas digestiones, flatulencia, estreñimiento, ligera diarrea, síndrome de intestino irritable, enfermedad inflamatoria intestinal y también puede estar relacionada con procesos no directamente intestinales y más ligados al sistema inflamatorio- inmunitario, tales como eczema atópico, reumatismo autoinmune, fibromialgia, entre otras. La disbiosis puede producir un aumento de la permeabilidad intestinal y ser también la causa de intolerancias alimentarias.

Recientemente ha aumentado el interés por la integridad de la microflora saprofita normal del tracto gastrointestinal en la vida temprana y en relación con los trastornos atópicos.

Estudios epidemiológicos y clínicos sugieren que microbios no patógenos, como el lactobacillus en el intestino, juegan un papel en la maduración del sistema inmune hacia un fenotipo no atópico (Kalliomaki, M y Isolauri, E., 2002). Actualmente se considera que la alteración de la integridad de la microflora saprofita normal del tracto gastrointestinal, disbiosis, es un factor que contribuye a la enfermedad atópica, entre otras (Hawrelack, JA & Myers, SP., 2004). Determinados factores como los antibióticos, el estrés psicológico y físico y algunos componentes de la dieta pueden contribuir a la disbiosis intestinal. Los resultados de estudios prospectivos de modificación de la flora intestinal en el nacimiento son prometedores para la prevención primaria de la atopia en el futuro (Bjorksten, B., 2004; Kalliomaki, M et al., 2001; Lodinova-Zadnikova, R et al., 2003).

Algunos estudios han mostrado que el estrés psicológico y físico puede romper el equilibrio normal de la microflora intestinal que puede conducir posteriormente a enfermedad. Mailey, MT & Coe, CL (1999) han mostrado que la separación de crías de sus madres se asociaba con una significativa reducción de la flora intestinal protectora, en particular del *Lactobacillus*. El mismo grupo demostró que esta influencia puede empezar incluso antes del nacimiento. Bailey, MT et al. (2004) han documentado una alteración de la microflora intestinal en recién nacidos y crías de monos cuando sus madres son expuestas a un sobresalto acústico, paradigma de estrés durante el embarazo.

Por otra parte, diversas evidencias sugieren que cambios dinámicos en la población de las bacterias entéricas puede ser modulada por el estrés psicológico. El estrés origina un aumento de la adherencia bacteriana y la disminución de *Lactobacillus* en la luz intestinal (Hart, A & Kamm, MA 2002).

Estos datos hacen pensar en otra vía a través de la cual el estrés puede influir en el riesgo de atopia.

G. Genética

Los factores genéticos pueden modificar el riesgo del estrés psicológico a través de mecanismos que pueden impactar en el asma bronquial alérgico, como los que influyen en el desarrollo inmune y en la inflamación de la vía aérea a edad temprana, los genes reguladores de los corticoides y del sistema adrenérgico, los genes de biotransformación y los genes de citocinas.

Genes expresados en el pulmón involucrados en los efectos del estrés oxidativo, específicamente de la glutatión-S-transferasa (GST), han sido significativamente relacionados, desde el punto de vista funcional y clínico, con el riesgo de hipersensibilidad de la vía aérea y de atopia en el adulto. Gilliland, FD et al. (2004) han encontrado que variantes específicas de la glutatión-S-transferasa P1 están asociadas con un aumento de histamina y de IgE a los oxidantes de la polución atmosférica y a los alérgenos *in vivo. [Las glutatión-S-transferasas pertenecen a una familia de enzimas muy importantes para la desintoxicación celular, eliminando xenobióticos o sustancias nocivas para las células. Como resultado de diversas reacciones de oxidación muchos xenobióticos son transformados en intermediarios de naturaleza electrofílica muy reactivos que atacan rápidamente a moléculas nucleofílicas en las células, proteínas y ácidos nucleicos. Estas sustancias de naturaleza electrofílica también pueden proceder de procesos endógenos como la respiración o inflamación que producen especies reactivas de oxígeno (ROS). Para sobrevivir los seres vivos necesitamos protegernos de estos compuestos electrofílicos. Existen varios sistemas de detoxificación que participan en la protección, uno de los más eficientes en la eliminación de electrófilos es el del Glutatión reducido (GSH) y glutatión transferasa (GSTs). El glutatión es un tripéptido nucleofílico que sirve como diana para los compuestos electrofílicos evitando el ataque y daño de éstos a las macromoléculas celulares (ADN, proteínas, lípidos). El papel de las enzimas catalíticas (GSTs) es facilitar la reacción por unión con el GSH].*

La genética materna relacionada con los genes del estrés oxidativo puede influir en el riesgo atópico del niño en el útero (Child, F et al., 2003). Por otra parte se sabe que la respuesta inmune fetal es influida prenatalmente (Devereux, G et al., 2001) y que las células mononucleares del cordón umbilical se sensibilizan a los pólenes estacionales (Piccini, MP et al., 1993; VanDuren-Schmidt, K et al., 1997).

Las variantes del gen del receptor de los GC pueden contribuir a las variaciones interindividuales de la actividad del eje HPA y a la sensibilidad a los GC en respuesta al estrés (Wust, S et al., 2004; Yamada, H et al., 2003).

El polimorfismo del TNF-α se ha relacionado con los niveles incrementados de la proteína C reactiva, un conocido marcador de inflamación (Jeanmonod, P et al., 2004).

CAPÍTULO 17

ESTRÉS Y PATOLOGÍA RESPIRATORIA

Consideraciones fisiológicas

El aparato respiratorio tiene como función básica mantener en los tejidos concentraciones adecuadas de oxígeno, anhídrido carbónico e hidrogeniones.

Regulación de la respiración

Para cumplir su finalidad, el aparato respiratorio es regulado mediante tres sistemas:

1. El sistema nervioso: del tronco cerebral y por reflejos periféricos;
2. El anhídrido carbónico e hidrogeniones;
3. El sistema quimiorreceptor periférico (dependiente del oxígeno).

Además, dispone de un sistema de control de la fuerza de contracción muscular.

1. Sistema neurógeno

El sistema neurógeno regula la ventilación alveolar para mantener una adecuada presión parcial de oxígeno y anhídrido carbónico, para lo que dispone de un centro respiratorio situado en el tronco cerebral. Además, a través de reflejos periféricos se impide que los pulmones experimenten hiperinsuflación.

A) Centro respiratorio

Situado en bulbo y protuberancia está constituido por tres agrupaciones de neuronas situadas bilateralmente, que son:

1. Grupo respiratorio dorsal, situado en el núcleo del tracto solitario (NTS) cuyo estímulo produce, principalmente, inspiración. Este núcleo, como sabemos, constituye el destino de las terminaciones sensitivas de los nervios vago y glosofaríngeo, que transmiten al mismo información procedente de los quiciorreceptores periféricos, de los barorreceptores y otros receptores pulmonares.

El ritmo respiratorio básico se genera en este grupo por un mecanismo oscilante de emisión de señales inspiratorias repetitivas que se transmiten fundamentalmente al diafragma; la señal que en un principio es débil aumenta progresivamente durante dos segundos, cesa tres segundos y vuelve a empezar de nuevo con una cadencia similar.

2. Grupo respiratorio ventral, que corresponde a los núcleos ambiguo y retroambiguo. Este grupo aunque no participa en la respiración en condiciones normales, es importante en la transmisión de señales a los músculos abdominales para el proceso de la espiración.

3. Centro neumotáxico, que está situado en la parte superior de la protuberancia y localizado en el núcleo parabraquial. Este centro tiene por misión emitir impulsos continuos al centro inspiratorio como mecanismo regulador de la fase de llenado, en el ciclo pulmonar. Si los estímulos provenientes de este centro son intensos, se acorta mucho la inspiración pero si son débiles, entonces la inspiración puede alargarse incluso al doble de lo normal y llenar los pulmones con un exceso de aire. Cuando el estímulo es intenso y se acorta la inspiración, también lo hace la espiración, lo que se traduce por un aumento de la frecuencia espiratoria.

Los centros bulbares están influidos no sólo por los impulsos procedentes de la protuberancia, sino también del hipotálamo, la sustancia reticular e impulsos de los núcleos glosofaríngeo y vago.

Finalmente, el control que la corteza cerebral ejerce sobre la respiración permite el control voluntario de la misma, pudiendo originar, de esta manera, un aumento de la frecuencia y de la profundidad de la respiración (Figura 17.1).

B) Reflejos periféricos (reflejo de Hering-Breuer)

Se inician en receptores de estiramiento localizados en las paredes de los bronquios y bronquiolos; estos se activan cuando los pulmones aumentan excesivamente de volumen; las señales son transmitidas, vía nervio vago, al núcleo del tracto solitario con acción inhibidora sobre la inspiración, impidiendo, de esta

manera, una mayor inspiración. Este mecanismo se activa para evitar la hiperinsuflación pulmonar, induciendo, así mismo, aumento de la frecuencia respiratoria.

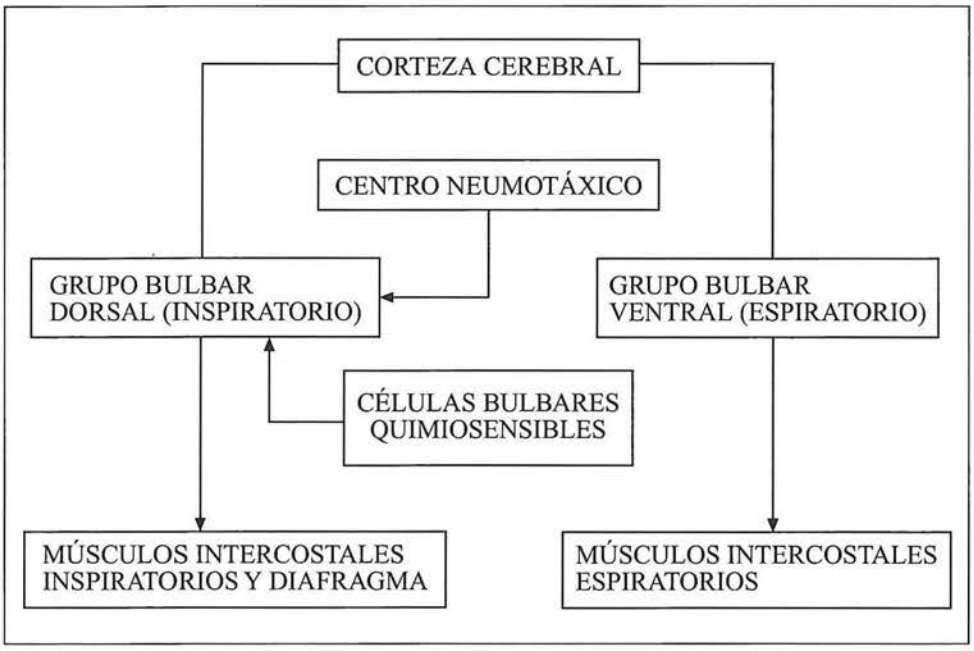


FIGURA 17.1.

2. *Control de la respiración por CO2 e hidrogeniones*

En el bulbo se puede localizar otra área (denominada área quimiosensible) situada en la parte ventral del mismo, que es muy sensible a los cambios de pCO_2 arterial y sobre todo a la concentración de hidrogeniones (H^+) y que estimula otra zona del centro respiratorio. El efecto estimulador del CO_2 no es directo sino todo lo contrario: cuando la pCO_2 aumenta en sangre, también aumenta en el líquido intersticial del bulbo y L.C.R; en contacto con el agua se forma ácido carbónico el cual al disociarse genera H^+ que son los que estimulan, en última instancia, y de forma directa, el centro quimiosensible, que transmite señales excitatorias al área inspiratoria.

La puesta en marcha de mecanismos renales de compensación del aumento de H^+ (aumentando el bicarbonato) hace que el aumento de pCO_2 estimule el centro respiratorio principalmente en forma aguda y con duración entre 24 y 48 horas, para a continuación atenuarse al quedar neutralizados los H^+ en el L.C.R.

3. Sistema quimiorreceptor periférico

Se localiza sobre todo en los cuerpos carotídeos, aórticos y en otros receptores (torácicos y abdominales).

Los quimiorreceptores localizados en los cuerpos carotídeos proyectan, a través de los nervios de Hering, hasta los nervios glosofaríngeos y, fundamentalmente, al área dorsal respiratoria. Los quimiorreceptores localizados en los cuerpos aórticos proyectan también al área dorsal bulbar a través del nervio vago. Su función consiste en detectar cambios en la oxigenación de la sangre aunque también muestran cierta sensibilidad a las concentraciones de CO_2 e H^+.

Una característica importante de los quimiorreceptores es que únicamente reciben información de los cambios de presión parcial de oxígeno en la sangre arterial, activándose exclusivamente cuando disminuyen los niveles de oxígeno arterial.

4. Sistema de control de la fuerza de contracción de los músculos respiratorios

Los músculos intercostales y el diafragma contienen, como el resto de los músculos, husos musculares sensibles al estiramiento muscular.

Sabemos que el huso muscular es una estructura que informa al sistema nervioso sobre la longitud del músculo y la velocidad de modificación de la misma. De las dos partes de que consta, porción receptora y porción contráctil, la receptora, situada centralmente, es origen de fibras sensitivas que son estimuladas por el estiramiento de dicha zona, lo que ocurre por estímulo procedente del músculo o por contracción de la porción contráctil. Esta última porción está inervada por las motoneuronas *gamma* situadas en las astas anteriores de la médula espinal.

Durante la respiración las neuronas *alfa* y *gamma* se estimulan por impulsos provenientes de los centros respiratorios. De esta forma se contrae el músculo principal y el huso muscular. En los casos en que existe dificultad para el acortamiento muscular (por ejemplo, de la distensibilidad pulmonar, costal o aumento de la resistencia de la vía aérea) aumenta la tensión de los receptores del huso muscular lo que se traduce por impulsos que inducen aumento de la excitación de las motoneuronas *alfa* con lo que el músculo esquelético se acorta más.

Respiración y CRH

Estudios clínicos y experimentales han mostrado que el CRH tiene un significativo efecto respiratorio, tanto en animales como en humanos. Así, la aplicación central de CRH ha demostrado que induce un potente efecto estimulador de la ventilación en animales, siendo bloqueado este efecto por el α–helical–CRH (9-41), antagonista del CRH, que puede causar apnea en algunos animales. En humanos también se ha constatado el efecto estimulador de la ventilación; en pacientes de edad avanzada controlados con respiración artificial, se ha observado que la administración de CRH produce un marcado aumento de la ventilación y de la vigilancia; este efecto parece ser independiente de la activación del eje HPA puesto que la administración de dexametasona no suprime el efecto analéptico del CRH. No se sabe si el efecto ventilatorio del CRH es debido a la estimulación de los centros respiratorios (el núcleo del tracto solitario – NTS – contiene receptores de CRH) o, por el contrario, es mediado por arousal conductual, vía estimulación del sistema límbico.

Tono Bronquial. Control por el sistema nervioso autónomo

La luz del bronquio depende de la actividad del músculo liso bronquial y del grado de tracción elástica que ejerce el parénquima pulmonar sobre las pequeñas vías aéreas.

El músculo liso bronquial tiene una actividad miógena propia que puede originar su contracción espontánea. Esta tendencia está contrarrestada o modulada por el sistema nervioso autónomo bajo cuya influencia se produce contracción o relajación:

a) Sistema simpático

Su activación produce contracción, efecto que es mediado por receptores α, o relajación, a través de receptores β.

b) Sistema parasimpático

La activación de este sistema produce contracción del músculo liso bronquial. Este efecto es mediado por receptores muscarínicos.

Receptores muscarínicos en el pulmón

Las fibras colinérgicas del nervio vago sinaptan con ganglios parasimpáticos localizados en la pared de la vía aérea. Pequeñas fibras postsinápticas viajan desde

estos ganglios a los músculos lisos de las vías aéreas y a las glándulas donde liberan acetilcolina que, a través de la activación de receptores muscarínicos situados en dichas estructuras, determinan broncoconstricción y secreción de moco. Se conocen tres tipos de receptores muscarínicos en el pulmón humano: 1) M1, que representan el 70% de los receptores pulmonares a nivel periférico y que al parecer facilitan la transmisión ganglionar y aumentan los reflejos colinérgicos en la vía aérea; producen, asimismo, incremento de secreciones. 2) M2, cuyo papel fisiológico en las células musculares lisas de las vías aéreas no está claro. Pueden jugar un papel importante en la regulación de la trasmisión colinérgica. Es posible que la inflamación crónica de las vías aéreas pueda conducir a una baja regulación o disfunción de estos receptores, resultando en un exagerado reflejo colinérgico de broncoconstricción. 3) M3, que se encuentran tanto en vías aéreas grandes como pequeñas, producen contracción de fibra lisa de las vías aéreas, aumentan la secreción de moco y vasodilatación, vía liberación de óxido nítrico.

c) Sistema NANC

Además de estos dos mecanismos clásicos, existen datos que sugieren la existencia, dentro de las vías aéreas, de rutas neuronales que no son ni colinérgicas ni adrenérgicas (NANC) con acción excitadora – contracción (sistema NANCe) o inhibidora – relajación (sistema NANCi) sobre la fibra muscular lisa de la vía aérea, que estaría mediada por neuropéptidos. *[Los neuropéptidos son liberados por diversos tipos de células como las neuronas del sistema simpático, parasimpático y sensorial. Las fibras amielínicas nociceptivas (fibras C) segregan taquicininas como la NKA, el péptido liberador de gastrina, el CGRP y la SP. Las terminaciones parasimpáticas segregan VIP y las terminaciones simpáticas segregan NPY. Los mastocitos, neutrófilos, células monocíticas y eosinófilos pueden generar y segregar neuropéptidos como la SP y el VIP. Estos neuropéptidos tienen numerosos efectos sobre el aparato respiratorio: regulación del tono vascular y del calibre de las vías aéreas, de la permeabilidad vascular y la secreción de moco. Asimismo, los neuropéptidos modifican la reacción inflamatoria por estimulación de la liberación de histamina en los mastocitos, activan la producción de metabolitos derivados del oxígeno, inducen quimiotaxis de células al foco inflamatorio, activan las células efectoras y estimulan la liberación enzimática de los lisosomas de los neutrófilos, lo que contribuye al incremento de la reacción inflamatoria alérgica. Estos neuropéptidos también producen quicio-taxis de células pro-inflamatorias (eosinófilos y linfocitos T con la consiguiente activación y liberación de citocinas). Mediadores citotóxicos liberados por los eosinófilos como la PMB (proteína mayor básica) o la ECP (proteína catiónica) y otros mediadores, dañan el epitelio bronquial lo que conduce a exponer a las terminaciones nerviosas de los nervios*

sensoriales a las cininas del tipo de la bradicinina. Esto hace que por impulsos neurogénicos retrógrados y reflejos axónicos se liberen mediadores como la NKA y la SP. Además, la lesión del epitelio hace que disminuyan las endopeptidasas neutras o NEP que son inactivadoras por degradación enzimática de las taquicininas].

Neurotransmisores NANCi

Los neurotransmisores NANCi parecen ser el péptido vasoactivo intestinal (VIP) y el péptido histidina-metionina (PHM), que pueden ser también cotransmisores en los nervios colinérgicos; estos péptidos pueden regular el tono del músculo liso de la vía aérea, el flujo sanguíneo bronquial y las secreciones.

Recientemente se ha sugerido que el óxido nítrico es un importante transmisor NANCi con acción moduladora de la sensibilidad de la vía aérea. *(Las células inflamatorias estimuladas liberan, entre otros mediadores, dos grupos de compuestos inorgánicos que tienen un alto grado de reactividad química: 1) Intermediarios reactivos de oxígeno (ROI) que incluyen el anión superóxido (O_2), el peróxido de hidrógeno (H_2O_2) y el radical hidroxilo (OH). 2) Intermediarios reactivos de nitrógeno (RNI) entre los que destaca el óxido nítrico (ON) y sus derivados nitritos (NO_2) y nitratos (NO_3). Estos componentes poseen capacidad oxidante, lo que les hace potentes agentes antimicrobianos y antiparasitarios. Sin embargo, además de su papel defensivo, pueden causar también daño al propio tejido*).

El óxido nítrico (NO) que, como sabemos, es considerado actualmente como un mensajero fundamental dentro del organismo que actúa en diversos órganos y sistemas (cerebro, arterias, sistema inmune, hígado, páncreas, sistema nervioso periférico y pulmón), es un elemento esencial en procesos como la digestión, el control de la presión arterial y en la defensa contra los microbios y contra los parásitos.

El NO puede ser beneficioso o lesivo según en qué sistemas y en qué circunstancias: así, su empleo terapéutico en determinadas patologías cardiovasculares puede ser decisivo, mientras que la inhibición de su síntesis puede ser definitiva en circunstancias como el *shock* séptico. La síntesis de NO se lleva a cabo a partir de la L–arginina y requiere la participación de la enzima NO sintasa (NOs) y de NADPH, tetrahidrobiopterina y oxígeno molecular como cofactores. Sabemos que existen tres isoformas de la NOs con propiedades y localizaciones diferentes: la NOs neural, la NOs endotelial y la NOs inducible. Las dos primeras son constitutivas (cNOs) y se caracterizan por ser calcio/calmodulina-dependientes y por producir pequeñas cantidades de NO durante cortos períodos de tiempo.

La activación por estímulos inmunológicos de la NOs inducible (iNOs) da origen a grandes cantidades de NO durante un período de tiempo prolongado, habiéndose encontrado en macrófagos, hepatocitos, fibroblastos, células epiteliales y en eosinófilos. En su regulación intervienen diversos factores, unos estimulantes como la IL-1, la IL-2, el IFN-γ, el TNF-α, el LPS y el ácido lipoteicoico, y otros inhibidores como la IL-8, la IL-4, la IL-10 y los esteroides.

Asma y óxido nítrico

El NO puede ser sintetizado en el tracto respiratorio en las células endoteliales, músculo vascular, células epiteliales y células inflamatorias. La cNOs procedente de las células endoteliales y de las neuronas estaría implicada en el control del flujo sanguíneo pulmonar y en la broncodilatación mediada por terminaciones nerviosas. Asimismo, células epiteliales, macrófagos y otras células inflamatorias pueden expresar iNOs.

Diversos hallazgos avalan, de alguna manera, la participación del NO en el asma: 1) Los individuos asmáticos muestran la expresión de iNOs en las células epiteliales, mientras que en individuos normales no se ha puesto de manifiesto. 2) En pacientes asmáticos se ha encontrado un aumento de NO exhalado, siendo destacable el hecho de que en asmáticos tratados con esteroides los niveles de NO eran similares a los controles sanos. Este incremento de NO se ha relacionado con la inducción de iNOs en las células epiteliales del tracto respiratorio con la posible participación de macrófagos, mastocitos y eosinófilos. 3) Estudios experimentales con ratas sensibilizadas han puesto en evidencia que una nueva exposición al antígeno se traducía por la inducción de NOs calcio-dependiente. 4) La administración a cobayas de inhibidores de la síntesis de NO produce hiperrespuesta bronquial a la histamina, efecto que se revierte con la L-arginina. De cualquier forma no está aclarado totalmente el papel del NO en el aparato respiratorio pues, por un lado, la inhalación de NO en altas concentraciones origina una respuesta broncodilatadora en los asmáticos, mientras que altas concentraciones de NO a nivel local tiene efectos citotóxicos.

Independientemente de la acción sobre el músculo liso bronquial del NO, éste puede influir en el asma a través del incremento del flujo sanguíneo al favorecer la exudación de proteínas plasmáticas, la secreción de moco e, indirectamente, la proliferación de linfocitos Th2 que, como sabemos, son fundamentales en el proceso inflamatorio bronquial, así como aumentado la supervivencia de los eosinófilos a través de la inhibición de la apoptosis, lo que contribuye a incrementar el proceso inflamatorio alérgico.

Entre los intermediarios reactivos de oxígeno destaca el anión superóxido y el peróxido de hidrógeno que se generan por la acción de la enzima NADPH oxidasa de la cadena respiratoria. Esta enzima es regulada por diversos factores como citocinas (GM-CSF, IL-1, IL-6, IL-8, TNF, SP, entre otras) y otras sustancias como ésteres de ácidos grasos y derivados del ácido araquidónico.

En el asma, pues, se producen derivados ROI y RNI que, dada su alta reactividad química, pueden reaccionar unos con otros y con el hierro para dar lugar a productos citotóxicos. Así, cuando reaccionan NO y O_2 se forma el peroxinitrito, inductor de hiperreactividad de las vías aéreas, que en condiciones aeróbicas sufre rotura y da lugar a moléculas como el radical hidroxilo (HO) y radical nitrito (NO_2) que ocasionan daño irreversible sobre las células. Por otra parte, la reacción de O_2 y H_2O_2 con hierro puede generar radicales hidroxilo (OH) y anión hidroxilo (-HO) que también originan daño irreversible celular; la reacción del NO con el hierro inhibe la actividad catalítica de la enzima dependiente del hierro, lo que produce inhibición de la respuesta mitocondrial y citostasis que es reversible en la mayoría de los casos.

Neurotransmisores NANCe

Los neurotransmisores NANCe son sustancia P (SP), neurocinina A y B (NKA y NKB) y el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP). Éstos pueden estimular la secreción de moco, regular el flujo sanguíneo bronquial, aumentar la permeabilidad microvascular y originar una respuesta broncoconstrictora exagerada. Las taquicininas pueden jugar un papel en el proceso inflamatorio y, si son liberadas por un mecanismo reflejo axónico, pueden contribuir a la *inflamación neurogénica*, como puede verse, entre otros casos, en el asma. La inflamación neurogénica ocurre cuando la SP y otros neuropéptidos, liberados por las fibras de neuronas sensoriales, originan una respuesta inflamatoria. Los enfermos asmáticos, como consecuencia de la reacción alérgeno-anticuerpo IgE, tienen un mayor número de terminaciones reactivas a la SP y también hay un aumento de la liberación de SP a la vez que se produce la liberación de mediadores. La inflamación neurogénica amplifica la reacción alérgica (La inervación sensorial de la vía aérea se origina principalmente en los ganglios nodoso-yugular y en los ganglios de la raíz dorsal torácica).

Un impulso sensorial originado en un determinado punto de activación es dirigido, vía SNC, a una localización distante, donde podría originar inflamación neurogénica. Este mecanismo es una posible explicación para la anafilaxia en que la inoculación del antígeno, por vía cutánea o intestinal, produce síntomas sistémicos que involucran otros sistemas como el respiratorio y el circulatorio.

Modelos experimentales de anafilaxis son consistentes con esta hipótesis. Esta teoría proporciona un mecanismo para explicar cómo alergenos, agentes infecciosos, irritantes y, posiblemente, el estrés emocional pueden exacerbar la migraña, el asma o la artritis. Además, la inflamación neurogénica podría jugar un papel en los síndromes del "edificio enfermo" y de "sensibilidad química múltiple", en que irritantes respiratorios diversos pueden conducir a síntomas en otras localizaciones. *[El síndrome de sensibilidad química múltiple, de multisensibilidad química o intolerancia ambiental idiopática –IAI– es un nuevo cuadro clínico reconocido desde la década de los ochenta que se caracteriza por la existencia de síntomas que aparecen tras la exposición a pequeñas cantidades de sustancias químicas. Personas con riesgo de presentar este síndrome son las que han tenido una exposición previa, única o repetida, a contaminantes químicos como disolenes, pesticidas e irritantes respiratorios. Posteriormente, la presencia de diversos contaminantes medioambientales en el aire, agua o alimentos puede provocar en dichas personas una gran variedad de síntomas en dosis inferiores a las que en otras personas son el origen de reacciones tóxicas. El primer suceso de exposición a un tóxico (laboral o medioambiental) suele estar perfectamente identificado, aunque hayan tenido efectos leves; el contacto posterior con derivados del petróleo, perfumes o incluso productos comunes en el trabajo y en el hogar pueden ser origen de síntomas agudos que pueden afectar a diversos órganos y sistemas, especialmente al SNC (fatiga, cefalea y confusión) y otros como el respiratorio (con síntomas tanto de vías altas como bajas), digestivo, musculoesquelético, dérmico y cardíaco. Este síndrome tiene una evolución crónica, lo que se traduce por manifestaciones de tipo psicológico como depresión y ansiedad. Existen diversas teorías para explicar su patogenia, que incluyen argumentos biológicos (disfunción inmunitaria o respuesta aumentada del sistema límbico a estímulos provenientes de la mucosa nasal) o psicológicos (trastorno sometoforme)].*

Un estudio experimental con ratones muestra que al ser sometidos a un sonido estresante se incrementaba la SP en las neuronas sensoriales específicas de la vía aérea. En los ratones estresados que había sido previamente sensibilizados a la ovoalbúmina con posterior exposición a un aerosol del alérgeno se identificaron en el pulmón células inmunes como fuente adicional de SP que podría reforzar la inflamación alérgica de la vía aérea (Joachim, RA et al. 2006).

d) Otras sustancias activas sobre el músculo bronquial

Finalmente, existen otras sustancias activas sobre el músculo liso bronquial, con carácter constrictor: bradicinina, SRS-A, serotonina y prostaglandina F2-α.

Secreciones bronquiales

Las células mucosas de la superficie epitelial (células caliciformes), las células serosas y las células Clara de las vías aéreas principales junto a las células mucosas y serosas localizadas en las glándulas submucosas son el origen de las secreciones traqueobronquiales. Los constituyentes de dichas secreciones son: agua, que representa alrededor del 95%, glicoproteínas, inmunoglobulinas y proteínas producidas localmente, así como proteínas e inmunoglobulinas de procedencia plasmática.

Las funciones básicas de estas secreciones son:

- humidificar el aire inspirado;
- actividad anticinina (sialomucinas);
- actividad antiviral y antibacteriana (IgA, transferrina, lisozima);
- actividad antiproteasa (α-1-antitripsina, α-2-macroglobulina, α-1-antiquimotripsina);
- transporte mucociliar;
- barrera para la captación de partículas externas y desintoxicación de gases irritantes.

El sistema nervioso autónomo influye de forma más clara sobre la composición que sobre la secreción del moco bronquial:

- la activación del sistema parasimpático induce aumento de la secreción, con un contenido normal en glicoproteínas;
- la activación del sistema simpático siempre genera aumento del moco y su acción sobre la composición depende de los receptores:

  – receptores α: secreción con bajo contenido en glicoproteínas;
  – receptores β: secreción con alto contenido glicoprotéico.

Trastornos respiratorios y estrés

El estrés produce alteraciones respiratorias tanto en sujetos normales como en pacientes incidiendo en la frecuencia y en el ritmo respiratorio así como en el volumen de aire respirado y alterando la concentración de CO2 alveolar. Vamos a considerar básicamente el asma bronquial como prototipo de enfermedad del aparato respiratorio que presenta, quizás, una relación más clara con trastornos emocionales; después analizaremos otras afecciones pulmonares, las afecciones del tracto respiratorio superior y, finalmente, dos cuadros sintomáticos como son la disnea por hiperventilación y la tos repetitiva.

1. Asma bronquial

El asma se define como una enfermedad inflamatoria de la vía aérea con episodios recurrentes de obstrucción bronquial y aumento de la sensibilidad de la vía aérea a una variedad de estímulos. Son bien conocidas, actualmente, las principales características del asma bronquial:

- inflamación de las vías aéreas, de carácter crónico o transitorio y recidivante;
- obstrucción reversible (espontánea o con tratamiento) de las vías aéreas;
- sensibilidad aumentada (hiperreactividad) de las vías aéreas y, por tanto, de la respuesta bronquial, a determinados estímulos (específicos o inespecíficos).

Las manifestaciones clínicas son, básicamente, disnea, tos, y/o sibilancias.

Siete son los factores considerados como causantes de episodios agudos de asma bronquial: 1. Las infecciones virales en todas las edades, que son el estímulo más frecuente. 2. El ejercicio físico. 3. Alergenos en el aire respirado: pólenes, ácaros, mohos, caspa de animales, etc. 4. Fármacos como aspirina, AINES y betabloqueantes. 5. Factores ambientales como el ozono, el dióxido de nitrógeno y el azufre. 6. Sales metálicas, polvo de madera y vegetales, productos industriales y plásticos, detergentes, productos de origen animal o de insectos, elementos que pueden estar presentes en el ambiente laboral. 7. Estrés emocional.

En el asma alérgica la broncoconstricción se desencadena a través de un mecanismo inmunológico que involucra la interacción antígeno-anticuerpo. La exposición a antígenos específicos dentro del pulmón conduce a la producción de un anticuerpo antígeno-específico (IgE) y a la degranulación de las células cebadas. La degranulación conduce a la liberación de mediadores broncoconstrictores como la histamina, prostaglandinas y leucotrienos que estimulan los receptores del músculo liso y causan constricción tras pocos minutos después de la inhalación del antígeno (respuesta inicial). Otros mediadores liberados como resultado de la degranulación inician una cascada de eventos que conducen a la inflamación de la vía aérea y a la respuesta de fase tardía.

El asma es una enfermedad inflamatoria de las vías respiratorias caracterizada por la activación de mastocitos y macrófagos e infiltración de eosinófilos y linfocitos T. También ocurre activación de células Th con proliferación de células Th2 que liberan la IL-4 y la IL-5, entre otras citocinas.

En esta enfermedad, incluso en los casos leves, existe infiltración de células inflamatorias, especialmente eosinófilos en las vías aéreas. El grado de inflamación condiciona el grado de hiperreactividad bronquial y la severidad de la enfermedad.

Más recientemente se reconocen cambios estructurales que tienen lugar como consecuencia de la inflamación persistente, cuya reversibilidad no es inmediata ni completa: es lo que se denomina *remodelación de la vía aérea.* Estos cambios estructurales crónicos en la vía aérea, influenciados por citocinas y ciertos factores de crecimiento liberados por los linfocitos Th2 consisten en: a) engrosamiento de la pared por hipertrofia del músculo liso; b) hiperplasia y activación de miofibroblastos con aumento del colágeno depositado en la membrana basal; c) angiogénesis; d) aumento de la vascularización de la submucosa; e) incremento del número de células cebadas del epitelio bronquial.

Por regla general, la crisis de asma está constituida por dos fases principales: la fase inicial o respuesta inmediata y la fase inflamatoria tardía. La primera fase es de instauración brusca y se caracteriza por la existencia de broncoespasmo. En el caso de los individuos atópicos, a los pocos minutos de la exposición antigénica, tiene lugar la síntesis por parte de las células plasmáticas de anticuerpos específicos de IgE y también de alguna subclase de IgG. Este proceso requiere la colaboración de diversas células inflamatorias como macrófagos y linfocitos B y T. Los anticuerpos sintetizados se fijan en la porción Fc del receptor de alta afinidad para IgE de los mastocitos hísticos y de basófilos sanguíneos, lo que se traduce por la liberación de los mediadores de la reacción asmática precoz. Estos mediadores son fundamentalmente: histamina, triptasa, factor quimiotáctico de los eosinófilos, factor quimiotáctico de los neutrófilos, factor activador plaquetario, bradicinina, leucotrienos C, D y E, prostaglandinas (PGF2, PGE1 y PGD2) y derivados del ácido araquidónico (tromboxano A2). Los efectos fisiológicos de estos mediadores se pueden resumir de la siguiente forma:

- Histamina: broncoconstricción, aumento de la permeabilidad vascular con edema de la mucosa.
- Factor activador de las plaquetas (PAF): broncoconstricción,, permeabilidad aumentada, reclutamiento de los eosinófilos.
- Leucotrieno B4: broncoconstricción, reclutamiento de leucocitos.
- PGD2, PGE2: broncoconstricción, aumento de la permeabilidad, secreción de moco.
- Tromboxano A2: broncoconstricción, vasoconstricción pulmonar, secreción de moco.

Posteriormente, en gran parte de los asmáticos previamente sensibilizados y expuestos a menores dosis de antígeno se desarrolla una respuesta más prolongada que denominamos "reacción asmática tardía", que comienza alrededor de las tres o cuatro horas después y puede persistir de 24 a 48 horas. En esta fase se ha implicado a los eosinófilos, linfocitos T y neutrófilos.

Las células T juegan un papel fundamental en la iniciación y regulación de la respuesta inflamatoria de la vía aérea. Y un proceso considerado de gran importancia en el asma es el predominio de diferenciación de los linfocitos T a linfocitos Th2: los antígenos penetran a través del árbol endobronquial, atraviesan la superficie epitelial y actúan recíprocamente con células T *naive* (células T que no han tenido activación previa) y células dendríticas (DC). Como resultado de señales existentes en el microambiente local, se diferencian en células Th1 o células Th2. (Figura 17.2).

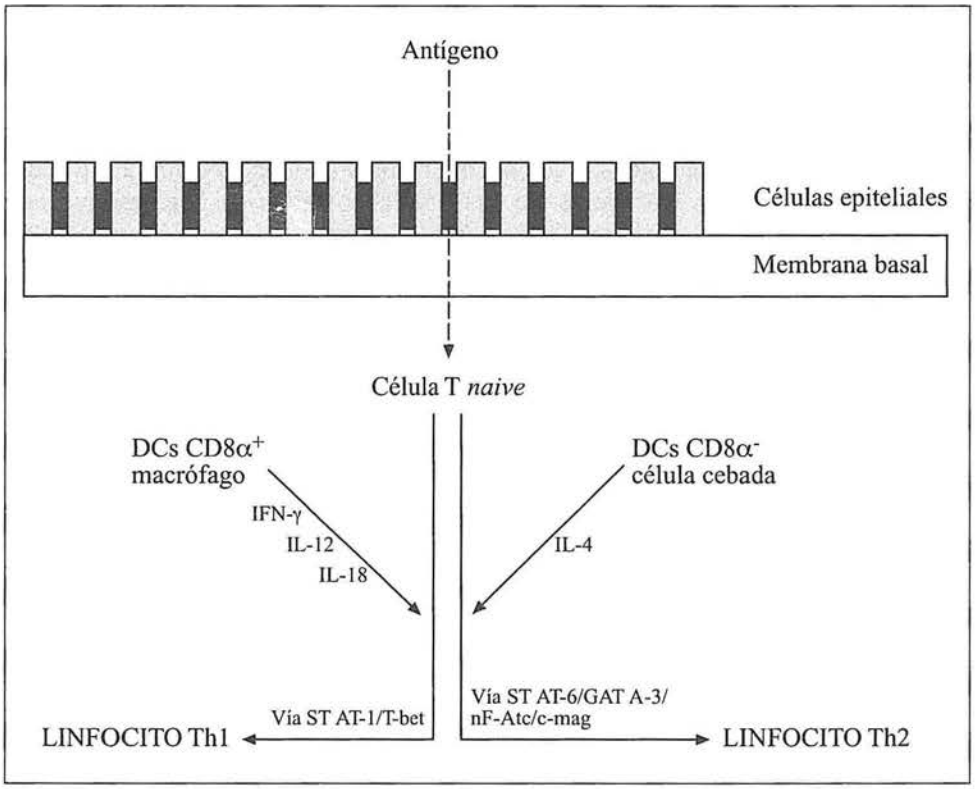


FIGURA 17.2. Ver texto.

La diferenciación a células Th1 tiene lugar por un mecanismo que depende de la proteína STAT-1 (proteína transductora de señal y activadora de la transcripción) y de un factor de transcripción T-bet, bajo la influencia de DC CD8-α^+ y citocinas derivadas del macrófago como el IFN-γ, la IL-12 y la IL-8. Estas células producen IFN-γ, IL-2 y linfotoxina (LT) y juegan un importante papel en la activación de macrófagos en reacciones de hipersensibilidad retardada. Son importantes en enfermedades como la artritis reumatoide, sarcoidosis y tuberculosis.

La diferenciación a células Th2 tiene lugar por una vía que involucra una señal de transducción mediada por STAT-6 y la activación de diversos factores de transcripción que incluye GATA-3, NFATc (factor nuclear activador de células T) y c-maf en presencia de DCsCD8-α^- y/o IL-4 (que puede proceder de células cebadas activadas por IgE o de DC). Las células Th2 producen IL-4, IL-5, IL-9, IL–13 e IL–10 y estimulan la producción de IgE, la degranulación de los mastocitos y la liberación de mediadores por los eosinófilos.

Diversos estudios han mostrado que la IL-13 es un potente inductor de respuesta inflamatoria, fibrosis de la vía aérea, metaplasia mucosa e hiperrespuesta de la vía aérea. También han mostrado que otras citocinas Th2, como la IL-9, median sus efectos en el pulmón por su capacidad para inducir IL-13. Esto a llevado a sugerir que la IL-13 puede ser la vía común final de la respuesta inflamatoria mediada por las células Th2.

Estrés y asma

El asma bronquial ha sido considerada desde hace tiempo como una de las enfermedades psicosomáticas por excelencia. La escuela cognitivo-conductual sostiene que, si bien las crisis asmáticas estarían desencadenadas en principio por factores alérgicos, un mecanismo de condicionamiento clásico podría mediar nuevas crisis asmáticas. El ataque asmático se iniciaría tras una reacción alérgica que, tras una serie de repeticiones y/o asociaciones, se podrían sumar componentes cognitivos, emocionales y conductuales que por sí mismos podrían llegar a desencadenar nuevas crisis.

Diversos estudios sugieren que eventos estresantes, problemas familiares y un patrón de conducta que incrementa el conflicto psicológico pueden influir en el desarrollo o la recaída del asma (Nagata, S et al., 1999) de forma que altos niveles de estrés pueden ser, primero, factores de predicción de inicio de asma en niños con riesgo genéticamente determinado y, segundo, correlacionar con un aumento de morbididad del mismo.

Un estudio retrospectivo de Kilpeläinen, M et al. (2002) con una muestra de 10.667 universitarios finlandeses en que se analizó la influencia de eventos de vida estresantes, enfermedad severa o muerte de un miembro familiar y conflictos personales o parentales en el inicio de asma (y otras enfermedades atópicas), pone de manifiesto una asociación entre eventos estresantes de la vida y conflictos parentales y personales con un riesgo incrementado de asma.

Klinnert, MD et al. (2001) llevaron a cabo un estudio prospectivo con una cohorte de 150 niños pertenecientes a familias de clase media-alta de origen

caucásico en que al menos la madre era asmática, por lo que ya desde la etapa prenatal estaban considerados como un grupo de riesgo de padecer asma. El objetivo de los investigadores era analizar la relación entre diversos factores evaluados en la infancia, a saber IgE total, infecciones respiratorias frecuentes y dificultades parentales, con la existencia de asma, alergia y estado psicológico en la edad escolar, lo que implicó la monitorización continuada de factores fisiológicos y psicológicos. Los autores determinaron la capacidad de los padres para manejarse con el estrés (paternidad adecuada) determinándose al tiempo los niveles de estrés de cada familia utilizando un inventario de acontecimientos vitales de carácter estresante. La combinación de las citadas variables (paternidad adecuada o inadecuada y estrés alto o estrés bajo) permitió diferenciar cuatro grupos: 1) con alto estrés y paternidad adecuada, 2) con alto estrés y paternidad problemática, 3) con bajo estrés y paternidad adecuada y 4) con bajo estrés y paternidad inadecuada. El análisis de los datos permitió comprobar que el 5,3% de los niños que desarrollaron asma a los 3 años estaban integrados en familias del grupo 3°, mientras que el 25% de los que desarrollaron asma lo estaban en familias con alto estrés/paternidad inadecuada o problemática. Los autores sugieren que el estrés es irrelevante en la primera infancia como factor etiológico cuando el riesgo parental es bajo, pero cuando el riesgo parental es alto el estrés puede interactuar con otros factores aumentando significativamente el riesgo de desarrollar asma. Es decir, los factores psicosociales juegan un papel en el inicio y persistencia de asma en los niños.

Sandberg, S et al. (2000), en un estudio prospectivo, hicieron el seguimiento durante 18 meses de un grupo de niños con asma crónica verificada. El seguimiento del proceso asmático se basó en el uso de diarios para determinar las exacerbaciones asmáticas y determinaciones periódicas del flujo-pico, así como entrevistas repetidas para determinar los eventos severos negativos y los estresores crónicos. Los resultados pusieron en evidencia que los eventos severos, por sí mismos y en conjunción con niveles altos de estrés crónico, aumentaron significativamente el riesgo de nuevos ataques de asma. Los eventos severos mostraron un aumento significativo del riesgo en las cuatro semanas subsecuentes pero en conjunción con estrés crónico severo el riesgo aumentó de manera significativa y casi de inmediato dentro de las dos primeras semanas. Otros factores, no obstante, influyeron en la frecuencia de ataques de asma como pertenencia al sexo femenino, enfermedad de evolución más severa con tres o más ataques en un período de 6 meses, padres fumadores y período estacional de otoño-invierno. Los autores concluyen que los eventos negativos incrementan el riesgo de ataques de asma a corto plazo y que este riesgo aumenta y se desencadenan antes cuando se suman estresores crónicos. Un reciente estudio del mismo autor, con 60 niños controlados durante 18 meses con seguimiento diario de síntomas y flujo pico así como entrevistas repetidas relativas a eventos estresantes, pone de

manifiesto que eventos de carácter muy negativo suponen un riesgo alto de ataque de asma en los dos días siguientes al mismo y a las 5-7 semanas posteriores (Sandberg, S et al. 2004).

El estudio de 114 niños asmáticos y treinta como grupo de control permitió comprobar en todos los participantes una tendencia al aumento de la resistencia de la vía aérea tras una tarea estresante de 5 minutos de duración si bien el incremento de la misma fue superior al 20% en el 22% de los asmáticos (McQuaid, EL et al., 2000). Este estudio demuestra que el estrés induce cambios en la vía aérea si bien los incrementos más significativos tienen lugar en asmáticos.

Se han analizado diversos factores con objeto de establecer una relación entre el estrés psicológico y el asma, como son el sistema nervioso autónomo, el sistema inmune, las infecciones, los estados emocionales y otros factores psicosociales (relaciones sociales, apoyo social o el estado socioeconómico). Examinemos someramente los más significativos.

1. Estrés, emoción y asma

Los asmáticos tienden a informar y a desplegar un alto nivel de emociones negativas y se han unido exacerbaciones temporales del asma a períodos de emocionalidad elevada. Es decir, los asmáticos frecuentemente presentan una subyacente tensión psicológica (ansiedad y depresión). La causalidad puede ser bidireccional. Estudios realizados con niños han llegado a poner de manifiesto que el precipitante psicológico estaba presente hasta en un 71% de los casos. Datos de un estudio, que analizó la asociación entre asma severa de adolescentes y trastornos afectivos y de ansiedad en la familia, han sugerido un vínculo entre depresión, manía, abuso de sustancias y trastorno de la personalidad de tipo antisocial, con asma severa, posiblemente a través de los efectos medioambientales que pueden suponer dichos factores en el crecimiento del niño, más que a una posible asociación genética. Asimismo, en niños, la tensión psicológica se asocia con asma de difícil manejo, que conlleva la necesidad de mayores dosis de esteroides (Frizt, GK; Overholser, JC 1989), ingresos hospitalarios más frecuentes y duraderos (Kaptein, AA 1982) y mayor grado de invalidez funcional (Gutstadt, LB et al., 1989). También han sido asociados morbididad psicológica y mortalidad por asma (Strunk, RC et al., 1985; Sears, MR et al., 1986).

Las emociones negativas perturban la regulación del eje HPA. Por ejemplo, la activación relativamente pronunciada del eje HPA es común en la depresión con episodios de secreción de cortisol más frecuente y de mayor duración entre los deprimidos que en otros pacientes psiquiátricos y que en sujetos normales. Por otro

lado, el estrés crónico puede inducir un estado de hiposensibilidad del eje HPA con atenuación de la secreción de cortisol que puede llevar a un incremento de la secreción de citocinas inflamatorias. La hiposensibilidad del eje HPA puede explicar exacerbaciones de asma inducidas por estrés en ciertos subgrupos de asmáticos y aumenta la asociación del asma con estados psicológicos particulares.

Emoción y función pulmonar en el asma

Estudios de laboratorio han demostrado la susceptibilidad de la vía aérea a diversas manipulaciones del estado afectivo (Isenberg, SA et al., 1992). Algunos autores han mostrado experimentalmente que los estados afectivos de carácter negativo originan un incremento de la resistencia de la vía aérea o el deterioro de la función pulmonar (RW, Levenson, RW, 1979; Mathé, AA & Knapp, PH 1971; Neilo, JE & Cameron, IR 1986). Otros estudios ponen de manifiesto similar respuesta de la vía aérea induciendo emociones negativas (Florin, I et al., 1985; Ritz, T et al., 2000), lo que sugiere una respuesta inespecífica de las vías aéreas. Estudios retrospectivos con pacientes asmáticos han confirmado que los factores psicológicos, y en particular cambios en el estado afectivo, pueden promover síntomas asmáticos (Weiner, H 1977; Rees, WL 1980; Lehrer, PM et al., 1993).

Ritz, T & Steptoe, A (2000) estudiaron la modulación de la función pulmonar por los estados de humor en la vida ordinaria de 20 pacientes asmáticos y no asmáticos y la relación con los efectos en la vía aérea de emociones inducidas en el laboratorio mediante la visión de películas específicas. A los asmáticos y a los componentes de la muestra de control (n = 20) se les indujeron diversas emociones, positivas y negativas (ansiedad, cólera, depresión, felicidad, júbilo, alegría) con la determinación de la resistencia de la vía aérea. Tras estas sesiones los participantes llevaron a cabo un registro de los estados de humor con la realización de espirometrías regulares para determinar el FEF y el FEV_1 durante al menos tres semanas. En pacientes asmáticos, los estados de humor negativo declarados y, en menor grado, el positivo, se asociaron con una disminución del FEV_1 en comparación con los estímulos neutros. Este efecto no se observó en los sujetos no asmáticos. Solo en los asmáticos se encontró una relación entre la función pulmonar en la situación de vida ordinaria y la resultante de las emociones inducidas con la visión de películas si bien dicha relación se redujo al estado de ánimo deprimido. Los autores concluyen que en la vida cotidiana de los asmáticos los episodios de humor negativo se asocian con afectación de la función pulmonar y que la inducción de emoción negativa en el laboratorio, particularmente depresión, puede predecir cambios en la función pulmonar.

En otro estudio, Ritz, T et al. (2000) estudiaron el impacto de diferentes estados emocionales inducidos y del estrés en la resistencia respiratoria total de 24 asmáticos y 24 controles normales. Los participantes visionaron películas cortas seleccionadas para inducir ansiedad, ira, depresión, júbilo, alegría, felicidad y estados emocionales neutros y completaron dos tareas aritméticas para inducir estrés mental. Todos los estados emocionales así como las tareas aritméticas, con la única excepción de los estados neutros, indujeron un incremento de la resistencia respiratoria si bien los asmáticos presentaron respuestas más intensas con aumento significativo de la resistencia respiratoria. Aunque la magnitud de este aumento no era clínicamente significativa viene a confirmar las observaciones clínicas de que diversos estados emocionales y situaciones estresantes son precursores de síntomas asmáticos. Por otra parte, aunque la respuesta al estrés de la vía aérea de los sujetos sin asma y la de los asmáticos en tratamiento médico era comparable en intensidad, los asmáticos presentaron una recuperación más lenta después del estrés. Finalmente, los cambios en la resistencia no mostraron una correlación consistente con otros índices fisiológicos por lo que los autores concluyen que los estados emocionales y el estrés originan un incremento de la resistencia respiratoria independientemente de los cambios concurrentes en la actividad autonómica o ventilatoria.

Sin embargo, en la discusión de la relación entre factores psicológicos y fisiológicos en el asma, el posible papel de las estructuras cerebrales había quedado al margen de los mecanismos implicados. Por ello, un paso más en el estudio de la relación entre emoción y exacerbación de los síntomas de asma proviene de los estudios recientemente desarrollados por Rosenkranz, MA et al. (2005). La literatura existente indica que estresores fisiológicos y psicológicos activan un circuito neural similar actuando por dos rutas diferentes para la comunicación bidireccional entre cerebro y sistema inmune. De acuerdo con este modelo, los circuitos neurales subyacentes al estrés y a la emoción pueden regular la inflamación, y los mediadores periféricos inflamatorios pueden influir en el humor y en la función cognitiva (Maier, SF, 2003). La sintomatología depresiva, por ejemplo, ha sido asociada con la elevación de diversas citocinas proinflamatorias que, a su vez, son liberadas durante una reacción asmática (Bluthé, RM et al., 1994; Wichers, M & Maes, MJ, 2003). Rosenkranz et al. trataron de identificar un circuito nervioso específico a través del cual los factores cognitivos y emocionales pudieran actuar de forma recíproca con los eventos fisiológicos de una respuesta asmática aguda para influir en la severidad de la expresión de los síntomas asmáticos. Las zonas del SNC objeto de investigación fueron la corteza insular y la corteza cingulada anterior. Ambas estructuras han sido implicadas en la evaluación afectiva de los estímulos sensoriales, en la regulación de las respuestas homeostáticas y en la percepción visceral. Los autores estudiaron mediante RMf a seis pacientes asmáticos de ambos sexos a los que

administraron solución salina, como estímulo neutro, metacolina y un antígeno específico, mostrando que en sujetos asmáticos expuestos a un antígeno específico, la actividad en el córtex cingulado anterior y en la ínsula se asocia con marcadores de la inflamación y con la obstrucción de la vía aérea. Esta activación acontece para más del 40% de la variación de los marcadores periféricos y sugiere una base nerviosa para la modulación, inducida por estrés, de la enfermedad de la vía aérea en el asma. Los autores suponen que las regiones cerebrales citadas pueden ser hipersensibles a señales fisiológicas aferentes y a enfermedades emocionales específicas, lo que puede contribuir a la desregulación del proceso periférico, como es la inflamación. Una de las limitaciones más importantes de este estudio es el pequeño número de participantes, pero los resultados obtenidos hacen necesario ampliar este estudio con un mayor número de pacientes y sujetos de control para obtener conclusiones más consistentes.

Algunos estudios realizados con niños y jóvenes asmáticos no han encontrado una relación directa entre emociones negativas y asma. Así, en una investigación llevada a cabo con niños y adolescentes asmáticos, sometidos a estresores de laboratorio (película de contenido emocional, durante 10 minutos; realización de un ejercicio físico moderado y combinación de ambos, alternando sucesivamente el orden de aplicación de los factores) y en que se analizaron la función pulmonar, la sensación de ahogo y el estado de ansiedad, grabándose los sonidos respiratorios de forma continuada para valorar los modelos respiratorios emocionales, se encontró que la película, por sí misma, no aumentaba la obstrucción respiratoria o la sensación de ahogo, efectos que sí producía, en cambio, el ejercicio físico; no obstante, se informó de mayor sensación de ahogo cuando las emociones negativas precedían al ejercicio físico. Este último síntoma, por otra parte, fue estadísticamente independiente de la función pulmonar, de la severidad del asma, de los síntomas en las últimas cuatro semanas, de la ansiedad y de la edad (Rietveld, S et al., 1998). En resumen: las emociones negativas tendrían una influencia subjetiva, más que objetiva, en los niños con asma. Se ha sugerido que los niños con estado emocional negativo, que no tienen seguridad sobre las condiciones en que se encuentran sus vías aéreas, se inclinan a interpretar sensaciones generales como fatiga, sensación de golpe en el área cardíaca, suspiros (síntomas relacionados normalmente con el ejercicio) como síntomas de obstrucción de vías aéreas, por lo que pueden informar de ahogo relativamente independiente de los síntomas objetivos actuales de asma. En un estudio reciente (Rieveld, S et al., 1999) 30 adolescentes asmáticos (entre 14 y 19 años) fueron sometidos a una tarea en computadora de carácter frustrante con registro de las respuestas cardiovascular y pulmonar, evaluación de su proceso asmático tanto desde el punto de vista sintomático (tos, jadeo, ahogo) como funcional (pruebas de función pulmonar) y anotación de las emociones experimentadas durante dicha tarea. Los resultaron mostraron la existencia de emociones negativas y activación

psicofisiológica, pero ninguno de los participantes desarrolló obstrucción de las vías aéreas: la función pulmonar no resultó afectada, el jadeo estaba ausente y la tos no era significativa. Sin embargo, la sensación de ahogo aumentó en todos los participantes asmáticos, en algunos de forma importante. Esta sensación de ahogo era superior a la que experimentaron los pacientes cuando, en estudios previos, fueron sometidos a pruebas de broncoconstricción con agentes provocadores. La determinación de CO_2 descartó la hipocapnia como causa del ahogo. En conclusión, este estudio, que viene a completar los resultados del anteriormente reseñado, muestra que el estrés puede constituir un estímulo suficiente para producir sensación de ahogo en los pacientes asmáticos que puede inducir a la creencia de una crisis de asma.

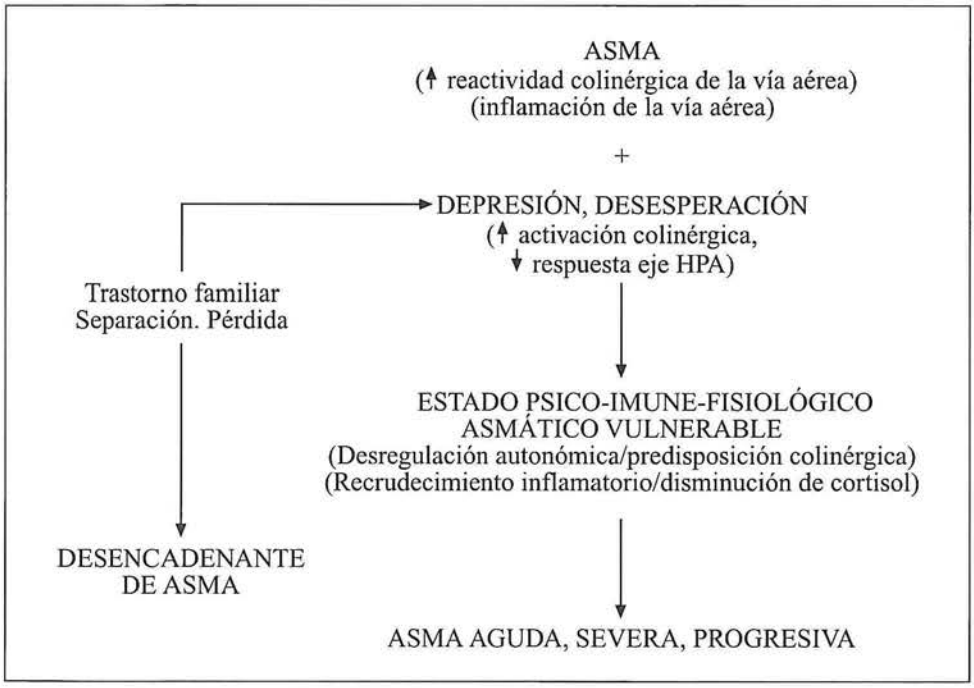


FIGURA 17.3. Modelo propuesto de los mecanismos implicados en la relación: depresión/desesperación y asma.

Depresión y asma

El eslabón entre la depresión y la función de la vía aérea proviene de estudios realizados por Sugihara, H et al. (1965) y Meares, RA (1971) que pusieron de manifiesto un efecto positivo de la amitriptilina en la función pulmonar de

pacientes asmáticos crónicos. La infusión intravenosa de dicho antidepresivo a perros anestesiados intactos originó dilatación bronquial e inhibición de la broncoconstricción (Avni, J & Bruderman, I (1969). La depresión puede ocasionar que un individuo genéticamente predispuesto desarrolle asma. A su vez, en los asmáticos existe una tasa superior de depresión respecto de la población general especialmente en el medio urbano. Diversos estudios han mostrado que la depresión es un factor de riesgo de muerte en los asmáticos.

Miller, BD, basándose en las alteraciones del eje HPA y del sistema inmune existentes en la depresión y en estudios que ponen de manifiesto que niños con dermatitis atópica y asma sometidos a estrés de laboratorio muestran una respuesta más atenuada del eje HPA (Buske-Kirschbaum, A et al., 1997), proponen un modelo basado en el eje HPA-sistema inmune-SNA para explicar la influencia de la depresión y la desesperación en el asma (Figura 17.3).

Posibles mecanismos de broncoconstricción por estímulos emocionales

Los individuos sanos muestran cambios en las vías aéreas, inducidas psicológicamente, consistentes en aumento del tono broncomotor; la relajación lo disminuye. Estos cambios son similares a los que presentan los asmáticos. Se ha indicado que en estos últimos, las modificaciones en las vías aéreas pueden depender más de la variación de la activación que de la variación de la severidad del asma.

Los mecanismos fisiológicos por los que un estímulo emocional puede inducir broncoconstricción quedan expresados en la Figura 17.4.

1. Hiperventilación

Normalmente secundaria a ansiedad, que puede originar descenso de la pCO_2, alcalosis metabólica y disminución del calcio iónico. El asma inducido por hiperventilación es bastante parecido al que tiene lugar con el ejercicio aunque existen algunas diferencias: en el ejercicio se observa un período inicial de broncodilatación seguido de broncoconstricción que es máximo en los 2-5 minutos posteriores al cese del ejercicio; en el asma inducido por hiperventilación falta la respuesta inicial de broncodilatación siendo similar el resto. Se ha sugerido que la causa de esto estribaría en el enfriamiento de las vías aéreas de mayor calibre lo que se traduciría por una respuesta broncoconstrictora mediada por el vago. La monitorización transcutánea ambulatoria de pCO_2 se ha utilizado para mostrar la exacerbación de asma por hiperventilación.

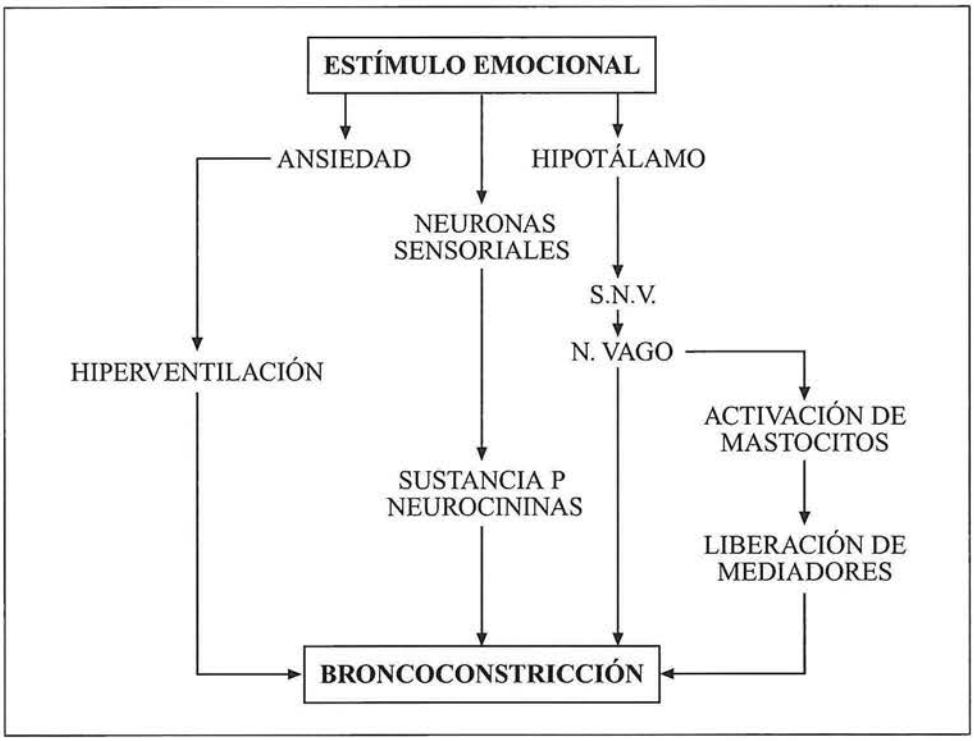


FIGURA 17.4.

2. Receptores irritativos del pulmón

Estimulados por la inspiración brusca y profunda.

3. Influencias hipotalámicas

Que producen predominio de descargas parasimpáticas, broncoconstrictoras, sobre las simpáticas.

El influjo parasimpático también puede dejarse sentir en el mastocito; sabemos que el estímulo vagal y los colinérgicos actúan sobre los receptores colinérgicos localizados en la membrana de dicha célula, aumentando el GMPc y activando de esta manera la liberación de mediadores que produce aumento del tono de las fibras musculares lisas, hiperemia y edema de la mucosa bronquial.

Experimentalmente, se ha comprobado que la estimulación vagal produce degranulación de los mastocitos (Kiernan, JA et al., 1990). Esta degranulación se

evitó por sección del nervio, rostral al ganglio nodoso varios días antes del estímulo. El pretratamiento de ratas con capsaicina también previno la degranulación de las células cebadas. Estas observaciones son indicativas de que las células cebadas tráqueo-bronquiales descargan sus gránulos en respuesta a la actividad de axones de neuronas, capsaicina-sensibles, cuyos cuerpos celulares son rostrales al ganglio nodoso. Sabemos, por otra parte, que la capsaicina produce degeneración selectiva de los nervios del sistema NANCe, lo que produce abolición de las respuestas de dicho sistema. Por lo tanto, la liberación de gránulos por las células cebadas dependería de la activación del sistema NANCe. Si el hombre tiene semejantes neuronas, podrían ser esperados reflejos axónicos en sus ramas intrabronquiales que estimularían la liberación, por las células cebadas, de agentes que causarían broncoconstricción en el asma.

4. Tensión muscular facial

Se han señalado efectos directos de la tensión muscular facial, relacionada con la emoción, sobre las vías aéreas (Glaus, KD & Kotses, H., 1983). Es un hecho constatado que la tensión en el área facial aumenta en situaciones emocionales y que existen distintos patrones de tensión facial relacionados con cada emoción. Un estudio de Kotses, H & Millar, DJ (1987), que analizó la relación entre la tensión muscular facial, evaluada mediante EMG, y la resistencia de la vía aérea, pone de manifiesto que los sujetos con aumento de la tensión muscular facial mostraron un incremento de la resistencia de la vía aérea. La tensión facial produciría un efecto directo en la función pulmonar a través del reflejo neural trigémino aferente-vagal eferente. Sin embargo, un estudio de Lehrer, P et al. (1997) con asmáticos no encuentra una relación entre la tensión de los músculos de la cara y de los músculos trapecios y la impedancia de la vía aérea, cuestionando la teoría del reflejo trigémino-vagal.

5. Inflamación neurogénica

Ya comentada anteriormente.

6. Hiperreactividad e inflamación de la vía aérea

Este mecanismo ha sido analizado en un modelo animal de asma bronquial alérgica. Este modelo, desarrollado por Joachim, RA et al. (2003), combina la exposición al estrés y la inflamación alérgica de la vía aérea. Ratones CBA/J fueron sensibilizados inicialmente a la ovoalbúmina por inyección intraperitoneal; posteriormente se les aplicó un aerosol de ovoalbúmina y algunos fueron sometidos a un estresor ultrasónico. Los resultados mostraron que el estrés reforzó la reactividad de la vía aérea y aumentó de manera significativa la inflamación de

la vía aérea inducida por el alergeno, puesta de manifiesto por el incremento de eosinófilos en el análisis del lavado boncoalveolar. Según estos datos, el estrés puede exacerbar la hiperreactividad y la inflamación de la vía aérea en el asma bronquial alérgico.

Vía cognitiva-conductual en la relación entre estrés y asma

Un estudio de Campbell, TS et al. (2006) sugiere que la obstrucción de la vía aérea de los asmáticos durante los períodos de afecto negativo (rabia, miedo, angustia, ansiedad, depresión) de la vida diaria, podría resultar de la asociación de una disminución de la autoeficacia con el incremento de la actividad del sistema nervioso parasimpático. Los autores determinaron, en cincuenta y tres pacientes con asma moderada y puntuación alta versus baja en autoeficacia de la enfermedad, el pico máximo de flujo espiratorio (PEFR) y el componente de alta frecuencia de la variabilidad de la frecuencia cardíaca (HF) durante períodos de afecto negativo y de actividad física de la vida ordinaria (recordemos que este componente está relacionado con el sistema parasimpático). Los resultados mostraron que, en los pacientes con menor puntuación en autoeficacia, los mayores niveles de afecto negativo estaban asociados con mayor HF y con una disminución relativa del PEFR. Por el contrario, la actividad física relacionó con una disminución de HF independientemente de la puntuación en autoeficacia. (*La "autoeficacia" hace referencia a la convicción de la persona de ser capaz de realizar con éxito la conducta requerida para producir ciertos resultados. Las expectativas de eficacia se proponen como un determinante fundamental en la elección de actividades, en cuánto esfuerzo se empleará y cuánto tiempo se mantendrán al enfrentar situaciones que producen tensión*).

2. Estrés, sistema inmune y asma

Otro factor que puede relacionar asma y estrés es el efecto de éste en los procesos inflamatorios e inmunes. El estrés, a través del aumento de glucocorticoides circulantes y de catecolaminas, puede influir en la fisiopatología y severidad de la enfermedad a través de los cambios en el número y actividad de las células T. Se piensa que la inflamación y la hipersensibilidad de la vía aérea son orquestadas por la activación de los linfocitos T y las citocinas por ellos producidos. Concretamente se ha puesto de manifiesto que la experiencia de estrés puede cambiar la respuesta inmune hacia un fenotipo Th2 [recordemos que la inmunidad celular es mediada por células Th1 y que la inmunidad humoral es mediada por células Th2 y la importancia de las células Th2, que producen IL-4, –5, –10 y –13, en la propagación de la inflamación alérgica crónica (Chrousos, GP, 2000).].

Las citocinas IL-4 e IL-5 promueven la producción de IgE y eosinofilia. De esta manera, puede reforzarse la respuesta inflamatoria que sigue a la exposición a un antígeno inhalado. Otro dato que hay que tener en cuenta es que las citocinas de células T juegan un papel importante como mediadoras de la inflamación de la vía aérea en el asma; más concretamente, el predominio de un perfil de citocinas Th2, en particular la IL-4 y la IL-5, se relaciona con la patogénesis y el curso del asma.

En este sentido hay que significar un estudio de Liu, LY et al. (2002) con estudiantes diseñado para analizar los efectos de un evento estresante relativamente crónico como son los exámenes finales en el refuerzo de la respuesta inflamatoria de la vía aérea tras la inhalación de un antígeno. [Un estudio previo había puesto de manifiesto que cuando fue evaluada la producción de citocinas por las células mononucleares sanguíneas periféricas antes, durante y siete días después de un examen final había una diferencia entre asmáticos y sanos, con diferente perfil de citocinas Th2. En estudiantes normales, sin enfermedad asmática, la producción de IL-4 y de IL-5 disminuyó durante los exámenes, mientras que en los asmáticos no se modificaron los niveles de dicha citocina y disminuyeron los de IL-2 e IFN-γ, manteniéndose durante el período estresante de los exámenes (Kang, DH et al., 1997)]. Con una muestra de 20 estudiantes de ambos sexos con asma alérgica moderado, Liu et al. evaluaron la cifra de eosinófilos en esputo y de neurotoxina derivada de los eosinófilos (EDN) con determinación de IL-5 y de IFN-γ. Tras la inhalación del antígeno aumentaron los niveles de eosinófilos en esputos y de EDN y se reforzaron durante el estrés. La producción de IL-5 por las células del esputo se incrementó también, correlacionando con los eosinófilos en la vía aérea. Tanto la ansiedad como la depresión fueron significativamente mayores durante el período de estrés. Estos resultados sugieren que el estrés asociado con los exámenes finales puede actuar como cofactor para aumentar la inflamación eosinofílica de la vía aérea ante un desafío antigénico y de esta forma reforzar la severidad del asma.

Sin embargo, un estudio de Laube, BL et al. (2003) con 8 mujeres afectadas de asma alérgica diseñado para evaluar los efectos del estrés agudo (relatar una situación emocional estresante) en la constricción de la vía aérea tras la inhalación del correspondiente antígeno, pone de manifiesto que, en contra de lo esperado, sólo una paciente mostró una potenciación de la respuesta pulmonar ante el estresor agudo y en las siete restantes la obstrucción de la vía aérea fue menor durante la situación de estrés revivida que durante la fase de control. Estos resultados, que en una primera lectura contrastan claramente con los datos obtenidos por el estudio de Liu y otros autores, sugieren que la respuesta pulmonar se atenúa en lugar de potenciarse por el estresor emocional. De cualquier forma, los autores señalan que las diferencias podrían deberse a que ellos analizaron un grupo de mujeres con asma extrínseca mientras que en estudios anteriores la muestra era

de varones con asma intrínseca o extrínseca y que el tipo de emoción testado en cada estudio era diferente. Otra explicación podría radicar en el método utilizado para originar la respuesta emocional. En este sentido un estudio de Smyth, JM et al. (1999) pone de manifiesto que cuando pacientes asmáticos escribieron acerca de las situaciones estresantes de su vida las pruebas de función pulmonar mejoraron en treinta y tres de los 70 pacientes objeto del estudio en tanto que no hubo cambio alguno en el grupo de control. Por otro lado, los efectos del estrés crónico en el asma tienen lugar a través de mecanismos diferentes de los que median el estrés agudo: así los efectos del estrés agudo estarían mediados por el sistema nervioso simpático en tanto que los del estrés crónico lo estarían por alteraciones del sistema inmune. Finalmente, habría que tener en cuenta que diferencias individuales en la actividad y reactividad del sistema autónomo pueden interactuar con los estresores para producir distintos patrones de cambios inmunológicos y endocrinológicos (Busse, WW et al., 1995).

Por otro lado, sabemos que las emociones pueden modificar tanto los factores inmunitarios (ya tratado con anterioridad) como los alérgicos y que el hipotálamo anterior influye en las reacciones de hipersensibilidad. Esto puede constituir un mecanismo a través del cual el estrés ejercería su influencia sobre el asma alérgica. Experimentalmente se estudió en ratas macho Wistar si un estrés emocional (choque eléctrico moderado ineludible) seguido de la instilación intratraqueal de un conjugado trinitrofenil-hemocianina de lapa podía realzar o reforzar las respuestas inmunes humoral primaria y secundaria. El efecto resultante fue un incremento de la concentración del isotipo de inmunoglobulina específica de trinitrofenil, incluyendo IgE. El análisis de nódulos linfáticos paratraqueales y tejido esplénico para células formadoras de anticuerpos específicos reveló que el aumento de las concentraciones de anticuerpos específicos eran el resultado de la producción local en los nódulos linfáticos paratraqueales. Los autores del estudio apoyan el punto de vista de que el estrés emocional agudo puede contribuir al ataque o la severidad del asma alérgica disminuyendo el umbral de inducción de la producción de IgE específica a antígenos inhalados (Persoons, JH et al., 1995). No obstante, realizadas en un grupo de 54 pacientes con asma bronquial no han evidenciado ninguna correlación significativa entre niveles en suero de IgE total y frecuencia de estresores y percepción de estrés (Koh, KB et al., 1993).

La relación entre estrés y asma es cuestionada por diversos autores. Así, en un estudio con dos grupos de estudiantes adolescentes, uno de asmáticos y otro sin asma, Kant, DH et al. (1996) analizaron la función pulmonar y el sistema inmune para determinar si los cambios relacionados con el estrés diferían entre los dos grupos de estudiantes. Se obtuvieron muestras de sangre un mes antes, durante los exámenes académicos y 2-3 semanas después de los mismos, con determinación

de los subconjuntos de linfocitos, la respuesta proliferativa y citolítica de los linfocitos *in vitro* y la producción de superóxidos por los neutrófilos. Ningún asmático, moderado o severo, mostró disminución en la función pulmonar relacionada con el estrés, según los datos del flujo espiratorio máximo. Los estudios inmunológicos mostraron un patrón de cambios que fueron similares en los asmáticos y en los sanos. Por ello, según los datos de este estudio una situación estresante, como supone la realización de exámenes, produce alteraciones inmunes pero no agrava la enfermedad inflamatoria en asmáticos bien controlados. Los mismos autores (Kant, DH et al., 1997) realizaron posteriormente otro estudio, asimismo con estudiantes, en que analizaron las respuestas inmunes, en asmáticos y controles sanos, ante el mismo estresor académico. Durante la semana del examen todos los estudiantes mostraron alteraciones inmunológicas significativas respecto de los niveles basales, consistentes en disminución de la actividad de las células NK, mayor proliferación de linfocitos y liberación de superóxidos por los neutrófilos. La mayoría de estas alteraciones tendieron a regresar a los niveles basales durante el período post-examen, pero la reactividad realzada de los neutrófilos continuó aumentando. Consideradas globalmente, las respuestas inmunológicas fueron similares en los dos grupos de estudiantes. Esta activación funcional persistente de las células inflamatorias, a continuación de un estresor, requiere nuevas investigaciones, al objeto de dilucidar su posible efecto sobre una enfermedad básicamente inflamatoria. Un estudio posterior con similares muestras de sujetos pone de manifiesto que un alto apoyo social parece atenuar el grado de disminución de la actividad NK inducida por el estrés académico (Kant, DH et al., 1998).

3. Estrés, infecciones y asma

Se ha sugerido fuertemente que el estrés psicológico puede influir en la fisiopatología del asma aumentando el riesgo de infecciones respiratorias, virales o bacterianas. Varios mecanismos pueden ser involucrados en la exacerbación del asma, incidiendo sobre todo en determinados síntomas como el jadeo o en el incremento de sensibilidad de la vía aérea por infecciones respiratorias virales: 1) Alteración del epitelio de la vía aérea e inducción de respuesta inflamatoria en la que participan factores como el acceso de terminaciones nerviosos para estímulo broncoconstrictor por la lesión epitelial inducida por el virus, alteraciones en la respuesta colinérgica generada por la liberación de productos procedentes de los eosinófilos, activación de diferentes mediadores como adhesinas e interleuquinas que participan en la obstrucción bronquial. La respuesta inflamatoria inducida por las infecciones virales tienen un estrecho parecido con la del asma incluyendo la infiltración de la vía aérea por linfocitos y eosinófilos y liberación de mediadores de obstrucción de la vía aérea (Welliver, RC., 1999). Finalmente, la afectación de la

respuesta de los linfocitos Th1 durante la infección viral puede ser un factor de riesgo de las infecciones virales más severas en pacientes con alergia y asma (Gern, JE., 2003). 2) Estimulación de la IgE específica por el correspondiente virus. Ciertos virus refuerzan de forma preferente respuestas inflamatorias preexistentes en individuos atópicos. Asimismo, la infección viral puede inducir una reactividad alterada que favorezca la expresión de atopia (Welliver, RC., 1999). 3) Algunos virus como el sincitial y el de la parainfluenza pueden potenciar la respuesta alérgica a alergenos por aumento de la liberación de mediadores inflamatorios procedentes de las células cebadas y la subsecuente cascada de eventos inflamatorios característicos del asma (Buse, WW., 1990). También las infecciones virales respiratorias pueden favorecer la aparición de una respuesta asmática tardía al antígeno inhalado (Weiss, ST et al., 1985).

Es decir, existen evidencias de que las infecciones virales son "adyuvantes" a la respuesta inflamatoria y promueven el desarrollo de lesión en la vía aérea por refuerzo de la inflamación en la misma.

Por otro lado, una consecuencia potencial de los cambios inmunes inducidos por el estrés es la supresión de la resistencia del huésped a los agentes infecciosos, en particular a los agentes que causan enfermedad de las vías respiratorias altas, lo que podría conducir al incremento de las infecciones respiratorias superiores. En el punto 2 se trata más en detalle la relación entre infecciones del tracto respiratorio superior y el estrés.

4. Estrés, asma y control autonómico de las vías aéreas

Se piensa que los mismos mecanismos autónomos involucrados en la activación y regulación de la respuesta de estrés juegan un papel en el asma. Estos mecanismos incluyen la liberación de mediadores del SNS y la acción de nervios adrenérgicos y colinérgicos a través de los neurotransmisores y neuropéptidos que producen. Se admite que la constricción bronquial es debida a la combinación de *inputs* del vago más inflamación. Estudios experimentales con asmáticos sometidos a situaciones estresantes han sugerido que la reactividad vagal inducida por estrés mediaría en la broncoconstricción inducida emocionalmente (Lehrer, PM et al., 1993).

Miller, B & Wood, B (1994), que estudiaron la relación entre emoción, reactividad fisiológica (autonómica), reactividad de la vía aérea y función pulmonar en un grupo de niños asmáticos pusieron de manifiesto que en algunos niños la emoción influye en el proceso asmático a través de la vía colinérgica y que

los que responden a estímulos estresantes con alta activación vagal responden a la metacolina (colinérgico) con mayor deterioro de la reactividad de la vía aérea.

Aunque el músculo liso de la vía aérea humana no es inervado funcionalmente por axones adrenérgicos, diversos estudios sí los han mostrado en las glándulas submucosas, vasos sanguíneos bronquiales y ganglios de la vía aérea (Barnes, PJ., 1986). Por otra parte, los nervios adrenérgicos pueden influir en la neurotransmisión colinérgica vía receptor alfa y beta presinápticos (Barnes, PJ., 1995). Dependiendo del tipo de agonista involucrado, puede resultar afectado el músculo liso de la vía aérea, la liberación de mediadores inflamatorios, la neurotransmisión colinérgica, la secreción de moco y posiblemente el aclaramiento mucociliar, teniendo como resultado broncodilatación o broncoconstricción. Los efectos reguladores de adrenalina (ADR) y de noradrenalina (NA) sobre los adrenorreceptores sugieren un mecanismo verosímil por el que la activación del SNS inducido por estrés podría influir en el tono broncomotor. Esto resulta paradójico por cuanto la activación del SNS por estrés debe causar broncodilatación. Sin embargo, la respuesta inducida por estrés es más compleja y variable. Así, una vez que finaliza el estresor agudo, los niveles de ADR y NA retornan rápidamente a la normalidad o por debajo de lo normal. Además la relativa predominancia del control simpático sobre el parasimpático en respuesta a ciertas formas de estrés difiere con el individuo, de forma que algunos muestran una respuesta predominantemente parasimpática. Cabe también la posibilidad de que la activación simpática pueda contribuir a los síntomas de asma; por ejemplo, el incremento de ADR y de NA altera los parámetros inmunes que pueden contribuir a la inflamación de la vía aérea. Incluso los niveles aumentados de catecolaminas de forma prolongada bajo estrés crónico pueden contribuir a la severidad del asma.

En otro estudio con pacientes asmáticos fueron investigadas las reacciones pulmonares y autonómicas a tareas conductuales de laboratorio, tanto de carácter activo como pasivo, así como la relación entre irritabilidad de la vía aérea, por test de metacolina, y la actividad autonómica y reactividad a estas tareas (Lehrer, PM et al., 1996). Se utilizó una muestra de 51 asmáticos y un grupo control de 37 no asmáticos; las tareas activas consistieron en una prueba de aritmética mental y otra de tiempo de reacción; las pasivas fueron películas de accidentes y cirugía torácica. Las tareas activas produjeron disminución de la resistencia respiratoria, aumento de la frecuencia cardíaca y un efecto hipovagotónico, medido por arritmia sinusal respiratoria. La irritabilidad de la vía aérea, medida por el test de metacolina, relacionó positivamente con la amplitud de la arritmia sinusal y los niveles de conductancia cutánea. No se encontraron diferencias autonómicas entre asmáticos y no asmáticos. Según estos datos la ocupación en tareas que requieren conductas activas puede producir mejorías temporales en la función pulmonar, al inducir broncodilatación quizás a través de un vínculo psicológico-colinérgico.

5. *Asma y otros factores psicosociales*

Aunque se ha considerado que los factores psicosociales tienen un papel en la morbididad del asma, las interacciones entre procesos conductuales, endocrinos, nerviosos e inmunes sugieren un papel para los factores psicosociales en la génesis del asma.

Smyth, JM et al. (1999), que estudiaron la posible relación entre diversos factores psicosociales (entre ellos, el estrés), por un lado, y síntomas de asma y flujo espiratorio máximo, por otro, han encontrado una fuerte relación entre ambas variables, sugiriendo que los factores psicosociales en general, y el estrés en particular, pueden jugar un papel más importante en la expresión de la enfermedad de lo que se había pensado.

En todo individuo hay que subrayar la importancia del contexto social en el que desenvuelve su actividad. Y dentro de este contexto, hay que considerar lo que denominamos la red social y el apoyo social. La red social equivale al entramado de relaciones existentes alrededor del individuo y las características de ese vínculo. La estructura de la red social viene definida por el número de sus miembros, el grado de conexión entre ellos, la pertenencia a patrones grupales tradicionales como la familia, el trabajo, el vecindario, etc., y la similitud de los miembros. En líneas generales existen tres redes sociales fundamentales: la familia, los amigos y otros. El apoyo social consiste en la provisión a un individuo de afecto, comprensión, afirmación y ayuda por parte de otros individuos. Distintas formas de apoyo social son: *apoyo emocional*, que es la habilidad de encontrar tranquilidad y seguridad en los períodos de estrés; *apoyo de estima*, en que el individuo se siente querido y competente; *apoyo tangible*, que hace referencia a la ayuda física o económica; *apoyo motivacional*, relativo al ofrecimiento de consejos por parte de los demás con objeto de resolver problemas y, finalmente, *integración social*, que se refiere a las relaciones interpersonales. Para completar esta breve referencia conceptual hay que indicar que el apoyo percibido por el sujeto es más importante que el recibido ya que es el que determina el bienestar físico y psicológico de una persona. El apoyo percibido actúa globalmente aumentando los sentimientos de autoconfianza en general y se relaciona con un mejor afrontamiento de las situaciones de distrés. Tanto la red social como el apoyo social parecen ejercer un papel en el proceso de salud-enfermedad. El apoyo social puede reducir los efectos deletéreos del estrés alterando la percepción de una situación o facilitando la adopción de una estrategia de *coping* más adecuada. Una mayor red social se ha relacionado con menor ansiedad, depresión y tensión psicológica. El apoyo social puede operar facilitando conductas de promoción de la salud como, por ejemplo, abstenerse

de fumar, moderar la ingesta de alcohol, mejorar los hábitos alimenticios y la calidad del sueño. Ambos elementos (red y apoyo social) pueden tener su impacto en el asma, como en otras enfermedades. Existen algunas evidencias de la influencia de la red social en el sistema inmune de forma que puede jugar un papel en la susceptibilidad del huésped a una infección. Cohen, S et al. (1997) demuestran una asociación entre lazos sociales y disminución de la susceptibilidad al resfriado común, disminución de la secreción mucosa y aclaramiento ciliar más efectivo. Fisher, EB et al. (1993) encontraron que niños asmáticos de padres socialmente aislados presentaron, con respecto de niños con padres no aislados, más síntomas de asma de día y de noche, mayor número de días de actividad limitada y mayor número de visitas a los servicios de urgencias.

Otros factores que pueden ser alterados por el estrés son las estrategias de autogestión y adhesión a las normas terapéuticas. La percepción de control se considera como uno de los factores que median en la experiencia de enfermedad crónica. Experimentar que una determinada actuación tiene consecuencias positivas lleva a un sentimiento de autoeficacia. Estudios con animales ponen de manifiesto que un estrés controlable tiene menos efectos deletéreos en el funcionamiento de las células T que los estresores incontrolables (Laudenslager, ML et al., 1983). Asimismo, Katz, PP et al. (1997), que desarrollaron un cuestionario específico para evaluar el impacto del control percibido sobre el asma, informan que una menor puntuación se asociaba con mayor riesgo de ingreso hospitalario y mayor grado de restricción de actividad, sugiriendo que la percepción de menor control tiene efectos adversos en la población asmática.

Finalmente, otros factores psicosociales implicados en la morbididad incrementada del asma por conducir a estrés crónico son el bajo estado socioeconómico, incluyendo la pobreza, la pertenencia a una minoría étnica y estar expuestos a la violencia. Un estudio caso-control de Chen, E et al. (2006) con niños ha investigado las relaciones entre el estado socioeconómico, el estrés psicológico y citocinas implicadas en el asma (IL-4, IL-5 e IL-13) así como el recuento de eosinófilos. Los resultados han evidenciado que en los asmáticos un estado socioeconómico bajo se asoció, por un lado, con mayores niveles de estrés crónico y amenaza percibida y, por otro, con una producción aumentada de IL-5 y de IL-13 así como un mayor recuento de eosinófilos. Por otro lado, mayores niveles de estrés y de percepción de amenaza también mostraron una relación con el aumento de IL-5 y de IL-13 y de eosinófilos en los niños asmáticos. Este estudio pone de manifiesto que la relación entre el estado socioeconómico y la morbididad asmática incrementada es mediada por un mecanismo psicobiológico.

Estrés y expresión de genes que codifican los receptores de glucocorticoides (GC) y los receptores β2-adrenérgicos

Miller, GE & Chen, E (2006) llevaron a cabo una investigación con 77 niños, treinta y nueve con asma y treinta y ocho sanos, con objeto de dilucidar si el estrés agudo, el estrés crónico, o un estrés agudo superpuesto al estrés crónico, inducen una disminución de los genes que codifican los receptores de GC y β_2-adrenérgicos. Previamente habían formulado una hipótesis según la cual el estrés, a través de la secreción persistente de las hormonas de los ejes HPA y simpático-adrenomedular y, como consecuencia, de la exposición continua de los tejidos diana a las elevadas concentraciones de las mismas conduciría, como mecanismo compensador, a una regulación a la baja de los receptores de GC (RG) y de los receptores adrenérgicos (RA). Estas alteraciones darían lugar, a su vez, a una disminución de la sensibilidad a la acción antiinflamatoria de los GC y a la acción broncodilatadora de los β-agonistas, lo que contribuiría a la constricción de la vía aérea y a mantener una inflamación persistente ante los desencadenantes del asma. Los autores efectuaron una entrevista exhaustiva relativa a la experiencia de situaciones estresantes y utilizaron leucocitos obtenidos por venopunción de una vena antecubital. Los resultados mostraron una relación entre experiencias estresantes y expresión de ARNm para los β_2RA y para los RG: los niños con asma que padecieron una situación familiar estresante crónica mostraron una disminución de ARNm-β_2RA. Los sucesos vitales ocurridos los seis meses anteriores al estudio no fueron suficientes para influir en el patrón de la expresión de dicho gen. Sin embargo, cuando tales eventos acaecieron en el contexto de una situación de estrés crónico, la relación con la expresión del gen se incrementó de manera significativa de forma que, los niños asmáticos que viviendo una situación familiar estresante padecieron un evento mayor mostraron, respecto de los niños sanos en una situación semejante, una reducción de hasta 9,5 veces en el ARNm-β_2RA y de 5,5 veces en el ARNm-GR.

Los receptores β_2RA y de GR regulan la sensibilidad de la vía aérea y la inflamación. Como es conocido, la activación de los receptores β_2RA de las fibras musculares lisas de la vía aérea facilita la relajación bronquial. Por su parte, ambos receptores juegan un papel importante en los linfocitos T que regulan la expresión de las citocinas IL-4, IL-5 e IL-13 tras la exposición a los alergenos. Las células cebadas también expresan estos dos receptores cuya ligazón puede inhibir la liberación de histamina y otros mediadores alérgicos, así como disminuir el reclutamiento y activación de los eosinófilos. De esta manera, los niños con asma podrían ser más vulnerables a la inflamación y a la broncoconstricción tras la exposición a los alergenos. Además de estos efectos sobre la vía aérea y el sistema inmune, la regulación a la baja de estos receptores podría causar una sensibilidad

disminuida a los agonistas β_2-adrenérgicos y a los corticoides. Es un hecho conocido que la resistencia a los glucocorticoides se asocia con una morbididad y mortalidad incrementadas en pacientes con distrés respiratorio agudo.

Este estudio también pone de manifiesto que los leucocitos de los niños asmáticos expresan mayores cantidades de RNAm de ambos receptores que los niños sanos. Una posible explicación es que el aumento de expresión de receptores puede compensar una cierta resistencia a la medicación tras un largo período de tratamiento.

Pese a las limitaciones de esta investigación: a) se trata de un estudio transversal, lo que no permite establecer la causalidad; b) no permite constatar que los programas genéticos de las células resulten alterados por las experiencias estresantes; y c) las células objeto de estudio no procedían de las vías respiratorias, este estudio aporta un nuevo mecanismo mediante el cual las experiencias estresantes pueden exacerbar los síntomas de asma y viene a complementar otras alteraciones descritas, inducidas por el estrés, como son el aumento de los niveles de IgE, una mayor respuesta proliferativa de los linfocitos a los desencadenantes alérgicos y una mayor producción *in vitro* de citocinas Th2 (IL-4 e IL-5). Por otra parte, los resultados de este estudio con niños vienen a corroborar los resultados de un estudio de Mills, PJ et al. (2004) que pusieron de manifiesto una disminución de receptores β_2-adrenérgicos en los sujetos cuidadores de su cónyuge con enfermedad de Alzheimer y que, por tanto, estaban viviendo una situación de estrés crónico.

Estrés prenatal y asma

Datos procedentes de un estudio que investigó la respuesta leucocitaria, inducida por alergenos, en las vías aéreas de ratas adultas que sufrieron estrés prenatal crónico moderado, aportan la primera evidencia experimental de que el estrés prenatal puede conducir a un marcado incremento en la inflamación de las vías aéreas. El estrés prenatal crónico consistió en cambios transitorios e inconstantes en las condiciones de vida de los animales. Las ratas descendientes adultas fueron sensibilizadas con ovoalbúmina administrada intratraquealmente, procediéndose al lavado traqueobronquial al cabo de 48 horas. En ratas que no sufrieron estrés prenatal se observó una marcada infiltración de leucocitos con un marcado reclutamiento de eosinófilos pero sin un efecto significativo en el aflujo de neutrófilos y células mononucleares. En cambio, en las ratas estresadas prenatalmente el recuento de leucocitos totales, eosinófilos y células mononucleares fue un 50% superior respecto de las ratas no estresadas (Nogueira, PJ et al., 1999).

Von Hertzen, LC (2002) sugiere que un estrés mental prolongado asociado con la secreción excesiva y mantenida de cortisol podría afectar al sistema inmune en vías de desarrollo, sobre todo en la diferenciación de células Th1/Th2, y promover un incremento de la susceptibilidad al asma y atopia en individuos genéticamente predispuestos.

Algunos autores (Cousson Gélie, F et al., 1999), que investigaron las estrategias de *coping* utilizadas por un grupo de 116 pacientes asmáticos y 880 adultos sanos de ambos sexos, señalan que la estrategia centrada en la emoción es la más utilizada por los pacientes. [*Para el estudio de las estrategias de "coping" se suele utilizar la escala de Lázarus y Folkman (1984), que consta de 67 ítems repartidos en ocho subescalas: las dos primeras corresponden al "coping" centrado en el problema y las seis restantes al "coping"centrado en la emoción (minimizar la amenaza, reevaluación positiva, auto-acusación, huída-evitación, búsqueda de apoyo social y dominio de uno mismo*)].

Estrés oxidativo y asma

Se ha indicado que la función pulmonar puede ser alterada por exposición a radicales libres y oxidantes mientras que la ingesta de vitaminas antioxidantes se relacionan positivamente con la función pulmonar. En un estudio con 113 sujetos, no fumadores, de edades comprendidas entre los 37-73 años y seleccionados al azar, se investigó la relación entre función ventilatoria pulmonar (medida como FEV1) e indicadores de peroxidación de lípidos, según los niveles de sustancias reactivas al ácido tiobarbitúrico (TBARS-p) y de la proporción Col-LDL/Col-VLDL-TBARS y determinados compuestos con actividad antioxidante como el glutation eritrocitario, la glutation-peroxidasa plasmática y bilirrubina sérica, que pueden proteger la peroxidación de lípidos. Se encontró una asociación estadísticamente negativa entre FEV1 y TBARS-p; asociación estadísticamente negativa, aunque en el límite, entre FEV1 y Col- LDL/Col-VLDL-TBARS y glutatión, mientras que la relación FEV1 fue positiva con la bilirrubina en suero (Schünemann, HJ et al., 1997). Los autores sugieren que el aumento de la peroxidación lipídica se asocia con estrechamiento de la vía aérea pulmonar en la población general. Se ha señalado, asimismo, que el estrés oxidativo ocasiona inflamación y daño tisular en el sistema respiratorio y posterior daño inmune, y que los individuos con baja capacidad de reducción celular, condicionado por factores dietéticos, como baja ingesta de vitaminas C y E y selenio, factores medioambientales o genéticos (baja actividad de glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa), presentan mayor riesgo de desarrollar asma. (En el capítulo de "Estrés y cáncer" se hace referencia a algunos trabajos experimentales que estudian la asociación entre estrés oxidativo y estrés psicológico).

Estrés, asma y NGF

Un conocido efecto del estrés es el aumento de la síntesis y secreción del factor de crecimiento nervioso (NGF)

El NGF es un péptido de alto peso molecular que pertenece a la familia de las neurotrofinas. Las neurotrofinas son proteínas que promueven la diferenciación, el crecimiento y la supervivencia de muchas poblaciones de neuronas periféricas y del sistema nervioso central durante el desarrollo y la vida adulta, si bien también pueden influir en la función de células no neuronales como son las células inmunes. Durante el desarrollo prenatal promueve el crecimiento y diferenciación de neuronas centrales y periféricas, mientras que a partir del nacimiento estimula la regeneración del axón tras lesiones del sistema nervioso periférico. También aumentan la síntesis y liberación de neuropéptidos. Su mayor concentración se encuentra en corteza e hipocampo. Se ha encontrado NGF en órganos inmunes como el bazo, nódulos linfáticos y timo. Fuentes celulares de neurotrofinas incluyen las células cebadas, linfocitos, macrófagos, células epiteliales, células musculares lisas y eosinófilos. Las células diana del NGF se han identificado en los sistemas nervioso, inmune y endocrino, lo que sugiere que esta neurotrofina puede operar a través de múltiples vías para regular la homeostasis y el *coping* conductual (Alleva, E & Santucci, D., 2001). Los efectos del NGF son mediados por dos tipos de receptores: TrKs (TrKA, TrKB, TRC) y P75(NTR). El receptor P75 es de baja afinidad y reconoce cualquier neurotrofina; por el contrario, el receptor TrK es específico para cada neurotrofina y posee actividad tirosincinasa.

Las neurotrofinas pueden modular la función del nervio aferente a la vía aérea estimulando la producción de neuropéptidos dentro de las correspondientes neuronas. Estos neuropéptidos pueden ser liberados y conducir a un incremento de la actividad autonómica refleja y de la reactividad de las vías aéreas (Carr, MJ et al., 2001).

Estudios con animales han indicado que el NGF puede inducir hipersensibilidad bronquial (de Vries, A et al., 1999) por aumento de la inervación sensorial y la migración y activación de células inflamatorias que infiltran la mucosa bronquial así como la activación de células estructurales como las células epiteliales de las vías aéreas, fibroblastos pulmonares y células musculares lisas. En asmáticos se ha constatado el aumento de expresión y de liberación de NGF tras la provocación bronquial con un alérgeno. Se considera que en estos pacientes el NGF puede jugar un papel en la inflamación, hipersensibilidad bronquial y remodelación de la vía aérea. Es decir, parece constituir un importante mediador en la inflamación y el asma (V, Freund & N, Frossard, 2004).

NGF y asma

El NGF a través de su efecto sobre el SI puede influir en las enfermedades alérgicas, en general, y el asma, en particular. Diversos hallazgos apoyan esta idea: 1) En pacientes con enfermedades alérgicas y asma, se pueden encontrar niveles aumentados de NGF que se relacionan con la severidad del proceso inflamatorio y de la enfermedad. (*En la queratoconjuntivitis vernal los niveles plasmáticos de NGF correlacionan con el número de células cebadas que infiltran la conjuntiva; y en la mucosa de los pacientes con rinitis alérgica con altos niveles séricos y en los fluidos nasales de NGF se encuentra incrementado, asimismo, el mRNA-NGF*). 2) El NGF se produce localmente en las vías aéreas, producción que está reforzada en los asmáticos (Olgart Hoglund, C et al., (2002). Este hallazgo sugiere que el NGF es producido y liberado por las células estructurales y por diversas células efectoras y moduladoras de la inflamación alérgica y del asma; por ejemplo, linfocitos Th2, células cebadas y eosinófilos. 3) El NGF aumenta la hiperreactividad de la vía aérea a la histamina en un modelo animal de asma, mientras que el tratamiento con anti-NGF disminuye la hiperreactividad de la vía aérea inducida por ovoalbúmina tópica en el ratón sensibilizado (Bonini, S et al., 2003).

La liberación de NGF es especialmente problemática para los pacientes asmáticos porque, además de sus efectos en las células cebadas, el NGF puede causar regulación a la baja de los receptores de GC de tipo II. Un estudio con ratones puso de manifiesto que el estrés psicosocial indujo un estado de insensibilidad a los esteroides que correlacionó con la liberación de NGF por las glándulas salivares.

En resumen, el NGF parece ser un mediador importante en la inflamación (con niveles séricos aumentados), siendo producido localmente en la vía aérea por las células epiteliales, musculares lisas e inflamatorias que infiltran la submucosa, producción que está aumentada en los asmáticos.

En los pacientes asmáticos, la participación del NGF consistiría en incrementar la inervación sensitiva y la hiperreactividad bronquial así como promover el desarrollo de inflamación de las vías aéreas y participar en el proceso de remodelación.

Estudios con animales y humanos han evidenciado que el estrés psicológico aumenta la producción de NGF e induce cambios en la distribución de receptores de NGF en los linfocitos. Maestripieri, D et al. (1990) estudiaron los niveles séricos de NGF en ratones dominantes y subordinados sometidos a interacción diaria durante 10 días y encontraron un aumento significativo en los ratones subordinados. Aloe, L et al. (1994) informan de un aumento de NGF en sangre de

soldados jóvenes que realizaron su primer salto en paracaídas, que incluso precedía al incremento de ACTH y de cortisol, y de un refuerzo de la distribución de los dos tipos de receptores de NGF en las células mononucleares de la sangre periférica. Recientemente, Joachim, RA et al. (2004) han puesto de manifiesto que en ratones sensibilizados a la ovoalbúmina, un estímulo sonoro estresante originó un aumento significativo del número de leucocitos en el líquido del lavado broncoalveolar y un refuerzo de la reactividad de la vía aérea. Dicho efecto fue bloqueado con la administración de un antagonista del receptor NK-1, lo que sugiere que este receptor juega un importante papel mediando los efectos del estrés en la inflamación de la vía aérea inducida por alergenos.

Hipnosis y asma

En un interesante trabajo llevado a cabo con pacientes asmáticos diseñado para investigar si el estrés emocional constituía un factor causal de ataques asmáticos y elucidar los posibles mecanismos subyacentes, 55 pacientes fueron sometidos a hipnosis. El 41,8% de los mismos, considerados como "respondedores", presentó un ataque de asma, de acuerdo con la sintomatología y datos funcionales de significativa reducción de los flujos aéreos. En los considerados "no respondedores" se encontraron en suero, durante la hipnosis, y respecto a los niveles basales, niveles significativamente elevados de dopamina-β-hidroxilasa, enzima que cataliza la conversión de dopamina a noradrenalina. Los "respondedores", que no presentaron cambios significativos en dicha enzima, si mostraron, en cambio, un aumento significativamente elevado de histamina, durante la fase de hipnosis y 40 minutos después de concluida (Inoue, H et al., 1995). Estos datos sugieren que el aumento de actividad simpática durante la hipnosis suprime la liberación de mediadores químicos de las células inflamatorias y fibras terminales de los nervios autonómicos, en las vías aéreas. También podría deducirse de estos datos que los factores emocionales no influyen de la misma forma en todos los pacientes con asma sugiriendo la existencia de otros factores complementarios asociados, como rasgos de personalidad o la existencia de determinadas psicopa-tologías o conflictos psiquiátricos, sobre todo como factor de riesgo de asma fatal. Así, en un grupo de 118 niños de los que el 30% eran asmáticos, se analizaron los síntomas psíquicos a raíz de una situación estresante derivada de la entrada en actividad de un volcán, encontrándose que los niños con asma presentaban mayores niveles de tensión relacionados con la actividad volcánica que los niños no asmáticos, es decir, eran psicológicamente más vulnerables (Ronan, KR et al., 1997). En otro grupo de 37 niños con asma se encontró que, comparado con un grupo control sano, existía con mayor frecuencia historia familiar de problemas emocionales, presentaban significativamente más

trastornos de ansiedad total e historia de problemas escolares o enfermedades psiquiátricas y estrés intrafamiliar (Bussing, R et al., 1996).

Sin embargo, hay estudios que no han encontrado diferencias significativas respecto a las características de personalidad y síntomas psiquiátricos entre sujetos con y sin experiencia de ataques severos de asma (Rocco, PL et al., 1998).

Trastorno de pánico y asma

El trastorno de pánico (TSP) es considerado como un factor de riesgo de morbididad aumentada de asma. Estudios epidemiológicos han encontrado una significativa comorbididad, si bien esta relación no tiene carácter específico. La disnea, un síntoma cardinal de asma es un rasgo común de ataques de pánico y aun cuando puedan presentar otras características comunes tres síntomas básicos permiten su diferenciación: jadeo, congestión mucosa y tos que son significativamente más frecuentes en el asma. Por un lado, los pacientes asmáticos tienen mayor incidencia de trastornos de ansiedad y, por otro, la enfermedad respiratoria puede ser un factor de riesgo en el desarrollo de TSP. En un estudio con 51 pacientes de asma (Perna, G. et al., 1997), se ha encontrado, respecto de la población general, un predominio significativamente mayor de TSP, ataques esporádicos de pánico y fobia social; en la mayoría de los pacientes el asma aparecía primero; también el riesgo de morbididad para TSP en los familiares de asmáticos con TSP era significativamente más alto que en los familiares de asmáticos sin evidencia de pánico. Estos resultados sugieren que el alto predominio de TSP en asmáticos podría obedecer a que en sujetos con predisposición familiar al asma, la misma enfermedad facilitaría el desarrollo de TSP. El TSP, al igual que otras emociones negativas, como la ansiedad, puede afectar a la enfermedad asmática a través de síntomas frecuentes como la hiperventilación, o por incremento de la labilidad autonómica general, que pueden originar broncoconstricción, e inducir finalmente conductas de salud negativas. La exacerbación del asma por estos trastornos se asocia con un mayor número de ingresos hospitalarios y estancias más prolongadas en el hospital, así como con tratamientos más frecuentes con corticoides. Un estilo de coping represivo también puede ser un factor de riesgo para la morbididad del asma porque se acompaña de una alteración de la capacidad para percibir síntomas, requisito previo para tomar las medidas apropiadas desde el punto de vista terapéutico. Por otra parte los pacientes atópicos que exhiben con frecuencia asma se caracterizan desde el punto de vista psicológico por una sensibilidad emocional aumentada. El tratamiento de *biofeedback* de temperatura digital, puede ser un método prometedor para el tratamiento de asmáticos, especialmente en aquellos con síntomas de pánico, en tanto que el *biofeedback* para mejorar la sensibilidad de

percepción de las sensaciones respiratorias, puede ser útil en los casos de pacientes asmáticos con crisis de pánico y con un estilo represivo de *coping*.

Algunos autores (Lewinston, NJ et al., 1986) que han analizado los posibles factores que pueden influir incrementando la mortalidad en el grupo de adolescentes asmáticos señalan, entre otros (como el período nocturno en que se produce empeoramiento de la enfermedad, el incumplimiento del régimen médico o la modalidad de asma con depresión/suicidio), el estrés de la vida diaria.

Tratamiento biopsicosocial del asma

La aplicación de un programa de tratamiento biopsicosocial del asma a 82 pacientes en régimen hospitalario, con una duración de tres meses y evaluación a los 2-3 años de su cumplimiento puso de manifiesto que más del 80% de los pacientes, que habían mejorado previamente, mantuvieron dicha mejoría y que en el 45% de los pacientes con asma rebelde se pudo retirar el tratamiento con corticoides. Este programa obtuvo mejores resultados que la sola aplicación de la medicación. La mejoría incluyó cambios físicos, disminución de los niveles de histamina y ritmos circadianos normales en los subtipos de linfocitos. Estos cambios reflejan parte de los mecanismos por los que el programa biopsicosocial mejora los síntomas del asma. Incluso desde el punto de vista psicológico cambiaron las relaciones personales, la conducta, etc., si bien la evolución positiva de una enfermedad crónica, como el asma, puede llevar, por sí misma, a una mejoría sustancial de las variables psicológicas (Teshima, H et al., 1991). (*El tratamiento biopsico-social es un programa terapéutico que incluye el tratamiento de factores físicos, psicológicos, conductuales y sociales. Sus efectos incluyen la normalización de la función autonómica del paciente, de los niveles de histamina en sangre y del ritmo circadiano de la actividad de los linfocitos).*

En un estudio, 61 pacientes asmáticos fue dividido en dos grupos: los integrantes del grupo I (N = 39) fue sometido a una tarea de escribir sobre los acontecimientos estresantes de su vida, mientras que la tarea del grupo II (N = 22) consistió en escribir sobre temas emocionalmente neutros. Todos mantuvieron el correspondiente tratamiento médico. Se llevaron a cabo evaluaciones espirométricas periódicas (antes de la prueba, a los 15 días y a los dos y cuatro meses después del tratamiento). En el grupo I se observó una mejoría de la función espiratoria pulmonar: el FEV1 que inicialmente era del 63,9% de media, se elevó al 76,3%, mientras que en los pacientes del segundo grupo no se evidenció ningún cambio. En resumen, los pacientes con asma ligera-moderada que escribieron sobre sus experiencias estresantes de la vida presentaron, a los cuatro meses, cambios clínicamente adecuados en comparación con los casos control no

atribuibles al cuidado médico a que estaban sometidos. Sin embargo, los autores de este trabajo no aportan datos sobre la ulterior evolución de los mismos (Smyth, JM et al., 1999).

Un cuadro causado por estrés emocional, el ***jadeo laríngeo***, puede ser confíndido con broncoespasmo y ser diagnosticado como asma. Se ha descrito el caso de un paciente que fue inicialmente diagnosticado de asma pero que, con una evaluación en profundidad, se pudo descartar no sólo esta enfermedad sino cualquier otra obstrucción orgánica de la vía aérea superior e inferior. La observación de la laringe mostró aducción inspiratoria y espiratoria de las cuerdas vocales, lo que llevó al diagnóstico de "jadeo laríngeo" (Montiel, GC et al., 1994). Dos mecanismos parecen ser los responsables de este cuadro: aducción parcial inspiratoria de cuerdas vocales y respiración a bajo volumen pulmonar, que parecen tener un origen emocional similar.

2. Otras afecciones pulmonares relacionadas con el estrés: Sarcoidosis

La sarcoidosis es una enfermedad granulomatosa sistémica que se presenta fundamentalmente en adultos y que afecta sobre todo al pulmón. No se conoce el agente etiológico, pero se cree que es una consecuencia de la estimulación persistente de los linfocitos T. Los granulomas son epitelioides no caseificantes (NCGs), localizados en los pulmones, los ganglios linfáticos y el hígado, están formados principalmente por fagocitos mononucleares diferenciados y linfocitos T. Con frecuencia cursa con adenopatías hiliares bilaterales, infiltrado pulmonar, lesiones oculares y lesiones cutáneas, aunque también puede comprometer a otros ganglios linfáticos, hígado, bazo y otros órganos. Se establece el diagnóstico cuando los hallazgos clínico-radiográficos se apoyan en una evidencia histológica de granulomas de células epitelioides no caseificantes presentes en más de un órgano o sistema.

Tiene una distribución universal, con una frecuencia de presentación muy variable, afectando a 0,2-64/100.000 habitantes. En España afecta a 1,2/100.000. Puede darse en cualquier edad de la vida, si bien el 75% de los casos ocurre antes de los 40 años. La edad de máxima frecuencia es entre los 20-40 años. Tiene mayor incidencia en negros americanos, escandinavos e irlandeses. La presentación es más frecuente en invierno y a principios de primavera. Más frecuente en los gemelos homocigotos que en los heterocigotos.

Aunque la patogenia de la sarcoidosis es desconocida, existen evidencias que sugieren que el acontecimiento más importante e inicial está constituido por un incremento de linfocitos T4 helper o colaboradores que son activados e

interaccionan con células mononucleares fagocíticas. Con la activación de los linfocitos T4 se produce la liberación de diversas linfocinas como la IL-2 que estimula el crecimiento de los propios linfocitos y de otros factores que inducen el reclutamiento de monocitos circulantes, que localmente se diferencian a macrófagos, y células epitelioides, que constituyen los componentes estructurales fundamentales del granuloma. La activación de los macrófagos alveolares origina la liberación de IL-1, que activa células T4, y de fibronectina y factor de crecimiento fibroblástico relacionados con el desarrollo potencial de fibrosis. Parece que los linfocitos T helper con Ag HLA-DR estarían aumentados en la sarcoidosis y que estas células serían las responsables de la producción de grandes cantidades de IL-2 que podrían causar aumento de clones de linfocitos, activación de células *natural killer* y producción de inumnoglobulinas (es necesario para ello IL-4).

Para el desarrollo de la sarcoidosis se requieren al menos 3 procesos: a) exposición al Ag; b) inmunidad celular adquirida contra el Ag, y c) aparición de células con efectos inmunes. Aunque los antígenos (Ag) o agentes causantes de la sarcoidosis son desconocidos, hay evidencias que sugieren que en los linfocitos T pulmonares existen receptores de antígeno de superficie específicos, pudiendo iniciarse el proceso tras la estimulación de los mismos. Los receptores alfa/beta son los más comúnmente expresados en los linfocitos T de esta enfermedad, los cuales reconocen a los antígenos presentados en el contexto de moléculas HLA clase II. Sin embargo, otros pacientes expresan otros o más de una clase.

En los pacientes con sarcoidosis pueden existir variadas subfamilias de receptores de antígeno en las células T y pueden existir múltiples antígenos o múltiples receptores de antígenos reconocidos por diferentes clones de células T que expresan diferentes moléculas de HLA clase II.

Además de las células T, las células de B también desempeñan un papel. Hay evidencia de una hiperreactividad de la célula de B con la producción de inmunoglobulinas.

Las células T desempeñan un papel central en el desarrollo de la sarcoidosis, pues probablemente traducen una reacción inmune celular excesiva. Por ejemplo, hay una acumulación de las células CD4 acompañadas por la liberación de IL-2 en las zonas de actividad de la enfermedad. Esto puede manifestarse clínicamente por una inversión del cociente CD4/CD8. Existe también una producción incrementada de citocinas Th1, tales como el IFN. Por otra parte, el TNF y los receptores de TNF están aumentados en esta enfermedad. La importancia de TNF en la propagación de la inflamación en sarcoidosis se ha demostrado por la eficacia de los agentes anti-TNF, tales como pentoxifilina e infliximab, en el tratamiento de esta enfermedad. Además

de las células T, las células B también desempeñan un papel. Células presentadoras de antígenos también se acumulan en las zonas implicadas en la sarcoidosis. Finalmente, los niveles de citocinas fibrinogénicas como, por ejemplo, el factor de crecimiento transformante beta (TGF-β) están incrementados.

Fisiopatología

La causa del sarcoidosis es desconocida. Los esfuerzos de identificar una etiología infecciosa posible han fracasado.

Las células T desempeñan un papel central en el desarrollo de la sarcoidosis, pues propagan probablemente una reacción inmune celular excesiva. Por ejemplo, hay una acumulación de las células CD4 acompañadas por la liberación de interleucina IL-2 en los sitios de la actividad de la enfermedad. Esto puede ser manifiesto clínico por un cociente invertido CD4/CD8. También hay una producción creciente de las citocinas de Th1, tales como interferón. Por otra parte, el factor de necrosis tumoral (TNF) y los receptores de TNF aumentan en esta enfermedad.

Clínica

La sarcoidosis es una enfermedad frecuentemente asintomática, no siendo infrecuente su descubrimiento casual al realizar una radiografía de tórax. Suele afectar a muchos órganos, si bien la sintomatología respiratoria está presente en algún momento de la evolución. La clínica respiratoria se caracteriza por síntomas como tos no productiva, disnea de esfuerzo, dolor torácico retroesternal, hiperreactividad bronquial e incluso afectación sinonasal. También puede existir un síndrome tóxico, con astenia, anorexia y pérdida de peso, y síntomas multisistémicos. Existe cierta variación entre personas de raza blanca y de color.

Puede presentarse de forma aguda o crónica.

1. La forma aguda se caracteriza por afección del estado general como fiebre, astenia y anorexia, no siendo infrecuentes los síntomas respiratorios como disnea, tos o dolor torácico. El síndrome de Lofgren consiste en adenopatías hiliares y eritema nodoso, generalmente acompañado de artralgias. El síndrome de Heerfordt se define por fiebre, parotiditis, uveítis anterior y parálisis facial.

2. En la forma crónica, los síntomas están referidos al aparato respiratorio de forma casi exclusiva y generalmente indican daño pulmonar irreversible.

Otros órganos y sistemas pueden resultar afectados, asimismo, en la sarcoidosis como: 1. El sistema linfático: suele haber afectación linfática (más del 90% presentan evidencias radiológicas de nódulos linfáticos hiliares). 2. El corazón: se detectan entre un 5%-10% de disfunciones cardiacas graves, pudiendo producir muerte súbita (patología cardiaca no diagnosticada). 3. La piel: aparecen lesiones cutáneas en cerca del 25% (lupus pernio, una forma de sarcoidosis que afecta el extremo de la nariz y los lóbulos de las orejas con lesiones violáceas, eritema nodoso, etc). 4. Los ojos: que resultan afectados en el 25%, cursando como conjuntivitis con nódulos pequeños de color amarillo pálido, uveítis anterior (comienzo rápido con visión borrosa, fotofobia y epífora), y a veces ceguera. 5. El sistema nervioso: con afectación en un 5% del VII par (facial). 6. El riñón: la alteración renal en la sarcoidosis es rara. La sobreproducción de 1,25-dihidroxi-vitamina D es común y puede asociarse a aumento de la absorción de calcio, aumentando la resorción ósea con hipercalciuria con o sin hipercalcemia. Este proceso puede derivar en nefrocalcinosis y fallo renal. Aún con niveles de calcemia normales, las alteraciones de la vitamina D pueden aumentar el riesgo de nefrolitiasis e insuficiencia renal. 7. El hígado: más de 1/3 de pacientes tienen hepatomegalia o patrón de colostasis en la bioquímica hepática con mínimo incremento de las transaminasas. En biopsias hay granulomas en 40%-70%. La disfunción clínica hepática es rara. 8. Otros órganos y sistemas como el sistema gastrointestinal, páncreas, tiroides, hipotálamo, músculos, médula ósea, mama y sistema reproductor.

Influencia del estrés en el inicio de la sarcoidosis

El inicio de las manifestaciones clínicas de la sarcoidosis pueden ser mediadas por factores hereditarios y/o medioambientales. Pero se ha sugerido que el estrés psicosocial también puede jugar algún papel. Para investigar esta posibilidad, Yamada, Y et al. (2003) estudiaron 55 pacientes con sarcoidosis en los que analizaron los eventos estresantes experimentados antes del diagnóstico de la enfermedad. El método elegido fue la aplicación de la Escala del Índice de Reajuste Social (*Social Readjustment Rating Scale*, SRRS), método para cuantificar la magnitud de los eventos que requieren cambios en el estilo de vida, y de la escala de alexitimia del MMPI (*Minnesota Multiphasic Personality Inventory*), método de evaluación de la personalidad. El grado de estrés, evaluado por el SRRS, y la reactividad al estrés, evaluada por el MMPI, se evaluó en los pacientes con sarcoidosis, comparándose con los datos obtenidos de 92 controles sanos. La magnitud de los eventos estresantes fue significativamente mayor en los pacientes respecto de los controles sanos. Además, la capacidad de *coping* resultó ser inferior en los pacientes respecto del grupo de control. Los autores concluyen que el estrés psicosocial evaluado sobre la base de las características de alexitimia

en la autopercepción de estrés puede estar implicado en parte en el desarrollo de la sarcoidosis.

De Vries, J y Drent, M (2004) analizaron en una amplia muestra de pacientes la influencia del estrés percibido en la sarcoidosis. Para ello, 1.046 miembros de la Sociedad Holandesa de Sarcoidosis completaron diversos cuestionarios, como la Escala de Estrés Percibido (*Perceived Stress Scale* - PSS), un Inventario de Depresión de Beck (*Beck depresión Inventory* – BDI) y la Escala de Valoración de Fatiga (*Fatigue Assessment Scale* – FAS). Las puntuaciones en el PSS fueron mayores en los pacientes con sarcoidosis, especialmente entre las mujeres y entre los que tenían problemas psicológicos. Por otra parte, el estrés percibido relacionó con el BDI. La conclusión de este estudio es que la percepción de estrés elevado relaciona con los síntomas de sarcoidosis y con los síntomas de depresión sugiriendo que la terapia de la sarcoidosis debe incluir estrategias de reducción de estrés y de los síntomas depresivos.

Otros autores han constatado en un pequeño número de pacientes con sarcoidosis una consistente relación entre estrés incrementado y alteración de la función pulmonar a lo largo del período de estudio (Klonoff, EA; Kleinhenz, ME., 1993).

3. Estrés y afecciones del tracto respiratorio superior

Rinitis

La mucosa nasal está constituida:

1. En la zona vestibular, por un epitelio plano estratificado y queratinizado, con glándulas sudoríparas y pelos en su porción más externa.

2. En la zona respiratoria, por:

- Un epitelio con distintos elementos celulares (células columnales ciliadas y no ciliadas, células globulosas y células basales) y una membrana basal, debajo de la cual se encuentra el corion rico en fibras, linfáticos, glándulas y mastocitos situados alrededor de los vasos.
- La lámina propia (entre epitelio y periostio) con tres capas: una, constituida por numerosas células superficiales; otra, glandular; y una tercera, rica en vasos y fibras nerviosas. Diversos elementos celulares: eosinófilos, mastocitos perivasculares, PMN, linfocitos y macrófagos abundan también en esta capa.

3. Finalmente, por la mucosa de la zona olfatoria.

La vascularización de las fosas nasales corre a cargo de ramas de la arteria oftálmica (etmoidales anterior y posterior), de la maxilar interna (esfenopalatina) y de la facial (arterias del ala de la nariz y del subtabique).

La inervación tiene su origen en el nervio olfatorio, el nervio nasal interno y el esfenopalatino (que es rama del n. maxilar superior que, a su vez, lo es del V par, vía ganglio de Gasser). Las fibras nerviosas se distribuyen por vasos y glándulas.

La inervación autónoma es de tipo colinérgico, adrenérgico y por terminaciones NANC (sustancia P, VIP y neuropéptido Y):

a) La estimulación colinérgica conduce a una dilatación de los vasos de capacitancia y a aumento de la secreción, que da como resultado un aumento moderado de la resistencia nasal al flujo.

b) La estimulación adrenérgica produce vasoconstricción no teniendo pues ningún papel en la obstrucción nasal; se ha sugerido que la adrenalina médulo-suprarrenal podría contribuir a la vasodilatación y obstrucción nasales.

Entre los neuropéptidos relacionados con la vía nasal destacan:

- neuropéptidos relacionados con el sistema parasimpático: como el VIP;
- neuropéptidos relacionados con el sistema simpático: como el NPY;
- neuropéptidos relacionados con nervios sensitivos, como CGPT, la neurocinina A, la sustancia P y la bombesina.

Estos neuropéptidos son vasodilatadores, a excepción del neuropéptido Y. La sustancia P, la NKA, la bombesina y el VIP tienen también efecto secretor.

Las funciones básicas de la vía aérea nasal son el calentamiento, humidificación y filtración del aire, constituyendo, así mismo, el primer eslabón de la olfación. La filtración del aire se produce por dos mecanismos: a) uno, pasivo, que está en relación con las características anatómicas de la nariz y b) un segundo mecanismo, activo, en relación con el movimiento ciliar y la secreción mucosa. Hay estudios que muestran que la función ciliar puede verse deteriorada por la acción de radicales libres a través del daño oxidativo sobre el DNA. Las anormalidades funcionales o estructurales de los cilios aumentan las infecciones nasofaríngeas y/o sinusales.

Como rinitis entendemos un cuadro que cursa con congestión nasal y rinorrea, estornudos y prurito, en muchas ocasiones, síntomas que son secundarios a

inflamación de la mucosa nasal, a vasodilatación, edema y aumento de la secreción.

Las causas de las rinitis son diversas:

- rinitis alérgicas (mediadas por IgE circulante o producida localmente),
- rinitis infecciosa: víricas, bacterianas...,
- rinitis intrínseca: de patogenia desconocida que incluye las rinitis del embarazo, por intolerancia a aspirina...,
- rinitis yatrogénica,
- rinitis vasomotora colinérgica.

En este apartado trataremos únicamente las rinitis alérgica y vasomotora; la rinitis infecciosa la incluimos en el apartado de estrés e infecciones recurrentes del tracto respiratorio superior.

A. Rinitis alérgica

Se caracteriza por obstrucción nasal, rinorrea y salvas de estornudos. En la obstrucción nasal están implicados: a) Mediadores de la reacción alérgica, como histamina, leucotrienos y bradicinina; b) Transmisores del sistema nervioso autónomo como, acetilcolina y noradrenalina, y c) Neuropéptidos ligados: 1. A neuronas sensitivas, como el CGTP, NKA, SP y bombesina. 2. Al sistema nervioso parasimpático, como el VIP y 3. Al sistema nervioso simpático, como el péptido Y. Recientemente se ha encontrado que los sujetos con rinitis alérgica presentan respecto a controles sanos, niveles basales del Factor de Crecimiento Nervioso (NGF) significativamente más elevados en la mucosa nasal, que aumentan con la aplicación del alergeno. Estudios llevados a cabo por Sanico, AM. et al. (1999) muestran que en los pacientes con rinitis alérgica la sensibilidad del sistema nervioso de la nariz es significativamente mayor que los sujetos sanos, sugiriendo que el aumento de NGF en la mucosa nasal puede estar implicado en la misma.

Hay estudios que apoyan la participación de la "inflamación neurogénica" en la rinitis alérgica. Así la aplicación de capsaicina a la mucosa nasal de pacientes con rinitis activa dio lugar a síntomas de sensación de quemazón, congestión y rinorrea con un aumento del aflujo de leucocitos, de albúmina y de secreción glandular, efecto que resultó dosis dependiente. Recordemos que la capsaicina es un estimulante específico de las fibras nerviosas aferentes. Este estudio, pues, pone de manifiesto que en la vía aérea superior de personas con enfermedad alérgica activa puede tener lugar inflamación neurogénica (Sanico, AM et al., 1997; Sanico AM et al., 1998)). Estudios posteriores han puesto de manifiesto que la aplicación de

capsaicina a pacientes con rinitis alérgica estacional produce mayor congestión y rinorrea, así como aumento del número de leucocitos y del porcentaje de eosinófilos en el fluido nasal durante la estación del polen que fuera de ella, lo que demuestra que durante las fases sintomáticas alérgicas, los pacientes son más susceptibles al estímulo neurogénico (Kowalski, ML et., 1999). Recordemos, asimismo, los estudios experimentales que relacionan el estrés con neuropéptidos como la SP (ver Capítulo 16).

B. Rinitis vasomotora

Se puede considerar como una consecuencia de la denominada hiperreactividad nasal específica, lógicamente sin componente inmune como sucede en las rinitis alérgicas. La hiperreactividad nasal parece ser secundaria a un aumento del tono colinérgico en que participarían el VIP (lo que tendría como efecto la vasodilatación) y la sustancia P (lo que origina la secreción nasal). El aumento del tono colinérgico puede ser de origen central, por ejemplo en condiciones de estrés; o periférico, a partir de los receptores locales de irritación.

Desde el punto de vista clínico los síntomas predominantes son la rinohidrorrea con salvas de estornudos y obstrucción nasal moderada. No suele existir prurito.

Como desencadenantes ya hemos citado al estrés, aunque otros como los cambios de temperatura, irritantes, etc., pueden ser responsables de la misma.

El diagnóstico, que suele ser por exclusión, se basa en la clínica y la demostración de hiperreactividad nasal por métodos que estudian la producción nasal de secreción (con metacolina o acetilcolina) y la obstrucción nasal (con histamina). El diagnóstico diferencial se llevará a cabo, fundamentalmente, con rinitis alérgica, yatrógenas e intrínsecas.

4. Estrés e infecciones recurrentes del tracto respiratorio superior

Diversos estudios, tanto en niños como en adultos, han puesto de manifiesto la influencia del estrés en el desarrollo y recurrencia de infecciones del tracto respiratorio superior (ITRS).

En 45 niños con historia de catarros comunes recurrentes y gripe y 45 niños sanos, de características similares, se investigó la asociación entre estrés psicosocial y susceptibilidad a ITRS. La competencia inmune de la mucosa respiratoria a infecciones del tracto respiratorio fue evaluada midiendo la concentración de IgA secretada (IgAs) y la proporción IgAs/Albúmina sérica.

Fueron evaluadas varias dimensiones de estrés psicosocial, incluyendo exposición a experiencias estresantes, rasgos de personalidad propensa a estrés y signos de alteración emocional. En los niños con historia recurrente de catarro común y gripe los factores psicosociales señalados se mostraron más elevados y, por el contrario, menor proporción de IgAs/Albúmina, lo que traduce una deficiencia de la inmunidad de la mucosa local en estos niños (Drummond, PD et al., 1997). Estos datos son consistentes con la idea de que el estrés psicosocial repercute negativamente en la capacidad de protección inmune local contra infecciones virales o colonización bacteriana del tracto respiratorio superior, lo que puede aumentar la susceptibilidad a catarro común y gripe y puede, asimismo, explicar la aparición de determinadas complicaciones como la sinusitis.

Sin embargo, estudios que han analizado la relación entre IgAs y circunstancias estresantes, incluyendo tanto acontecimientos importantes de la vida como sucesos menores cotidianos, han mostrado hallazgos a menudo contradictorios, habiéndose informado de que el estrés produce cambios variables en dicha inmunoglobulina. Quizás se hayan mostrado más clarificadores los estudios sobre los efectos de las técnicas de reducción de estrés, como relajación, que se asocian a incrementos de la IgAs. Hewson Bower, B y Drummond, PD (1996) que estudiaron los efectos de técnicas de relajación sobre los niveles de IgAs en un grupo de niños, con y sin ITRS, pusieron en evidencia un incremento de la concentración de IgAs y de la relación IgAs/Alb proporcional a la apreciación subjetiva de relajación, en los dos grupos de niños. De cualquier forma, no existen por el momento conclusiones claras al respecto. Algunas investigaciones han sugerido, también, que la relación estrés/IgAs puede ser influida por los rasgos de personalidad o mediada por trastornos psicológicos.

En otro estudio con un grupo de 107 sujetos se evaluó la influencia de sucesos de vida estresantes y molestias diarias, así como los efectos moderadores de variables como el estilo de *coping* psicosocial, el apoyo social y el ambiente familiar, en la susceptibilidad a la ITRS. Se recogieron datos en los doce meses previos y en el propio período de estudio. Los resultados aportaron evidencia de que el riesgo de enfermedad infecciosa era mayor en los sujetos con alta experiencia en sucesos estresantes de la vida, antes y durante el período de estudio, si bien el impacto de los sucesos de vida fue amortiguada por un estilo de *coping* de evitación. Una organización familiar estricta también se asoció con riesgo de enfermedad. Las tres semanas que precedieron a la enfermedad estuvieron caracterizadas por niveles altos de estrés percibido, si bien el número de molestias informadas fue menor. No se encontró ninguna influencia respecto a determinadas prácticas como consumo de tabaco, alcohol o hábitos de sueño (Cobb, JM et al., 1996). En conclusión: el estrés psicosocial puede suponer un mayor riesgo de ITRS si bien los recursos psicosociales pueden jugar un papel moderador del riesgo.

Desde el punto de vista experimental, algunos estudios con monos *cynomolgus* machos no han encontrado asociación entre infección por adenovirus y estrés social crónico y sí, en cambio, con estados sociales bajos.

Recientemente se han comunicado los resultados de un estudio con 55 sujetos, que fue concebido para evaluar el papel del estrés psicológico en el desarrollo de enfermedad respiratoria de vías altas tras inoculación con virus de la influenza A y determinar la posible influencia, en este proceso, de la citocina proinflamatoria IL–6. Los sujetos completaron una medida de estrés psicosocial. Los que presentaban altos niveles de estrés psicosocial, evaluado antes de la inoculación viral, mostraron mayor número de síntomas de vías altas, mayor producción de moco y mayor concentración de IL-6 en el lavado nasal, en respuesta a la infección. La respuesta de la IL-6 se relacionó en el tiempo con los marcadores de severidad de la enfermedad. Los autores del estudio sugieren que la IL-6 es el nexo principal entre estrés y severidad de la enfermedad, si bien tampoco descartan que el aumento de la citocina sea secundario al daño tisular asociado con los síntomas de la enfermedad (Cohen, S et al., 1999).

5. Pacientes de EPOC y estrés

El estrés, en pacientes que padecen enfermedad pulmonar obstructiva crónica, puede exacerbar los síntomas a través de tres mecanismos fundamentales: a) produciendo alteraciones respiratorias similares a las que tienen lugar en el asma, b) generando patrones conductuales de inadaptación como el consumo de tabaco y c) deteriorando el sueño que a su vez induce alteraciones en las función respiratoria. Un estudio realizado en EE.UU., donde se investigó la relación entre estresores del ambiente social, consumo de tabaco, tasa de mortalidad por cáncer y EPOC, mostró que las poblaciones que experimentan niveles más altos de eventos estresantes y fuman más experimentan, en el futuro, mayor mortalidad por cáncer y EPOC, lo que es consistente con el modelo de conducta de enfermedad del estrés (Colby, JP et al., 1994).

Síntomas respiratorios

1. Síndrome de hiperventilación

Es un cuadro clínico caracterizado, en su forma aguda, por manifestaciones sintomáticas entre las que se encuentran: hiperpnea, taquicardia, sensación de ahogo, temblor, parestesias en labios y a nivel periférico y a veces tetania con

espasmo carpopedal (por disminución de la pCO_2 y alcalosis subsecuente; la alcalosis es la responsable de la vasoconstricción cerebral y por tanto de la disminución del riego cerebral, y de la disminución del calcio ionizado que se traduce por hiperexcitabilidad nerviosa); pueden existir, también, crisis sincopales y visión borrosa. Este cotejo sintomático se presenta en los estados de angustia, que suele afectar más frecuentemente a mujeres.

En su forma crónica se describe un amplio abanico de síntomas que abarcan a los sistemas cardiovascular (con palpitaciones, taquicardia, dolor precordial, fenómeno de Raynaud), respiratorio (respiración superficial y suspirosa, dificultad para respirar profundamente y poder expansionar ampliamente los pulmones, bostezos frecuentes), gastrointestinales (globo histérico, sequedad de boca, distensión y dolor abdominal, flatulencia, dificultad para tragar), neurológicos (aturdimiento, –sensación de mareo, como de estar flotando–, inestabilidad, parestesias, afectación de la concentración y memoria), musculoesqueléticos (espasmos musculares, temblores, tetania) y otros (tensión, ansiedad, fatiga, insomnio).

En la hiperventilación crónica el bicarbonato está disminuido y el Ph se mantiene normal, indicativo de una alcalosis respiratoria compensada.

Entre las causas más frecuentes de hiperventilación se encuentran los estados de ansiedad consecuencia de conflictos emocionales.

Algunos estudios (Ringsberg KC et al, 1999) han puesto de manifiesto que en pacientes con síntomas de tipo asmático, pero con pruebas de asma negativas, la hiperventilación puede explicar la sintomatología, siendo el estrés mental el primer factor desencadenante.

2. Tos repetitiva

Suele ser un síntoma muy poco frecuente y de difícil diagnóstico, debiéndose hacer siempre por exclusión. No obstante, debe ser tenido en consideración cuando se produce en situaciones de tensión emocional, atenuándose o desapareciendo, cuando el estrés, asimismo, cesa.

Se manifiesta como tos habitual o como un tic tusígeno, siendo una forma de manifestación del nerviosismo. No mejora significativamente con el uso de antitasígenos pero sí desaparece durante el sueño.

CAPÍTULO 18

ESTRÉS Y AFECCIONES CUTÁNEAS

La piel es un órgano que cubre y protege al organismo de estresores medioambientales físicos (como temperatura y radiación ultravioleta), los traumas mecánicos y biológicos y químicos. Presenta una rica inervación de fibras sensoriales que transmiten la información al SNC sobre los efectos causados por los estresores medioambientales con objeto de que tengan lugar las respuestas sistémicas apropiadas del organismo a su medio ambiente exterior. A su vez, las hormonas secretadas durante la respuesta sistémica y los neurotransmisores de las fibras nerviosas autonómicas que inervan la piel tienen como diana células cutáneas, modulando o afectando a sus funciones dependiendo de las circunstancias.

Tiene múltiples funciones que realizan las diferentes estructuras, células y anejos que la conforman. Cabe destacar las funciones: a) inmune, consistente en la prevención de infecciones bacterianas, víricas, fúngicas, autoinmunes y neoplásicas por un mecanismo de inmunidad natural y adaptada; b) de barrera, por la que se previenen infecciones y la entrada de sustancias del exterior, así como la pérdida desde el interior y se filtran las radiaciones ultravioleta, en efecto mediado por el estrato córneo, la epidermis y la melanina; c) reparadora, llevada a cabo por los fibroblastos que actúan mediando en la cicatrización de heridas y úlceras cutáneas y en la reparación del daño celular por radiación ultravioleta; d) vascular, que a través de la circulación hemática y linfática ejerce una acción nutritiva, de regulación de la temperatura y de drenaje linfático; e) de comunicación, a través de las aferentes y eferentes nerviosas.

Estructura de la piel

Un breve repaso de algunas estructuras de la piel se hace necesario para poder entender mejor los efectos del estrés sobre el órgano cutáneo y su influencia sobre determinadas enfermedades.

Como es conocido, la piel se divide en tres capas bien definidas que son: la epidermis, la dermis y la hipodermis. Una primera diferencia entre la epidermis y las otras dos capas viene marcada por la ausencia, en la epidermis, de circulación sanguínea y linfática y de fibras nerviosas, y aunque pueda parecer que es una estructura sin vida, es la capa biológica que separa nuestro cuerpo del medio exterior. Gracias a que experimenta una renovación constante es capaz de reparar la pérdida de la masa celular causada por el rozamiento y de mantener un grosor uniforme debido a la duplicación celular que se origina en su capa más profunda. Finalmente, hay que consignar las formaciones anexas a la piel.

I. Epidermis

Es un epitelio plano, estratificado queratinizante que consta de cuatro capas: basal, espinosa, granulosa y córnea, así como de cuatro tipos de células características: los queratinocitos, los melanocitos, las células de Langerhans y las células de Merkel. La capa basal, constituida por queratinocitos basales, es la más profunda y consta de una sola capa de células cuboidales que se disponen sobre la membrana basal. La capa espinosa la forman múltiples hileras de queratinocitos, de citoplasma eosinófilo, aplanados y unidos entre sí por puentes intercelulares (desmosomas). La capa granulosa se encuentra por encima y está constituida por una o varias hileras de células que contienen los gránulos de queratina y los cuerpos lamelares o de *Odland.* (*Los cuerpos lamelares son pequeños orgánulos laminados localizados junto a gránulos de queratohialina. Contienen lípidos –acilglucosilceramidas–, esteroles y enzimas hidrolíticas. Estas enzimas transforman los lípidos polares de los cuerpos en los lípidos no polares del intersticio. Estos lípidos de los cuerpos lamelares son de gran importancia en la constitución de la barrera epidérmica. Cuando la barrera epidérmica se perturba se activan los queratinocitos que aumentan la síntesis y secreción de material lipídico*). Finalmente, por encima de la capa granulosa, se encuentra la capa córnea en la que las células han perdido el núcleo y conforman la queratina blanda.

El *queratinocito* es la célula más abundante de la epidermis (representa, aproximadamente, el 80% de las células epidérmicas) y está presente en las cuatro capas de la misma. Es una célula polifuncional que ejerce una función estructural (a través de la producción de la queratina), de barrera de protección (a través de la síntesis de lípidos), de protección solar, inmune y endocrina.

La función inmune de los queratinocitos merece algunas consideraciones aparte. La participación de los queratinocito en la función inmunológica, por medio de su interacción con los linfocitos T, se puede concretar en tres aspectos fundamentales: como transductor de señales inmunológicas (función centinela), como célula

presentadora de antígenos (función de célula accesoria) y como célula diana de células T específicas de la piel. Esta capacidad inmunológica del queratinocito contribuye de forma activa y decisiva a la iniciación, perpetuación y terminación de los procesos inmunes de la piel. Respecto a su función centinela hay que significar que factores ambientales, como sustancias químicas, alergenos de bajo peso molecular, radiaciones UV, infecciones y promotores tumorales, pueden activar los queratinocitos con la consecuente liberación de citocinas (IL-1β y TNF–α que pueden estimular a las células endoteliales vecinas para expresar moléculas de adhesión (ELAM-1, VCAM-1, ICAM-1), las cuales facilitarán la migración a la piel de linfocitos T. La función de célula accesoria la llevan a cabo los queratinocitos a través de la expresión de moléculas de adhesión (ICAM-1) y de MHC-II (complejo mayor de histocompatibilidad de clase II) en efecto mediado por la acción del IFN-γ producido por los linfocitos T activados.

El *melanocito* es una célula dendrítica que deriva de la cresta neural y que migra hacia la epidermis y el folículo piloso durante la embriogénesis, teniendo como principal función la producción de melanina que tiene importancia cosmética y de protección solar. En situaciones normales los melanocitos se disponen en la capa basal de la epidermis y contactan con los queratinocitos por medio de sus dendritas, existiendo un melanocito por cada 36-40 queratinocitos (unidad melánica epidérmica) o un melanocito por cada 9 células basales. La densidad de los melanocitos es variable, dependiendo de la región anatómica (por ejemplo, es más alta en la región genital), si bien es muy constante entre los individuos de las diferentes razas. El color de la piel depende de la actividad de los melanocitos que, a su vez, está determinada por las características de los melanosomas y de la actividad de las enzimas que participan en la síntesis de melanina así como de la capacidad de los melanocitos de transferir el pigmento a los queratinocitos. La melanina puede tener básicamente dos formas: la eumelanina (color marrón parduzco) y la feomelanina (pigmento rojo amarillento). Su síntesis es regulada por diversas enzimas entre las que destaca la tirosinasa que metaboliza el aminoácido tirosina para formar dihidroxifenilalanina (DOPA); la actividad de dicha enzima es estimulada por la unión de la MSH (*melanocite stimulating hormone*) a un receptor situado en la membrana de los melanocitos. Este receptor MCR (*melanocortin receptor*) presenta hasta cinco variantes. La producción de uno u otro tipo de melanina que condicionará, a su vez, la respuesta del individuo a la luz solar, depende de la variante de dicho receptor.

La *célula de Merkel* se localiza en la capa basal y tiene una función mecanoreceptora, estando localizada en lugares con sensibilidad táctil muy intensa como son los pulpejos, mucosa y folículo piloso. A nivel epidérmico se asocia con las terminaciones nerviosas intraepidérmicas.

Las *células de Langerhans* derivan de la médula ósea y tienen la función de presentación antigénica, estando involucradas en una gran variedad de respuestas inmunes por medio de la activación de las células T. Estas células se distribuyen de forma regular por toda la piel y pueden detectarse por medio de la localización de diversos antígenos como la ATPasa, CD1, CD4, S100, HLA-DR. En su citoplasma contienen un gránulo característico que se observa en microscopía electrónica y que tiene forma de gusano o raqueta conocido como gránulo de *Birbeck*. La célula de Langerhans es el principal efector de las reacciones inmunes epidérmicas. Un ejemplo lo constituye la dermatitis alérgica de contacto: el contacto del antígeno con la epidermis origina una alteración de la homeostasis de las células de Langerhans, que se manifiesta por cambios fenotípicos y funcionales. Los antígenos que son captados por las células de Langerhans son procesados uniéndose un fragmento de los mismos a complejos de histocompatibilidad mayor. Al cabo de unas horas, las células de Langerhans aumentan de tamaño, abandonan la piel, migran a través de la dermis y entran en los vasos linfáticos dérmicos, distribuyéndose por las áreas paracorticales de los ganglios linfáticos de drenaje, en donde presentan el antígeno a las células T y dan lugar a una respuesta específica y productiva en estas células. Para llevar a término su función, las células T deben acumularse en las zonas cutáneas que acumulan el antígeno. Tras estímulos antigénicos repetidos de las células de Langerhans, las células T sensibilizadas sufren una expansión clonal dando lugar a células o moléculas efectoras que eliminan el patógeno.

La importancia que tienen en la fisiología epidérmica todas la estructuras de la epidermis, y en especial los cuerpos lamelares, es evidente en determinadas enfermedades cutáneas como la ictiosis tipo arlequín, la eritrodermia ictiosiforme congénita, la enfermedad de Gaucher y la ictiosis vulgar, entre otras, en que se produce una anomalía de la cornificación por alteración en las proteasas y/o en la síntesis de los cuerpos lamelares.

II. Dermis

Es una capa compuesta de tejido conjuntivo, células, sustancia fundamental, vasos sanguíneos y abundantes terminaciones nerviosas. Consta de dos capas claramente diferenciadas: a) dermis papilar, unida a la epidermis, donde se sitúan las asas capilares que aseguran el abastecimiento nutritivo de la epidermis, las terminaciones nerviosas independientes, los receptores sensoriales y los vasos linfáticos; y b) dermis reticular, compuesta por fibras colágenas entrelazadas entre sí y distribuidas en todas las direcciones con una dirección oblicua preponderante a la epidermis. La dermis tiene un componente celular constituido por fibroblastos, productores de fibras de colágenas y sustancia fundamental; histiocitos, que

forman parte del sistema fagocítico mononuclear (como las células de Langerhans) cuya principal función es la fagocitosis (si fagocitan grasas, son lipófagos; si fagocitan melanina, se denominan melanófagos); mastocitos, células voluminosas con abundantes granulaciones intracitoplasmáticas que contienen heparina, ácido hialurónico, histamina y SRS-A (sustancia de reacción lenta anafiláctica); y linfocitos.

III. Hipodermis

O tejido celular subcutáneo, es el estrato más profundo que se une a las fascias musculares o al periostio. Está compuesto por tejido conjuntivo laxo y por los lipocitos, células encargadas de fabricar y almacenar grasas. Estas características estructurales le confieren a esta capa funciones de mantenimiento de la temperatura corporal, de protección frente a traumas mecánicos y de reserva energética.

IV. Formaciones anexas a la piel

A estas formaciones pertenecen el pelo y las uñas y las glándulas sebáceas, sudoríparas y odoríferas.

Inervación de la piel

La inervación de la piel está integrada por nervios sensoriales aferentes primarios, nervios parasimpáticos colinérgicos postganglionares y adrenérgicos postganglionares y colinérgicos simpáticos. El sistema nervioso sensorial cutáneo comprende una red de finas fibras C que inervan múltiples tipos celulares y que juegan un importante papel en la inflamación. La epidermis también está inervada por una red tridimensional de fibras nerviosas amielínicas con terminaciones libres en la dermis. Los nervios sensoriales no funcionan sólo como un sistema aferente para dirigir los estímulos de la piel al SNC sino que también actúan de un modo neurosecretor eferente, estimulando los tejidos a través de sus fibras terminales. Estímulos diversos, por ejemplo de carácter nocivo, pueden activar directamente los terminales periféricos de las neuronas sensoriales primarias generando impulsos que son conducidos central y periféricamente a través de reflejos axónicos antidrómicos locales que liberan neuropéptidos, como la substancia P y la neurocinina A. Con la liberación de neuropéptidos tiene lugar en los tejidos periféricos una respuesta inflamatoria y efectos tróficos. Esta liberación de neuropéptidos inflamatorios origina una variedad de cambios que son colectivamente denominados *inflamación neurogénica*.

Efectos del estrés sobre la piel

La piel constituye un órgano donde repercuten muy particularmente las situaciones estresantes. Diversas evidencias sugieren que las respuestas sistémica y local a los estresores pueden tener un papel en el inicio o exacerbación de una variedad de enfermedades cutáneas; es decir, el estrés puede ejercer un papel en la aparición, mantenimiento o cronicidad de las dermatosis, actuando en conjunción con los factores genéticos y medioambientales implicados en la etiopatogenia de la enfermedad. El estrés psicológico es considerado actualmente como un factor etiológico importante en el inicio de la psoriasis, de la dermatitis atópica, del prurito, de la urticaria y de la alopecia areata. También parece claro el papel de los eventos estresantes en las afecciones citadas mientras que resultan controvertidos, o han sido insuficientemente evaluados, en afecciones como el vitíligo, el liquen plano, el acné, el pénfigo y la dermatitis seborreica. En relación con los sucesos estresantes, Picardi, A y Abeni, D (2001) han señalado que son pocos los estudios que utilizan una metodología estándar aceptable en la medida del estrés, que hayan considerado el papel de factores que puedan introducir un elemento de sesgo (edad, duración de la enfermedad, factores familiares) o que hayan controlado adecuadamente la influencia de factores cruciales como la influencia estacional o la interrupción del tratamiento. A esto habría que añadir la necesidad de introducir factores de personalidad en el estudio de la relación estrés-afección cutánea (Consoli, S; 1996).

Piel y neuropéptidos

La piel humana normal expresa diversos neuropéptidos (NPs) que proceden de las fibras nerviosas sensoriales o de las células cutáneas como los queratinocitos, fibroblastos y células endoteliales. Además, las células inmunes residentes en la piel como las células cebadas o las que infiltran la piel durante la inflamación producen NPs. Las fibras nerviosas cutáneas pueden modular reacciones inflamatorias a través de la liberación local de NPs que pueden regular diversos aspectos del proceso inflamatorio como la motilidad vascular, el tráfico celular, la activación y el trofismo. Evidencias clínicas que apoyan la conexión entre la secreción de NPs y el desarrollo de inflamación las encontramos en la dermatitis atópica, la psoriasis y la alopecia areata que normalmente resultan exacerbadas en períodos de estrés emocional. Entre estos NPs hay que hacer especial mención a la SP ya que se ha demostrado que el estrés induce su liberación. La SP se asocia con múltiples respuestas que incluyen vasodilatación, aumento del flujo sanguíneo, extravasación plasmática, degranulación de las células cebadas, aparición de ronchas y enrojecimiento vía reflejo axónico, activación de neutrófilos y macrófagos, modulación de la liberación de citocinas proinflamatorias y quimiocinas y regulación al alza de la expresión de moléculas de adhesión.

Neuropéptidos sensoriales y neurotransmisores liberados por fibras nerviosas sensoriales y autonómicas, respectivamente, que inervan la piel, pueden modular directamente la función de los queratinocitos, melanocitos, células de Langherans, células cebadas, células endoteliales y células inmunes. Entre estas moléculas, la SP, el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP), el VIP, la somatostatina, la noradrenalina (NA) y la acetilcolina (ACh) parecen modular eficazmente funciones de la piel y de las células inmunes como son la proliferación celular, la producción de citocinas o la presentación de antígenos bajo situaciones normales o patológicas. Es decir, la piel es un importante blanco de las respuestas de estrés sistémicas y locales.

Estudios llevados a cabo durante la última década sugieren que los principales componentes moleculares que median las respuestas sistémicas a estresores medioambientales, como son el CRH y péptidos de POMC, así como neurotransmisores y citocinas, son expresados también en la piel. Más específicamente, se ha mostrado que los queratinocitos, fibroblastos, células cebadas y células inmunes expresan CRH-R1 (receptor de CRH), mientras que el CRH se expresa en los queratinocitos y fibras nerviosas dérmicas. Kono, M et al. (2001) han demostrado la co-expresión de CRH y mRNA de POMC en la epidermis y unidad pilosebácea de la piel humana normal, así como en lesiones inflamatorias y en la superficie de tumores cutáneos benignos, como el nevus melanocítico y la queratosis seborreica. ACTH, α-MSH, β-endorfina (péptidos POMC) también se han detectado en queratinocitos, melanocitos y células de Langherans. Neurohormonas, citocinas y neurotransmisores secretados por los elementos estructurales mayores (queratinocitos, melanocitos, fibroblastos, células inmunes, células endoteliales y fibras nerviosas) forman una red molecular de señales que son activadas durante la respuesta cutánea a los diferentes estímulos medioambientales (Tablas I y II). Es decir, la piel puede ser considerada: primero, como blanco de señales neuroendocrinas, en donde las células estructurales y circulantes expresan receptores para neuropéptidos y neurotransmisores idénticos a los encontrados en el SNC; y segundo, como fuente de hormonas y neurotransmisores. Además, su capacidad para generar respuestas inmunes específicas permite hablar de una comunicación multidireccional entre los sistemas nervioso central, inmune, endocrino y el órgano cutáneo.

Enzimas degradantes de neuropéptidos

La sensibilidad de los tejidos a los neuropéptidos depende de la presencia de receptores específicos y de la enzima degradante de neuropéptidos que juega un papel esencial en la eliminación de neuropéptidos, constituyéndose así en un importante regulador de la inflamación neurogénica.

TABLA 18. I

Receptores hormonales y de neurotransmisores expresados en la piel	
Receptor CRH-R1	queratinocito, melanocito, mastocito
Receptor para melanocortina	queratinocito, melanocito, sebocito, fibroblasto, célula de Langherans, glándula ecrina y apocrina
Receptores opioides (μ)	queratinocito, vaina radicular externa del pelo, sebocito, glándula sudorípara
Receptor para GH	queratinocito, adipocito, fibroblasto folículo piloso, glándulas ecrinas, melanocitos y células de Schwann
Receptor para prolactina, hormona luteinizante y gonadotropina coriónica	queratinocito, folículo piloso, sebocito
Receptor para neurocinina	queratinocito, mastocito, fibroblasto, célula de Langherans

TABLA 18. II

Neuropéptidos generados en la piel

Células cutáneas residentes y circulantes:
GRP (péptido liberador de gastrina), somatostatina, NPY, PNA, NK, SP, NT, CGRP, VIP, bradicinina, CCK, endotelinas, α, β, γ-MSH, β-endorfina, encefalinas, CRH, ACTH, urocortina, dinorfina, PHM/PHI, galanina

Terminaciones nerviosas:
SP, neurocininas, NT, CGRP, VIP, somatostatina, NPY, PNA, GRP, PHM/PHI, bradicinina, CCK, α, β, γ-MSH, β-endorfina, encefalinas, dinorfina, galanina, CRH, urocortina, endotelinas

Estudios recientes indican que la endopeptidasa neutral (NEP), una metaloenzima unida a la membrana y que se encuentra en muchos tejidos (riñón, pulmón, cerebro, corazón, intestinos y vasos), puede degradar varios neuropéptidos como la SP, finalizando así sus acciones biológicas. La NEP en la piel normal se localiza en los queratinocitos, en las células endoteliales vasculares, en los fibroblastos, en los folículos pilosos y en las células cebadas. La administración de inhibidores de la

NEP realza el efecto proinflamatorio de la SP y otras taquicininas en diversos tejidos. Así, la regulación al alza de la NEP es un mecanismo potencial para limitar el efecto proinflamatorio de neuropéptidos degradables por la NEP, en particular de la SP.

Los estresores medioambientales pueden inducir, junto con la respuesta sistémica al estrés, una respuesta de estrés dentro de la piel que puede operar como un equivalente local del eje HPA. Pero la piel suele ser también un escaparate de manifestaciones funcionales en relación con las emociones, como por ejemplo el rubor, la sudoración, etc. que sólo son indicativos de estimulación del sistema nervioso simpático.

Células cebadas y piel

Estudios llevados a cabo en los últimos años han resaltado la importancia de las células cebadas en los efectos del estrés sobre determinadas enfermedades cutáneas de génesis inflamatoria como la dermatitis atópica (DA) o la psoriasis. Recientes evidencias señalan que la interferencia entre células cebadas, neuronas y queratinocitos puede estar involucrada en dicha exacerbación.

Las células cebadas se encuentran ampliamente distribuidas por la piel, localizándose muy cerca de neuronas sensoriales que contienen SP o neurotensina. En la DA está incrementado el número de células cebadas. Son células que derivan de una célula madre en la médula ósea y emigran a la piel donde se localizan en la unión dermoepidérmica; su maduración se produce bajo la influencia de diversas sustancias como la SCF (factor de células madre), IL-3, IL-4 e IL-9. La infiltración y/o proliferación de las células cebadas en la piel puede ser desencadenada por SCF procedente de los fibroblastos y de otras células inmunes; por el NGF (factor de crecimiento nervioso) liberado en las terminaciones nerviosas o por RANTES (quimiocina regulada tras activación, expresada y secretada por células T).

La activación de las células cebadas cutáneas puede llevarse a cabo a través de diversos mecanismos mediados por diversos tipos de células y de mediadores que incluyen:

A) Neuronas sensoriales, en efecto mediado por diversos neuropéptidos como el CRH, NGF, NT, PACAP (Polipéptido activador de la adenilil ciclasa de pituitaria) y la SP, actuando solos o asociados. (*El PACAP pertenece a la familia secretina/glucagón. Primero se identificó como un péptido de 38 aminoácidos, el PACAP-38, y posteriormente se aisló el PACAP-27, acortado en el extremo C–terminal. Las dos formas de PACAP están amidadas en el C–terminal y sus*

secuencias N-terminales poseen 19 aminoácidos idénticos a las del VIP. El PACAP tiene una amplia distribución con acciones conocidas sobre los sistemas nervioso, circulatorio, gastrointestinal, endocrino e inmune. Por ejemplo, desencadena la liberación de insulina y glucagón, activa la esteroidogénesis en glándulas adrenales y gónadas, estimula la secreción de las células hipofisarias, relaja la musculatura lisa de vasos sanguíneos, pulmón e intestino y también tiene actividad trófica en la ontogenia, sobre todo en médula adrenal y sistema nervioso central. Los efectos del PACAP están mediados por tres tipos de receptores con distinta afinidad por PACAP y VIP; uno de ellos, el PAC_1, tiene alta selectividad por el PACAP y está acoplado a distintos sistemas de transducción de señales; los otros dos, $VPAC_1$ y $VPAC_2$, unen con la misma afinidad VIP y PACAP y están acoplados fundamentalmente a la adenililciclasa).

B) Queratinocitos que, activados por radiación UV, pueden secretar CRH, SP e IL-1, que pueden activar las células cebadas e inducir su degranulación. La IL-4 liberada de los queratinocitos activados puede inducir la maduración de las células cebadas y regular al alza receptores de CRH y de NK_1.

C) Alergenos, a través de FcεRI y anafilotoxinas (fragmento de las fracciones C3a y C5a que inducen la liberación de mediadores de los mastocitos, que producen un rápido aumento de la permeabilidad vascular y una contracción del músculo liso característicos de la anafilaxia).

D) Bacterias, a través del receptor TLR-2 y TLR-4. (Los receptores tipo Toll o TLR, homólogos del receptor de la *Drosophila* Toll, están implicados en los mecanismos de señalización de la inmunidad innata, de las que se conocen hasta el momento presente nueve tipos de proteínas, siendo el TLR-2 y el TLR-4 los receptores implicados en la activación celular inducida por la endotoxina LPS del E. coli y por peptidoglicanos de superficie del Estafilococus aureus, respectivamente). La inducción de Bcl-xL (proteína antiapoptósica) por la bacteria previene la apoptosis de la célula cebada. Todos estos factores activadores llevan a la secreción de citocinas específicas, quimiocinas y TNF-α por parte de las células cebadas.

E) Triptasa procedente de las células cebadas que estimulando el receptor PAR2 conduciría a un aumento de la permeabilidad microvascular (PAR, receptor activado por proteinasas del que se conocen varios subtipos. El subtipo PAR2 se encuentra en las terminaciones nerviosas periféricas y tiene como ligando específico la triptasa del mastocito, lo que sugiere su participación en los procesos de inflamación neurogénica). Además, podría activar directamente las células cebadas en efecto mediado por receptores PAR2 de la membrana del mastocito lo que conduciría a la producción de quimiocinas (IL-8) y citocinas (IL-6 y TNF-α) por las células cebadas y a una respuesta inflamatoria.

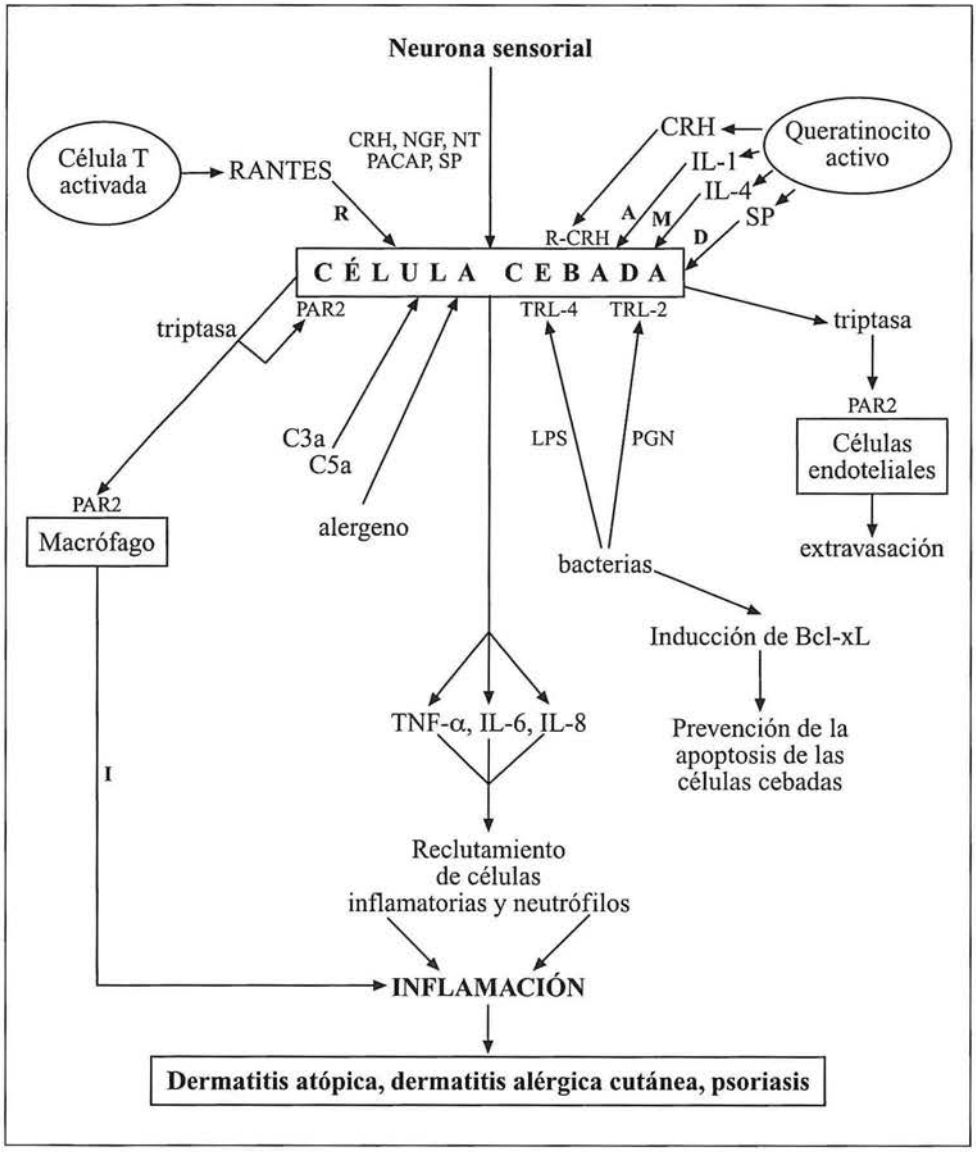


FIGURA 18.1. Mecanismo fisiopatológico involucrado en la activación de las células cebadas (Modificado de Theoharides, TC et al., 2004). R = reclutamiento. I = infiltración. A = activación. M = maduración. D = degranulación.

F) Activación de las células T que da lugar a RANTES, el cual recluta macrófagos, células cebadas y linfocitos, pero no neutrófilos que son reclutados por la quimiocina IL-8.

El efecto combinado de estas moléculas proinflamatorias, células y receptores contribuyen al desarrollo de afecciones cutáneas como la dermatitis atópica, la alergia de contacto y la psoriasis (Theoharides, TC et al. 2004). (Figura 18.1).

Hipótesis acerca de los efectos del estrés sobre las células cebadas cutáneas

En la figura 18.2 se representan los mecanismos a través de los cuales el estrés puede actuar sobre las células cebadas. El CRH procedente de los ganglios de las raíces dorsales o de los queratinocitos activados por radiación UV, estimula la célula cebada solo o asociado a otros neuropéptidos como el NGF, NT, PACAP y SP. Las células cebadas secretan CRH, histamina, IL-6, TNF-α, triptasa, junto con otros mediadores, que inducen inflamación, extravasación de leucocitos e inflamación.

La histamina y determinadas citocinas pueden estimular la liberación de CRH actuando en las células cebadas y en el hipotálamo. Además, histamina, bradicinina y triptasa pueden activar el ganglio de la raíz dorsal. Los mediadores proinflamatorios pueden participar en la patología cutánea desencadenando o exacerbando enfermedades como la dermatitis atópica y la psoriasis. Antagonistas del receptor CRH podrían interferir con los procesos patológicos bloqueando la acción del CRH y péptidos relacionados, liberados de las neuronas sensoriales y de los queratinocitos, en las células cebadas. Moléculas naturales como retinol y quercetina pueden inhibir la secreción de mediadores de las células cebadas activadas, previniendo o limitando la inflamación local (Figura 18.2).

Estrés y función barrera de la piel

Estudios experimentales han mostrado que el estrés psicológico puede influir en la función de barrera de la piel y, por tanto, activar o agravar enfermedades cutáneas. Sabemos que la piel es un órgano defensivo frente a las agresiones externas ya sean mecánicas, físicas, químicas o biológicas. Gracias a la epidermis, la piel constituye una barrera bidireccional que impide la salida de agua y electrolitos (lo que contribuye a la regulación del equilibrio hidroelectrolítico - homeostasis) y la absorción de sustancias químicas del exterior. La impermeabilidad cutánea está en relación con sus características fisicoquímicas y no requiere energía. La función barrera de la piel es variable dependiendo de: a) la zona del cuerpo que consideremos: mínima en la piel de palmas y plantas, máxima en la piel del escroto; b) del grado de hidratación de la capa córnea, de forma que la permeabilidad aumenta con la hidratación cutánea.

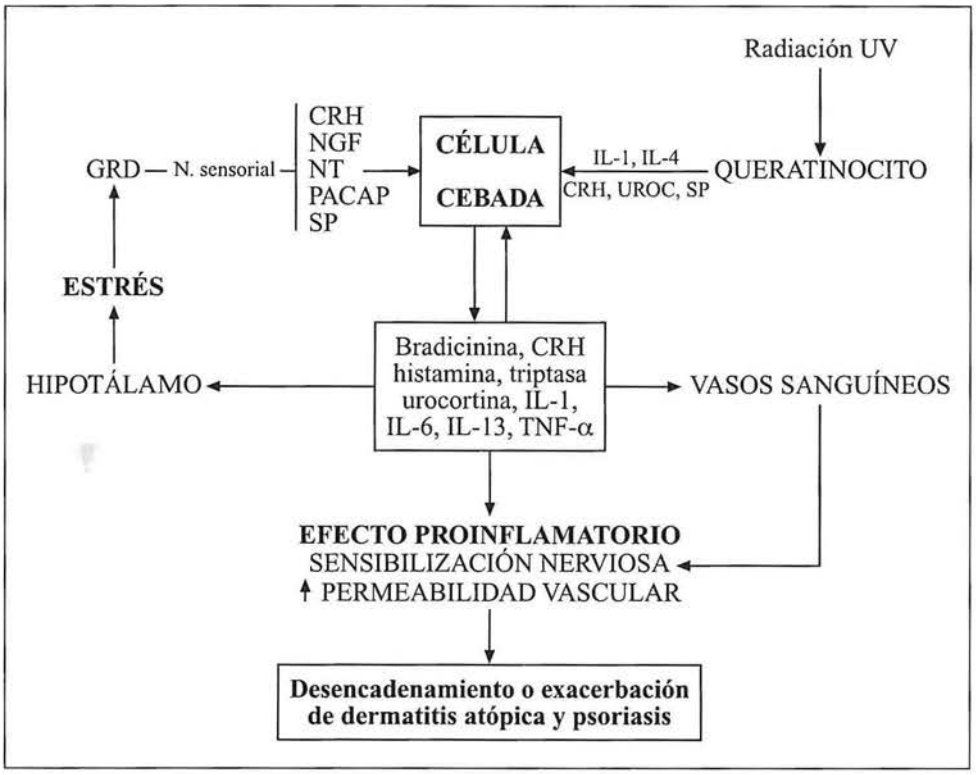


FIGURA 18.2. Efecto del estrés sobre las células cebadas (Modificado de Theoharides, TC, 2004). GRD = ganglio de la raíz dorsal.

Lípidos extracelulares y células queratinizadas constituyen esta barrera defensiva. También se considera que ciertos compuestos lipídicos del estrato córneo, incluyendo los lípidos de las secreciones sebáceas, los glicolípidos y los ácidos grasos libres, tienen una potente acción antibacteriana. Anticuerpos antibacterianos, predominantemente IgA, son secretados en la superficie de la piel.

La alteración de la función barrera de la piel puede relacionarse con dos tipos de efectos fisiopatológicos: 1°) un incremento de la producción de queratinocitos, que puede conducir a una hiperplasia epidérmica y 2°) un aumento de producción y secreción de citocinas que puede conducir a inflamación cutánea.

Denda, M et al. (1998) llevaron a cabo diversas investigaciones con ratas para analizar los efectos del estrés psicológico en la capacidad de recuperación de la función barrera de la piel, previamente alterada por diversos procedimientos como el tratamiento con sulfato de dodecyl sódico. La función de barrera fue evaluada

midiendo la pérdida de agua transcutánea. En ratas sometidas a estrés de inmovilización, la recuperación de la función cutánea, respecto de ratas de control, fue más prolongada; este retraso fue bloqueado con la utilización de diacepam y clorpromazina. También el índice de recuperación fue más lento en ratones enjaulados en condiciones de mayor densidad de población (10 animales por jaula) que en ratones enjaulados solos o en grupos de cinco animales. Estudios posteriores de los mismos autores (Denda, M et al., 2000) confirmaron estos hallazgos bajo condiciones de inmovilización o de traslado de jaula, mostrando que el pretratamiento de los animales con clorpromazina, antes del traslado de jaula, restaura la cinética de la recuperación de la función de la barrera de los animales, sugiriendo que el estrés psicológico es la base de la alteración de la homeostasis de la barrera. Teniendo en cuenta que el traslado de jaula inducía un incremento de corticosterona que resultaba bloqueado por la administración de la cloropromazina, que la administración sistémica de corticosterona retrasaba la recuperación de la función barrera y que esta recuperación retrasada quedaba bloqueada con un antagonista del receptor de GC, los autores sugieren que el estrés psicológico tiene efectos adversos sobre la permeabilidad cutánea a través del aumento de producción de los glucocorticoides si bien dejan abierta la posibilidad de que puedan intervenir otros factores como la testosterona que, como se sabe, experimenta fluctuaciones en animales enjaulados dependiendo de su rango social. Otros autores que han investigado en ratones los efectos del estrés inducido por ambientes con alta densidad de población sobre la función de barrera y la capacidad de retención de agua muestran un deterioro de la función de barrera cutánea y sequedad cutánea, en efecto mediado por la disminución de la ceramida y del ácido pirrolidona carboxílico (Aioi, A et al., 2001).

Algunos estudios en humanos han corroborado los efectos cutáneos del estrés observados en múridos. Garg, A et al. (2001) evaluaron en 27 estudiantes sin afección cutánea los efectos del estrés de los exámenes y demostraron una relación positiva entre estrés percibido y disminución de la permeabilidad cutánea de tal forma que el mayor deterioro de la función barrera tuvo lugar en los participantes con superiores niveles de estrés percibido. Altemus, M et al. (2001), que sometieron a 25 mujeres sanas a tres pruebas de estrés de laboratorio (entrevista psicológica, supresión de sueño y ejercicio físico), encuentran que el estrés de la entrevista originó un retraso de la recuperación de la función de barrera cutánea así como un incremento del cortisol plasmático, de NA y de determinadas citocinas como la IL-1β, IL-10 y TNF-α, junto a un incremento del número y la actividad de las células NK; por su parte, la supresión del sueño tuvo similares efectos sobre la función barrera, la IL-1β, el TNF-α y la actividad de las células NK. En cambio, el estrés del ejercicio no tuvo efectos sobre la función barrera. Los autores sugieren que el estrés agudo psicosocial y de supresión del sueño rompe la homeostasis de la función barrera superficial en mujeres y que esta alteración puede estar relacionada

con los cambios inducidos por estrés en la secreción de citocinas. Muizzuddin, N et al. (2003) que estudiaron 25 mujeres en proceso de separación matrimonial, no encuentran correlación entre el estrés derivado de dicha situación y la resistencia de la barrera cutánea si bien sí se determinó un impacto negativo del estrés sobre la recuperación de la función de barrera.

Choi, EH et al. (2005) han estudiado recientemente los mecanismos mediante los cuales el estrés psicológico puede alterar la función del estrato córneo. Los autores, que evaluaron los efectos del estrés psicológico del insomnio, informan de una alteración tanto de la homeostasis de la barrera cutánea como de la integridad del estrato córneo. Entre las alteraciones encontradas figuran la disminución de la proliferación de las células epidérmicas, el deterioro de la diferenciación epidérmica y la disminución de la densidad y tamaño de los corneodesmosomas (CD) junto a la degradación de la desmogleina, proteína del CD *(Los desmosomas son las zonas de unión existentes entre las células que confieren rigidez a los tejidos. Su función básica es unir el citoesqueleto de queratina de una célula a la de la célula adyacente. Para ello son precisas proteínas que establezcan esta unión ya que las queratinas no atraviesan la membrana celular. Estas proteínas son las plaquinas y las desmogleinas).* La alteración de la homeostasis de la barrera relacionó con la disminución de la producción y de la secreción de los cuerpos lamelares por una posible disminución de la síntesis de *novo* de los lípidos de la epidermis. De esta forma, la disminución de la síntesis de lípidos por el estrés psicológico tiene como resultado una disminución de la formación y secreción de cuerpos lamelares así como una disminución de corneodesmosomas, que compromete la permeabilidad de la barrera y la integridad del estrato córneo. La aplicación tópica de lípidos fisiológicos de la epidermis (colesterol, ceramidas y ácidos grasos libres), a ratones sometidos al estrés psicológico de la privación de sueño, normalizó dichas alteraciones.

Efectos del estrés en las células dendríticas cutáneas

Sabemos que el estrés, dependiendo de su carácter agudo o crónico, tiene efectos diferentes en la inflamación cutánea antígeno-específica. Dhabhar, FS y McEwen, BS (1996, 1999) han demostrado que el estrés agudo realza la hipersensibilidad de tipo retardado a través de la liberación de corticosterona y NA, mientras que el estrés crónico suprime la inmunidad y la hipersensibilidad de tipo retardado mediante la producción de dosis altas de corticosterona. Un estudio de Saint-Mezart, P et al. (2003) demuestra que el estrés psicológico ejerce un efecto adyuvante en la función de las células dendríticas cutáneas *in vivo*. Los autores utilizaron un modelo múrido de hipersensibilidad de tipo retardado (HTR) poniendo de manifiesto que la aplicación de un estrés agudo de refrenamiento, que

tiene carácter psicológico, realzó fuertemente la reacción inflamatoria de la hipersensibilidad de contacto a haptenos en efecto mediado por linfocitos T CD8(+). Este efecto fue debido al aumento de migración de las células dendríticas a los ganglios linfáticos que originó primero un incremento de células T CD8(+) en los mismos y un incremento del reclutamiento de células T CD8(+) efectoras en la piel. Este efecto adyuvante del estrés fue mediado por la noradrenalina (NA) y no por la corticosterona. Así pues, estos resultados sugieren que la liberación de NA por los nervios terminales simpáticos durante el estrés psicológico tiene un efecto adyuvante de las células dendríticas que promueven su migración forzada a los ganglios linfáticos produciendo un incremento de la respuesta de las células T antígeno-específicas.

Pigmentación cutánea

El principal pigmento responsable de la coloración cutánea en humanos y en la mayoría de los animales es la melanina, aunque también participan otros componentes como los carotenoides y la hemoglobina, más o menos oxigenada, presentes en los capilares y en la dermis. Las diferentes razas, básicamente, se diferencian en la cantidad, distribución, estructura y composición de sus melaninas cutáneas. La ruta de melanización comienza con la acción catalítica de la enzima tirosinasa sobre el aminoácido tirosina con posteriores etapas de oxidación/ polimerización de los diversos intermediarios de la ruta. La principal pero no única función de las melaninas cutáneas es la protección frente a las radiaciones solares, especialmente respecto a la mutagénica y cancerígena radiación UV, fenómeno agudizado por la existencia de los agujeros de ozono en la atmósfera.

Se ha informado de que la ACTH estimula la melanogénesis en cultivos de melanocitos. Y el estrés (inducido por una alta densidad de población y por refrenamiento) induce un significativo aumento de ACTH en plasma y en piel. La aplicación a melanocitos humanos de suero obtenido de hembras de ratones (HR-1 x HR/De) F1 (ratones sin pelo), sometidas a estrés, dio lugar a una mayor actividad de la tirosinasa en comparación con el suero de ratones no estresados. Esta actividad de la tirosinasa resultó inhibida por el corticostatin (inhibidor de la ACTH). Un estudio con ratones llevado a cabo por Inoue, K et al. (2003), diseñado para evaluar si la ACTH liberada en la circulación bajo condiciones de estrés se asociaba con la regulación de la pigmentación inducida por radiaciones ultravioleta B, pone de manifiesto que la ACTH liberada por estrés produce un incremento de los melanocitos dihidroxifenilalanina-positivos, lo que indica una activación de la tirosinasa y sugiere que la ACTH es, al menos en parte, responsable de la respuesta pigmentaria de la irradiación ultravioleta bajo condiciones de estrés.

Interrelación entre la piel y los sistemas nervioso e inmune

La interrelación entre la piel, el sistema nervioso y el sistema inmune permite hablar de la existencia de un *sistema neuro-inmune-cutáneo*. De hecho, existen numerosos contactos entre las células cutáneas, las células inmunes y las fibras nerviosas. Fibras nerviosas cutáneas pueden segregar numerosos neuromediadores como sustancia P (SP), péptido intestinal vasoactivo (VIP), somatostatina, péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP), péptido liberador de gastrina (GRP), neuropéptido Y, péptido histidina-isoleucina (PHI), neurotensina, neurocininas A y B, bradicinina, acetilcolina, catecolaminas, endorfinas y encefalinas. Neurohormonas como la prolactina y la hormona estimulante de los melanocitos (MSH) también se expresan en la piel. Las células cutáneas segregan, a su vez, neuromediadores y neurohormonas, que modulan las funciones epidérmica y dérmica. Células inmunes presentes transitoriamente en la piel (linfocitos, macrófagos...) son moduladas por neuromediadores. Las células de Langherans que, como sabemos, son células presentadoras de antígeno (captan y transportan los antígenos extraños para presentarlos a los linfocitos T de la paracorteza de los ganglios linfáticos próximos) expresan muchos receptores de neuropéptidos que pueden modular las funciones de dichas células. Fibras nerviosas mantienen estrechas conexiones en la epidermis con las células de Langherans, lo que supone una asociación anatómica y funcional entre el sistema nervioso y las células de Langherans. La interacción sistema nervioso-sistema inmune es probablemente importante en la fisiopatología de las dermatosis inflamatorias, como, por ejemplo, la dermatitis atópica, en que existiría una desestabilización del sistema neuro-inmuno-cutáneo. Este fenómeno podría ser debido a la inflamación, pero también podría ser responsable de la inducción y mantenimiento de la inflamación.

Aunque existen dificultades para correlacionar de forma rigurosa y científica el estrés y la enfermedad cutánea, existen, de hecho, muchas evidencias clínicas en este sentido; así, por ejemplo, estudios de seguimiento durante un año han sugerido que el estrés puede activar o desencadenar diversas afecciones cutáneas como acné, eccema, dermatitis atópica y dishidrosis. Aunque al parecer la mayoría de las afecciones cutáneas se ven influidas por el estrés, sólo tendremos en cuenta aquellas en que dicha relación parece ser más clara, así como algunas alteraciones propiamente funcionales. En primer lugar, se analizarán las afeccio-nes dermatológicas y, posteriormente, algunas manifestaciones sintomáticas frecuentes de carácter funcional.

I) Afecciones dermatológicas

1. Dermatitis alérgica de contacto
2. Alopecia difusa y areata

3. Urticaria crónica. Angioedema
4. Acné
5. Herpes simple
6. Dermatitis atópica
7. Psoriasis
8. Dermatitis seborreica
9. Eccema numular
10. Eccema dishidrótico
11. Liquen plano
12. Neurodermitis
13. Vitíligo
14. Verrugas
15. Tumores cutáneos malignos
16. Enfermedades autoinmunes cutáneas: esclerodermia
17. Otras: Pustulosis palmoplantar (PPP) y Enfermedad de Behçet

II) Manifestaciones funcionales

1. Prurito
2. Sudoración excesiva (palma de las manos, axilas)
3. Erupciones en la piel (salpullidos) o manchas rojas (eritemas)
4. Dolor bucal intenso
5. Glosodinia
6. Rubor o palidez
7. Piloerección

I. Afecciones dermatológicas

1. Dermatitis alérgica de contacto

Se trata de una enfermedad eccematosa, es decir, de una reacción de intolerancia cutánea a agentes exógenos o endógenos, que obedece a un mecanismo de hipersensibilidad mediada por células (hipersensibilidad de tipo retardado).

Recordemos que al hablar de inmunidad distinguimos dos tipos de inmunidad: la humoral y la celular y que esta última está mediada por linfocitos T. La reacción de hipersensibilidad de tipo retardado (HTR) es una respuesta inmune mediada por células y antígenos específicos que, dependiendo del antígeno, tiene efectos beneficiosos (por ejemplo, resistencia a virus, bacterias y hongos) o perniciosos (como la dermatitis alérgica y la autoinmunidad). Las células que intervienen en

este tipo de reacción son los linfocitos T CD4+ (Th1) que requieren la presentación del antígeno junto con moléculas del Complejo Mayor de Histocompatibilidad (CMH). También requiere un período de sensibilización previa de una a dos semanas tras el primer contacto con el antígeno, durante el cual las células Th1 son activadas y se expanden clonalmente. Con la segunda exposición se inicia la fase efectora de la respuesta, que está constituida por: 1) la fase de reconocimiento, en que la célula CD4+ reconoce antígenos extraños en la superficie de la célula presentadora; 2) la fase de activación, en que los linfocitos T proliferan y segregan citocinas y 3) la fase efectora, en que las células endoteliales vasculares son activadas por las citocinas y atraen macrófagos al lugar donde se encuentra el antígeno; dichas células eliminan el antígeno activado por citocinas.

Mecanismo de producción de la dermatitis de contacto alérgica

La dermatitis de contacto alérgica es una reacción inflamatoria mediada por linfocitos T que se desarrolla en sujetos previamente sensibilizados por el contacto epicutáneo con diversas sustancias. En el desarrollo de esta dermatitis se distinguen dos fases, una aferente y otra fase eferente.

A) La *fase aferente* incluye los procesos que siguen al primer contacto con el antígeno y se completan cuando el sujeto se sensibiliza, siendo capaz de presentar una reacción eferente de provocación. Toda la fase aferente requiere entre 5 y 25 días. La mayoría de los alérgenos son de bajo peso molecular (de 500 a 1000 dalton) y al penetrar en la piel se comportan como haptenos; es decir, se unen a proteínas cutáneas para formar un antígeno. Estos antígenos son captados por las células de Langerhans las cuales migran desde la epidermis hacia los ganglios linfáticos regionales para presentar los antígenos a los linfocitos T indiferenciados, localizados en las áreas paracorticales de los ganglios linfáticos, los cuales son estimulados, diferenciándose a clones de células efectoras con especificidad contra el antígeno extraño. En la interacción entre las células de Langerhans y los linfocitos T se producen una serie de señales inmunológicas para estimular la activación de los linfocitos T que incluyen la producción de IL-1, segregada por las células de Langerhans, queratinocitos y macrófagos, que aumentan la expresión de HLA-DR (antígeno leucocitario humano DR), y la producción del receptor de la IL-2 en los linfocitos T, y una vez activados los linfocitos T se producen asimismo varias citocinas, especialmente la IL-2 que es de gran importancia en la maduración y proliferación clonal de los linfocitos T.

B) *Fase eferente* o de provocación, que requiere entre 12 horas y 48 horas. Factores como la susceptibilidad individual, las propiedades sensibilizantes de la sustancia y la cantidad y concentración de la misma que entra en contacto con la piel

pueden influir en el riesgo de sensibilización. Una vez se ha completado la fase de inducción, las células T efectoras o de memoria circulan por todo el organismo. La reexposición al antígeno en la piel hace que las células de Langehans migren de la epidermis a la dermis donde presentan el antígeno a las células T de memoria y esto da lugar a la acumulación focal de células T sensibilizadas, con la producción de citocinas y mediadores inflamatorios que clínicamente se manifiesta como eritema, edema, vesiculación y prurito, limitado al área de contacto. Esta respuesta inflamatoria aparece a las 24-48 horas tras el contacto con el alergeno y generalmente se resuelve en un período de 1-2 semanas. En la piel, las células presentadoras de antígeno son tres: células de Langherans, localizadas en la epidermis; macrófagos, situados en la dermis; y células endoteliales de la vénula postcapilar.

La dermatitis alérgica de contacto tiene lugar, pues, como una respuesta cutánea a un alergeno al que previamente se ha sensibilizado el sujeto. Se puede presentar en cualquier parte de la piel. Los alergenos más frecuentes son: a) Metales: cromo, generalmente de origen laboral, siendo más frecuente en varones; níquel, más frecuente en mujeres ya que la sensibilización se produce, frecuentemente, a través de los objetos de bisutería, aunque también es frecuente su presencia en otros objetos de uso normal (broches metálicos, monedas, hebillas, etc); cobalto y mercurio. b) Gomas como, por ejemplo, los guantes utilizados en determinadas actividades laborales o tareas caseras; en este caso la dermatitis obedece a la sustancia utilizada en el proceso de vulcanización. c) Medicamentos administrados por vía tópica: antibióticos, antisépticos, antibacterianos... d) Cosméticos y perfumes.

Desde el punto de vista clínico se caracteriza por una erupción cutánea aguda constituida por un eritema, inflamación y vesículas. Puede evolucionar a una forma crónica en cuyo caso destaca una piel seca, descamativa, engrosada y liquenificada, sobre base eritematosa. La localización dependerá de la zona expuesta al alergeno; así, la localización profesional más frecuente son las manos.

El estrés puede tener un efecto reforzante de la inmunidad celular cutánea. Recientemente se ha informado de que estresores de corta duración (agudos) realzan de manera significativa la hipersensibilidad cutánea retardada, lo que probablemente se debe a los efectos del estrés sobre la circulación de los linfocitos. Así, estudios realizados con ratas (Dhabhar, FS & McEwen, BS., 1996, 1997, 1999;) han puesto de manifiesto que la aplicación de un estrés agudo durante dos horas, antes de la exposición al antígeno, refuerza significativamente la respuesta de hipersensibilidad cutánea; aumentando la duración del estrés, de dos a cinco horas, se produce el mismo efecto sobre la magnitud de la hipersensibilidad cutánea; incluso el aumento de intensidad del agente estresor también incrementa la respuesta de hipersensibilidad, que se acompaña por un aumento de la reorganización leucocitaria.

Los cambios en la distribución de los leucocitos son mediados por las hormonas suprarrenales de estrés. El estrés crónico, por el contrario, aplicado durante tres semanas antes de la sensibilización, suprimió la respuesta de hipersensibilidad y la reorganización linfocitaria en sangre periférica se atenuó con exposición creciente a estrés crónico, poniéndose en correlación con una sensibilidad atenuada a los glucocorticoides. La adrenalestomía produce la desaparición del aumento de la reacción inmune cutánea. Dhabhar, FS et al. (1999) han mostrado que dosis pequeñas de corticosterona o la administración de adrenalina refuerzan significativamente la HTR superficial y producen un incremento manifiesto del número de células T en los ganglios linfáticos que drenan la zona donde tiene lugar la reacción cutánea. Por el contrario, dosis altas de corticosterona, su aumento prolongado o bajas dosis de dexametasona suprimen significativamente la HTR cutánea. Según estos datos, la respuesta de estrés, mediada por glucocorticoides y adrenalina, puede reforzar la respuesta inmune en la HTR.

El IFN-γ parece jugar un importante papel en el desarrollo de la hipersensibilidad de tipo retardado ya que al inducir la expresión de moléculas presentadoras de antígenos en las células endoteliales, macrófagos y queratinocitos, aumenta la eficacia de la presentación de antígenos. También aumenta el reclutamiento de leucocitos y su activación así como la expresión de moléculas de adhesión en leucocitos, células endoteliales y queratinocitos. Además, el IFN-γ es un potente activador de los macrófagos que son células efectoras que juegan un papel crítico en la hipersensibilidad de tipo retardado (Dhabhar, FS et al., 2000). El mecanismo involucrado en el efecto reforzante de la inmunidad cutánea inducida por estrés se muestra en la Figura 18.3.

2. Alopecia

El folículo piloso es un anejo cutáneo que muestra una actividad cíclica con un período de crecimiento activo, con gran proliferación de la matriz y formación de pelo (anagen), una fase en que se detiene la multiplicación matricial y, por tanto, el crecimiento (telogen) y, finalmente, una fase de reposo relativa (catagen). La transición entre las distintas fases del ciclo del pelo es dirigido por interacciones entre los queratinocitos foliculares y los fibroblastos de la papila dérmica. El crecimiento del folículo piloso normal está controlado por diversos mediadores entre los que figuran factores de crecimiento de fibroblastos (FGF), proteínas WnT (proteínas reguladoras que actúan estimulando o reprimiendo rutas de señalización), factor β transformante del crecimiento (TGF-β), proteína morfogenética ósea (BMP), factores de crecimiento epidermal (EGF), proteína Notch (proteína transmembrana que transmite señales de la superficie de la célula hasta el núcleo), proteína Hedgehog (pequeñas moléculas capaces de activar o desactivar la vía de señalización

Hedgehog, esencial en el desarrollo, mantenimiento y reparación de las células), factor de necrosis tumoral y familia de neurotrofinas.

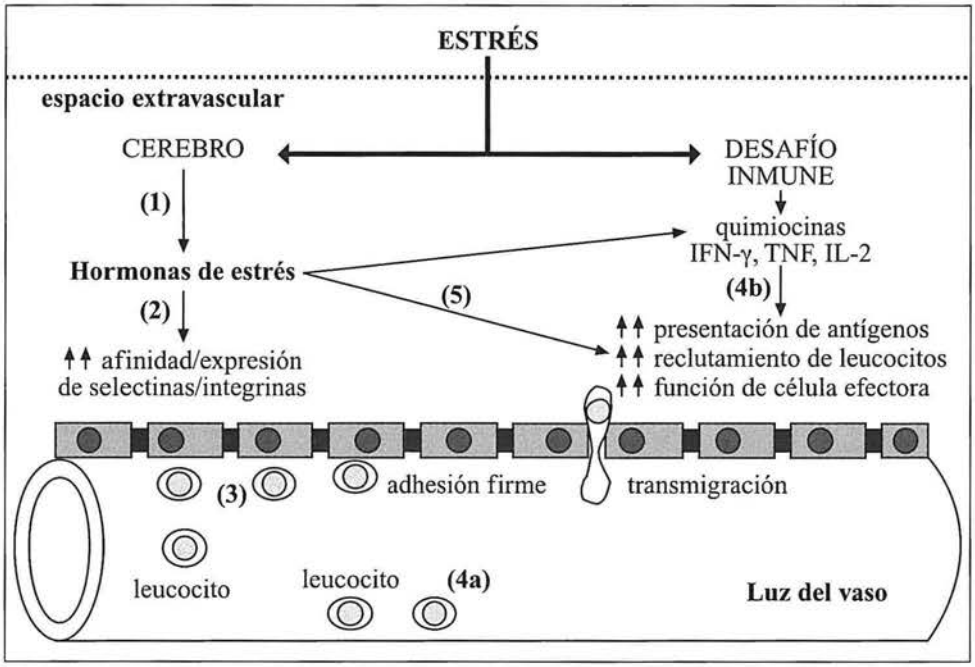


FIGURA 18.3. El cerebro detecta la existencia de un estresor (1) y libera hormonas de estrés que aumentan la expresión y afinidad de moléculas de adhesión en las células endoteliales y/o leucocitos (2). De esta manera se produce el desplazamiento de los leucocitos circulantes hacia los márgenes de la pared endotelial de órganos como la piel (3). Si el estrés cesa y no existe un desafío inmune en la zona donde tiene lugar la marginación de leucocitos, éstos vuelven a incorporarse a la circulación (4a). Pero si el estrés se acompaña de un desafío inmune en la zona de marginación, los leucocitos son reclutados por citocinas y quimiocinas liberados en la zona de entrada del antígeno (4b). Así, el organismo sometido a estrés, al disponer de mayor número de leucocitos en la zona del desafío inmune, puede desarrollar una respuesta inmune más robusta que un organismo sin estrés. Por otra parte, el estrés agudo puede incrementar la producción y la función de mediadores inflamatorios y realzar la presentación antigénica, el reclutamiento leucocitario, la activación de los leucocitos y la función de las células efectoras en la zona de la reacción inmune (5). De esta forma, las hormonas de estrés y los cambios de distribución de los leucocitos serían mediadores sistémicos y las citocinas y quimiocinas mediadores locales del refuerzo de la función inmune inducida por estrés (Modificado de Dhabhar, FS, 2000).

Respecto a las neurotrofinas (NT), se ha demostrado la expresión en distintas neurotrofinas (NGF, BDNF, NT-3, NT-4 y receptores afines tirosinacinasa A-C

(TrkA-C) y receptor de neurotrofina p75 (p75NTR) en el folículo piloso de los múridos. Datos recientes implican también a las NT en el crecimiento del pelo humano (Botchkarev, VA et al., 2004). Asimismo, existen evidencias que sugieren que el aumento del número de fibras sensoriales inmunorreactivas a SP, como se ve en la dermis de ratones estresados en la transición anagen-catagen, es el resultado de una transitoria elevación de los niveles de NGF. La neutralización del NGF suprime el inicio prematuro de catagen, la apoptosis, y el incremento del número y activación de células cebadas y células presentadoras de antígeno a nivel perifolicular, que constituyen la respuesta de la piel al estrés.

El folículo piloso presenta una rica inervación constituida por fibras nerviosas sensoriales y autonómicas. En la piel dorsal del ratón, las fibras nerviosas que inervan el folículo piloso forman dos redes: una alrededor de la vaina distal de la raíz exterior en la dermis subepidérmica (red folicular A) y otra alrededor de la vaina de la raíz exterior entre la glándula sebácea y el punto de inserción del músculo *pili arrector o músculo erector del pelo* (músculo cuya contracción eriza el cabello; red folicular B). Las fibras de la red folicular A son fibras C no mielinizadas que expresan neuropéptidos como sustancia P (SP), péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CRGP), péptido histidina-metionina (PHM) y las enzimas colina acetiltransferasa y tirosina hidroxilasa. La red B consiste en un collar de fibras nerviosas circulares y longitudinales redondas colocadas a modo de empalizada alrededor de la vaina exterior del folículo piloso. Estas fibras nerviosas funcionan como mecanorreceptores de adaptación lenta y expresan el CRGP y la colina acetiltransferasa. Juntas llenan el espacio entre la glándula sebácea y el epitelio del folículo piloso adyacente a la región de la protuberancia y distal al músculo *pili arrector*. (La protuberancia es una zona relacionada con la inserción de las células del músculo erector del pelo. Algunos autores consideran que las células presentes en la misma son las células pluripotenciales foliculares, que son el origen de un nuevo folículo después de cada período de catagen). En el folículo humano, fibras nerviosas SP positivas también se encuentran en la papila dérmica.

La región del bulbo piloso contiene una población de células progenitoras. La proximidad entre fibras nerviosas autónomas y sensoriales y la protuberancia del folículo piloso aumenta la posibilidad de que neuropéptidos y neurotransmisores puedan influir en la célula progenitora y células descendientes y puedan modular de esta manera el ciclo del pelo. De hecho, los queratinocitos del bulbo expresan β_2-adrenorreceptores y receptores de neurocinina 1. En ratones tratados con SP o agentes depleccionantes de NA resulta estimulado el crecimiento del pelo en la fase de telogen; pero la administración de SP en la fase de anagen da lugar al desarrollo de catagen prematura. Datos recientes (Fundin, BT et al., 2002) muestran que la denervación de la piel de múridos conduce a la regulación a la baja de la expresión de genes cutáneos de queratina.

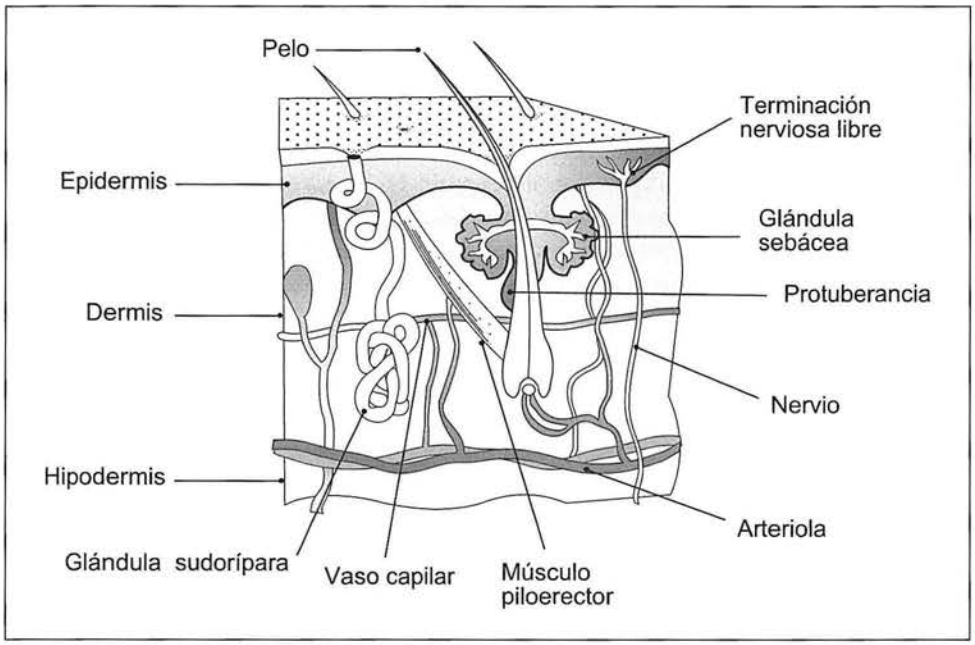


FIGURA 18.4. Unidad pilosebácea.

Diversos estudios llevados a cabo en los últimos años sugieren que neurohormonas, neurotransmisores y citocinas liberadas durante la respuesta de estrés pueden también influir significativamente en el ciclo del pelo. Estudios en ratones y humanos han mostrado la expresión de CRH-R1 y de MC-R1(receptor de melanocortina) en el epitelio folicular y en el mesénquima de folículos pilosos en la fase de crecimiento activo. Pero además se ha encontrado que los folículos pilosos de múridos y humanos expresan CRH, POMC, ACTH y ACTH-R, es decir, todos los elementos del eje HPA. Katsarou-Katsari, A et al. (2001), que investigaron la expresión de receptores de CRH en la piel de pacientes con alopecia areata tras un estrés emocional agudo, ponen de manifiesto un incremento del receptor CRH-2β alrededor del folículo piloso, concluyendo que el estrés emocional agudo puede precipitar la alopecia areata por activación del receptor CRH-2β, sobreexpresado alrededor de los folículos pilosos, que conduciría a una intensa inflamación local. Estudios de Ito, N et al. (2005) han puesto de manifiesto que en el folículo piloso se puede sintetizar cortisol *in situ* y que esta actividad es regulada por las mismas hormonas hipotalámicas y pituitarias que operan en el control de la síntesis de cortisol por la suprarrenal. Los autores también han podido demostrar que en el folículo piloso en anagen, el cortisol ejerce una regulación tipo *feedback* clásica similar a la que tiene lugar a nivel del eje HPA central: regulación al alza de GR y regulación a la baja de la expresión de CRH. En

definitiva, en el folículo piloso humano funcionaría un equivalente periférico del eje HPA central.

La administración de ACTH en la piel de múridos en la fase de telogen origina la degranulación de células cebadas y la activación del crecimiento en los folículos pilosos en reposo. Sin embargo, el tratamiento con ACTH también induce una prematura transición del folículo piloso de la fase en anagen a la fase en telogen. De forma similar, los glucocorticoides estimulan la apoptosis en el epitelio folicular que conduce a la involución prematura del folículo piloso. Así pues, los efectos de las neurohormonas en el crecimiento del folículo piloso parecen ser más complejos que lo previamente apreciado y dependen fuertemente de la fase del ciclo del pelo.

En conjunto, estos datos sugieren que neurohormonas, neuropéptidos y neurotransmisores pueden tener una significativa influencia en la actividad cíclica del folículo piloso y apoyan la hipótesis de que los folículos pilosos constituyen una importante diana de los estresores.

Mecanismos moleculares de la respuesta del folículo piloso a los estresores

Estudios de Arck, PC et al. (2001, 2003) con ratones ponen de manifiesto que la aplicación de un estrés sónico induce la aparición de apoptosis en células del folículo piloso en reposo y la proliferación de queratinocitos, así como cambios significativos en el sistema inmune de la piel, caracterizados por un número incrementado de macrófagos perifoliculares activados, degranulación de células cebadas y regulación a la baja de células Tγδ intraepiteliales (en la piel de los ratones las células Tγδ constituyen la población de células T predominante). Es interesante destacar que estos cambios pueden ser abolidos por la administración de un antagonista del receptor de la SP, lo que sugiere la participación de la SP en la respuesta al estresor del folículo piloso. Asimismo, los autores de estos estudios ponen de manifiesto que el estrés sónico también induce cambios significativos en el crecimiento activo del folículo piloso y promueve su transición a la fase en catagen. La prematura finalización del crecimiento del folículo piloso inducido por el estresor se asocia con una regulación al alza de la apoptosis de los queratinocitos, con incremento de la degranulación de las células cebadas y con la aparición de infiltrado perifolicular de macrófagos activados. Otro aspecto muy interesante, resultante de las investigaciones de estos autores, es que la mayoría de los efectos inhibidores del crecimiento del pelo inducidos por el estresor eran reproducidos en ratones que en lugar de ser sometidos a estrés se les administraba SP; la administración de un antagonista de la SP hacía disminuir la inhibición del crecimiento del pelo inducido por estrés.

A los datos anteriormente reseñados hay que añadir los resultados de otros estudios que describen un aumento de contactos entre las fibras nerviosas que contienen SP y las células cebadas tras la exposición de animales a un estresor. Previamente se ha informado de la asociación fibra nerviosa-célula cebada en la piel durante el ciclo normal del pelo y también en una variedad de situaciones patológicas como la cicatrización de heridas, la dermatitis atópica y la psoriasis. Como es conocido, la SP es un potente secretagogo de las células cebadas y puede estimular la liberación de citocinas proinflamatorias, como el TNF-α, por dichas células. El CRH liberado durante la respuesta de estrés también puede inducir la degranulación de las células cebadas (Arck, PC et al., 2003).

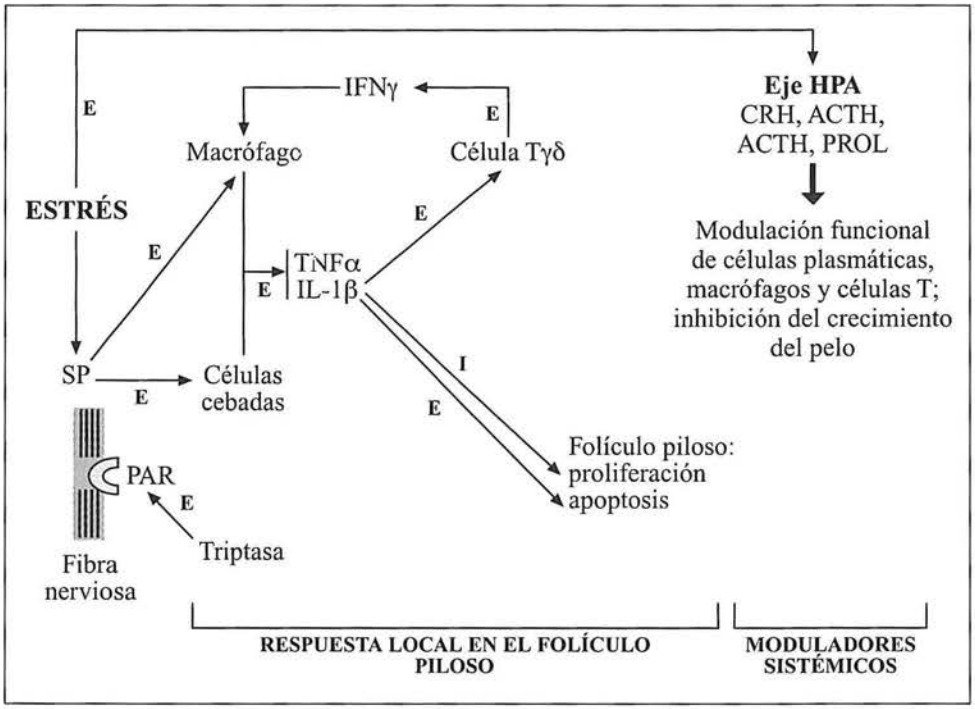


FIGURA 18.5. Posibles vías a través de las cuales el estrés puede inhibir el crecimiento del pelo. Se postula que el estrés, además de la clásica respuesta neuroendocrina vía eje HPA, induce la secreción de SP a través de las fibras nerviosas. En efecto mediado por el receptor SP, macrófagos, células Tγδ y, presumiblemente, las células cebadas producirían citocinas inflamatorias que inducirían apoptosis e inhibición de la proliferación de queratinocitos en el folículo piloso. La activación de las células cebadas, a su vez, se asocia a la secreción de proteasas (triptasa) que pueden activar receptores PAR (activados por proteasa) en las fibras nerviosas peptidérgicas produciendo una descarga adicional del neuropéptido y como consecuencia de citocinas vía inmunocitos del folículo piloso. E = estimulación; I = inhibición (Modificado de Arck, PC et al., 2001).

Por tanto, estos datos sugieren que las células cebadas son importantes moduladoras locales de la respuesta del folículo piloso al estrés y realzan la hipótesis de que la inhibición de la actividad secretora de las células cebadas puede ser también efectiva para prevenir las alteraciones del crecimiento del pelo inducido por estrés.

Pese a todo, queda por aclarar: a) si la SP u otros componentes de la respuesta de estrés local y sistémica (CRH, péptidos de POMC, GC, neurotransmisores del sistema autónomo) también están vinculados a la inhibición del crecimiento del pelo relacionado con el estrés; b) las células diana de la SP en el folículo piloso durante la respuesta de estrés; c) las vías de apoptosis que se activan en los queratinocitos del folículo piloso tras la exposición al estrés; d) si el estrés estimula también, o no, la apoptosis en los melanocitos del folículo piloso.

Algunos estudios recientes aportan nuevos hallazgos que aclaran algunas de las interrogantes señaladas anteriormente. Peters, EM et al. (2004) muestran en ratones que el NGF es un factor central en la inflamación neurogénica perifolicular que se desarrolla durante la respuesta de la piel al estrés, de forma que la liberación de NGF inducida por estrés promueve la existencia de una red de comunicación interactiva entre los nervios sensoriales y las células inmunes en la piel que se traduce por la activación de las células cebadas y la migración de los macrófagos en la vecindad del folículo piloso. En otro estudio, Arck, PC et al. (2005) emplearon ratones NK-1 *knockout* y ratones W/W(v) con deficiencia de células cebadas, con objeto de determinar los efectos del estrés sobre el desarrollo prematuro de catagen y de apoptosis en el folículo piloso. Los resultados pusieron de manifiesto: 1º) el estado de activación de las células cebadas fue menor en los ratones W/W(v) que en ratones salvajes; 2º) en ambas cepas de ratones no se observó catagen prematuro ni apoptosis en el folículo piloso; 3º) la regulación al alza de SP en las fibras nerviosas no apareció en ambos tipos de ratones. Estos resultados indican que la activación de las células cebadas por la SP, en efecto mediado por receptores NK-1R, parece ser la vía más importante en la regulación del ciclo del folículo piloso en la respuesta de estrés. (*Un "knockout" es un animal modificado genéticamente al que se le elimina un gen que codifica una proteína específica que puede participar como segundo mensajero o como receptor de uno de los sistemas de neurotransmisión).*

Dos formas de caída de pelo, la alopecia difusa y la alopecia localizada (alopecia areata), pueden ser provocadas por el estrés.

La *alopecia difusa* por estrés es en telogen, recibiendo la denominación de telogén effluvium, en que los cabellos han completado su ciclo biológico. La caída del cabello se produce de forma típica entre dos y cuatro meses después de

ocurrido el suceso siendo transitoria y regresiva de forma espontánea entre cuatro y cinco meses.

La *alopecia areata* consiste en la aparición de placas en cuero cabelludo, barba, cejas, etc., de morfología redondeada, de piel lisa; dentro de estas placas se pueden ver pelos cortos denominados "pelos peládicos" (este tipo de alopecia también se conoce con el nombre de "pelada"). La alopecia puede afectar a todo el cuero cabelludo (alopecia total) pudiendo extenderse también a toda la superficie corporal (alopecia *universalis*).

Actualmente se considera que la alopecia areata es una enfermedad autoinmune, pudiendo asociarse a otras patologías autoinmunes como vitíligo y tiroiditis, entre otras. Diversas evidencias apuntan a la IL-1 como agente inductor fundamental de este tipo de alopecia. En la patogénesis de esta enfermedad han sido involucradas la SP y sus enzimas degradantes (Toyoda, M et al., 2001) y las neurotrofinas. Hallazgos recientes sugieren que las neurotrofinas y sus receptores están diferencialmente expresadas entre los subconjuntos de células inmunes en la piel afectada por la alopecia y datos experimentales sugieren que pueden regular la actividad cíclica del folículo piloso y las funciones inmunes en el infiltrado inflamatorio.

El estrés puede jugar un papel en el inicio y/o exacerbación de la alopecia areata pudiendo preceder a la enfermedad en semanas o meses. También se ha informado que los pacientes con alopecia reactiva a estrés tienen mayor puntuación en depresión y viceversa; es decir, los pacientes con alopecia areata con mayor puntuación en depresión tienen mayor probabilidad de ser más reactivos al estrés (Gupta, MA et al., 1997). Koo, JY et al. (1994) estudiaron 294 pacientes con alopecia areata poniendo de manifiesto que trastornos psiquiátricos como depresión mayor, trastorno de ansiedad generalizada, fobia social y trastorno paranoide estaban presentes en una proporción significativamente mayor respecto de la población general.

Wygledowska-Kania, M & Bogdanowski, T (1996) examinaron en un grupo de 60 pacientes con alopecia areata la importancia de factores psíquicos (eventos importantes en su vida, rasgos de personalidad, eventos serios y pérdida de vínculo afectivo) en la etiopatogenia de la enfermedad, mostrando que el 80% de los pacientes presentaron sucesos importantes, el 73% tuvieron eventos serios y en el 62% hubo pérdida de vínculo afectivo, precediendo en todos los casos el inicio de la alopecia. Liakopoulou, M et al (1997), que analizaron, asimismo, la existencia de síntomas psiquiátricos y sucesos de la vida previos a la enfermedad en niños afectados de alopecia areata, encontraron que, respecto al grupo control, presentaban más síntomas psiquiátricos, en general, y de tipo ansioso o depresivo,

en particular, así como una evidente ausencia de sucesos de carácter positivo durante el año anterior al desarrollo de la alopecia. Picardi, A et al. (2003) no encuentran relación entre alopecia areata y eventos mayores o indeseables pero sí con determinados rasgos de personalidad como alta evitación en las relaciones vinculares y alto nivel de alexitimia o con un apoyo social inadecuado. Van Der Steen, P et al. (1992), en un estudio con 178 pacientes, no encuentran ninguna relación significativa entre estrés emocional y alopecia areata, si bien se trata de un estudio no controlado.

Dos estudios recientes ofrecen resultados un tanto contrapuestos respecto a los posibles efectos sobre el inicio y exacerbación de la alopecia de los eventos estresantes, de la ansiedad y de la depresión. Brajac, I et al. (2003) evaluaron en un grupo de 45 pacientes con alopecia areata si los eventos estresantes, la percepción de estrés y la ansiedad rasgo podían incidir en el inicio y curso de la enfermedad. Los autores llegaron a la conclusión de que los eventos estresantes no juegan un papel significativo en el inicio de la enfermedad, pudiendo influir, en cambio, en las recidivas de la misma; por su parte, tanto la ansiedad rasgo como la percepción de estrés fueron factores con influencias en el inicio y exacerbación de la enfermedad. Gulec, AT et al. (2004), tras estudiar a 52 pacientes de ambos sexos, señalan que es improbable que la ansiedad y la depresión puedan jugar un papel importante en la etiopatogénesis de la enfermedad, en tanto que los eventos estresantes sí pueden influir en el desencadenamiento y/o exacerbación de la enfermedad.

Otro tipo de alopecia relacionada con situaciones de estrés es la que resulta de la tricotilomanía, hábito que desarrollan algunas personas, consistente en tracciones continuas y de forma compulsiva del cabello.

3. Urticaria crónica. Angioedema

La urticaria es una dermatosis que se caracteriza desde el punto de vista morfológico por la aparición de pápulas edematosas o ronchas, rosadas, con un halo eritematoso y que se acompaña constantemente de prurito que sobrepasa, en extensión, a la lesión morfológica. Dichas ronchas son consecuencia de un edema del cuerpo papilar.

Es una afección benigna, más frecuente en el sexo femenino (al menos la forma crónica idiopática) con una alta incidencia en la población general (se ha cifrado que un 15% de la población general presenta alguna vez en su vida un episodio de urticaria). Para que una urticaria sea considerada como crónica debe superar un período de dos meses.

Las urticarias podemos clasificarlas en: A) Inmunológicas (mediadas por IgE – alérgicas, o por inmunocomplejos circulantes – activación del complemento). B) No inmunológicas (por déficit del inhibidor sérico del primer componente activo del complemento, por acción directa sobre los mastocitos o por alteración del metabolismo del ácido araquidónico). C) Por contacto (inmunológico y no inmunológico). D) Físicas (mecánicas, térmicas, acuagénicas y lumínicas). E) Idiopáticas.

Atendiendo a la evolución las urticarias se clasifican en agudas y crónicas. Las urticarias agudas se caracterizan por presentarse de manera súbita, cursando con un único brote que puede repetirse durante varios días sin tratamiento, resolviéndose de manera espontánea en el curso de seis semanas como máximo. La urticaria crónica se caracteriza por brotes que evolucionan a lo largo de un período de tiempo que supera las seis semanas (el límite de seis semanas se ha establecido de manera arbitraria, por consenso médico). Las primeras ocurren con mayor frecuencia en individuos jóvenes, mientras que las crónicas afectan más a mujeres de mediana edad.

El mecanismo de la urticaria es el siguiente: los factores etiológicos, por un mecanismo inmunológico (inmunoglobulin-dependiente o mediado por complemento) o por uno no inmunológico, actúan sobre los mastocitos y los basófilos provocando:

1) La liberación de mediadores preformados y almacenados: a) mediadores primarios, como histamina, ECF-A, heparina, cininas, NCF-A que, aparte de su acción sobre los tejidos, actúan sobre eosinófilos, neutrófilos y plaquetas que liberan, a su vez; b) mediadores secundarios como prostaglandinas, plasmina, enzimas lisosómicas, serotonina, leucotrienos.
2) La formación de nuevos mediadores primarios (prostaglandinas, leucotrienos y PAF).

Como resultado de estos procesos tiene lugar vasodilatación, aumento de permeabilidad vascular y edema, alteraciones que justifican las lesiones propias de urticaria.

También existe una participación de las neuronas sensitivas a través de la liberación, por los terminales nerviosos sensitivos, de diversos neuropéptidos que originan la inflamación neurógena. Entre estos neuropéptidos destacan:

- Sustancia P, que produce vasodilatación y aumento de la permeabilidad, activación de los mastocitos (que libera histamina), sustancias leucotácticas y leucotrienos. Todos ellos colaboran para aumentar la respuesta inflamatoria.

- CGRP, neurocinina A y VIP (que estimula la liberación de la sustancia P), entre otros.

Es decir, la degranulación de las células cebadas conduce a la liberación de mediadores con potentes propiedades inflamatorias, vasodilatadores y nociceptivas. La histamina incrementa la permeabilidad vascular y estimula los nervios sensoriales cutáneos que producen la sensación de prurito. La estimulación antidrómica de nervios sensoriales desmielinizados conduce a la liberación de neuropéptidos como la SP. Tanto la SP como la neurotensina (NT) actúan en las células cebadas y vasos contiguos induciendo infiltración leucocitaria y amplificación de la respuesta inicial.

Entre los factores etiológicos podemos mencionar: alimentos, medicamentos, polen, agentes físicos (frío, presión, calor, sol, agua).

Papadopoulou, N et al. (2005) han encontrado en la urticaria crónica un aumento de la expresión de receptores CRH-R1 en la piel y de histidina descarboxilasa en las células cebadas (*La histidina descarboxilasa es la enzima a partir de la cual se forma histamina por descarboxilación de la L-histidina*).

Existe una forma de urticaria idiopática que representa aproximadamente entre el 40%-60% de los casos. Recientemente se ha demostrado que, aproximadamente, un tercio de los pacientes con urticaria crónica idiopática tienen autoanticuerpos circulantes con alta afinidad para el receptor de IgE (Fc epsilon RI) y, menos frecuentemente, autoanticuerpos anti-IgE, que son capaces de causar, directamente, degranulación de las células cebadas. También se ha asociado la urticaria crónica con autoanticuerpos antitiroideos. Esto ha inducido a pensar que la urticaria sería más una enfermedad autoinmune que alérgica.

Otros factores, como son los genéticos y moduladores, pueden favorecer la aparición de la urticaria. Los factores genéticos sólo intervienen en unos pocos casos (por ejemplo, angioedema hereditario). Entre los factores moduladores (alcohol, fiebre, calor, ejercicio, etc.) hay que destacar el estrés emocional. Es un hecho ya conocido que las situaciones de tensión emocional dan lugar a una exacerbación de las urticarias y/o angioedema; en otros casos, es el responsable del cuadro inicial.

En la urticaria crónica se estima que los factores psicológicos son protagonistas en el 30%, aproximadamente, de los casos. La acción del estrés emocional estaría mediada por el sistema nervioso vegetativo, posiblemente a través de la estimulación de los mastocitos por el sistema colinérgico y, posiblemente, por la acción de mediadores neuropéptidos.

Buffet, M (2003) llevó a cabo una revisión de artículos publicados en lengua inglesa y francesa, entre los años 1970 y 2002, concernientes a los factores psicológicos asociados con la urticaria crónica, bien como responsables o agravantes, bien como resultantes de la propia urticaria, y su repercusión en la calidad de vida de los pacientes. Los resultados de esta revisión muestran que hay muy pocos estudios controlados, publicados en la literatura médica, relativos a la relación entre los factores psicológicos y la urticaria. Algunos estudios informan de la asociación entre estrés, sintomatología ansiosa-depresiva y urticaria crónica (Sperber, J et al. 1989; Hashiro, M y Okumura, M, 1994; Hein, UR et al., 1996) sin que ninguno pueda afirmar una relación de causalidad. Tres estudios hacen hincapié en la personalidad de los pacientes con urticaria y dos estudios se centran en las repercusiones de la urticaria crónica en la calidad de vida de estos pacientes. Gupta, MA et al. (1994) muestran que el estado depresivo disminuye el umbral de prurito de la urticaria idiopática crónica. Hashiro, M (1995) publica el caso de una paciente japonesa de 35 años que acudió a consulta médica por una urticaria que se había ido agravando de forma gradual. Tanto el tratamiento con antihistamínicos y antialérgicos como los esfuerzos por encontrar factores etiológicos fracasaron, por lo que fue sometida a un estudio psicológico que determinó un alto grado de ansiedad-depresión. El tratamiento adicional con psicotropos y psicoterapia permitió la desaparición del cuadro en un mes. En conjunto estos datos sugieren que la ansiedad y la depresión pueden actuar como factores agravantes de la urticaria y, por ello, deben ser tenidos en cuenta en los planes terapéuticos, sobre todo en los casos que no responden adecuadamente al tratamiento clásico.

Para Consoli, SG (2003) los factores psicológicos pueden influir en la propia crisis de urticaria crónica y en el inicio/agravamiento de la enfermedad. No obstante, señala que los estudios relativos al papel de los factores psicológicos, como el estrés, en el desencadenamiento y/o agravamiento de la urticaria crónica se basan en estudios retrospectivos sin que exista un acuerdo general entre los diversos autores.

Un estudio reciente de Yang, HY et al. (2005), en que fueron evaluados la asociación entre urticaria idiopática crónica y eventos estresantes así como la validez del modelo biopsicosocial en relación a la urticaria en 75 pacientes y 133 controles, pone de manifiesto que, en los seis meses que precedieron el inicio de las lesiones cutáneas, los pacientes con urticaria tuvieron significativamente más eventos estresantes, valoraron más los sucesos estresantes desde el punto de vista subjetivo, presentaron más síntomas somáticos, el insomnio fue más severo, experimentaron menor apoyo familiar y mayor tendencia a presentar estrategias de *coping* de carácter negativo. Por el contrario, una adecuada autoestima y estrategia de *coping* así como el apoyo social familiar se asociaron con una disminución en la frecuencia de la urticaria.

Uno de los tipos de urticaria física que muestra una clara relación con el estrés emocional es la urticaria colinérgica. Esta urticaria, que afecta sobre todo a adolescentes y adultos jóvenes de ambos sexos, consiste en la aparición de numerosas ronchas de pequeño tamaño y muy pruriginosas a raíz de una sudoración estimulada por factores como el ejercicio físico intenso, el calor, estímulos gustativos y el estrés emocional. La acetilcolina, liberada en las terminaciones nerviosas de las glándulas sudoríparas, es la que induce la degranulación de los mastocitos.

El angioedema lo tratamos conjuntamente con la urticaria, ya que es una variante de la misma y obedece, básicamente, a las mismas causas; en el angioedema se afecta principalmente el tejido celular subcutáneo y se manifiesta clínicamente por zonas edematosas localizadas, no depresibles, de bordes difusos, no pruriginosas, de aparición súbita y con localización preferente en cara (área peribucal y periorbital) y región genital; también se puede presentar en boca, laringe o zonas adyacentes pudiendo obstruir las vías respiratorias.

4. Acné

Es una afección más frecuente entre adolescentes (alrededor del 80%) aunque muchos varones y mujeres continúan teniendo acné a los 30-40 años. Es una enfermedad inflamatoria crónica del folículo pilosebáceo de causa desconocida y de patogenia multifactorial en la que los andrógenos juegan un papel fundamental. La glándula sebácea está situada en la dermis media y está formada de células llenas de lípidos. El sebo sintetizado por estas glándulas tiene como función lubricar y proteger la superficie de la piel. La secreción de sebo es continua con cierta predominancia durante el anagen del ciclo del folículo piloso. Al parecer el control del sebo se efectúa por mecanismos de *feedback*, entre la producción de esta sustancia y el grosor de la película de superficie, de forma que cuando se afina dicha película, se incrementa la excreción sebácea y viceversa.

Diversas variables fisiológicas controlan la excreción de sebo: a) la edad y el sexo: el varón excreta más sebo que la mujer, excepto entre los 10 y los 15 años de edad; b) ciclo menstrual: disminución durante la primera mitad del ciclo; c) el embarazo: en que se produce el incremento de la producción de sebo; d) temperatura de la piel: disminución de la excreción en el invierno; e) dieta: disminución con un régimen hipocalórico; f) glándulas sudoríparas: la inhibición de la sudoración disminuye la secreción de sebo; g) variación circadiana: aumento de excreción de sebo en período diurno; h) variables endocrinas (ver Figura 18.6).

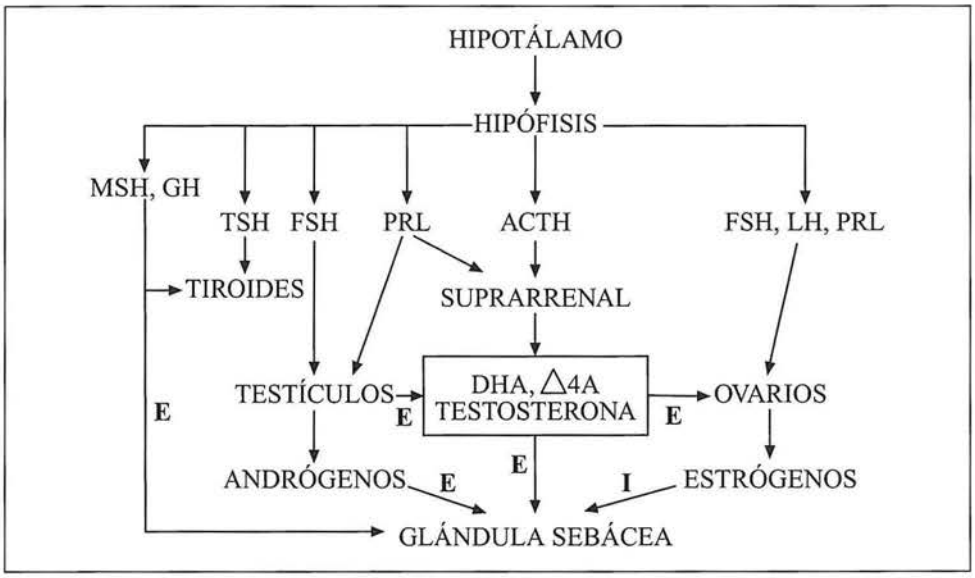


FIGURA 18.6. Factores endocrinos implicados en el control de la actividad de la glándula sebácea. E = estimulación, I = inhibición.

Tiene una expresividad clínica muy variable, siendo la forma más frecuente el acné polimorfo, así denominado porque en un mismo paciente se pueden observar todo un abanico de lesiones como seborrea, comedones, microquistes, pápulas, pústulas, nódulos y cicatrices. *(El tapón de queratina se manifiesta en forma de comedón, mientras que la sobreinfección y la inflamación dan lugar a pápulas, pústulas y nódulos. La reparación de las lesiones inflamatorias profundas origina las cicatrices).*

Los cuatro factores etiológicos principales son: a) hiperqueratinización; b) obstrucción del folículo sebáceo como consecuencia de la queratinización anormal del epitelio infundibular; c) hiperactividad de las glándulas sebáceas [la secreción sebácea depende de la estimulación por los andrógenos (testosterona en el hombre y dehidroepiandrosterona –DHEA– y androstenediona en la mujer). En el sebocito la enzima 5-α-reductasa actúa sobre los andrógenos dando lugar a la 5–α–dihidrotestosterona –DHT, que es la sustancia que activa la división celular y la tasa de secreción de sebo] y d) colonización por el *Propionibacterium acnes* que promueve la inflamación perifolicular.

La rosácea es una dematitis acneiforme facial de carácter inflamatorio crónico que se caracteriza por: a) lesiones cutáneas: eritema persistente sobre el que asientan telangiectasias, brotes de pápulas y pústulas, edema facial y, en la forma

más desarrollada y severa, rinofima (hiperplasia de tejidos blandos); b) lesiones oculares, que incluyen conjuntivitis moderadas; blefaritis, que es la manifestación ocular más común y, a veces, queratitis, iritis y episcleritis. Ocurre la mayoría de las veces entre los 30 años y los 60 años, afectando más frecuentemente a las mujeres, si bien en los hombres tienen lugar las formas más severas. No se conoce realmente la causa de la rosácea aunque se han implicado diversos factores como el alcohol, comidas picantes, temperaturas extremas y el estrés.

Se ha constatado que existe una relación entre factores psicosociales y accesos de acné. Así, por ejemplo, un estudio realizado con pacientes afectados de acné mostró que la prevalencia de las lesiones era mayor en un grupo de desempleados (factor de estrés psicosocial) que en un grupo control. El acné podía constituir, de esta manera, una forma de expresión del estrés inherente al paro.

Aunque durante mucho tiempo se ha desconfiado de la posible influencia del estrés emocional en la exacerbación del acné, algunos estudios recientes han reafirmado esta relación. Así, Chiu, A et al. (2003) evaluaron los efectos del estrés de los exámenes en la exacerbación del acné en 22 estudiantes universitarios (quince del sexo femenino y siete del sexo masculino), poniendo de manifiesto que el aumento de la severidad del acné estaba significativamente asociado con los niveles de estrés emocional. No obstante, algunos autores consideran erróneo seguir manteniendo la relación entre estrés y acné. En este sentido, autores como Green, J y Sinclair, RD (2004), claramente opuestos a esta relación, encuestaron a 215 estudiantes de Medicina de último año de carrera recabando su opinión acerca de la relación entre estrés y acné, encontrando que el 67% de los universitarios consideraba al estrés como un factor de exacerbación de los síntomas de acné. Los autores concluyen que seguir manteniendo conceptos erróneos contribuye a perpetuar informaciones inadecuadas para la comunidad.

Inflamación neurogénica y acné

El posible papel de los factores neurogénicos en la etiología del acné ha sido objeto de investigación por Toyoda, M et al. (2002). Los autores llevaron a cabo un estudio de comparación por métodos inmunohistoquímicos de la distribución de fibras nerviosas situadas alrededor de la glándula sebácea que contenían SP y la expresión de endopeptisasa neutral (NEP) en los acinis sebáceos de pacientes con acné y de sujetos normales, poniendo de manifiesto que en los pacientes con acné existía un número significativamente mayor de fibras nerviosas inmunorreactivas a la SP y mayor expresión de endopeptidasa neutra en los acinis de la glándula sebácea. Los autores concluyen que la SP y su enzima degradante (endopeptidasa) están involucradas en la patogénesis del acné, lo que podría explicar al menos

parcialmente el significado patológico de los factores neurogénicos y psicogénicos en esta enfermedad.

Toyoda, M & Morohashi, M (2003) analizaron la posible participación en la patogénesis del acné de factores neurogénicos cutáneos, incluyendo neuropéptidos, enzimas degradantes del neuropéptido y factores neurotróficos, asociados a la inflamación. Estudios inmunohistoquímicos revelan que fibras nerviosas inmunorreactivas a la SP se encuentran claramente relacionadas con las glándulas sebáceas y que la endopeptidasa neutral se expresa en las células germinales de las glándulas sebáceas de la piel de pacientes con acné. El factor de crecimiento nervioso sólo mostró inmunorreactividad dentro de las células germinales. También se puso de manifiesto un incremento del número de mastocitos y una fuerte expresión de ELAM-1 (molécula 1 de adhesión del leucocito al endotelio) en las vénulas postcapilares, en áreas adyacentes a la glándula sebácea. Estudios *in vitro* ponen de manifiesto que los niveles y expresión del factor de las células madre por los fibroblastos son regulados al alza por la SP y que la exposición a SP de cultivos de piel normal a SP se traduce en un significativo incremento del tamaño de las glándulas sebáceas y del número de vacuolas de sebo en las células sebáceas. Además, complementando un cultivo de piel con SP, es inducida la expresión de endopeptidasa neutral (NEP) localizada en el retículo endoplasmático y el aparato de Golgi de las células germinales sebáceas. Estos hallazgos sugieren que la SP puede estimular la lipogénesis en las glándulas sebáceas con la posterior proliferación del *Propionibacterium acnes* que, ejerciendo un potente efecto en la glándula sebácea, induciría reacciones inflamatorias a través de los mastocitos. Así, los factores neurogénicos cutáneos pueden contribuir al desencadenamiento y/o exacerbación de la inflamación en el acné.

Según los datos expuestos, la SP y la endopeptidasa neutra (NEP), junto con otro neuropéptido, el NGF, parecen jugar un importante papel en la relación acnéestrés. Sustancia P. Los estudios de Toyoda, M et al. (2002) muestran que la SP estimula la proliferación y la diferenciación de las glándulas sebáceas así como un aumento de la síntesis de lípidos en las células sebáceas. Teniendo en cuenta que el estrés puede originar la liberación de SP de los nervios periféricos, se ha sugerido la posibilidad de que la SP pueda estar involucrada de alguna manera en la exacerbación de la enfermedad inducida por estrés. NGF (factor de crecimiento nervioso). Es otro neuropéptido que ha sido relacionado con el acné. Como es conocido, este neuropéptido es esencial para la supervivencia, desarrollo, diferenciación y función de las neuronas sensoriales y simpáticas periféricas estimulando, asimismo, el crecimiento de las fibras nerviosas en la piel. Por otra parte, se ha constatado la existencia de numerosas fibras nerviosas en la piel de la cara de pacientes con acné, alrededor y dentro de los acinis sebáceos. Este hallazgo podría deberse a un aumento de la secreción de NGF en las glándulas sebáceas. Análisis

inmunohistoquímicos ponen de relieve que las células Ferminales de los pacientes con acné expresan NGF (hecho no constatado en la glándula sebácea normal) y su receptor de alta afinidad (Trka). Aunque no se conoce el mecanismo exacto del aumento de expresión del NGF en las glándulas sebáceas de los pacientes con acné, se especula con la posibilidad de que dicho efecto esté mediado por citocinas proinflamatorias inducidas por la SP. Sabemos que la SP puede inducir, directa o indirectamente, reacciones inflamatorias cutáneas al propiciar la liberación de citocinas proinflamatorias como la IL-1, la IL-6, el TNF-α y el IFN-γ que son potentes inductores de la síntesis de NGF en los tejidos periféricos y en el SNC. Las células cebadas también pueden inducir la expresión de NGF, en efecto mediado por la IL-6, según los resultados de un estudio de Toyoda, M et al. (2002) que muestran que, de todos los mediadores liberados por la célula cebada (histamina, triptasa, quimasa, leucotrienos, etc.), dicha citocina fue la única que indujo la expresión de NGF. Por otra parte, estudios con ratas han mostrado que la administración de NGF induce la degranulación y liberación de mediadores por las células cebadas (estudios *in vitro*) y un aumento del tamaño y del número de dichas células (estudios *in vivo*). Estos datos indican que el NGF parece estar relacionado con el proceso inflamatorio asociado con el acné. NEP. Estudios inmunohistoquímicos han demostrado que en las glándulas sebáceas de la piel de pacientes acnéicos y, más concretamente, en las células germinales se expresa NEP, mientras que en sujetos normales no se ha constatado dicho hallazgo. Sin embargo, cultivos de piel normal tratada con SP han permitido observar la expresión de NEP de manera similar a lo observado en la piel de los pacientes con acné. Estos datos sugieren que la síntesis de NEP por las células germinales sebáceas es inducida por la SP. La expresión de NEP en las células sebáceas se restringe al aparato de Golgi y al retículo endoplasmático, lo que indica que la síntesis de NEP se lleva a cabo a través de la vía de síntesis de proteínas.

Papel de la asociación de la célula cebada y de la SP en la inflamación acnéica

La liberación de SP endógena por fibras nerviosas dérmicas puede ser importante para regular la interacción endotelio-leucocitos vía células cebadas. La SP contenida en las fibras nerviosas de la dermis puede representar un mediador inicial crucial de una cascada de eventos celulares que involucran la degranulación de las células cebadas y la liberación de citocinas proinflamatorias, como el TNF–α, con la subsecuente inducción de moléculas de adhesión como la E–selectina (ELAM-1) en el endotelio venular adyacente. Esta molécula de adhesión, que se expresa de manera transitoria en los endotelios vasculares en respuesta a la IL1 o TNF–α en los procesos inflamatorios, permite la adhesión de macrófagos y neutrófilos al endotelio inflamado. Esto facilitaría la acumulación local de leucocitos durante la respuesta inflamatoria. Recientes hallazgos

demuestran que la SP se localiza dentro de gránulos específicos de las células cebadas cutáneas. La SP, procedente de las células cebadas, puede repercutir en la morfología y en las alteraciones inmunológicas asociadas con las glándulas sebáceas y puede contribuir al desarrollo de los eventos inflamatorios en el acné.

Un aspecto que hay que resaltar es el hallazgo de un mayor número de células cebadas en los alrededores de las glándulas sebáceas de la piel de la cara de pacientes con acné, respecto de la piel de sujetos sin acné. Por otro lado, estudios experimentales con ratones mutantes deficientes en células cebadas han mostrado la importancia de los fibroblastos y de un factor de crecimiento derivado de los fibroblastos, el factor de células madre hematopoyéticas (*stem cell factor*- SCF). La SP produce una regulación al alza de la expresión de SCF en los fibroblastos humanos. Estos datos sugieren que la SP puede realzar la proliferación de células cebadas incrementando la expresión de SCF en los fibroblastos.

En resumen:

1. La SP origina alteraciones morfológicas en las glándulas sebáceas.
2. En la piel propensa al acné y respecto a la piel de sujetos sin acné se ha constatado la expresión de varios factores neurogénicos asociados a las glándulas sebáceas.
3. Estudios *in vitro* ponen de manifiesto que la SP promueve la proliferación y diferenciación de las glándulas sebáceas.
4. La SP induce la expresión de NEP en las células germinales sebáceas y de E–selectina en las vénulas perisebáceas.
5. La piel de la cara de los pacientes con acné, en comparación con la de sujetos normales, se caracteriza por un incremento del número de fibras nerviosas que contienen SP y de células cebadas y por la expresión de NEP en las glándulas sebáceas y de E-selectina y ELAM-1 en las vénulas situadas alrededor de las glándulas sebáceas.
6. La IL-6 y el TNF-α, procedentes de las células cebadas tras su degranulación inducida por la SP, inducen la expresión del factor de crecimiento nervioso (NGF) por las glándulas sebáceas que, a su vez, promueve la inervación y la expresión de E-selectina.
7. La SP refuerza la proliferación de las células cebadas a través de la regulación al alza de la expresión del SCF por los fibroblastos.

Todos estos hallazgos sugieren que los neuropéptidos están involucrados en el acné y explican el posible mecanismo de exacerbación de dicha dermopatía (Figura 18.7).

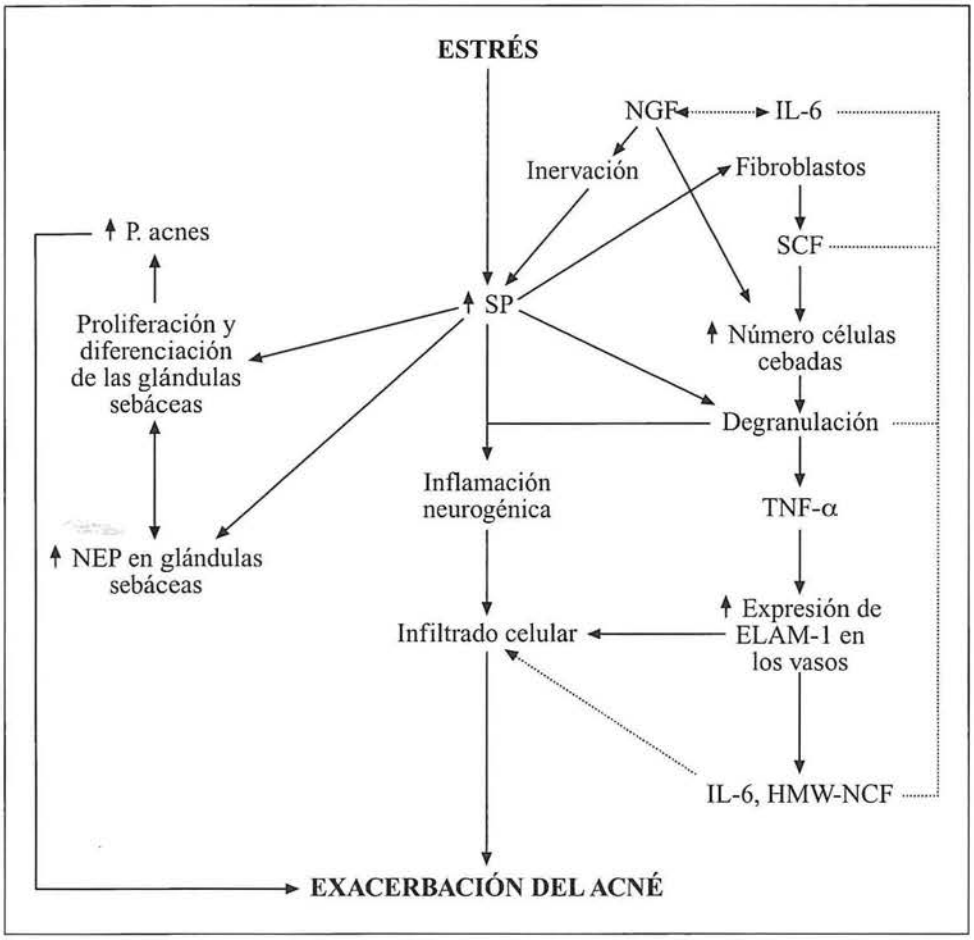


FIGURA 18.7. Posibles vías que median la exacerbación del acné inducido por estrés. Modificado de Toyoda, M et al. (2002). NGF = factor de crecimiento nervioso; NEP = endopeptidasa neutral; SCF = factor de células madre hematopoyéticas; HMW-NCF = factor quimiotáctico de los neutrófilos de alto peso molecular; ELAM-1 = E-Selectina.

Existen pruebas crecientes de que el mecanismo molecular subyacente en la relación estrés - acné se basa en la expresión por las glándulas sebáceas de receptores para diversos mediadores neuroendocrinos. Estudios recientes indican que los sebocitos humanos expresan receptores funcionales para CRH, melanocortina, β-endorfina, VIP, NPY y péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP). Tras su unión al ligando, estos receptores modulan la producción de citocinas inflamatorias, la proliferación, la diferenciación, la lipogénesis y el metabolismo de los andrógenos en los sebocitos.

Un estudio de Zouboulis, CC et al. (2002) pone de manifiesto que los sebocitos expresan CRH, CRH-BP y receptores de CRH con predominio de CRH-R1 y que el CRH tiene actividad biológica sobre los sebocitos humanos. Es decir, los sebocitos presentan un sistema CRH/CRH-R completo. Es probable que el CRH sirva como una hormona autocrina en este tipo de células contribuyendo a su diferenciación (disminución de la proliferación y aumento de la lipogénesis). El CRH tendría un efecto directo sobre la lipogénesis e indirecto al aumentar la expresión de mRNA de Δ5-3β-SD, la enzima que convierte la dehidroepiandrosterona en testosterona en los sebocitos humanos. La testosterona y la GH que aumentan la síntesis de lípidos sebáceos antagonizan los efectos del CRH por regulación a la baja o modificación de la expresión de CRH-R, respectivamente. Estos hallazgos implican al CRH en el desarrollo clínico del acné, la seborrea, la alopecia androgénica y otros trastornos relacionados con la formación de lípidos de origen sebáceo. Así pues, estos factores neuroendocrinos parecen mediar en la glándula sebácea a través de acciones autocrinas, paracrinas y endocrinas (Zouboulis, CC & Bohm, M., 2004).

En mujeres jóvenes, con edades comprendidas entre los 20 años y los 40 años y con trabajos profesionales duros, es bastante común un acné de bajo grado pero persistente, que constituye una variedad del *acné vulgaris*. La lesión dominante es el comedón cerrado con pápulo-pústulas dispersas. Son típicos rubores premenstruales. La mayoría de dichas pacientes pasó la adolescencia sin acné. Se supone que el estrés crónico lleva al refuerzo de la secreción de andrógenos suprarrenales que producen hiperplasia sebácea e inducen la subsecuente formación de comedones. Algunos dermatólogos han propuesto que el tratamiento con isotretinoína, aparte de la indicación clásica como es el acné nódulo-quístico que no responde a los tratamientos convencionales, debe ser ampliado a pacientes con acné menos severo en los que el estrés psicológico está asociado con la enfermedad (Cunlife, WJ et al., 1997).

5. Herpes

Como tal entendemos en clínica, habitualmente, lesiones cutáneas caracterizadas por erupciones con vesículas causadas por el virus herpes simple (VSH). Hay que destacar dos formas del mismo: VSH-1 (causante de lesiones orofaciales) y VSH-2 (causante de lesiones genitales). Las infecciones herpéticas vienen caracterizadas por tres hechos:

- Primoinfección: primera infección por el VSH en un individuo sin anticuerpos que en la mayoría de los casos cursa asintomática.
- Latencia: el virus se encuentra en estado silente en las neuronas ganglionares.

- Recurrencia o recrudescencia: el virus se difunde y produce (recrudescencia) o no (recurrencia) sintomatología clínica.

El virus VSH penetra en la piel o mucosas y se replica en las células parabasales dando lugar a lisis celular con respuesta inflamatoria local. La infección puede quedar limitada o diseminarse; depende de la respuesta inmune celular.

Una vez ha penetrado en la piel, el virus difunde a los ganglios regionales donde se establece de forma latente. Bajo ciertas condiciones puede reactivarse cualquier herpesvirus. La reactivación se produce cuando partículas del virus se desplazan a través de los axones nerviosos al epitelio donde se pueden reproducir, o no, las lesiones. No se entienden bien los mecanismos que subyacen en el establecimiento de una situación de infección latente o en la reactivación, pero se sabe que la respuesta inmune celular juega un papel muy importante en ambas.

Las recurrencias, pues, vienen condicionadas por el estado inmune del individuo, de forma que una disminución de la capacidad inmune celular, aunque también de la humoral, condiciona la frecuencia y gravedad de las recurrencias. Por regla general, las recurrencias se producen por la acción de determinados estímulos inespecíficos como fiebre, radiación UV, modificaciones hormonales y estrés, entre otras. En concreto en el herpes labial es típica su aparición en circunstancias de tensión emocional o conflictos psíquicos.

Recordemos, por otro lado, los efectos del estrés sobre la función inmune, que puede ayudar a entender la relación estrés/recurrencia del VSH-1 o del VSH-2 (ver Capítulo 13). En un estudio con 71 sujetos al cuidado de personas afectadas de demencia (Glaser, R et al., 1997), se determinaron tres parámetros inmunes diferentes relativos a infección por virus herpes simple tipo 1: título de anticuerpos neutralizantes, título de anticuerpos a antígeno viral total y respuesta proliferativa de células T-memoria. Los resultados mostraron que los sujetos objeto de estudio tenían títulos de anticuerpo significativamente más altos al antígeno viral total y una respuesta de células T-específicas más pobre que el grupo control, sin que fuera observada ninguna diferencia significativa en el título de anticuerpos neutralizantes entre los dos grupos.

Estudios experimentales con múridos han demostrado que el estrés psicológico, aplicado en forma de refrenamiento físico, suprime la activación esplénica del fenotipo lítico de los linfocitos T citotóxicos de memoria (LTCm) específicos de VSH y la producción de citocinas asociadas con la activación y función de los linfocitos citotóxicos, efecto dependiente, en parte o en todo, de las suprarrenales ya que cuando se lleva a cabo una adrenalectomía queda abolida la supresión inducida por estrés de la activación de los LTCm específicos de HSV y la

producción de IL-6 y de IFN-γ, mientras que persiste la reducción celular esplénica asociada con el estrés de refrenamiento. En ratas no estresadas se ha observado que la glándula adrenal tiene un cierto protagonismo en la regulación del grado de celularidad esplénica y en la producción de IFN-γ.

TABLA 18.1. MANIFESTACIONES CLÍNICAS DEL VSH

AFECCIONES POR **VHS-1**	
• Infección primaria Gingivoestomatitis Úlceras bucales Laringitis Conjuntivitis folicular Herpes cutáneo Eccema herpético Eccema herpético	• Recurrencias Cuadros más característicos: Herpes labial (*) Queratitis Hérpes cutáneo Eccema herpético (*) El herpes labial tiene tendencia a múltiples recurrencias
AFECCIONES POR **VHS-2**	
• Infección primaria Herpes genital Herpes anorrectal Herpes neonatal Meningitis	• Recurrencias Herpes genital

El cortisol, como sabemos, es una hormona de estrés con acción inmunosupresora celular. Por ello se ha pensado la posibilidad de que los glucocorticoides pudieran estar involucrados en la inducción de virus latentes, como sugieren estudios experimentales. En este sentido estudios *in vitro* han puesto de manifiesto que los glucocorticoides pueden activar el virus latente de Epstein Barr. R, Glaser et al. (1994), llevaron a cabo un estudio con 45 estudiantes de medicina del sexo masculino. Se obtuvieron muestras de sangre para determinar los anticuerpos al ACV, 3-4 semanas antes de los exámenes y durante los mismos. La titulación de ACV estaba aumentada pero no se encontró ninguna alteración significativa en el cortisol. Los autores especulan con la posibilidad de que otros neuropéptidos u hormonas

estén involucrados en la inducción del VEB latente. El mismo autor ha mostrado posteriormente (1995) que el genoma del VEB puede reactivarse en linfoblastos con el virus en estado latente mediante hidrocortisona, dexametasona y otras hormonas del eje HPA como CRH y ACTH. La adrenalina y noradrenalina carecerían de este efecto. La somatostatina también puede aumentar la replicación de algunas cepas del VEB en células sobreinfectadas. Los autores sugieren que múltiples interacciones endocrinas pueden estar involucradas en la reactivación/replicación del VEB latente inducida por estrés.

Dentro de la familia de los herpesvirus se encuentra el virus de la varicelazóster, virus DNA cuya primoinfección origina la varicela. Cuando esta enfermedad cura, el virus permanece en forma latente en los ganglios de las raíces dorsales paramedulares o bien en la parte sensitiva de los núcleos de los pares craneales. Su reactivación produce el herpes zóster, con el cuadro clínico tan conocido de dolor por radiculitis, localizado en un dermatomo determinado según el ganglio sensitivo afectado, y erupción de vesículas que aparecen agrupadas en la piel del dermatomo afectado. Algunos estudios informan de una relación entre sucesos estresantes y riesgo de herpes zóster. Así, en un grupo de 101 sujetos con zóster fue investigado si los eventos estresantes de vida constituyen un factor de riesgo para el herpes zóster (Schmader, K et al., 1990). Los pacientes de herpes zóster experimentaron los mismos tipos de sucesos de vida, en el año precedente al desencadenamiento de la enfermedad, que los del grupo control (formado por el mismo número de sujetos que la muestra objeto del estudio), pero los sucesos recientes percibidos como estresantes eran significativamente más comunes entre los pacientes con zóster (Schmader, K et al., 1990). En un estudio con astronautas, Mehta, SK et al. (2004) llevaron a cabo el análisis de ADN del virus varicela-zóster (ADN-VVZ) en más de 300 muestras de saliva de ocho astronautas antes, durante y después del vuelo espacial: antes del vuelo sólo una de las 112 muestras de saliva correspondientes a la fase previa al vuelo fue positiva para el ADN-VVZ; sin embargo, durante y después del vuelo, el 61% de las muestras de saliva fueron positivas para el ADN-VVZ. Ninguna de las muestras de saliva de los 10 controles sanos mostró positividad para ADN-VVZ. Estos resultados indican que el virus varicela-zoster puede reactivarse en sujetos sanos de forma subclínica inducido por estrés. En otro estudio retrospectivo (Engberg, IB et al., 1995) se analizó si en 73 pacientes que habían sufrido otra enfermedad y/o habían tenido experiencias de estrés psicosocial en el momento del comienzo del herpes zóster habían experimentado un curso clínico más severo y presentaron mayor riesgo de desarrollar neuralgia post-herpética (NPH) que otros pacientes con la enfermedad sin la concurrencia de estos factores: los pacientes que habían padecido otra enfermedad y/o estrés en el momento del comienzo del herpes informaron de dolor más intenso en la fase aguda y mayor tendencia a NPH. Un estudio prospectivo reciente llevado a cabo por Katz, J et al. (2005) con 110 pacientes con herpes zoster, de los que veinte

fueron diagnosticados de NPH (definida como dolor persistente cuatro meses después del inicio del cuadro, muestra que diversos factores psicosociales como síntomas de trastorno de personalidad, convicción de enfermedad y funcionamiento de rol fueron factores de predicción independientes de existencia o intensidad de NPH.

Estos datos deben constituir cuando menos una aproximación que sirva para estimular estudios que, con la metodología apropiada, traten de aclarar la posible relación causal entre estrés y desencadenamiento y/o complicación del herpes zóster.

En las recurrencias del herpes genital, también podemos encontrar referencias a su posible relación con el estrés emocional. Sin embargo, no existe evidencia convincente de que el estrés, en sí mismo, sea causa de las mismas. Los pacientes con recurrencias muestran un estrés considerable como consecuencia de la enfermedad, si bien la mayoría de los sujetos termina ajustándose psicológicamente. En un estudio con 116 pacientes de herpes genital simple, en que un número significativo de pacientes creía que el estrés psicológico estaba relacionado con la recurrencia del herpes, se constató que lo que realmente correlacionaba con la misma eran las características de personalidad (neuroticismo) y el estilo de las habilidades de *coping* más que los niveles reales de estrés psicológico. Es posible, de cualquier forma, que las recurrencias vayan precedidas de un período prodrómico de estado de ánimo alterado (Swanson, JM et al., 1995).

6. Dermatitis atópica

Es una forma de eccema crónico, que evoluciona por brotes y que, desde el punto de vista clínico, se caracteriza por prurito importante y lesiones cutáneas variadas en que se asocian o se suceden eritema, vesículas, edema, bullas (confluencia de vesículas), supuración, descamación... En la infancia suelen estar implicadas las áreas de flexión articular especialmente fosas antecubitales, poplíteas y el cuello. En el adulto puede ser más generalizado o localizado como, por ejemplo, en manos. La piel suele ser seca y escamosa y las lesiones crónicas presentan engrosamiento y liquenificación.

La dermatitis atópica sobreviene en un sujeto predispuesto genéticamente a otras enfermedades atópicas como asma bronquial o rinitis alérgica. [Recordemos que la atopia suele considerarse como una diátesis genotípica compleja que se expresa en forma de diversas anomalías clínicas e inmunológicas. La expresión de estas anomalías viene determinada por la intervención variable de más de 20 genes

interactuando con múltiples factores ambientales (fenotipo), lo que explica que no todos los atópicos presenten idénticos rasgos. Desde el punto de vista inmunológico son característicos la producción aumentada de IgE específica ante antígenos comunes, basófilos y mastocitos hiperliberadores, patrón bifásico Th1-Th2, eosinofilia y aumento de expresión de receptores de baja y alta afinidad para IgE en las células que mediarán la inflamación].

Es una enfermedad determinada genéticamente si bien el defecto fundamental sigue siendo desconocido. Las manifestaciones clínicas van a depender de la interacción de numerosos factores constitucionales que determinan una serie de alteraciones inmunológicas y no inmunológicas, unidos a precipitantes medioambientales y de carácter psicológico.

Si se realiza una biopsia de una DA se comprueba la presencia de linfocitos T (CD4) que expresan antígenos de clase II; asimismo, se encontrarán células de Langerhans, eosinófilos, mastocitos y granulocitos. También se ha demostrado la participación de distintos mediadores de la inflamación (interleucinas) y de inmunoglobulinas (IgE, IgG).

Alteraciones inmunes en la dermatitis atópica

Las alteraciones inmunológicas consisten en un importante aumento de linfocitos Th o CD4+ que expresan el antígeno linfoide cutáneo (CLA). Este antígeno es una glicoproteína que se identifica en la superficie de una fracción minoritaria de las células T normales de sangre periférica y en el 85 % de las células T presentes en el infiltrado inflamatorio cutáneo. Es el ligando fisiológico de la E-selectina de la célula endotelial. La interacción de estas dos estructuras permite la adhesión de las células a las paredes de las vénulas cutáneas, el abandono de la circulación y la penetración en la piel y el CD45RA+. Cuando el CLA se une a la E-selectina de las células endoteliales se produce la activación de los linfocitos colaboradores que migran a la piel formando el infiltrado de las lesiones cutáneas. Este incremento de linfocitos CD4+ va unido a una disminución de linfocitos supresores CD8+. Esta desproporción CD4/CD8 se ha tratado de correlacionar con la gravedad de la enfermedad que, por tanto, se encontraría ligada a una proliferación de células CD4+. En la DA existe un predominio de las células Th2, por lo que en estos pacientes hay una mayor producción de IL-4, IL-5 y disminución de IFN-γ y de TNF-α, lo que desencadena una mayor producción de IgE, en efecto mediado principalmente por la IL-4. La IL-5 sería la responsable de regular la migración y la activación de los eosinófilos (Figura 18.8).

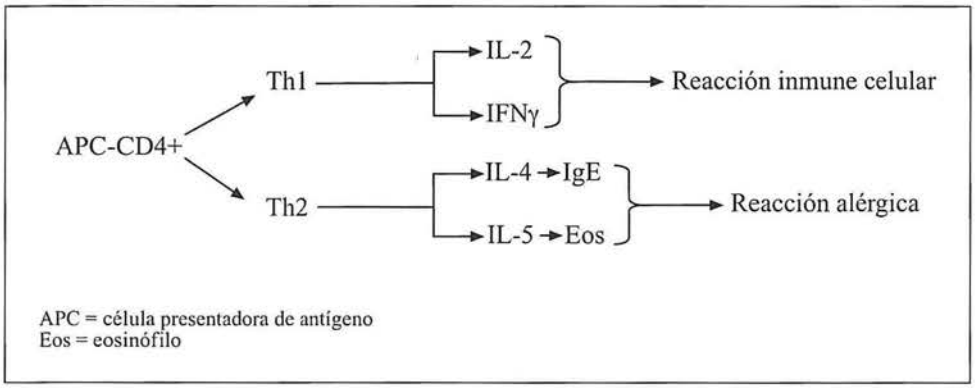


FIGURA 18.8.

Otra consecuencia que puede derivarse de este hecho es la depresión de las reacciones de hipersensibilidad tipo IV, lo que limitaría el valor de las pruebas epicutáneas en estos pacientes. Esto contrasta con el reciente interés que han despertado este tipo de pruebas al comprobar que los antígenos que habitualmente desencadenan reacciones inmunológicas tipo I (ácaros y polvo casero) pueden provocar también reacciones similares al tipo IV, con incremento de eosinófilos y basófilos en el infiltrado.

TABLA 18. IV

ALTERACIONES INMUNES PRESENTES EN LA DERMATITIS ATÓPICA

- Aumento de la síntesis de Ig E
- Aumento de la liberación de histamina por los basófilos
- Aumento de la reactividad cutánea inmediata a alergenos
- Deterioro de la respuesta de hipersensibilidad retardada
- Disminución del número y función de linfocitos CD8 supresores/citotóxicos
- Niveles aumentados del receptor sIL-2
- Expresión incrementada de CD23 en las células mononucleares
- Producción incrementada de las citocinas IL-4 e IL-5
- Disminución de la producción de IFN-γ

Paralelamente a las alteraciones anteriormente citadas y debido al déficit de respuesta Th1, existe una disminución de la inmunidad celular con menor respuesta a la sensibilización con agentes muy sensibilizantes como el dinitrocloro-benceno, así como mayor susceptibilidad a padecer infecciones virales y por hongos.

Se han descrito niveles circulantes incrementados de linfocitos T CD8+, células NK y eosinófilos en respuesta a tareas estresantes de laboratorio (G, Schmid-Ott et al. (2001).

De cualquier forma hay que hacer constar que†en las lesiones agudas de dermatitis atópica – caracterizadas por lesiones de eczema, edema y vesiculación – existe un predominio de células Th2, pero en las lesiones crónicas con engrosamiento cutáneo y liquenificación existe un cambio en el tipo de infiltrado con predominio de células Th1.

En resumen, las alteraciones centrales en la dermatitis atópica están constituidas por un desequilibrio Th1-Th2 con secreción predominante de citocinas derivadas de células Th2, hipersecreción de IgE y eosinofilia.

Estrés y modulación inmune en la dermatitis atópica

El estrés altera la modulación inmune en los pacientes con dermatitis atópica. Buske-Kirschbaum, A et al. (2002) sometieron a 36 pacientes con DA y 37 sujetos no atópicos a pruebas de estrés mental de laboratorio poniendo de manifiesto un incremento significativo en el número de linfocitos, monocitos, neutrófilos y basófilos si bien no hubo diferencias significativas entre los dos grupos. Sin embargo, sólo en los pacientes con DA aumentaron significativamente los eosinófilos y la IgE. Tampoco hubo diferencias significativas entre los dos grupos respecto al IFNγ y la concentración de IL-4. Estos hallazgos sugieren que en los pacientes con DA el estrés puede asociarse con cambios inmunológicos característicos de la atopia, lo que puede explicar la exacerbación de la sintomatología inducida por estrés. Raap, U et al. (2003) informan que el estrés psicológico causa en los pacientes con DA, respecto a controles sanos, un incremento transitorio del número de eosinófilos en sangre periférica y de células CD8+/CD11b+ y T CLA+, además de un cambio en el perfil de citocinas y hormonal consistente en niveles incrementados de IFN-γ e IL-5 y disminución de los niveles de cortisol que podrían explicar, asimismo, el agravamiento de la enfermedad.

También existen evidencias de que en la patogénesis de la enfermedad pueden estar involucrados diversos neuropéptidos como la SP, el VIP y el CGRP. Cuando estos neuropéptidos son administrados intradérmicamente causan vasodilatación y tanto la SP como la CGRP pueden ser mediadores en la aparición de ronchas y en la reacción de enrojecimiento.

Entre las alteraciones no inmunológicas hay que destacar factores propios de la piel de estos pacientes y alteraciones en el metabolismo de los ácidos grasos esenciales.

Características de la piel del atópico

La piel en la DA es seca, pruriginosa, irritable, con una marcada tendencia a la parasitación por virus, bacterias y/o hongos. Estas características son consecuencia de la pérdida de la función barrera. En la producción de este hecho participan: a) anomalías en la sudación. El paciente atópico suda mal y esta disfunción determina la presencia de prurito. Es un hecho habitual para el clínico que el paciente con DA cuente que sufre crisis de prurito con el calor y la sudación; b) pérdida transepidérmica de agua. Se ha encontrado en estos pacientes un aumento en la pérdida transepidérmica de agua y una menor capacidad de la capa córnea para retenerla, lo que contribuye a determinar un defecto en la barrera epidérmica; c) alteración en los lípidos cutáneos. La piel del atópico es seca por la pérdida de agua, a lo que contribuye una alteración en la composición de los lípidos que constituyen la envoltura cutáneo lipídica. La presencia de un déficit sérico enzimático de la Δ-6-desaturasa, que en condiciones normales permite la negradación del ácido linoléico en ácido γ-linolénico y dihidro-γ-linolénico que, posteriormente y por acción de la Δ-5-desaturasa, se transformaría en ácido araquidónico, constituye uno de los hechos más interesantes en los enfermos atópicos. Esta alteración metabólica repercutiría en la producción de PGE1 que es un factor importante en la maduración de las células T tras el nacimiento, y el consiguiente desequilibrio inmunológico. El contenido de fosfolípidos epidérmicos en el atópico es el doble que en la piel normal, la actividad de la fosfolipasa A2 está muy aumentada y la concentración de acetilceramidas disminuida, lo que repercute en la maduración del queratinocito y en el mantenimiento de la pérdida transepidérmica de agua, ya que las ceramidas desempeñan un papel importante en el transporte del ácido linoléico en la epidermis; éstas, y muy especialmente la ceramida-1, están claramente disminuidas en la piel atópica. Por ello, se piensa que el déficit de ceramida sería un factor fundamental en la producción de la piel seca del atópico; d) disminución en el umbral del prurito. Los pacientes atópicos tienen una mayor facilidad para sufrir prurito y, en ellos, un estímulo pruriginoso hace que la sensación sea más duradera. Suele asociarse una respuesta incrementada a agentes colinérgicos y β–adrenérgicos.

Entre los factores medioambientales que pueden intervenir en el desencadenamiento o exacerbación de la DA se citan irritantes y contactantes (lana, ropa áspera, detergentes, perfumes, metales, etc); alimentos (leche, huevo, pescado y cacahuete); alergenos aéreos (ácaros, hongos, pólenes); microbios (infecciones sistémicas y, sobre todo, cutáneas por S. aureus); factores climáticos; factores emocionales (estrés, ansiedad, depresión, etc., que sobre todo influyen en la evolución de la enfermedad); y factores hormonales (durante la menstruación, el embarazo o la menopausia pueden existir exacerbaciones o remisiones).

Los sujetos con dermatitis atópica presentan unas actitudes inadaptadas frente al estrés de la vida cotidiana, de forma que estímulos relativamente poco intensos originan en ellos reacciones de prurito y rascado con mayor facilidad.

El estrés emocional induciría el prurito y la respuesta de rascado según la secuencia de la Figura 18.9.

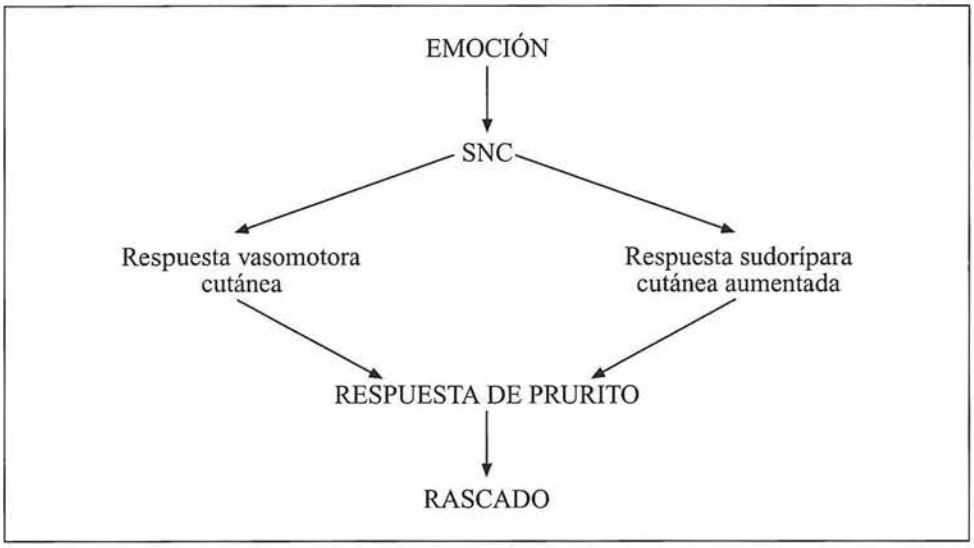


FIGURA 18.9.

Las respuestas de tipo vasomotor y de sudoración cutáneas son más lábiles en el paciente atópico.

Un hecho curioso es que muchas personas que no presentan esta enfermedad, ante situaciones de tensión emocional suelen tener prurito en zonas anatómicas donde habitualmente se localizan las lesiones de dermatitis atópica.

Componentes neurogénicos como los factores neurotróficos y neuropéptidos están probablemente involucrados en la patogénesis de la DA a través del sistema neuroinmunocutáneo. Numerosos estudios *in vitro* e *in vivo* han mostrado que el NGF, miembro bien caracterizado de la familia de las neurotrofinas, y la SP, cuya síntesis es modulada por el NGF, pueden estar implicados en la patogénesis de la enfermedad. En un estudio caso-control con 52 pacientes con DA y 35 sujetos sanos de control, Toyoda, M et al. (2002) evaluaron los niveles plasmáticos de NGF y SP para tratar de establecer su posible correlación con la actividad de la enfermedad. Los resultados mostraron que los pacientes tenían niveles plasmáticos

de NGF y SP significativamente mayores que los controles y que dichos niveles correlacionaban con la actividad de la enfermedad. Los autores concluyen que estos factores neurogénicos modulan sistémicamente la respuesta alérgica en la DA y que pueden ser útiles como marcadores de actividad de la enfermedad.

Una posible vía de conexión entre estrés y dermatitis atópica podría derivar de la íntima relación anatómica entre las fibras nerviosas terminales con las células cebadas, por un lado, y con las células de Langherans, por otro (recordemos que las células de Langherans forman parte del sistema mononuclear fagocítico). De esta manera el sistema nervioso autónomo puede modular el sistema inmune de la piel y por lo tanto el eccema. Un segundo mecanismo sería similar al considerado en la psoriasis: degranulación de mastocitos vía CRH.

Estrés, eje HPA y dermatitis atópica

Numerosas evidencias apoyan el papel del eje HPA como inmunorregulador y sugieren que una apropiada reactividad de este sistema es necesaria para impedir que el sistema inmune pueda originar daños al organismo. Por otro lado, estudios con animales sugieren que una actividad reducida del eje HPA puede tener un significado patológico aumentando la vulnerabilidad del organismo a trastornos relacionados con la inmunidad como la inflamación crónica. Buske-Kirschbaum, A et al. (1997, 2002) analizaron en niños y adultos con DA el comportamiento del eje HPA ante diversos estresores de laboratorio, poniendo de manifiesto una respuesta significativamente atenuada del ACTH y del cortisol a los mismos. En los adultos se evaluó, paralelamente, la respuesta del sistema simpatoadrenal mostrando niveles significativamente elevados de catecolaminas. Estos hallazgos sugieren que los pacientes con DA presentan menor sensibilidad del eje HPA con sobreactividad del sistema simpatoadrenal en situaciones de estrés psicosocial. Y teniendo en cuenta el importante papel inmunomodulador de ambos sistemas, especialmente bajo situaciones estresantes, una respuesta aberrante de estos sistemas neuroendocrinos puede aumentar la susceptibilidad a la inflamación alérgica, pudiendo constituir un mecanismo psicobiológico, relacionado con el estrés, agravante de la enfermedad.

Algunos investigadores japoneses (Kodama, A et al., 1999) han analizado los efectos de un desastre natural (terremoto) en los síntomas de 1.457 pacientes con dermatitis atópica. Los pacientes, de ambos sexos, fueron divididos en tres grupos, de acuerdo con el grado de afectación de la zona del terremoto: A) con daño severo en los edificios y en la casa; B) con daño de grado medio; y C) área no dañada. En la zona A, el terremoto produjo estrés en el 63% de los pacientes y exacerbación sintomática en el 38% de los mismos; en la zona B, el estrés afectó al 48% de los

pacientes y la exacerbación de la enfermedad tuvo lugar en el 34% de los casos; finalmente, en la zona C, el incremento de síntomas tuvo lugar en el 7% de los casos. Curiosamente, se produjo una mejoría de los síntomas en el 9% y en el 5% de las áreas A y B, respectivamente, mientras que en la zona C la mejoría sólo tuvo lugar en el 1%. Los autores señalan que el factor más importante como responsable de la exacerbación fue el estrés. En línea con estos resultados hay que destacar el estudio de Bernea, V et al. (2001) realizado con 240 pacientes en que se evaluó la relación entre el estrés y la evolución de la enfermedad. Las edades de los pacientes oscilaron entre dos años y 67 años, con una media de edad de 17,2 años. Casi el 60% de los pacientes eran del sexo femenino. El 62,9% presentaban un cuadro leve, el 26,7%, un cuadro moderado y en el 10,4% la dermatitis era severa. El estrés fue un factor desencadenante de la enfermedad en 14 pacientes (5,83% de los casos, de los cuales once eran mujeres, por lo que, respecto a los varones, fue el principal factor desencadenante de la enfermedad), pero únicamente en los pacientes con más de 6 años. Otros factores desencadenantes fueron infecciones, irritantes inespecíficos, prúrigo, aeroalergenos, alergenos alimentarios, traumas locales. Por regla general, se encontró una combinación de factores desencadenantes como infección, alergenos alimentarios y eventos estresantes, si bien la combinación no fue incluida en esta evaluación. Del total de pacientes, 109 (45,42%) informaron de exacerbación de las lesiones cutáneas durante o después de sucesos estresantes. En 50 pacientes se llevó a cabo una evaluación psicológica encontrándose inestabilidad emocional (74%), depresión ansiosa (66%), dificultades para sobrellevar situaciones frustrantes (46%), dificultades de ajuste (34%), personalidad psicasténica (52%) y personalidad disarmónica (38%). Este estudio resalta la importancia del estrés como factor de agravamiento y desarrollo de la dermatitis atópica.

Otros investigadores como Kimata, H (2003) han estudiado los efectos del estrés que conlleva el uso de los ordenadores, de los video juegos e incluso del sonido frecuente de los teléfonos móviles en el curso de la dermatitis atópica. Dicho autor puso en evidencia que el estrés producido por el manejo del ordenador daba lugar a un refuerzo de la producción de IgE alérgeno-específica junto a un incremento de los niveles plasmáticos de SP y de VIP, y que los video juegos y el sonido frecuente de los teléfonos móviles reforzaban asimismo la respuesta alérgica, incrementaban la liberación de SP, VIP y NGF y modificaban el patrón de citocinas hacia el tipo Th2. El autor concluye que las nuevas tecnologías causan estrés que a su vez puede agravar los síntomas de la dermatitis atópica.

7. Psoriasis

Enfermedad proliferativa de la epidermis, de carácter crónico, que evoluciona por brotes. Las uñas pueden verse implicadas pero el pelo nunca se afecta. Se

desarrolla en pacientes con un trasfondo genético tras la influencia de factores ambientales desencadenantes.

Las lesiones características son pápulas y placas eritematodescamativas, color rosa o asalmonado, muy bien definidas que suelen aparecer en codos, rodillas, sacro y cuero cabelludo. Existe una forma generalizada (tronco y miembros) consistente en pápulas escamosas pequeñas (psoriasis *guttata*). Las lesiones son muchas veces pruriginosas. El rascado de las escamas da lugar a unos pequeños puntos sangrantes (signo de Auspitz). Cualquier traumatismo o irritación de la piel puede dar lugar a la aparición de lesiones de psoriasis, respuesta conocida como fenómeno de Koebner que es frecuente en pacientes con enfermedad activa. Este fenómeno se observa especialmente en los pacientes que desarrollan la enfermedad en edades tempranas.

Los rasgos patogénicos fundamentales de esta enfermedad vienen caracterizados por una proliferación y diferenciación anormal de los queratinocitos, por la infiltración de células inflamatorias y por cambios vasculares. A) Queratinocitos: En las lesiones de psoriasis la diferenciación de los queratinocitos es anormal, resultando en paraqueratosis (aumento de la capa córnea con presencia de núcleos en las células córneas) y pérdida de la capa granular. También muestran hiperproliferación. Existe además una alteración de la adhesión de los queratinacitos en las lesiones de psoriasis: la expresión de las integrinas está alterada así como la asociación integrina-citoesqueleto (la integrinas son moléculas de adhesión que median interacciones célula-célula y célula matriz). B) Células inflamatorias: las células inflamatorias, en particular los linfocitos T, juegan un importante papel en la patogénesis de la psoriasis; estas células se encuentran incrementadas en las lesiones tempranas de la psoriasis. C) Citocinas: se ha constatado el aumento de diversas sustancias estimuladoras de la multiplicación celular en las lesiones de psoriasis, como IL-1, IL-6, IL-8, leucotrieno B4 y factor de transformación de crecimiento alfa (TGT-α), y de sustancias vasodilatadoras y activadoras de la quimiotaxis de los polimorfonucleares, como PGE2 y PGE2a, entre otras. La secuencia que tendría lugar sería la siguiente: estimulación de las células de Langherans por diferentes antígenos – no conocidos – con la consiguiente maduración y migración de las mismas hacia el ganglio linfático, donde presentan estos antígenos a los linfocitos T indiferenciados. Esto origina la activación y proliferación de los linfocitos T constituyéndose una clona de linfocitos T de memoria específica para ese antígeno. Posteriormente, estos linfocitos T entran en la circulación pudiendo migrar hacia las zonas de inflamación cutánea donde, tras entrar en contacto con el antígeno, liberan determinadas citocinas como el IFN-γ, IL-2, IL-8, entre otras, que son las responsables de la proliferación, alteración de la maduración de los queratinocitos y de los cambios vasculares que se observan en las lesiones de psoriasis. En resumen: los factores patogénicos fundamentales son el aumento del número de células

germinativas en la fase de proliferación con significativa disminución del tiempo de multiplicación de las mismas y la disminución del tiempo de tránsito desde la capa basal a la granulosa y por la capa córnea. En definitiva, mayor número de queratinocitos en multiplicación con disminución del tiempo de mitosis y renovación.

Diversos estudios han mostrado que la placa de psoriasis contiene mayor número de células cebadas que parecen jugar un papel importante en la iniciación y mantenimiento de las lesiones, a través de la liberación de mediadores como histamina, proteoglicanos, citocinas... Se ha sugerido que, posiblemente, las células cebadas secreten en las lesiones cutáneas mayor cantidad de histamina que puede contribuir a la inflamación e inmunoestimulación de la placa psoriásica.

Así mismo se ha visto que tanto en la psoriasis como en la dermatitis atópica, existe un componente neurogénico. Neuropéptidos liberados por nervios sensoriales que inervan la piel y que conectan a menudo con células epidérmicas y dérmicas pueden modular, de manera directa, las funciones de los queratinocitos, células de Langherans, células cebadas, células endoteliales microvasculares dérmicas y células inmunes. Entre estos neuropéptidos se ha informado que la SP, la NKA, el CGRP, el VIP y la somatostatina modulan eficazmente diversas funciones cutáneas y de las células inmunes como son la proliferación celular, la producción de citocinas o la presentación antigénica, tanto bajo condiciones fisiológicas como fisiopatológicas. La respuesta biológica mediada por estos neuropéptidos en la célula o tejido diana está determinada por la expresión de sus correspondientes receptores así como por la presencia de peptidasas neuropéptido-específicas [como endopeptidasa neutra o enzima convertidora de angiotensina (ECA)]. Finalmente, los queratinocitos o fibroblastos son una fuente de neurotrofinas que son requeridas para la regeneración y supervivencia de la neurona sensorial y para controlar la sensibilidad de la misma a estímulos externos. Así pues, estos cuatro elementos, neuropéptidos, enzimas degradantes de los mismos, receptores y neurotrofinas conforman, por así decir, una compleja e interdependiente red de mediadores que modula la inflamación, el sistema inmune y la curación de heridas.

En las lesiones de psoriasis muy evolucionadas las células cebadas muestran un aumento de actividad de la triptasa y una disminución de la de quinasa, siendo muy abundante la SP en las lesiones maduras. También las fibras nerviosas SP positivas contactan con más células cebadas en dichas lesiones. Harvima, IT et al., (1999) sugieren que la disminución de la actividad de la quimasa podría ser debida a un aumento en las células cebadas de sus inhibidores, como la α_1-AC

(α_1–antiquimiotripsina), la α_1-PT (inhibidor α_1 de proteinasa) y la α_2-MG (α_2–macroglobulina).

Otro neuropéptido que ha sido relacionado con la psoriasis es la β-endorfina. Se han encontrado niveles séricos incrementados de este neuropéptido en pacientes con psoriasis así como en las lesiones activas (W, Glinski et al., 1994) si bien su origen parece proceder de las células inflamatorias.

Diversos factores actúan como precipitantes en esta enfermedad: traumatismos cutáneos, infecciones (amigdalitis estreptocócica y víricas de vías altas), fármacos (propanolol, sales de litio, antimaláricos y los corticoides), consumo de alcohol y/o tabaco y estrés emocional.

Mediadores del prurito en la psoriasis vulgar

La biopsia de lesiones de psoriasis vulgaris pruriginosas ha permitido identificar ciertos rasgos característicos no presentes en los pacientes con psoriasis sin prurito, consistentes en: a) rica inervación en la dermis papilar y en la epidermis; b) un incremento de fibras nerviosas que contienen SP en las áreas perivasculares; c) disminución de la expresión de endopeptidasa neutral en la capa basal de la epidermis así como en el endotelio vascular; d) existencia de numerosas células cebadas con degranulación en la dermis papilar; e) fuerte inmunorreactividad cutánea para NGF; f) expresión aumentada de receptores de alta afinidad para NGF (Trk A) en los queratinocitos basales y nervios dérmicos; g) población aumentada de linfocitos inmunorreactivos para IL-2; h) fuerte expresión de E-selectina en las células endoteliales. Es decir, los posibles mediadores del prurito en las lesiones de psoriasis son factores neurogénicos que incluyen fibras nerviosas, SP, NEP y NGF, células cebadas activadas, citocinas y moléculas de adhesión, lo que supone la existencia de un complejo mecanismo multifactorial en el origen del prurito en las lesiones de psoriasis (Nakamura, M et al; 2003).

Psoriasis y estrés

Muchos pacientes con psoriasis consideran que el estrés influye en el desarrollo y exacerbación de la enfermedad y evidencias clínicas y diversos estudios sostienen la relación entre estrés y psoriasis: el estrés actúa como desencadenante de la enfermedad o, una vez instaurada, en el rebrote y exacerbación de la misma. Se ha sugerido que el estrés puede constituir un importante factor de empeoramiento a través del rascado frecuente que produciría un fenómeno de Koebner (Láraro Ochaita, P, 1993).

Gaston, L et al. (1987), en un estudio prospectivo de 20 semanas, encuentran una correlación positiva entre la severidad de la psoriasis con el *distress* psicológico y los eventos adversos de la vida. Yasuda, H et al. (1990) que evaluaron 338 pacientes con psoriasis, encuentran que el estrés era el segundo factor más importante como desencadenante de la enfermedad después de la climatología (60,3% *versus* 46,9%, respectivamente). Duran, V et al. (1993) encuentran un número significativamente mayor de eventos estresantes en las formas severas respecto a las formas más moderadas de la enfermedad. Datos adicionales hablan de una mayor correlación entre estrés y extensión de la enfermedad en hombres pero no en mujeres, y una mayor puntuación de estrés en pacientes psoriásicos con manifestaciones articulares comparado con pacientes sin manifestaciones articulares. Polenghi, MM et al. (1994) en un estudio con 179 pacientes encuentran que un 72% de los mismos experimentaron eventos estresantes significativos un mes antes de la aparición de la psoriasis. Al'Abadie, MS et al. (1994) apoyan la noción del impacto del estrés en el inicio de la enfermedad si bien no encuentran relación entre la severidad del estrés y el inicio o exacerbación de la enfermedad; asimismo, consideran que existe una considerable variación individual en las habilidades de *coping* que sugieren que las intervenciones psicológicas pueden ser útiles para determinados pacientes. En un estudio con una muestra de 870 pacientes de psoriasis fue evaluada la influencia de diversos factores sobre la actividad y extensión de la enfermedad. La mayoría de los pacientes de este estudio dejaron constancia de que diversos factores como el verano, la luz del sol y el embarazo ejercían efectos favorables sobre la enfermedad resaltando, así mismo, que el estrés y el invierno tenían efectos negativos. Se encontró una correlación estadísticamente significativa entre la extensión de la enfermedad y la proporción de pacientes que declararon que su enfermedad empeoró en momentos de estrés psicológico (Park, BS et al., 1998). Simoniae, E et al. (2000) en un estudio caso-control con 150 pacientes muestran que en el 69% de los pacientes y en el 4% del grupo control existe una relación entre estrés psíquico y desarrollo y agravamiento de la enfermedad. Naldi, L et al. (2001) dejan constancia de que los eventos estresantes, evaluados mediante la Escala de Holmes y Rahe, representan un factor de riesgo en el desencadenamiento de la *psoriasis guttata*, de tal forma que a mayor puntuación en dicha escala, mayor riesgo (para puntuaciones entre 41 y 100, el riesgo era de 1,7, en tanto que para puntuaciones superiores a 100, el riesgo era de 2.6). Pacan, P et al. (2003) muestran que de 77 pacientes con psoriasis, el 61% manifestó haber sufrido un evento de vida estresante el mes anterior a la exacerbación de la enfermedad si bien no encuentran correlación entre intensidad del estrés y severidad de la psoriasis. El 16,9% del total fue diagnosticado de depresión. O'Leary, CJ et al. (2004) en un estudio transversal con 141 pacientes reclutados de una Asociación de Psoriasis y del *King's College Hospital* ponen de manifiesto que el 61% de los mismos estaba firmemente convencido de que el estrés era un factor causal de su enfermedad. Esta creencia estaba

significativamente asociada con niveles elevados de ansiedad, depresión y estrés percibido. Sin embargo, no se encontró una relación entre estrés percibido y medidas objetivas de severidad de la enfermedad. Zachariae, R et al. (2004) investigaron la influencia percibida del estrés en el inicio y severidad de la psoriasis en un total de 5.795 miembros de la Asociación Nórdica de Psoriasis y 702 pacientes reclutados de diversos dermatólogos y clínicas universitarias. El 61% de los miembros de la Asociación y el 66% de los pacientes informaron que el estrés fue un factor de exacerbación de la enfermedad y para el 35% el inicio de su enfermedad tuvo lugar durante un período de preocupación/angustia y estrés. Otros datos obtenidos de este estudio fueron que el grupo de los reactivos al estrés, integrado por más mujeres que hombres, con puntuaciones por encima de la media en reactividad al estrés, informaron de lesiones más severas, de una relación psoriasis-estrés y de mayor afectación de la calidad de vida relacionada con la enfermedad. Los autores concluyen que un subgrupo de pacientes con psoriasis puede ser psicológicamente reactivos a su enfermedad y a su influencia en la vida ordinaria y sugieren la necesidad de investigar si este grupo es también más reactivo desde el punto de vista fisiológico al estrés psicosocial. Arslanagic, N & Arslanagic, R. (2003) investigaron la influencia del psicotrauma de la guerra en la presentación de nuevos casos de psoriasis y su influencia como factor de exacerbación de la misma. Para ello evaluaron únicamente los casos nuevos de psoriasis detectados en la clínica de Dermatología de la Universidad de Sarajevo durante el período comprendido entre enero de 1992 y el 31 de diciembre de 1995. A todos los pacientes se les preguntó acerca de dos tipos de circunstancias: una, referente a situaciones estresantes como la muerte de un miembro de la familia, enfermedad seria propia o de algún miembro de la familia, problemas de educación de los niños, divorcio, matrimonio u otras cuestiones diferentes a las de la guerra; y otra, relativa a situaciones relacionadas con la guerra como fallecimientos o heridos, desaparecidos, etc. El 68,7% de todos los varones incluidos en la muestra atribuyeron al psicotrauma de la guerra la aparición de la enfermedad, mostrando las mujeres menor sensibilidad al psicotrauma de la guerra en relación con esta enfermedad.

No obstante, algunos autores prestan un apoyo limitado a la influencia de los factores psicosomáticos en la psoriasis (Picardi, A et al., 2003). Los autores que investigaron el papel de los eventos estresantes, el soporte social y la alexitimia en el desencadenamiento o exacerbación de la psoriasis no encuentran diferencias significativas entre los pacientes y los sujetos de control respecto del número medio de eventos de vida recientemente experimentados o de eventos indeseables o incontrolables. La única medida de estrés que mostró una ligera tendencia a asociarse con la psoriasis consistió en la experiencia de cuatro o más eventos estresantes en el año precedente. Por el contrario, sí se encontró una asociación entre psoriasis y alexitimia. En cualquier caso, los autores sugieren que el papel de

los factores psicosomáticos estudiados podría tener mayor importancia en ciertos tipos clínicos como la psoriasis *guttata* y de placas y apuntan la necesidad de investigar los efectos de estresores crónicos y de la vida ordinaria e incluir a los pacientes con diagnóstico reciente e incorporar medidas de estrés percibido.

Respuesta neuroendocrina al estrés en la psoriasis

Algunos estudios han mostrado una disminución del cortisol sérico en los pacientes con psoriasis. Thaller, V et al. (1999) estudiaron los niveles séricos y en orina de 24 horas del cortisol así como el test de supresión con dexametasona en un grupo de pacientes con psoriasis y otro de pacientes con PTSD así como un grupo de control. Los pacientes con psoriasis mostraron niveles disminuidos de cortisol sérico y en orina de 24 horas, incluso con niveles inferiores a los pacientes con PTSD, así como un refuerzo de la supresión del cortisol por la dexametasona. Los autores sugieren que en una enfermedad crónica relacionada con el estrés, como es la psoriasis, la alteración de la función del eje HPA, por un mecanismo todavía no bien definido, no permitiría llevar a cabo su función inmunorreguladora, con la consecuente persistencia de las lesiones cutáneas. Richards, HL et al. (2005), que estudiaron el eje HPA en un grupo de 40 pacientes con psoriasis, muestran que los niveles de cortisol en saliva eran significativamente más bajos en los pacientes que consideraban que su enfermedad era sensible al estrés y que, al ser sometidos a estresores agudos de carácter social, los niveles de cortisol sérico eran, asimismo, inferiores a los de los pacientes con enfermedad no sensible al estrés. Los autores concluyen que los pacientes con psoriasis, en particular aquellos cuya enfermedad parece ser sensible al estrés, presentan una alteración del eje HPA al estrés social agudo sugiriendo que esta alteración pudiera tener un origen genético o ser secundaria al *distrés* originado por tener que vivir con una enfermedad de las características de la psoriasis.

Otros autores han mostrado alteraciones neuroendocrinas relacionadas con el estrés en estos pacientes. Arnetz, BB et al. (1985) sometieron a 10 pacientes con psoriasis y 10 sujetos sanos de control a pruebas de estrés de laboratorio (pruebas de conflicto palabra-color y de aritmética) poniendo de manifiesto que los niveles de cortisol sérico disminuyeron en ambos grupos durante al exposición al estresor, si bien en los pacientes la disminución del cortisol fue más pronunciada. Por el contrario, los niveles de adrenalina en orina aumentaron en mayor medida en los pacientes. Los autores sugieren que los enfermos de psoriasis perciben ciertas situaciones de desafío como más estresantes que los controles normales. Resultados similares los consignan Schmid-Ott, G et al. (1998) quienes, estudiando un grupo de 11 pacientes con psoriasis de los que cuatro seguían tratamiento con PUVA, muestran que al ser sometidos a pruebas de estrés de laboratorio (hablar en

público y tarea matemática) se obtuvieron niveles superiores de adrenalina y menores de cortisol en plasma respecto de los controles normales. Los autores sugieren que en la psoriasis el estrés induce un refuerzo de la respuesta autonómica y una disminución de la respuesta pituitario-adrenal.

Sin embargo, en un estudio de seguimiento a tres años de 95 pacientes durante los cuales se efectuaron determinaciones de cortisol/adrenalina, inmunoglobulinas séricas (IgM, IgG, IgA e IgE total), proteínas C3 y C4 del complemento, linfocitos T y sus subpoblaciones y títulos antiestreptocócicos ASLO/ADN-asaB, Weigl, BA (2000) pone de manifiesto que en la fase de erupción experimentada por treinta y dos de los 95 pacientes, y que fue precedida por un episodio de estrés agudo dos meses antes de la misma, aumentó la concentración de cortisol y de los títulos antibacterianos y disminuyó la concentración de adrenalina sérica. En la fase de remisión espontánea (en veinticinco de los 32 pacientes) los resultados fueron contrarios, es decir, la concentración de adrenalina aumentó y disminuyeron la concentración de cortiso! y los títulos antibacterianos. La autora concluye que el sistema inmune participa en la patogenia de la enfermedad y que el cortisol intervendría en la fase de erupción clínica y la adrenalina lo haría en la fase de remisión. La infección por *Streptococcus pyogenes* sería un desencadenante adicional de la dermatosis.

La psoriasis es una enfermedad que presenta unas connotaciones específicas, en especial en su forma clínica con afectación de las zonas más visibles como cara, manos, etc., con el impacto que esto supone para el paciente en su relación social. De esta forma, esta enfermedad constituye, por sí misma, un elemento importante de estrés para el propio paciente que, lógicamente, puede contribuir a exacerbar la enfermedad repercutiendo desfavorablemente en su curso.

Por otro lado, un pequeño porcentaje de enfermos de psoriasis, aproximadamente el 5%, en particular los que tienen lesiones cutáneas extensas, presentan complicación articular, con un patrón predominante en las interfalángicas distales. Algunos estudios han encontrado una relación significativa entre estrés físico-psíquico y manifestaciones articulares y/o cutáneas en la enfermedad. Un estudio con pacientes afectados de psoriasis con síntomas cutáneos y articulares puso de manifiesto que: a) los pacientes de un grupo catalogado como de alto estrés presentaban, en comparación con otro de bajo estrés, síntomas cutáneos y articulares más severos; b) en los varones, comparativamente con las mujeres, la extensión de la psoriasis estaba asociada de forma significativa con los eventos de vida estresante; c) los pacientes con síntomas articulares tenían, respecto de los pacientes sin síntomas articulares, puntuaciones más altas de estrés; d) las mujeres con síntomas articulares manifestaban una tendencia a la correlación de los síntomas indicados con manifestaciones psíquicas como la depresión, mientras que en los hombres la

correlación se establecía más claramente con manifestaciones somáticas (Harvima RJ et al., 1996).

Mecanismo del desencadenamiento/exacerbación de la psoriasis por el estrés

El mecanismo a través del cual el estrés puede influir en el desencadenamiento o exacerbación de la psoriasis no se conoce con exactitud, habiéndose barajado diversas posibilidades:

A. A través de la modulación neuroendocrina de las funciones inmunes. Schmid Ott, G et al. (1998) estudiaron un grupo de pacientes con psoriasis, tratados y no tratados con fotoquimioterapia (PUVA), analizando la respuesta cardiovascular, endocrina e inmunológica a un estresor mental de laboratorio. (La acción del PUVA es doble: por un lado, reduce el número de mitosis a causa de su efecto sobre la duplicación del DNA y, por otro, tiene una acción inmunotepresora actuando sobre los linfocitos y las células de Langherans). En los pacientes tratados con PUVA, la respuesta cardiovascular (frecuencia cardíaca y presión arterial) se mostró más pronunciada que en los no tratados. Con respecto a los sujetos normales de control, los niveles en plasma de adrenalina fueron mayores y los de cortisol y DHEA, menores en los pacientes de psoriasis, con o sin tratamiento. Finalmente, en el grupo de pacientes no tratados y en el de control aumentó inmediatamente, tras el estrés, el número de células NK, pero no el del subconjunto de linfocitos. En pacientes tratados con PUVA este efecto fue significativamente menor. En resumen, en la psoriasis parece existir un refuerzo de la respuesta autonómica y una disminución de la actividad hipófiso-suprarrenal al estrés. El tratamiento con PUVA parece interferir con la respuesta cardiovascular y de células NK al estrés.

Un estudio reciente de Buske-Kirschbaum, A et al. (2006) con pacientes afectados de psoriasis (n = 23) y controles normales (n = 25) pone de manifiesto un incremento significativamente mayor de monocitos y de células CD4+ y menor numero de células CD3(+)/CD25(+) en los pacientes tras la aplicación de un estresor de laboratorio (*Trier Social Stress Test, TSST*). La estimulación de las células mononucleares de sangre periférica con fitohemaglutinina, después del TSST, se tradujo por un incremento de IFN-γ y de IL-2 y una disminución de IL-10 y de IL-4 en los afectados de psoriasis. Los autores sugieren que el estrés psicológico agudo se asocia con cambios inmunes que se sabe están involucrados en la psoriasis y que pueden, asimismo, explicar la activación de las lesiones de psoriasis inducida por estrés.

B. Por un mecanismo de inflamación neurogénica o activación de las células cebadas. Un estudio llevado a cabo en pacientes con psoriasis (Naukkarinen, A et

al., 1991) pone de manifiesto que en esta enfermedad está incrementado el número de zonas de contacto entre los nervios sensoriales y las células cebadas, concretamente en la membrana basal y en las papilas dérmicas, lo que sugiere que existen elementos para la inflamación neurogénica en las lesiones psoriásicas. Los efectos del estrés sobre las células cebadas y neuropéptidos de fibras nerviosas sensoriales (SP, VIP y CGRP), principales componentes de la inflamación neurogénica, se estudiaron en una pequeña muestra de pacientes con psoriasis por IT, Harvima et al. (1993), ofreciendo los siguientes resultados: los pacientes pertenecientes al grupo considerado de alto estrés tenían síntomas cutáneos y articulares más severos. En la piel con lesiones de psoriasis y en zonas cutáneas sin lesiones, la actividad quimasa de las células cebadas estaba claramente reducida, mientras que la actividad de la triptasa aparecía sólo ligeramente disminuida (la triptasa puede degradar VIP y CGRP pero no la SP; la quimasa, en cambio, es capaz de unirse a SP y VIP, pero se vuelve parcialmente inactiva en la piel de la psoriasis). En la dermis de la piel con lesiones se observaron fibras VIP y CGRP en el grupo de alto estrés mientras que en los de bajo estrés estas fibras nerviosas eran escasamente visibles. No se observó ninguna relación entre estrés y SP. Este estudio sugiere que el estrés puede inducir alteraciones en las lesiones de psoriasis aumentando el volumen de neuropéptidos con una disminución concomitante de la actividad de enzimas degradantes de neuropéptidos, sobre todo de la quimasa de las células cebadas. Farber, EM et al. (1990) plantean la hipótesis de que el estrés emocional induciría la liberación en la piel de SP que, actuando sobre neutrófilos, linfocitos, macrófagos y mastocitos, daría lugar a la liberación de mediadores inflamatorios, la expresión de selectina P y E, la proliferación de linfocitos T, la producción de IL-1 y GM-CSF y la síntesis de ADN por los queratinocitos, que propiciaría la exacerbación de la psoriasis. (Figura 18.10).

C. La activación y degranulación de las células cebadas podría tener lugar también, en condiciones de estrés psicológico, a través de un mecanismo CRH-dependiente (ya comentado en el capítulo de enfermedades autoinmunes). Estudios llevados a cabo con ratas (Singh, LK et al., 1999) han puesto de manifiesto que la urocortina, péptido relacionado con el CRH, es uno de los desencadenantes más potentes de degranulación de las células cebadas y del aumento de la permeabilidad vascular cutánea.

Psoriasis y factores psicológicos

Algunos autores (Mazzetti, M et al., 1994), basándose en que sucesos estresantes, a menudo de carácter moderado, pueden determinar una recaída en la enfermedad, analizaron un grupo de 80 pacientes de psoriasis desde una perspectiva psicológica. Estudiados mediante entrevistas clínicas, test psicorreactivo de Rorschach, MMPI y

otros test, el 71,2% presentaban síntomas que permitieron un diagnóstico psiquiátrico preciso basado en los criterios del DSM-IIIR: a) un 35% presentaban trastornos de la personalidad; b) un 17,5% presentaban irritabilidad; c) un 12,5% presentaban ansiedad; y d) un 6,25% tenían rasgos esquizofrénicos. El análisis de los sucesos estresantes permitió determinar un evento específico en el 88,7% de los casos. Para la mayoría de los pacientes (67,6%), el evento estresante era de bajo impacto. Los autores concluyen que la recaída de la enfermedad dependería más del efecto de la interpretación del significado del propio evento que conduciría a cuestionar la propia identidad, que de la intensidad del mismo, por lo que la enfermedad sería una manifestación somática defensiva ante una posible crisis de identidad.

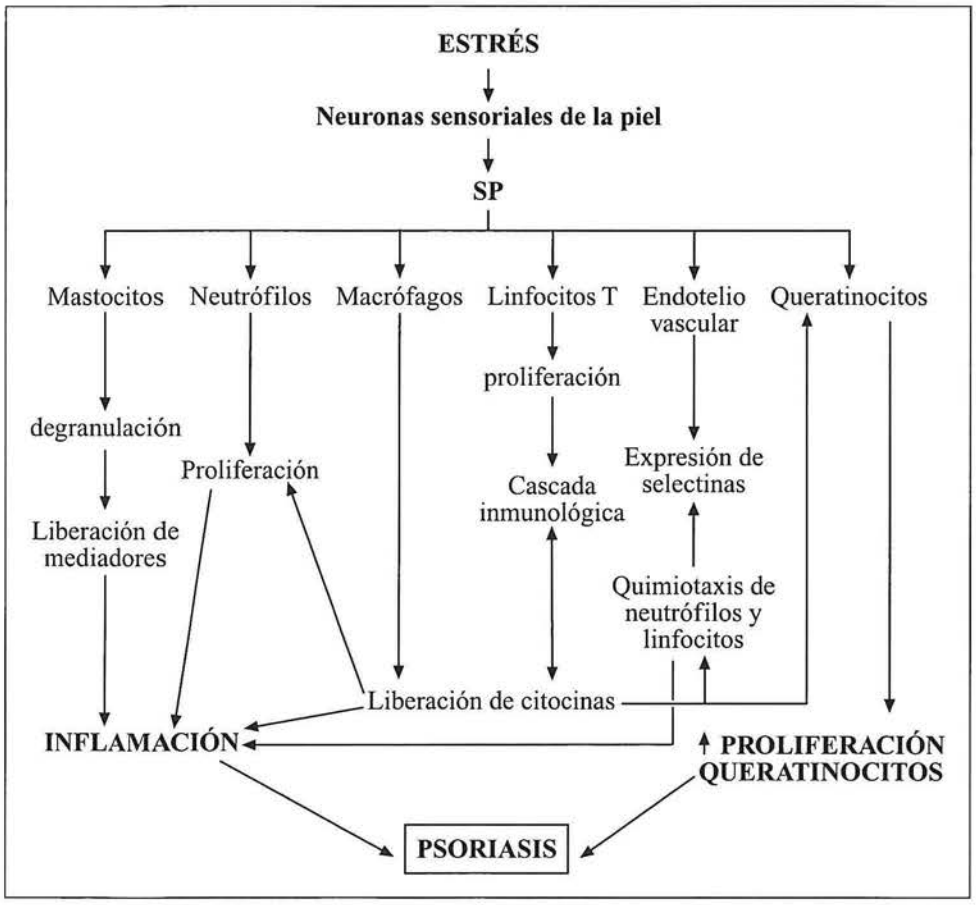


FIGURA 18.10. Esquema hipotético relativo a los mecanismos mediante los cuales el estrés puede intervenir en la evolución de la psoriasis en efecto mediado por la SP (Stites, DP et al. Inmunología básica y clínica. 8ª ed. México: Editorial "El Manual Moderno").

Otros investigadores (Gupta, MA et al., 1990), consideran que ciertos factores de personalidad como la necesidad de la aprobación de otros o la dificultad en admitir sentimientos de ira o enfado pueden hacer al paciente de psoriasis más vulnerable al estrés y pueden contribuir a la reactividad de la enfermedad al estrés.

Russo, PA et al. (2004) han valorado la morbididad psiquiátrica en los pacientes con psoriasis mediante una revisión bibliográfica de estudios publicados en el período comprendido entre 1966 y 2002 pertinentes al tema, mostrando que la psoriasis se asocia con un sentimiento de pobre autoestima, trastornos sexuales, depresión, ansiedad e ideación suicida, si bien la severidad clínica de la enfermedad puede no reflejar el grado de impacto emocional de la enfermedad.

Influencia del distrés psicológico en el tratamiento de la psoriasis por fotoquimioterapia

Fortune, DG et al. (2003) estudiaron los efectos del *distrés* psicológico en una cohorte de 112 pacientes con psoriasis crónica reclutados de los departamentos de Dermatología de dos hospitales universitarios. Los pacientes que seguían tratamiento con fotoquimioterapia, es decir, con una combinación de radiación UVA y un compuesto fotoactivo (psoraleno), terapia utilizada en pacientes graves o que no han respondido a otras terapéuticas, fueron evaluados, entre otros factores, respecto a la severidad clínica de la enfermedad y el *distrés* psicológico. El *distrés*, expresado como preocupación excesiva, mostró un significativo efecto perjudicial en el tratamiento de los pacientes con psoriasis.

Intervenciones psicológicas en el tratamiento de la psoriasis

Diversos estudios sugieren que las técnicas de reducción de estrés pueden tener efectos beneficiosos sobre la actividad de la psoriasis. Gaston, L et al. (1987, 1991) evaluaron técnicas de meditación con y sin imaginería guiada en un pequeño grupo de pacientes con psoriasis, mostrando una mejoría significativa en los pacientes que siguieron técnicas de meditación sin efectos adicionales con la asociación de ambas técnicas. Zachariae, R et al. (1996) evaluaron los efectos de diversas técnicas de intervención psicológica como manejo de estrés, imaginería guiada y relajación en un grupo de 51 pacientes con psoriasis. La actividad de la enfermedad fue estudiada mediante: a) el índice de severidad y área de psoriasis (PASI), que evalúa el grado de eritema, infiltrado y descamación de las lesiones psoriásicas con relación al porcentaje del área topográfica comprometida; b) puntuación de severidad total (TSS), determinada por la suma de puntuaciones que reflejan descamación, eritema y grosor de la placa; y c) flujo de la sangre de la piel por

doppler láser de un área seleccionada de la piel afectada (LDSBF). Los resultados mostraron una moderada pero significativa mejoría en las tres mediciones de actividad de la enfermedad en el grupo tratado pero no en el grupo control. Los autores concluyen que la intervención psicológica puede tener un moderado efecto beneficioso en la actividad de la psoriasis.

Rabat-Zinn, J et al. (1998) estudiaron los efectos de la meditación sobre los índices de aclaramiento cutáneo de pacientes con moderada/severa psoriasis tratados con UVB y PUVA, poniendo de manifiesto que, respecto del grupo control, la combinación de ambas terapias incrementó el índice de resolución de las lesiones de psoriasis.

8. Dermatitis seborreica

Es una afección benigna de evolución crónica con una incidencia variable (cifrada según algunos entre 3-10% de los pacientes de una consulta de dermatología).

Se manifiesta clínicamente por placas rojas, de contornos irregulares recubiertos de pequeñas escamas grasas no adherentes. Se localiza preferentemente en alas de la nariz, cabeza de las cejas, pliegue sublingual, pliegues de los pabellones auriculares, orillas del cuero cabelludo y en la parte mediotorácica. En el cuero cabelludo puede adoptar varias formas: la más leve como caspa y la más acusada según la descripción anterior.

Actualmente se cree originada por sobrecolonización de la piel por flora pitirospórica saprofita. Tiene una evolución por brotes con remisiones y con una clara influencia del estrés en la exacerbación de la misma.

9. Eccema numular

Afección dérmica que afecta con mayor frecuencia a varones de edad media, con alto sentido de la responsabilidad, y que se caracteriza por la existencia de lesiones en forma de "piezas de moneda", muy pruriginosas, localizadas en las dos manos y pies, en la zona de extensión de los miembros y a veces en el tronco.

Como elementos favorecedores se consideran: atopia, focos sépticos a distancia (bacterianas o micóticas), alergia de contacto, medicamentos, etc. Sobreviene especialmente en personas con carácter ansioso, que viven situaciones de gran tensión y durante períodos de tiempo prolongados, con reacciones excesivas frente al estrés.

Un estudio de Jarvikallio, A et al. (2003) con pacientes diagnosticados de eccema numular pone de manifiesto: 1) que en la dermis de zonas afectadas y no afectadas se encuentra incrementado el número de contactos entre mastocitos y fibras nerviosas sensoriales respecto de controles normales; 2) que dichas fibras expresan SP y CGRP en la epidermis y la dermis de las zonas afectadas respecto de las zonas no afectadas. Puesto que los mastocitos también están incrementados en las zonas lesionadas, los autores sugieren que en la producción de las lesiones puede participar un mecanismo de inflamación neurogénica en que la liberación de SP y CGRP, a través de la estimulación de los queratinocitos y la consecuente liberación de citocinas por los mismos, realzarían el proceso inflamatorio. Este mecanismo podría estar implicado en el desencadenamiento de esta afección por el estrés.

10. Eccema dishidrótico

Se trata de una afección de carácter familiar. Los familiares de estos pacientes suelen tener en común con ellos el hecho de la hipersudoración, en situaciones de tensión emocional, aunque no sufran la enfermedad. Es una forma atípica o menor de la dermatitis atópica, siendo más frecuente en adultos; se localiza en manos y pies (especialmente en la zona lateral de los dedos) y se caracteriza por la presencia de vesículas o pápulas muy pruriginosas que asientan en zonas especialmente secas, con hipersudoración de las sanas. Estas lesiones suelen ser pequeñas, aunque en ocasiones pueden alcanzar gran tamaño (*pompholix*). Su evolución es hacia la curación o a una forma subaguda o crónica, manifestándose con costras secas y descamativas, con fisuras.

Se considera como un eccema reactivo a diversos estímulos. En su origen hay que valorar parásitos, bacterias, atopia, alergia, variaciones estacionales (los brotes son más frecuentes en primavera y verano), irritantes, si bien muchos creen actualmente que es una afección causada por estrés o desorden emocional.

11. Liquen plano

Afección de carácter benigno que afecta a piel y mucosas, que se caracteriza por la presencia de pápulas aplanadas, de pequeño tamaño, poligonales, de color rojo violáceo y muy pruriginosas, localizadas preferente en la superficie de flexión de las extremidades. La afectación mucosa es frecuente (gingivitis descamativa).

Existe evidencia clínica del desencadenamiento de un liquen plano por situaciones psicosociales estresantes. Los pacientes con liquen plano refieren con frecuencia un empeoramiento de su enfermedad al cabo de un período de tiempo

comprendido entre una y dos semanas después de haber padecido una situación de estrés emocional. Un estudio con 146 pacientes afectados de liquen plano oral apoya la relación entre estrés y desarrollo de las lesiones: el 51% de los pacientes informó de que habían experimentado sucesos estresantes en el momento del inicio del liquen plano (Burkhart, NW et al., 1996). Para algunos autores existiría una relación entre liquen plano y determinados rasgos psíquicos. Para Colella, G et al. (1993), que estudiaron 16 pacientes con liquen plano oral (LPO), las puntuaciones en la escala de ansiedad y depresión de Hamilton fueron significativamente mayores que en un grupo de control constituido por pacientes con leucoplasia y neoplasmas de la cavidad oral. Vallejo, MJ et al. (2001) consideran que la ansiedad y la depresión constituyen factores de riesgo para el desarrollo de liquen plano oral. Sin embargo, Rojo-Moreno, JL et al. (1998) no consideran que la ansiedad constituya un factor etiológico directo de LPO aunque en los 100 pacientes que fueron objeto de investigación la puntuación en ansiedad fue alta. Koray, M et al. (2003), en un estudio caso-control con 40 pacientes de liquen plano oral y 40 controles procedentes de la consulta de atención dental, analizaron los niveles de cortisol salival y de ansiedad mediante el Cuestionario de Ansiedad Estado-Rasgo de Spielberger. Los resultados mostraron que los niveles de cortisol y de estado-rasgo de ansiedad en el grupo de liquen plano fue significativamente mayor que en el grupo de control, llevando a los autores a concluir que esta enfermedad está estrechamente relacionada con el estrés.

12. Neurodermitis

Afección muy pruriginosa con dos formas de expresión: localizada y generalizada. La primera se caracteriza por la existencia de manchas liquenificadas hiperpigmentadas de evolución crónica de localización sobre todo en barbilla, nuca, escroto y zona perianal; la segunda se caracteriza por pápulas escoriadas y placas con liquenificación. A menudo la localización es única para un mismo sujeto. Es conocida su asociación con ansiedad y con un umbral muy bajo de tolerancia al prurito.

13. Vitíligo

Se caracteriza por manchas blancas depigmentadas localizadas. Es una enfermedad determinada genéticamente y de carácter autoinmune.

En la patogénesis del vitíligo pueden contribuir diversos factores como estrés, infecciones, autoinmunidad, mutaciones, alteraciones del ambiente celular, migración y/o proliferación de melanocitos alterados. El sistema inmune es

importante en la patogenia del vitíligo y el estrés emocional ha sido considerado como factor precipitante en algunos pacientes.

En un estudio con pacientes que presentaban lesiones de vitíligo (Morrone, A., 1992) se ha puesto de manifiesto un incremento significativo en los niveles urinarios de ácido homovanílico y vanilmandélico, productos del metabolismo de las catecolaminas (dopamina, noradrenalina y adrenalina) en la fase activa inicial de la enfermedad o en los que la misma experimenta un aumento progresivo tanto del número como del tamaño de lesiones existentes anteriormente, así como en aquellos pacientes en los que durante un período de tiempo entre cuatro y ocho meses no presentaban una nueva lesión; esta alteraciones bioquímicas no se encontraron cuando las lesiones eran estables en períodos entre 1-5 años. Estos hallazgos han sugerido que en la patogenia del vitíligo estaría involucrado un aumento de la liberación de catecolaminas de los terminales de los nervios autónomos en el microambiente de los melanocitos de las áreas cutáneas afectadas. Algunos investigadores han sugerido, así mismo, que la liberación anormal de catecolaminas en dichos terminales autónomos puede jugar un papel a través de la sobreproducción de radicales libres en el microambiente de los melanocitos (Picardo, M., 1994).

Otros estudios han encontrado, en pacientes con esta enfermedad, niveles incrementados de noradrenalina en plasma. Así, en un estudio con 117 afectados (89 mujeres y 28 hombres) se encontró que la noradrenalina plasmática estaba aumentada en el 98% de los pacientes; en orina sólo el 31% presentó aumento de noradrenalina (Salzer BA., 1995). Estos datos sugieren un posible eslabón entre estrés, en efecto mediado por las catecolaminas, y la susceptibilidad genética en el inicio/progresión de este trastorno de la pigmentación.

También se ha puesto de manifiesto en pacientes con vitíligo una alteración de la secreción de β-endorfina y met-encefalina, habiéndose correlacionado niveles elevados en plasma de met-encefalina con el grado de agresividad de la enfermedad (Mozzanica, N., 1992). Recordemos que los opioides actúan como neuroinmoduladores y que su secreción aumenta durante los períodos de estrés.

Estudios recientes (Passi, S., 1998) han mostrado que en la epidermis de los pacientes con vitíligo activo existe una significativa disminución de antioxidantes enzimáticos y no enzimáticos como ubiquinol, vitamina E, glutatión reducido y actividad de la catalasa, con un marcado incremento de glutatión oxidado. Por otro lado la evaluación de los ácidos grasos poliinsaturados de fosfolípidos ha puesto de manifiesto una disminución de los mismos, sugerente de un proceso de lipoperoxidación. El desequilibrio del estado *redox* intracelular y una significativa reducción de antioxidantes enzimáticos y no enzimáticos en la piel de pacientes

con vitíligo activo representan una manifestación de estrés oxidativo anormal que lleva a la lesión de la célula epidérmica.

Finalmente, algunos casos de vitíligo se han relacionado con trastornos psicoafectivos.

Papadopoulos, L et al. (1998), en un estudio retrospectivo, analizaron el papel de los eventos estresantes en el inicio del vitíligo en adultos, encontrando que en el grupo de pacientes el número de eventos estresantes fue significativamente mayor que en el grupo de control, constituido por enfermos con afecciones cutáneas no asociadas al estrés, como la epidermólisis distrófica bullosa. Los autores sugieren que el estrés psicológico podría contribuir al inicio de la enfermedad. Sin embargo, Picardi, A et al. (2003) estudiaron 31 pacientes con vitíligo de inicio reciente o en fase de exacerbación y evaluaron los eventos estresantes ocurridos doce meses antes, determinados factores de personalidad y el apoyo social, mostrando que la vulnerabilidad al vitíligo dependía más de las características de incontrolabilidad del evento estresante que del evento estresante en sí mismo; además, factores como la alexitimia, un estilo de relación con los demás basado en la inseguridad y un soporte social inadecuado incrementaban la susceptibilidad a la enfermedad a través de las posibles deficiencias en la modulación de la emoción o de una deficiente habilidad en la estrategia de *coping*. La aplicación de técnicas psicológicas de terapia cognitivo-conductual ha proporcionado evidencias preliminares de una influencia positiva en el progreso de la enfermedad (Papadopoulos, L et al., 1999).

14. Verrugas

Son neoformaciones de carácter benigno producidas por el virus del papiloma humano (HPV), perteneciente al grupo Papovavirus. En este hay que distinguir dos grupos: los que infectan la piel normal y los que infectan las mucosas y la zona anogenital.

Los que afectan a la piel normal, a su vez, se dividen en:

- Productores de verrugas en la población normal, sin capacidad oncogénica. Se asocian a verrugas vulgares, plantares y planas.
- Productores de lesiones en pacientes con epidermodisplasia verruciforme (enfermedad hereditaria, transmisible con carácter autosómico recesivo) en que existe una respuesta anormal a los virus HPV, cursando con lesiones múltiples en zonas expuestas a la radiación solar, indistinguibles de las verrugas vulgares y planas pudiendo existir degeneración espinocelular).

La verruga es una afección muy frecuente que se transmite por contacto (directo o indirecto); una vez parasitada la célula por el virus se estimula la multiplicación celular. La susceptibilidad a padecer esta afección se relaciona con el estado inmunológico de la persona: aumenta de forma significativa en las personas con inmunodepresión. Recordemos que el principal mecanismo de defensa frente a los virus está constituido por la inmunidad celular y que en el estrés está comprometida, precisamente, dicha forma de inmunidad.

Pueden adoptar tres formas clínicas fundamentales:

- Verrugas vulgares y filiformes. Las primeras se localizan en dedos, dorso de manos y pies, codos y rodillas. Son pápulas redondeadas, hiperqueratósicas y de superficie papilomatosa, con un tamaño variable (hasta 10 mm); las filiformes se localizan en párpados, cuello y cuero cabelludo.
- Verrugas palmoplantares: se localizan en las zonas de apoyo de las plantas de los pies, originando molestias y dolor. Crecen hacia adentro y suelen tener una superficie callosa. Su agrupamiento en una zona determinada da lugar a las verrugas en mosaico.
- Verrugas planas: aparecen sobre todo en cara y dorso de las manos; son pápulas levemente prominentes y de color pardo.

15. Tumores cutáneos malignos

Se distinguen dos tipos generales de tumores cutáneos malignos: los tumores cutáneos no melanoma y el melanoma. El cáncer de la piel no melanoma es el tipo más común de cáncer de la piel. Se le llama "no melanoma" porque este grupo de tumores cancerosos comprende todos los tipos de cáncer de la piel, excepto uno: el melanoma maligno, que se origina a partir de los melanocitos.

Existen muchos tipos de cáncer de la piel no melanoma, pero hay dos que son los más comunes: el carcinoma de células basales o basocelular (80% de los casos) y el carcinoma de células escamosas o epidermoide (20% de los casos).

La incidencia de cáncer cutáneo está aumentando de forma significativa. Según estimaciones realizadas, cada año se producen en todo el mundo más de dos millones de casos de cáncer de piel no melanocítico y 200.000 melanomas malignos. En la actualidad el cáncer cutáneo no melanoma es el cáncer con mayor prevalencia en la raza blanca. Si esta tendencia continúa, un varón blanco tiene un riesgo del 33% de desarrollar un carcinoma basocelular y más de un 9% de desarrollar un carcinoma epidermoide.

El factor más importante en la génesis del cáncer cutáneo no melanoma es la radiación ultravioleta y la respuesta cutánea a esta radiación, determinada por el grado de pigmentación con el que se responde y que ha permitido distinguir diversos fototipos de piel que oscilan desde el fototipo I (individuos que siempre se queman tras la exposición solar y nunca pigmentan) hasta el fototipo VI (individuos que nunca se queman y siempre están pigmentados). Además de la radiación ultravioleta y su respuesta, existen otros factores en el desarrollo del cáncer cutáneo como son la radiación ionizante, infecciones víricas (papiloma-virus humano, verrugas periungueales,...), ciertos productos químicos (arsénico, hidrocarburos), determinadas genodermatosis, lesiones o inflamaciones graves o prolongadas de la piel (quemaduras, osteomielitis, hidradenitis supurativa, infección crónica, etc). Existen determinados síndromes predisponentes como son situaciones de inmunodepresión, el xeroderma pigmentoso y el síndrome del nevus basocelular.

La radiación solar que está involucrada en el desarrollo de tumores cutáneos está dentro del espectro de la radiación ultravioleta, con longitud de onda entre 200 nm y 400 nm, especialmente los UVB (entre 290 y 320). Solo una pequeña parte de esta UVB está presente en la superficie terrestre ya que se filtra casi en su totalidad por la capa de ozono presente en las porciones más altas de la atmósfera. Disminuciones en la concentración de la capa de ozono causan un aumento en la proporción de UVB en la atmósfera. La radiación UVA es 1600 veces menos carcinogénica, pero es mucho más abundante.

Las formas más frecuentes de cánceres cutáneos se relacionan con las dosis acumulativas totales de radiación ultravioleta, a diferencia del melanoma que se relaciona con dosis intermitentes intensas. Por ello el carcinoma basocelular y el epidermoide se observan con mayor frecuencia en las áreas expuestas como cara, espalda, manos y cuello de personas que están constantemente expuestas al sol (agricultores, pescadores, etc.) mientras que el melanoma se observa especialmente en áreas expuestas de forma intermitente.

La radiación UV que llega a la superficie terrestre actúa sobre el desarrollo de cáncer cutáneo a dos niveles:

1) En el DNA celular. La exposición solar prolongada produce daño en el DNA e interfiere con los mecanismos inmunológicos y moleculares reparadores, dando lugar a mutaciones transmisibles a células hijas tras las mitosis, especialmente cuando se alteran los mecanismos de apoptosis (muerte celular). Se induce así la aparición de lesiones precursoras de malignidad (queratosis actínicas, queilitis actínica) siendo las alteraciones en la reparación de las alteraciones genéticas las que dan lugar a un crecimiento no controlado y a la formación del tumor.

2) En el sistema inmunológico cutáneo. La radiación ultravioleta tiene marcados efectos en el sistema inmune, produciendo una situación de inmunotepresión relativa que evita el rechazo del tumor: la radiación ultravioleta solar reduce y altera la morfología y la función de las células de Langherans (células presentadoras de antígenos en la piel), afecta al sistema antigénico local; además, la radiación UV también facilita la producción de citocinas por parte de los queratinocitos. Estos fenómenos inhiben el desarrollo de linfocitos Th1 y facilitan el desarrollo de los linfocitos Th2, que se traduce por una supresión de la inmunidad celular.

Carcinoma basocelular

El carcinoma basocelular es la neoplasia cutánea maligna más frecuente. Anteriormente se le denominaba "epitelioma basocelular" debido a que el riesgo de metástasis – si existe – es extremadamente bajo; sin embargo, su capacidad de destrucción local especialmente en ciertas localizaciones como el surco nasogeniano o la región preauricular es alta. La exposición solar es un factor determinante y el daño solar se produce en edades tempranas, la exposición UV antes de los 20 años inicia la carcinogénesis que dará lugar al desarrollo del carcinoma 40-60 años más tarde. Los carcinomas basocelulares se originan a partir de las células basales interfoliculares y, a diferencia del carcinoma epidermoide, se originan sin existir lesión precursora previa. En los carcinomas basocelulares se han detectado mutaciones en dos genes, el p53 y el *PTCH*. Las mutaciones en el gen p53 están inducidas por la radiación ultravioleta y se observa en los basocelulares esporádicos. Las mutaciones en el PTCH se observan especialmente en los basocelulares asociados al síndrome del nevus basocelular y menos frecuentemente en el basocelular esporádico.

Carcinoma epidermoide o de células escamosas

Es la segunda forma más frecuente de cáncer cutáneo tras el carcinoma basocelular (BCC). Consiste en la proliferación maligna de los queratinocitos epidérmicos. La mortalidad del carcinoma escamoso es solo del 0,7% y está disminuyendo en la mayor parte de países; pero, debido a la frecuencia de cáncer cutáneo, no puede menospreciarse su importancia en la mortalidad por cáncer. Dentro de los factores de riesgo, destaca el fototipo de piel, siendo mayor en los fototipos I y II que se queman con facilidad. Otros factores de riesgo incluyen la edad (es más frecuente alrededor de los 60-65 años), la exposición a UVB, la radiodermitis, la ingesta de arsénico, la infección por papilomavirus, la inmunosupresión y la existencia de procesos dermatológicos como úlceras crónicas.

Estrés y cáncer cutáneo no melanoma

Diversos estudios han demostrado que el estrés crónico o la radiación UV suprimen la inmunidad de forma independiente y, teniendo en cuenta el aumento de prevalencia del cáncer cutáneo, es importante conocer si el estrés crónico y la radiación UV pueden actuar de forma conjunta para aumentar la susceptibilidad a la enfermedad y qué mecanismo está implicado en esa relación.

Un estudio reciente de Saul, AN et al. (2005) analiza los efectos del estrés crónico en la susceptibilidad al cáncer cutáneo inducido por radiación UV. Los autores utilizaron ratones sin pelo (cepa SKH1) que son susceptibles a tumores inducidos por radiaciones UV. Dieciséis ratones fueron expuestos a radiación UV tres veces por semana durante diez semanas. La mitad de este grupo fue sometido a una situación de refrenamiento durante 4-6 semanas (estrés crónico). En los ratones estresados los tumores se formaron con mayor rapidez que en los ratones expuestos únicamente a la radiación UV, observándose además una supresión de la función de las células T y de citocinas tipo 1 que refuerzan la función inmune. Es decir, el estrés crónico aumenta la susceptibilidad al carcinoma de células escamosas inducido por radiación UV en este modelo animal suprimiendo las citocinas tipo 1 y las células T protectoras e incrementando el número de células T reguladoras/supresoras.

Melanoma

Como se sabe, los melanomas son neoformaciones malignas originadas en los melanocitos que se localizan mayoritariamente en la piel si bien mucosas, globo ocular y, más excepcionalmente, aparato digestivo y nervioso pueden ser otras localizaciones.

Algunos autores sugieren que los sucesos estresantes mayores de la vida pueden tener un impacto en la presentación clínica del melanoma. Havlik, RJ et al. (1992) estudiaron el impacto de los sucesos mayores de la vida en la presentación clínica del melanoma mediante un análisis retrospectivo caso-control. En 56 pacientes de melanoma y en comparación con 56 pacientes de un Servicio de Cirugía General, encontraron una incidencia significativamente más alta de diversos factores psicosociales como divorcio o separación matrimonial y quiebra económica o desempleo, en los cinco años previos a la presentación de la enfermedad. También había una mayor incidencia de otros factores como la muerte de un cónyuge o de un miembro familiar cercano, si bien la diferencia no era estadísticamente significativa. Globalmente considerados los pacientes de melanoma, veintiséis del total (46%) presentaron una situación crítica en los cinco años previos a la presentación clínica.

Otros autores (Gibertini M et al., 1992) que estudiaron una muestra de 75 paciente de melanoma, también consignaron que más del 50% de los sujetos de la muestra había experimentado un suceso estresante mayor por lo menos en los últimos cinco años, si bien no se encontró relación entre sucesos estresantes y el estadio de la enfermedad, el índice de Clark (basado en los niveles anatómicos de invasión del melanoma) y el índice de Breslow (basado en el grosor en milímetros de la lesión).

Sabemos que uno de los factores de riesgo de desarrollar melanomas es la inmunodeficiencia. También sabemos que un sistema inmune indemne es eficaz para controlar la proliferación y diseminación de la enfermedad. Si el estrés puede ejercer alguna influencia sobre el melanoma sería a través de los efectos del mismo sobre el sistema inmune. No obstante, hay que tener en cuenta que el melanoma es a veces difícil de localizar y de diagnosticar, por lo que en la práctica, poder relacionar sucesos estresantes y desencadenamiento del melanoma presenta muchas dificultades. En cualquier caso remitimos al capítulo 27 donde se trata más detalladamente la posible relación cáncer-estrés.

Como se ha expuesto con anterioridad tanto el CRH como los péptidos de POMC se expresan en la piel. Por otra parte, Slominski, A et al. (1999) han sugerido que MSH y ACTH pueden facilitar el desarrollo del carcinoma basocelular. Sato, H et al. (2002) que previamente habían demostrado que las células del melanoma avanzado expresan altas cantidades de POMC y que correlacionan con la progresión del tumor, ponen en evidencia la existencia de un eje CRH-POMC en el melanoma. Sin embargo, no está claro el papel exacto de las hormonas relacionadas con dicho eje. Kin, MH et al. (2006) muestran, mediante estudios inmunohistoquímicos, que el melanoma maligno, el carcinoma de células escamosas y el carcinoma basocelular presentan una fuerte inmunorreactividad para CRH y que, asimismo, expresan ACTH y α-MSH, con predominio de ACTH en todos los casos. Los autores concluyen que un aumento de hormonas relacionadas con el eje CRH-POMC está relacionado con los tumores malignos cutáneos y resaltan la importancia de este eje en la tendencia a los tumores malignos de la piel.

16. Enfermedades autoinmunes: esclerodermia sistémica (ES) y pénfigo

A. Esclerodermia

El término "esclerodermia" engloba un grupo de enfermedades en el que la esclerosis dérmica constituye el signo prominente. La esclerodermia puede clasificarse en esclerodermia localizada o morfea, en la que únicamente existe afección cutánea, y esclerodermia sistémica progresiva, en la que además de

lesiones cutáneas existe afectación sistémica. En relación con el estrés, únicamente nos ocuparemos de la forma sistémica (ES).

La ES es una enfermedad multisistémica que se caracteriza por alteraciones vasculares y del tejido conjuntivo asociadas a la presencia de autoanticuerpos, que afecta de forma predominante al sexo femenino de edades comprendidas entre los 20 años y los 60 años. Su etiología es desconocida y desde el punto de vista patogénico parecen intervenir diversos factores: a) alteraciones vasculares; b) infiltrado inflamatorio; c) incremento del colágeno tisular; d) factores inmunológicos; y e) factores genéticos.

La implicación de factores genéticos deriva de la elevada incidencia de anticuerpos antinucleares en familiares de primer grado y de la mayor incidencia de ES en individuos HLA-DR3 y 5. Infiltrados de células inflamatorias, principalmente linfocitos T CD4+ y macrófagos, se han puesto de manifiesto en la biopsia de las lesiones; dichas células interaccionan con la célula endotelial mediante moléculas de adhesión (ICAM-1, VCAM) y selectinas (E y P) presentes en las lesiones. El aumento de colágeno tisular, resultante de la síntesis incrementada por parte de los fibroblastos junto a una actividad normal de la colagenasa, es el responsable de la fibrosis característica de esta enfermedad. En relación con los factores inmunológicos, parecen jugar un papel relevante en la patogenia de la enfermedad. Se sabe que los pacientes con ES presentan una alteración de la inmunidad celular y que la mayoría de los pacientes (95%) presenta autoanticuerpos, en especial, antinucleares (30% de los pacientes), antitopoisomerasa (20%-3% de los casos de ES difusa con afectación pulmonar) y anticentrómero (70% de los casos).

Respecto a las alteraciones vasculares, la lesión de la célula endotelial en las pequeñas arterias y en los capilares se considera el evento primario en la patogénesis de la enfermedad. Factores plasmáticos, citotoxicidad mediada por células, cambios oxidativos y anticuerpos antiendoteliales han sido implicados como desencadenantes de la lesión endotelial. Un hallazgo significativo ha sido la existencia de un elevado número de receptores de la endotelina en las lesiones de ES, lo que sugiere que la endotelina puede ser un factor involucrado en la patogenia de las lesiones vasculares. La endotelina TE-1 se libera principalmente en la zona endotelial dañada induciendo una potente vasoconstricción. Kadono, T et al. (1995) encuentran en un grupo de pacientes con ES un aumento de ET-1 y de la proporción trombomodulina/creatinina respecto de controles normales con una correlación entre ambos marcadores. En pacientes con enfermedad de Raynaud, los niveles de ET-1 no mostraron un incremento significativo, lo que sugiere que los niveles plasmáticos elevados de ET-1 y trombomodulina pueden ser indicativos del daño microvascular en la ES.

Uno de los síntomas vasculares típicos de la ES, que puede preceder durante años a las manifestaciones sintomáticas propias de la enfermedad, es el fenómeno de Raynaud que se desencadena por la exposición a temperaturas bajas o tras un estrés emocional. Danese, C et al. (1997), que aplicaron un estresor de frío a un grupo de pacientes con ES, ponen de manifiesto, respecto de un grupo control, un incremento significativo de la ET-1 plasmática. El aumento de ET-1 fue paralelo al empeoramiento del cuadro vascular, valorado por capilaroscopia (el mejor método no invasivo para el estudio de las alteraciones microvasculares en la esclerodermia). Pruebas de estrés mental aplicadas a pacientes con lesiones isquémicas tempranas de las extremidades debidas a ES también pueden inducir niveles elevados de ET-1 (Fontana, F et al., 2005).

En definitiva, el estrés tanto físico (frío) como psicológico puede contribuir al daño vascular de la ES en efecto mediado por la ET-1.

B. Pénfigo

Es una enfermedad ampollosa grave, de carácter autoinmune, que evoluciona por brotes y que afecta a personas de mediana edad pero sin que predomine en uno u otro sexo. Su etiología es desconocida, pero se sabe que el antígeno de la enfermedad se encuentra en los desmosomas. Los anticuerpos son de tipo IgG 1 en la fase activa de la enfermedad y de tipo IgG 4 en la fase de remisión. Una vez depositados éstos, la célula epidérmica responde generando una enzima, la serinproteasa, que actúa como activador del plasminógeno. La disolución de la sustancia intercelular origina la pérdida de adherencia de los desmosomas, los tonofilamentos se retraen sobre el núcleo, la célula adopta una forma redondeada y se produce la acantólisis (pérdida de cohesión entre las células epidérmicas o los queratinocitos de los anejos, con formación de una vesícula o ampolla intraepidérmica). Se distinguen las siguientes formas: el pénfigo vulgar (PV) y el pénfigo foliáceo (PF), y una variante de curso más crónico para cada una de ellas, el pénfigo vegetante y el pénfigo eritematoso, respectivamente.

Muchas personas afectadas de pénfigo informan de una relación directa entre el estrés y el aumento de actividad de la enfermedad. Sin embargo, esta relación no está claramente establecida. Cremniter, D et al. (1998) llevaron a cabo un estudio con 13 pacientes (nueve hombres y cuatro mujeres), dos con PF y el resto con PV. Los pacientes fueron evaluados por un psiquiatra y un psicólogo con vistas a determinar: 1) el impacto psicoafectivo de los acontecimientos estresantes de la vida, ocurridos el año anterior al diagnóstico de la enfermedad, mediante el cuestionario de Amiel; 2) la existencia de trastornos de la personalidad; y 3) la existencia de síntomas de ansiedad o depresión. Los resultados obtenidos fueron los siguientes: doce de los 13 pacientes

habían experimentado un acontecimiento estresante el año anterior al inicio del pénfigo. En cinco casos los acontecimientos implicaron violencia intrusiva y en otros cinco de los doce el acontecimiento fue traumático. Once sujetos mostraron un trastorno de la personalidad, de carácter severo en siete casos. Los autores reconocen la importante limitación que supone la ausencia de un grupo de control, pero consideran que la relación entre el inicio de la enfermedad y un acontecimiento estresante reciente y/o la existencia de un trastorno de la personalidad es algo más que pura coincidencia. Srebrnik, A & Brenner, S (2001) no encontraron una relación entre el estrés y el desencadenamiento o exacerbación del PV en un grupo de pacientes hospitalizados, atribuyendo el fracaso al pequeño tamaño de la muestra objeto de estudio, o al método empleado (encuesta de Amiel) que consideran pudiera no ser una herramienta de investigación adecuada para evaluar a los pacientes con afecciones dermatológicas. Golberg, I et al. (2004) publican el caso de una paciente de 56 años afectada de pénfigo exacerbado por rifampicina y estrés emocional. La paciente, de raza judía, presentaba una historia de tuberculosis contraída en Polonia durante el holocausto, y seguía un tratamiento alternante con rifampicina. Durante la guerra del Golfo, y un mes después de haber terminado un ciclo terapéutico, fue ingresada por erupciones mucosas orales y cutáneas ampliamente distribuidas por tronco y miembros inferiores, siendo diagnosticada de PV. No tenía antecedentes familiares de la enfermedad. Tratada con esteroides, sufrió una recaída de la tuberculosis pulmonar que precisó la práctica de una lobectomía para controlar una importante hemoptisis; ello permitió prescindir de la rifampicina y, con ello, desaparecieron las exacerbaciones del PV inducidas por la medicación. Sin embargo, la paciente informó de exacerbaciones posteriores durante los períodos de estrés emocional. En conclusión, apenas existen estudios que evalúen la relación entre el estrés emocional y el pénfigo, si bien el hecho de que se trate de una enfermedad autoinmune deja abierta la posibilidad de esta asociación, como sucede con otras enfermedades autoinmunes.

17. Otras afecciones dérmicas

A. Pustulosis palmoplantar (PPP)

La PPP es una enfermedad propia de adultos y de presentación rara en niños, que se inicia generalmente en la quinta o sexta década de la vida. En la mayoría de las series publicadas ha sido más preponderante en el sexo femenino. La enfermedad se presenta como una o más placas bien definidas en las manos (la eminencia tenar es el sitio más común), en los pies, el empeine y el borde lateral o medial del pie. Las lesiones digitales no son comunes. Es común una simetría marcada de las lesiones en las manos y los pies, pero a veces una lesión solitaria persiste durante

semanas antes de que las otras aparezcan. Las áreas afectadas tienen un aspecto rojizo y a menudo, descamación. Dentro de estas placas se encuentran presentes numerosas pústulas, usualmente de 2-5 mm de diámetro. Las pústulas frescas son amarillas, las más viejas, amarillo-café o café oscuro. Normalmente se observan pústulas en todos los estadios de evolución. El prurito es variable y a menudo los pacientes se quejan de molestias similares a las de una quemadura.

La relación de la PPP con la psoriasis vulgar es controvertida. A veces la presencia de psoriasis típica en cualquier parte del cuerpo, una fuerte historia familiar o personal de psoriasis, o el desarrollo "a posteriori" de psoriasis vulgar, establece la relación. Sin embargo, una PPP típica a menudo ocurre en ausencia de dicha evidencia. Esto y la ausencia de una asociación de HLA característico de psoriasis sugieren que alguna forma de PPP puede representar una entidad distinta y separada. Los hallazgos de una carencia de asociación de PPP con HLA B-13 y B-17 refuerzan el punto de vista de que la PPP es genéticamente distinta de la psoriasis vulgar. La PPP generalmente comienza sin relación con ningún factor desencadenante. Los focos sépticos han sido implicados, pero su remoción puede no curar la erupción.

Se ha encontrado una incidencia significativa de hipertiroidismo e hipotiroidismo en asociación con PPP. Hay una gran tendencia a desarrollar diabetes. Por otra parte, forma parte del síndrome SAPHO (sinovitis, acné, pustulosis, hiperostosis y osteítis). El curso generalmente es prolongado. A menudo pueden ocurrir remisiones espontáneas pero es temporal y una diseminación lenta de la extensión puede ser refractaria al tratamiento. Algunos autores consideran que la nicotina puede ser un factor patogénico de la enfermedad.

Los pacientes con PPP frecuentemente informan de que el estrés exacerba la enfermedad. Sáez-Rodríguez, M et al. (2002) evaluaron a 21 pacientes con PPP mediante una entrevista psicológica y dos pruebas: Cuestionario de Personalidad de Eysenk's para adultos y el Inventario de Situaciones y Respuestas de Ansiedad (ISRA), poniendo de manifiesto que la ansiedad entre moderada y severa era mayor en los pacientes con PPP respecto de los controles normales, sugiriendo que el estrés puede estar relacionado con la exacerbación de la enfermedad.

Hagforsen, E et al. (2000) han encontrado en las lesiones cutáneas de pacientes con PPP un mayor número de células cebadas en la papila dérmica, así como un mayor número de contactos entre los mastocitos y las fibras nerviosas inmunorreactivas a SP y CGRP respecto de controles normales. Este hallazgo junto a la inmunorreactividad tipo SP hallada en los neutrófilos de la zona lesionada sugieren que la inflamación en la PPP puede estar mediada por un mecanismo neurogénico.

B. Enfermedad de Behçet

Se trata de una enfermedad multisistémica que se caracteriza por episodios recurrentes de úlceras orales y genitales, uveítis y lesiones mucocutáneas. Otros sistemas corporales pueden resultar afectados, como las articulaciones, los vasos sanguíneos, el SNC o el tracto digestivo. En la piel, además de las aftas bucogenitales pueden verse lesiones de eritema nodoso, vasculitis pustulosa y vasculitis leucocitoclástica, entre otras. Desde el punto de vista histológico la lesión subyacente es una vasculitis que afecta predominantemente a las vénulas. Su causa no es conocida, si bien se han barajado tres hipótesis: autoinmunidad, predisposición genética e infección.

Respecto a su posible relación con el estrés, un estudio de Karlidag, R et al. (2003) con 34 pacientes muestra una relación entre la recurrencia de la enfermedad y factores de estrés: en el 79,4% de los casos parece que los acontecimientos estresantes de la vida tuvieron una implicación importante en la recaída de la enfermedad.

II. Manifestaciones funcionales

Diversos síntomas sensoriales cutáneos, como sensación de hormigueo o de ardor, punzadas, dolor, sensibilidad anormal al tacto o a la presión, adormecimiento, severo o moderado picor, entre otros, pueden estar relacionados con eventos estresantes de la vida, según se desprende de un estudio llevado a cabo por Gupta, MA & Gupta, AK (2004). Los autores evaluaron en 316 sujetos de ambos sexos (73 hombres y 243 mujeres) la existencia de eventos estresantes según la escala de Reajuste Social de Holmes y Rahe durante los seis meses previos a la presentación de las manifestaciones sintomáticas cutáneas. La región del cuerpo más frecuentemente afectada fue el cuero cabelludo (59,5%) y el síntoma referido con mayor frecuencia fue la sensación de picor (69,3%). Los autores observaron una correlación directa entre el número de eventos estresantes mayores experimentados en los seis meses previos y los síntomas cutáneos, manteniéndose la relación aun cuando los sujetos no reconocieran haber presentado tensión psicológica como reacción a los eventos estresantes.

Dentro de las manifestaciones sintomáticas en respuesta al estrés haremos especial referencia al prurito psicógeno, a la hiperhidrosis, a la piloerección y al rubor o la palidez.

1. Prurito psicógeno

Se define el prurito como una sensación cutánea desagradable que conduce al deseo de rascarse. Sirve como mecanismo de autoprotección fisiológico al igual que otras sensaciones cutáneas como el dolor, el tacto, la vibración, el frío y el calor que ayudan a defender la piel contra agentes externos dañinos.

El prurito, ya sea de carácter localizado o generalizado, se puede presentar en múltiples enfermedades, por lo que es preciso llevar a cabo el correspondiente diagnóstico diferencial antes de poder establecer el origen psicógeno del mismo. De cualquier forma, a menudo los factores orgánicos y psíquicos están imbricados. Actualmente se piensa que en el prurito generalizado se encuentran incriminadas las endorfinas y encefalinas (la morfina libera histamina).

La sensación pruriginosa se origina en las terminaciones libres amielínicas, localizadas en la epidermis y en la unión dermo-epidérmica (los receptores del prurito probablemente sean los mismos que perciben el dolor cutáneo superficial). El prurito difuso se propaga a través de fibras C sensoriales periféricas no mielinizadas polimodales a los ganglios raquídeos posteriores y a la médula espinal que, por medio del fascículo espinotalámico contralateral, llega al tálamo de donde se proyecta a la corteza somatosensorial. El prurito localizado involucra fibras A-δ. Estos nociceptores polimodales (que responden a estímulos mecánicos, térmicos y químicos) se encuentran sólo en la piel, membranas mucosas y en la córnea, no experimentando prurito otros tejidos. Aunque no se entienden del todo los mecanismos periféricos y centrales del prurito, se considera que una alteración de la excitación periférica y una desinhibición central están involucradas.

Se cree que el prurito paroxístico tiene un origen central. La inhibición central puede ser restaurada parcialmente por el rascado. Este fenómeno se basa en la teoría de la "puerta de control" que sugiere que el rascado y la vibración originan impulsos nerviosos que son transmitidos por fibras A que inhiben las señales de prurito de las fibras C, de conducción más lenta. El *input* de fibras A "cierra la puerta" al *outpout* de las fibras C. Las encefalinas endógenas actúan en la médula espinal para modular la percepción del picor. La acción de rascado puede abolir el prurito por inhibición central en lugar de originar la fatiga de los receptores sensoriales periféricos. (*Teoría de la "puerta de control": En 1965, Melzack y Wall publicaron su Gate Control Theory. Esta teoría, que posteriormente ha sido controvertida, al menos en los términos en que fue formulada, indica que existiría un mecanismo de control desde los centros superiores que podría modular la transmisión de la sensación dolorosa exagerándola, o por el contrario, minimizándola. La teoría, basada fundamentalmente en trabajos neurofisiológicos llevados a cabo en ratas descerebradas, sugería que las pequeñas neuronas intercalares de la llamada*

"substancia gelatinosa de Rolando" de las astas posteriores de la médula, desempeñarían un papel decisivo en la transmisión del estímulo. Estas neuronas tienen múltiples conexiones axonales, tanto con las fibras gruesas, mielinizadas, como con las fibras finas amielínicas que llegan al asta posterior de la médula espinal. Las fibras finas son las que habitualmente transportan las sensaciones nociceptivas. La estimulación de las fibras gruesas crearía un potencial negativo en las neuronas de la substancia gelatinosa y una inhibición de la transmisión sináptica de las neuronas eferentes hacia los centros superiores. Por el contrario, la estimulación de las fibras nerviosas nociceptivas de pequeño calibre crearía una estimulación de las células intercalares y un efecto facilitador de la transmisión de la sensación dolorosa a las neuronas ascendentes hacia escalones superiores).

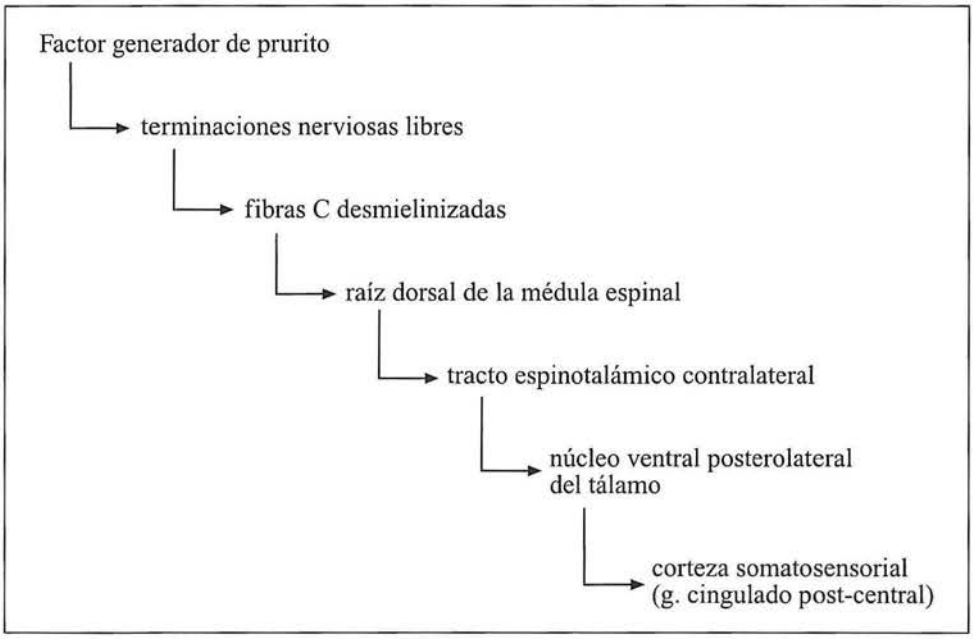


FIGURA 18.11. Esquema de la neuroanatomía del prurito de origen cutáneo

El prurito puede ser evocado directamente en la piel por los estímulos mecánicos y térmicos o indirectamente a través de mediadores químicos y puede ser generado en el sistema nervioso central independientemente de la estimulación periférica. Actualmente se acepta que las sensaciones de dolor y de picor son transmitidas por fibras C distintas. No obstante, existen interacciones complejas entre el dolor y el prurito ya que es bien conocida la inhibición del picor por el dolor, que explicaría el efecto antipruriginoso del rascado.

Mediadores químicos del prurito

Diversas sustancias han sido implicadas como causantes del prurito, si bien sólo existe evidencia directa para el papel causal de la histamina en el prurito experimentado por los pacientes con urticaria o mastocitosis. No obstante, existen otros mediadores químicos, entre los que destacan: 1. Aminas: histamina y serotonina. 2. Proteasas y cininas: tripsina, quimasa, kalicreína, bradicinina y papaína. 3. Eicosanoides: prostaglandinas y leucotrienos. 4. Neuropéptidos: SP, sustancia K, endotelina, VIP, NT, CGRP. 5. Opioides: met-encefalina, leuencefalina, morfina.

Estos mediadores químicos originan prurito por diferente mecanismo de acción: unos actúan estimulando directamente las fibras C específicas del prurito (histamina, papaína, kalicreína, IL-2 y la acetilcolina; otros inducen la liberación de histamina (quimasa, tripsina, VIP, SP, serotonina y bradicinina) y, finalmente, las prostaglandinas potencian el efecto de la histamina.

La histamina origina los síntomas clásicos de urticaria aguda. El picor que produce es mediado por receptores H_1 pero no por receptores H_2. La serotonina que tiene un efecto débil, cuando se inyecta intradérmicamente produce un picor doloroso. Las prostaglandinas (PGE_1, PGE_2) también tienen un débil efecto pruriginoso pero se incrementa notablemente con la serotonina y la histamina. Los leucotrienos también han sido relacionados con la patogénesis del prurito y con los picores nocturnos de los pacientes con dermatitis atópica. Las proteinasas son mediadores del prurito en la piel humana en efecto mediado por activación de receptores específicos de proteinasa activada (PAR-2) (Steinhoff, M et al. 2003). De las citocinas, únicamente la IL-2 es la que origina prurito por un mecanismo histamina-independiente. La SP, el VIP y la NTA que son muy abundantes en la piel son los agentes liberadores de histamina más potentes en humanos, pero ninguno de ellos produce prurito directamente. Los opioides pueden estimular receptores κ y δ en el SNC e inducir la liberación de histamina y de otros mediadores preformados de las células cebadas; diversas evidencias sugieren que las endorfinas pueden estar involucradas en la transmisión del prurito.

El prurito induce al rascado, el cual irrita la piel, lo que incrementa la sensación de prurito. Los trastornos emocionales hacen que disminuya el umbral de prurito, desencadenando la respuesta de rascado. Suele ser manifestación de ansiedad más que de agresividad. Cuando es secundario al estrés suele ser generalizado o de localización variable, en puntos muy determinados como la zona anal o genital. El prurito psicógeno no altera el sueño salvo que se presente en las dos localizaciones regionales citadas anteriormente. En ocasiones el prurito psicógeno asocia amargor de boca o sensación de ardor lingual.

2. Hiperhidrosis

Producción excesiva de sudor de localización en palma de manos y planta de los pies, axilas y cara, que suponen con frecuencia un elemento de distorsión de la vida social y laboral de la persona. Aunque tenga carácter idiopático, a menudo se ve incrementada por situaciones de tensión emocional.

3. Rubor o palidez

El rubor es más evidenciable, lógicamente, en mejillas aunque existen pieles que constitucionalmente y con carácter generalmente hereditario son más reactivas a los fenómenos vasomotores. Se denomina "eritema pudoris vasorreactivo" ya que se suele asociar a otras manifestaciones cardiovasculares como taquicardia y/o palpitaciones.

4. Piloerección

Se trata en definitiva de un mecanismo fisiológico de defensa que protege al hombre y los animales del frío, al crear una capa aislante y, en los últimos, aumenta su volumen corporal de forma aparente dando la sensación de mayor tamaño (hecho especialmente evidente en algunos animales, como los gorilas).

5. Otras alteraciones

Finalmente otras manifestaciones cutáneas pueden consistir en pequeñas lesiones como "espinillas" o zonas de eritema cutáneo o sensación de quemadura en la punta y bordes de la lengua (glosodinia), o dolor bucal intenso con total ausencia de signos dermatológicos.

ET086
8 474257 239001

MINISTERIO
DE TRABAJO
Y ASUNTOS SOCIALES

INSTITUTO NACIONAL
DE SEGURIDAD E HIGIENE
EN EL TRABAJO